 Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ

ДП Інститут екогігієни і токсикології ім. Л.І. Медведя

**Чемерис Мар’яна Мирославівна**

УДК 615.9:615.099

**ОСОБЛИВОСТІ ФОРМУВАННЯ ТОКСИКОЗУ ТА Обґрунтування МЕТОДУ ДЕТОКСИКАЦІЙНОЇ ТА ОРГАНОПРОТЕКТОРНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ТОКСИКОДЕРМІЇ**

14.03.06-токсикологія

**Автореферат**

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Київ-2009

**Дисертацією є рукопис.**

Робота виконана в ДП Інститут екогігієни і токсикології ім. Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров’я України.

**Науковий керівник** доктор медичних наук **Шейман Борис Семенович**, Національна дитяча спеціалізована клінічна лікарня „Охматдит” Міністерства охорони здоров’я України, завідувач відділення токсикології та екстракорпо-ральних методів детоксикації.

**Офіційні опоненти:** доктор медичних наук, професор **Овсяннікова Людмила Михайлівна**, Науковий Центр радіаційної медицини АМН України, провідний науковий співробітник лабораторії молекулярної біології, заступник начальника науково-координаційного управління Президії АМН України;

доктор медичних наук, професор, заслужений діяч науки і техніки України **Лук’янчук Віктор Дмитрович**, Луганський державний медичний університет, завідувач кафедри фармакології.

Захист відбудеться «\_\_\_» \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_2009 р. о \_\_\_\_\_ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.630.01. в ДП Інститут екогігієни і токсикології ім. Л.І. Медведя за адресою: 03680, м. Київ-127, вул. Героїв Оборони, 6.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці ДП Інститут екогігієни і токсикології ім. Л.І. Медведя (03680, м. Київ-127, вул. Героїв Оборони, 6).

Автореферат розісланий «\_\_\_» \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_2009 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради

к.мед.н. Петрашенко Г.І.

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** Бурхливий розвиток хімічної галузі народного господарства, стрімке зростання хімізації харчової та промислової індустрії зумовили прогресуюче надходження нових хімічних речовин до організму людини. Поряд з цим, зростаюче токсичне навантаження на суспільство, особливо в урбанізованих містах, вимушена постійна асоціація людини з хімічними речовинами викликала різноманітні форми токсичного ураження населення та негативно віддзеркалилися на статистичних показниках здоров’я в усіх країнах загалом, та в Україні зокрема (И.И.Мавров, 2005).

Серед негативних проявів впливу хімічних речовин на людину одне з провідних місць займають токсичні ураження шкіри – токсикодермії (И.И.Мавров, 2005). Перебіг токсичних уражень шкіри у багатьох випадках супроводжується зниженням працездатності, соціальною дезадаптацією; понад 10% таких хворих повністю втрачають працездатність, що значною мірою впливає на якість життя в цілому (В.Н.Волкославская,1996, Т.Фицпатрик та ін., 1999, Е.М.Лезвинская и др., 2005).

Провідну роль у розвитку різних нозологічних форм токсикодермій відіграє рівень ендогенного токсикозу, який значною мірою залежить від функціонального стану систем гомеостазу (О.І.Денисенко, 2004, Р.И.Новикова и др., 2000, В.А.Кусов и др., 2006).

Відомо, що формування та реалізація проявів токсикозу відбувається у такій послідовності: проникнення до організму етіологічного чинника, реакція на нього власного геному хазяїна, синтез біологічно активних речовин та їх накопичення в неадекватно високих концентраціях, прорив біологічних захисних бар’єрів з проникненням біологічно активних речовин у міжклітинний простір, пошкодження біологічних мішеней організму (Ю.К.Скрипкин и др., 1993, В.Е.Марусанов и др., 1995, Б.С.Шейман и др., 1999, 2000, S.T.O.Sul Livan et al., 1995). Клінічні прояви токсикозу залежать від дози (концентрації) токсину, який потрапив до організму ззовні або був синтезований ендогенно. При накопиченні у кров’яному руслі токсичних речовин екзо- та/або ендогенного походження, концентрація яких в організмі перевищує детоксикаційні можливості фізіологічних систем знешкодження, виникають умови для генералізації токсикозу, що супроводжується різною клінічною та лабораторною маніфестацією. Пошкодження органів та систем токсинами з подальшим порушенням метаболізму віддзеркалюється клініко-лабораторними проявами у пацієнтів (Б.С.Шейман, 2002).

Проте особливості формування токсикозу, характеристики токсинів та їх специфічні властивості, що визначають важкість перебігу токсикозу не вивчено, що є актуальною темою наукових досліджень у галузі медицини в цілому та при розвитку токсичних уражень шкіри, зокрема. Наявність нозологічних форм токсикодермій контактного та системного походження, велика кількість спостережень, що вказують на недостатню ефективність лікування, зумовлює доцільність вивчення процесів формування та розвитку токсикозу з подальшою розробкою підходів до диференційованого призначення детоксикаційної та органопротекторної терапії.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконувалась у рамках планової науково-дослідної роботи ДП Інститут екогігієни і токсикології ім. Л.І. Медведя МОЗ України “Вивчення впливу різних методів лікування ендотоксикозу на розвиток системної запальної відповіді та поліорганної недостатності ”, державний реєстраційний №0106U002968, “Токсикологічна, гігієнічна, та екологічна оцінка пріоритетних антропогенних забруднювачів навколишнього природного середовища України, обґрунтування, визначення ризику захворювань хімічної етіології”, державний реєстраційний №0106U001232.

**Мета дослідження:** встановити особливості розвитку і формування ендотоксикозу, що дозволить підвищити ефективність лікування хворих на токсикодермії шляхом диференційованого призначення та вибору методів детоксикаційної та органопротекторної терапії.

**Задачі дослідження:**

1. Вивчити розповсюдженість різних клінічних форм токсикодермій серед населення за останні 9 років.
2. Вивчити функціональний стан систем гомеостазу у хворих на токсикодермії та основні фактори, що на нього впливають.
3. Дослідити системно-органні порушення та причини їх виникнення і розвитку у хворих на токсикодермії.
4. Визначити роль ендотоксикозу у розвитку різних клінічних форм токсикодермій за допомогою методики комплексної токсикометрії.
5. Дослідити взаємозв’язок показників комплексної токсикометрії з системно-органними порушеннями при різних клінічних формах токсикодермій і стадіях їх перебігу.
6. На підставі отриманих даних та співвідношення параметрів токсемії обґрунтувати схеми диференційованої детоксикаційної терапії хворих на токсикодермії.
7. Оцінити ефективність диференційованого підходу у призначенні та виборі методу детоксикаційної та органопротекторної терапії у хворих на токсикодермії.

*Об’єкт дослідження:*токсикодермії, ендотоксемії.

*Предмет дослідження:*порушення гомеостатичних функцій, функціонального стану природних систем знешкодження, прояви токсичного ураження шкіри, динаміка комплексної токсикометрії плазми крові, токсиннесучих фракцій та токсинів.

*Методи дослідження:*токсикологічні, біохімічні, цитоморфологічні, мембрано-фільтраційні, клініко-лабораторні та методи математичної статистики із застосуванням програми “Statistica-6” (StatSoft, USA).

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше встановлено закономірності розвитку ендотоксемії у хворих на токсикодермії. Досліджено, що у пацієнтів на токсикодермії, провідна роль у розвитку ендотоксикозу належить ендотоксинам з розмірами часток 10-200 нм та більше 200 нм, які переважно накопичуються на глобуліновій, альбуміновій та вільноциркулюючій токсиннесучих фракціях.

Виявлено особливості проявів ендотоксикозу у хворих з токсичними ураженнями шкіри. Показано, що у пацієнтів з токсикодерміями спостерігається різна патогенетична значимість ендотоксинів з розмірами часток 10-200 нм та більше 200 нм у розвитку ендотоксикозу.

Доведено наявність достовірної кореляційної залежності між параметрами ендотоксикозу та етіологічними чинниками токсичного ураження шкіри, проявами, стадіями перебігу захворювання і системно-органними порушеннями у пацієнтів; між системно-органними порушеннями, що спостерігаються у хворих, та специфічними властивостями етіологічного чинника, який зумовив виникнення токсикодермії.

На підставі отриманих даних токсикометричних досліджень вперше обґрунтовано доцільність використання диференційованого підходу до детоксикаційної терапії; високу клінічну ефективність застосування плазмаферезу у комплексному лікуванні пацієнтів з важким перебігом токсичних уражень шкіри.

**Практична значимість отриманих результатів.** Науково обґрунтовано доцільність проведення комплексних токсикометричних досліджень у хворих з токсичними ураженнями шкіри для диференційованого підходу до детоксикаційної та органопротекторної терапії.

Визначено основні покази щодо раціонального вибору та застосування детоксикаційної та органопротекторної терапії у хворих на токсикодермії.

Основні наукові положення та практичні рекомендації впроваджено у лікувальну практику Львівського обласного комунального шкірно-венерологічного диспансеру, відділення токсикології та екстракорпоральних методів детоксикації НДСЛ “Охматдит” м. Києва, відділення інтенсивної терапії та діалізу Дрогобицької міської лікарні № 1, відділення інтенсивної терапії ОКЛ м. Донецька, Українського науково-практичного центру екстренної медицини та медицини катастроф м. Києва, відділення інтенсивної терапії та діалізу ОДКЛ м. Івано-Франківська, відділення інтенсивної терапії та діалізу МДКЛ м. Івано-Франківська, у навчальний процес кафедри фармакології Луганського державного медичного університету.

Впровадження у практику ефективної, безпечної та відносно мало затратної методики плазмаферезу дозволяє зменшити частоту рецидивів перебігу захворювання, скоротити терміни лікування пацієнтів з важким перебігом токсикодермій.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертантом самостійно проведено патентний пошук, проаналізовано вітчизняну та іноземну літературу за проблемою. Разом із науковим керівником д.мед.н. Б.С.Шейманом сформульовано мету і завдання дослідження. У співпраці з працівниками Львівського обласного комунального шкірно-венерологічного диспансеру та Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» брала участь у лікуванні та клінічному обстеженні 218 хворих та самостійно проводила ретроспективні дослідження у 219 пацієнтів. Дисертантом самостійно здійснено лікування пацієнтів методом обмінного плазмаферезу, систематизовано та проаналізовано результати клініко-лабораторних досліджень, проведено статистичну обробку даних, узагальнено результати досліджень, сформульовано основні положення та висновки, практичні рекомендації.

**Апробація результатів дисертації.** Результати дисертаційної роботи доповідалися та обговорювалися на: VIII міжнародній науково-практичній конференції “Актуальні проблеми токсикології. Безпека життєдіяльності людини” (Київ, 2006); Першій Львівській медичній міжфаховій науково-практичній конференції з міжнародною участю “Актуальні питання внутрішньої медицини: міжфахова інтеграція” (Львів, 2008); V-му Національному конгресі анестезіологів України (Київ, 2008); науково-практичній конференції “Вікові аспекти схильності організму до шкідливого впливу ксенобіотиків“ (Чернівці, 2008); науково-практичній конференції “Клінічне застосування методів консервативної та екстракорпоральної детоксикації” (Львів, 2008); науково-практичній конференції “Сучасні проблеми епідеміології та клінічної токсикології” (Київ, 2008).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 8 друкованих робіт, з них 5 статтей у фахових журналах, затверджених ВАК України.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація викладена українською мовою на 194 сторінках. Складається з вступу, 6 розділів, аналізу та обговорення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури. Робота ілюстрована 65 рисунками та 32 таблицями. Список літератури включає 171 джерело, з них 33 в іноземних виданнях.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріали і методи дослідження.** Для досягнення мети було проведено ретро - та проспективні дослідження у 437 хворих, які проходили лікування з приводу токсикодермії за період з 2000-2008 рр. На першому етапі було вивчено та систематизовано анамнестичні дані, зокрема потенційний етіологічний чинник виникнення токсикодермії, скарги хворого, а саме ієрархію їх виникнення у просторово-часових інтервалах. Насамперед приділяли увагу змінам у деяких органах та системах (зокрема у нирках, печінці, нервовій системі, крові тощо), які спостерігалися у хворих на початковому етапі захворювання. Отримані результати було оброблено за допомогою загрозометричної шкали SAPS та систематизовано в групи залежно від встановлених системно-органних порушень (Э.К.Цыбулькин и др., 2000, С.В.Оболенський и др., 1993, Е.А.Лужников и др., 2008). З масиву даних було відокремлено тільки ті випадки, де в анамнезі захворювання була інформація про хімічну речовину, що потрапила в організм хворого та викликала токсикодермію. У цьому масиві даних проведено дослідження кореляційної залежності між відомими специфічними властивостями хімічної речовини та встановленими порушеннями в органах та системах у хворих на токсикодермії.

На другому етапі роботи виокремили тільки тих хворих, в яких було встановлено системно-органні порушення, викликані дією ксенобіотиків (195 постраждалих), яким було проведено дослідження функціонального стану органів та систем з використанням загальновизнаних методів клініко-лабораторної діагностики. Зокрема, функціональний стан нирок, печінки, макрофагально-лімфоцитарної системи вивчали за допомогою традиційних клінічних, біохімічних та цитоморфологічних маркерів – активність трансаміназ, рівню білірубіну, креатиніну, сечовини тощо, спонтанного та індукованого НСТ-тесту гранулоцитів та моноцитів, загального аналізу крові та сечі, швидкості клубочкової фільтрації тощо (Л.В.Усенко та ін., 2000, Э.К.Цыбулькин и др., 2000, А.А.Кишкун и др., 1990, Е.В.Куценко и др., 2000, С.В.Оболенский и др.,1993, А.П.Саркисян и др., 2001). Для об’єктивізації інтегральної оцінки стану систем природної детоксикації, використовували сучасні загрозометричні шкали – шкала RIFLE для встановлення ступеня гострих уражень нирок, шкала Child-Pugh для встановлення ступеня печінкових уражень тощо (В.Е.Марусанов и др., 1995, В.А.Кусов и др., 2006, М.А.Андрейчин та ін., 1998). У всіх хворих було проведено дослідження параметрів токсикозу з використанням розрахункових індексів токсичності та методів комплексної токсикометрії, котрі здатні визначити не тільки параметри загальної токсичності, але й розміри часток токсинів, місця їх переважного накопичення у кров’яному руслі, міцність зв’язку токсинів з токсиннесучими фракціями плазми крові (М.Г.Проданчук та ін., 2004, 2005, Б.С.Шейман, 2002, Я.Я.Кальф-Калиф, 1941). Виділення токсиннесучих фракцій з плазми проводили методом висолювання сульфатом амонію 50 % та 100 % концентрації. Виділення фракції, яка містить токсини з молекулами розміром 10-200 та менше 10 нм, здійснювали методом фільтрації через напівпроникні мембрани з діаметром пор 200 та 10 нм. Дослідження міцності зв'язку токсинів з токсиннесучими фракціями (альбуміновою, глобуліновою й цитомембранною) здійснювали методом 30 % дилюції фізіологічним розчином з подальшою фільтрацією через фільтри з вищезазначеним діаметром пор (М.Г.Проданчук та ін., 2004, 2005).

На третьому етапі роботи всіх хворих було поділено на 2 групи – контрольну (108 пацієнтів) та основну (87 пацієнтів). У пацієнтів контрольної групи використовували загальноприйняту терапію токсикодермій з застосуванням консервативних методів лікування. У хворих основної групи, на фоні загальноприйнятої терапії, було використано диференційований підхід щодо вибору та призначення методів консервативної та екстракорпоральної терапії відповідно до результатів токсикометричних досліджень.

Результати досліджень оброблено методами параметричної і непараметричної статистики з використанням програмного забезпечення Statistica for Windows 6.0 (Statsoft Іnc., CША). Проводили кореляційний аналіз з розрахунком парного коефіцієнта кореляції Пірсона, його достовірності та коефіцієнтів лінійного рівняння регресії. Для оцінки розходжень у порівнюваних групах, а також у групі між етапами застосовували дисперсійний аналіз (АNОVА) та критерій - У-Маnn-Whitnеу. Розходження якісних показників оцінювали за допомогою критерію Пірсона χ2 (ксі-квадрат). Розходження між параметрами вважали істотними при p < 0,05.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Залежно від віку хворих на токсикодермії розподіляли так: до 15 років –13,7 % від загальної кількості; 15-24 роки – 20,0 %; 25-34 роки – 13,7 %; 35-44 роки – 19,0 %; 45-54 роки – 18 %; 55-64 роки – 8,3 % та більше ніж 64 роки – 7,3 % пацієнтів. Усім хворим під час госпіталізації було встановлено діагноз токсикодермії. При цьому діагноз дерматиту, спричиненого лікарськими засобами було встановлено у 60,6 % випадках; мономорфної ексудативної еритеми – у 18,1 % випадках; дерматиту, спричиненого не уточненою речовиною – у 3,9 % випадках; дерматиту, спричиненого речовинами промислової та/або побутової хімії (СРППХ) – у 12,3 % випадках; синдром Стівенса-Джонсона, Лайєлла – у 5,1 % випадках. З них пацієнтів чоловічої статі - 43,8% та жіночої - 56,2%. Встановлено, що етіологічним чинником токсикодермій у 49,24 % є медикаментозний фактор, у 22,18 % - харчовий, у 19,01 % - речовини побутової та/або промислової хімії та 9,57 % - інфекційний.

У хворих з важким перебігом токсичних уражень шкіри встановлено, що у 13,33 % пацієнтів спостерігаються різні рівні патологічних змін у печінці (за шкалою Child-Pugh). У 8,21 % пацієнтів виявили субкомпенсовану форму порушень; 5,13 % – декомпенсовану форму печінкової недостатності, а 96,92 % не мали клініко-лабораторних проявів порушення ниркових функцій.

Патологічні зміни у функціональному стані нирок встановлено у 22,05 % пацієнтів з токсичними ураженнями шкіри. З них у 18,97 % пацієнтів було виявлено прояви вторинної токсичної нефропатії без тубулоінтерстиціального компонента (хворі з лейкоцитурією, еритроцитурією, протеїнурією, поліурією); 3,08 % – симптоми вторинної токсичної нефропатії з тубулоінтерстиціальним компонентом та ознаками гострого пошкодження ниркових функцій (за шкалою RIFLE).

У 4,62 % пацієнтів виявлено підвищення рівнів патологічних форм Hb, з них MetHb у 1,54 %, СоHb у 2,05 %, вільний Hb у 1,03 %.

Наявність системно-органних порушень при госпіталізації у стаціонарне відділення було встановлено у 195 хворих на токсикодермії (44,6 % від загальної кількості спостережень). Найбільш розповсюдженими були порушення нервової системи (психомоторне та мовне збудження, судоми, делірій, галю­цинації, порушення свідомості, гіперрефлексія, кома, дзвін у вухах, запаморочення, порушення слуху, парестезії, головний біль, паралічі, поліневрити) та нирок (протеїнурія, лейкоцитурія, еритроцитурія, азотемія, поліурія) - 37,44 % та 22,05 % випадків відповідно. Друге місце займали групи хворих, у яких перебіг токсикодермії супроводжувався виникненням печінкових (підвищення рівнів трансаміназ, порушення пігментного обміну, гемокоагуляційні порушення) та параклінічних (специфічний колір блювотних мас, специфічний колір сечі, гіпертермія, анафілактичні та анафілактоїдні реакції, специфічний запах з ротової порожнини) порушень, які встановлено у 13,33 % та 15,09 % випадках відповідно. Значно меншою була група хворих з токсикодерміями, у яких виявлено порушення у системі крові (гемоліз, підвищення рівня MetHb, підвищення рівня СоHb) та специфічні зміни шкіри (пігментація, специфічний колір) – 4,62 % та 6,67 % відповідно.

Для уточнення причин виникнення патологічних змін у фізіологічних системах (екзо- або ендогенного походження) було проведено аналіз кореляційної залежності між встановленими системно-органними порушеннями у пацієнтів та відомою системно-органною тропністю речовин, які викликали захворювання (рис. 1).

Нейротоксичність

Гепатотоксичність

Гематотоксичність

Нефротоксичність

Дерматотоксичність

Параклінічні прояви

**Системно-органна тропність етіологічних чинників захворювання**

**(відома)**

Неврологічні

Печінкові

Гематологічні

Нефрологічні

Дерматологічні

Параклінічні

**Системно-органні порушення у хворих**

**(встановлені)**

r = 0,6838

Рис.1 Кореляційна залежність (p<0,05) між встановленими системно-органними порушеннями у хворих на токсикодермії та відомою системно-органною тропністю етіологічних чинників, які викликали захворювання.

Встановлено, що між клінічними проявами системно-органних порушень у хворих на токсикодермії та відомою системно-органною тропністю речовини, яка викликала захворювання, існує достовірна кореляційна залежність (r = +0,68). На початковому етапі захворювання на фоні токсичних уражень шкіри у більшості хворих спостерігаються прояви ураження різних функціональних систем організму, як результат дії речовини, що викликала токсикодермії, її специфічних властивостей та системно-органної тропності (екзотоксикоз, токсикогенна стадія патологічного процесу). В інших випадках ураження функціональних систем організму відбувається внаслідок причин, не пов’язаних з дією та властивостями самої речовини, що викликала захворювання, а внаслідок виникнення ускладнень перебігу токсикодермій, розвитку ендотоксемії.

Початковий етап виникнення та розвитку токсикодермій у 44,6 % випадках супроводжується клініко-лабораторними проявами, патогномонічними для специфічних властивостей речовини, яка викликала захворювання. Специфічні властивості етіологічних чинників токсикодермій реалізуються у вигляді функціональних порушень різних систем організму людини та відповідають у більшості випадків системно-органній тропності екзогенних токсинів, які потрапили до організму хворого. Отримані результати підтверджують гіпотетичне припущення про наявність екзотоксин-залежних системно-органних порушень у хворих на токсикодермії та вказують на необхідність їх врахування у призначенні органопротекторної та детоксикаційної терапії при токсичних ураженнях шкіри.

Таблиця 1

Особливості параметрів токсемії у хворих з різними нозологічними формами токсикодермій.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Нозологічна форма** | **Провідна фракція накопичення токсинів** | **Розміри молекул (часток) провідних токсинів,нм** | **Характеристика**  **зв’язку токсинів з фракцією** |
| Синдром Ст.-Дж., Лайєлла (n=22) | альбумінова  вільноциркулююча | 200  10-200 | міцний  не міцний |
| Мономорфна ексудативна еритема (n=63) | альбумінова  вільноциркулююча | 200  10-200 | міцний  не міцний |
| Дерматит СРППХ (n=36) | альбумінова | 200  10-200 | міцний  не міцний |
| Медикаментозний дерматит (n=57) | альбумінова  глобулінова | 200  10-200 | міцний  не міцний |
| Дерматит не уточнений (n=17) | альбумінова  глобулінова  вільноциркулююча | 10-200 | не міцний |

При дослідженні закономірностей та особливостей формування токсемії у хворих з токсичними ураженнями шкіри та її проявів залежно від нозологічних форм токсикодермій встановлено (табл. 1), що у кров’яному руслі хворих відбувається накопичення токсинів на токсиннесучих фракціях плазми, що зумовлює формування цитолітичної активності токсиннесучих фракцій на рівні важкого ступеня; у процесі формування токсемії у хворих з токсичними ураженнями шкіри відбувається накопичення у кров’яному руслі токсинів на різних токсиннесучих фракціях. Особливістю формування токсемії у хворих з синдромом Стівенса-Джонсона, Лайєлла та мономорфною ексудативною еритемою є накопичення у кров’яному руслі токсинів на альбумінових білках та у вільноциркулюючій токсиннесучій фракції плазми крові (фракції, яким належить провідна роль у розвитку токсемії) з розмірами часток 10-200 нм та більше 200 нм; особливістю формування токсемії у хворих з дерматитом СРППХ є накопичення у кров’яному руслі токсинів, переважно на альбуміновій токсиннесучій фракції плазми крові; особливістю формування токсемії у хворих з медикаментозним дерматитом є накопичення у кров’яному руслі токсинів, переважно на альбумінових та глобулінових білках плазми крові.

На підставі отриманих результатів досліджень було визначено характеристики основної ланки токсемії, на яку необхідно скерувати відомі селективні детоксикаційні можливості консервативних та/або радикальних методів детоксикації у хворих з токсичними ураженнями шкіри, а саме:

* місця переважного накопичення токсинів у кров’яному руслі – вільноциркулююча, глобулінова та альбумінова токсиннесучі фракції;
* розміри часток токсинів – 10-200 нм та більше 200 нм;
* міцність зв’язку токсинів з токсиннесучими фракціями плазми крові: білок-асоційовані токсини з розміром часток 10-200 нм – зв’язки не міцні; білок-асоційовані токсини з розміром часток більше 200 нм – зв’язки міцні.

Співставлення отриманих результатів дослідження токсемії, характеристик токсинів та токсиннесучих фракцій з властивостями та селективною спрямованістю відомих методів детоксикаційної терапії, дозволяє обґрунтувати наступне (табл. 2):

* покази до застосування консервативних методів детоксикаційної терапії встановлено у 126 хворих на токсикодермії (64,6 % від загальної кількості);
* покази до застосування екстракорпоральних методів детоксикаційної терапії встановлено у 69 хворих на токсикодермії (35,4 % від загальної кількості);
* відповідно до характеристик токсинів, що переважно накопичувалися у кров’яному руслі у хворих з токсичними ураженнями шкіри, для консервативної детоксикаційної терапії доцільним є застосування методів фармакологічної стимуляції процесів біотрансформації речовин в печінці, фармакологічної стимуляції процесів жовчеутворення та жовчевиділення, фармакологічної стимуляції процесів евакуації кишкового вмісту, методів інгібіції процесів інтестіно-гепатичної рециркуляції, фармакологічна стимуляція фагоцитозу, мембрано-стабілізуюча терапія, фармакологічна імуномодулююча терапія.
* для екстракорпоральної детоксикаційної терапії доцільним є застосування методів гемофільтрації, гемосорбції, квантової гемотерапії, плазмаферезу. Проте серед зазначених методів екстракорпоральної детоксикації лише обмінний плазмаферез може водночас впливати на токсини з розміром часток 10-200 нм та більше 200 нм, що й надає перевагу у виборі саме цієї методики у лікуванні досліджуваного контингенту хворих.

Таблиця 2

Параметри токсемії у хворих з токсичними ураженнями шкіри та вибір селективно скерованих методів детоксикаційної терапії.

|  |  |
| --- | --- |
| **ПАРАМЕТРИ ЕНДОГЕННОЇ**  **ІНТОКСИКАЦІЇ** | **СЕЛЕКТИВНО СКЕРОВАНІ МЕТОДИ ДЕТОКСИКАЦІЙНОГО ЛІКУВАННЯ** |
| Переважне накопичення в кров’яному руслі токсинів, не міцно зв’язаних з білковими токсиннесучими фракціями або вільноциркулюючих з частками розміром 10-200 нм | |
| НА ФОНІ:   1. Відсутності або наявності функціональної (парціальної) недостатності печінкової системи. 2. Відсутності ризику розвитку летального виходу за оцінкою загрозометричної шкали (SAPS <=5 балів). | КОНСЕРВАТИВНІ МЕТОДИ   * фармакологічна стимуляція процесів біотрансформації речовин в печінці; * фармакологічна стимуляція процесів жовчеутворення та жовчевиділення; * фармакологічна стимуляція процесів евакуації кишкового вмісту; * методи інгібіції процесів інтестіно-гепатичної рециркуляції. |
| НА ФОНІ:   1. Наявності органної недостатності печінкової системи. 2. Наявності ризику розвитку летального виходу за оцінкою загрозометричної шкали (SAPS >5 балів). | РАДИКАЛЬНІ (ЕКСТРАКОРПОРАЛЬНІ) МЕТОДИ   * метод гемодіафільтрації; * метод гемофільтрації; * метод гемосорбції; * методи квантової гемотерапії. |
| Переважне накопичення в кров’яному руслі токсинів, не міцно зв’язаних з білковими токсиннесучими фракціями або вільноциркулюючих з частками розміром більше 200 нм | |
| НА ФОНІ:   1. Відсутності або наявності функціональної (парціальної) недостатності макрофагально-лімфоцитарної системи. 2. Відсутності ризику розвитку летального виходу за оцінкою загрозометричної шкали (SAPS <=5 балів). | КОНСЕРВАТИВНІ МЕТОДИ   * фармакологічна стимуляція фагоцитозу; * фармакологічна стимуляція процесів біотрансформації речовин в печінці; * фармакологічна стимуляція процесів жовчеутворення та жовчевиділення; * фармакологічна стимуляція процесів евакуації кишкового вмісту; * методи інгібіції процесів інтестіно-гепатичної рециркуляції; * мембраностабілізуюча терапія. |
| НА ФОНІ:   1. Наявності органної недостатності макрофагально-лімфоцитарної системи. 2. Наявності ризику розвитку летального виходу за оцінкою загрозометричної шкали (SAPS >5 балів). | РАДИКАЛЬНІ (ЕКСТРАКОРПОРАЛЬНІ) МЕТОДИ   * метод обмінного плазмаферезу; * метод кріоплазмаферезу. |

Для дослідження ефективності диференційованого вибору методів детоксикаційної та органопротекторної терапії було залучено 195 пацієнтів з токсикодерміями з різними системно-органними порушеннями гомеостазу. Усіх хворих після верифікації діагнозу було розділено на 2 групи (основна та контрольна). До основної групи увійшли 87 хворих на токсикодермії, стан яких було оцінено за шкалою SAPS <=5 балів (56 пацієнтів) та >5 балів (31 пацієнт). До контрольної групи увійшли 108 хворих на токсикодермії, стан яких було оцінено за шкалою SAPS <=5 балів (70 пацієнтів) та >5 балів (38 пацієнтів). Усі пацієнти контрольної групи, незалежно від оцінки за шкалою SAPS, отримували лікування з використанням загальноприйнятої терапії (В.И.Самцов и др., 2002, О.Н.Ситкевич и др., 1997, Ю.К.Скрипкин и др., 1993). У хворих основної групи проводили лікування з використанням загальноприйнятої терапії та диференційованого підходу до застосування консервативних (70 пацієнтів з оцінкою за шкалою SAPS <=5 балів) або екстракорпоральних (38 пацієнтів з оцінкою за шкалою SAPS >5 балів) методів детоксикаційної та органопротекторної терапії.

У процесі лікування хворих контрольної групи відбувалися позитивні зміни функціонального стану природних систем детоксикації, у розрахункових маркерах токсичності, реактогенності та сенсибілізації – нормалізація деяких параметрів печінкових та ниркових функцій, лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛІІ), ядерного індексу інтоксикації (ЯІІ), гематологічного індексу інтоксикації (ГІІ), індексу реакції системної відповіді (ІР), індексу сенсибілізації (ІС), показниках автоімунної та цитолітичної активності (токсичності) цільної плазми та токсиннесучих фракцій.

У випадках, коли перебіг захворювання супроводжувався системно-органними порушеннями (SAPS >5 балів) порівняно з такими без гострих фізіологічних пошкоджень гомеостазу (SAPS <=5 балів) у вихідному стані спостерігалася більш виразна позитивна динаміка до нормалізації наступних показників:

* функціонального стану печінки та нирок: зниження загального білірубіну за 10 днів лікування на 36,07 %, приріст альбуміну та протромбінового індексу (ПТІ) – відповідно на 14,64 % та 3,15 %, зниження креатиніну, еритроцитурії, лейкоцитурії та протеїнурії – відповідно на 15,00 %, 7,81 %, 4,81 % та 10,20 %;
* рівні ЛІІ, ЯІІ, ГІІ за 10 днів лікування знижувалися на 46,58 %, 15,66 % та 23,38 % відповідно;
* автоімунної та цитолітичної активності цільної плазми та провідних токсиннесучих фракцій;
* рівні MetHb, СоHb та вільного Hb за 10 днів лікування знижувалися відповідно на 48,20 %, 74,13 % та 6,43 %;
* зниження ІС за 10 днів лікування на 8,90 %.

Показники діурезу та швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), демонструючи позитивну динаміку до нормалізації, все ж таки на 10 добу лікування не досягали значень нормальних рівнів у здорової людини.

У процесі лікування хворих основної групи відбуваються позитивні зміни функціонального стану природних систем детоксикації, у розрахункових маркерах токсичності, реактогенності та сенсибілізації – нормалізація деяких параметрів печінкових та ниркових функцій, ЛІІ, ЯІІ, ГІІ, ІР, ІС, показниках автоімунної та цитолітичної активності (токсичності) цільної плазми та токсиннесучих фракцій.

У випадках, коли перебіг захворювання відбувався з системно-органними порушеннями (SAPS >5 балів) порівняно з такими без гострих фізіологічних пошкоджень гомеостазу (SAPS <=5 балів) у вихідному стані спостерігалася більш виразна позитивна динаміка до нормалізації наступних показників:

* функціонального стану печінки та нирок: зниження загального білірубіну за 10 днів лікування на 44,50 %, приріст альбуміну та ПТІ – відповідно на 19,85 % та 14,32 %, зниження креатиніну, еритроцитурії, лейкоцитурії та протеїнурії – відповідно на 31,73 %, 12,58 %, 11,02 % та 39,39 %.
* рівні ЛІІ, ЯІІ, ГІІ за 10 днів лікування знижувалися на 37,94 %, 17,65 % та 18,61 % відповідно;
* рівні MetHb, СоHb та вільного Hb за 10 днів лікування знижувалися на 54,47 %, 87,85 % та 75,74 % відповідно;
* автоімунної та цитолітичної активності (токсичності) цільної плазми та провідних токсиннесучих фракцій;
* зниження ІС за 5 днів лікування на 20,92 %.

Показники діурезу та ШКФ, демонструючи позитивну динаміку до нормалізації, на 10 добу лікування досягали значень нормальних рівнів у здорової людини.

Порівняльний аналіз диференційованого підходу при використанні консервативних методів детоксикаційної та органопротекторної терапії у лікуванні хворих на токсикодермії з оцінкою за шкалою SAPS <=5 балів (основна група) на 5 та 10 добу після госпіталізації спостерігаються більш виразні позитивні зміни у досліджуваних параметрах. Так, на 5 добу лікування спостерігається більш швидка достовірна (p<0,05) позитивна динаміка ЯІІ порівняно з таким у пацієнтів контрольної групи (0,37 та 0,60 відповідно). На 10 добу лікування відбуваються більш виразні достовірні (p<0,05) позитивні зміни в рівнях автоімунної (31,29±2,31 % та 41,56±2,33 % відповідно до групи), цитолітичної активності цільної плазми (36,81±1,17 % та 41,13±0,92 % відповідно до групи); цитолітичної активності вільноциркулюючої токсиннесучої фракції (34,15±1,29 % та 41,22±1,69 % відповідно до групи); цитолітичної активності альбумін-асоційованих токсинів з розмірами часток більше 200 нм (32,35±2,79 % та 42,81±2,66 % відповідно до групи) та глобулін-асоційованих з розмірами часток більше 200 нм (42,19±2,86 % та 50,39±2,86 % відповідно до групи).

При застосуванні диференційованого підходу у виборі консервативних методів детоксикаційної та органопротекторної терапії для лікування хворих на токсикодермії з оцінкою за шкалою SAPS >5 балів (основна група) на 5 та 10 добу після госпіталізації спостерігаються більш виразні позитивні зміни у досліджуваних параметрах. Так, на 5 добу лікування у хворих основної групи порівняно з такими контрольної групи спостерігається більш швидка достовірна (p<0,05) позитивна динаміка відновлення ШКФ (68,91±4,11 мл/хв. та 46,74±2,79 мл/хв. відповідно), ліквідація проявів поліурії та нормалізація об’ємів діурезу (2014±46,2 мл/доб. та 3776±39,2 мл/доб. відповідно), більш виразне зменшення рівнів MetHB (2,01±1,11 % та 8,1±1,88 % відповідно) та вільного Hb (0,24±0,13 % та 2,1±0,66 % відповідно), достовірно нижче рівні цитолітичної активності альбумін-асоційованих (39,2±1,06 % та 45,9±2,55 % відповідно) та глобулін-асоційованих токсинів (34,50±0,35 % та 47,24±2,82 % відповідно).

На 10 добу лікування відбуваються також більш виразні достовірні (p<0,05) позитивні зміни в рівнях ШКФ (84,56±1,19 мл/хв. та 66,23±4,02 мл/хв. відповідно), більш виразне зменшення рівня еритроцитурії (3,27±0,52 кл. в п/з та 8,05±1,35 кл. в п/з відповідно), ліквідація поліурії та нормалізація об’єму діурезу (2020±88,8 мл/доб. та 4120±97,1 мл/доб. відповідно), зменшення рівня цитолітичної активності цільної плазми (36,15±0,82 % та 42,05±2,01 % відповідно до групи); цитолітичної активності вільноциркулюючої фракції токсинів (35,13±1,24 % та 48,84±2,84 % відповідно до групи); цитолітичної активності альбумін-асоційованих токсинів з розмірами часток 10-200 нм (35,43±1,11 % та 41,44±2,71 % відповідно до групи), цитолітичної активності глобулін-асоційованих токсинів з розмірами часток 10-200 нм (28,15±0,43 % та 40,56±2,08 % відповідно до групи), цитолітичної активності вільноциркулюючих токсинів з розмірами часток 10-200 нм (30,31±1,08 % та 43,51±2,67 % відповідно до групи), альбумін-асоційованих токсинів з розмірами часток більше 200 нм (32,31±1,33 % та 48,93±4,17 % відповідно до групи).

Таблиця 3

Динаміка клінічних проявів у хворих з токсичними ураженнями шкіри.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Досліджуваний параметр** | **Контрольна група** | | **Основна група** | |
| SAPS<=5  (n=70) | SAPS>5  (n=38) | SAPS<=5  (n=56) | SAPS>5  (n=31) |
| Початок регресії клінічної картини (доба від початку лікування) | 15,00±1,22 | 17,20±1,31 | 12,13±1,14 | 14,20±1,61 |
| Повна регресія клінічної картини (доба від початку лікування) | 30,70±1,61 | 41,10±1,36 | 21,50±1,12 | 28,80±1,13 |

Встановлено (табл. 3), що у хворих обох груп в процесі лікування спостерігалася регресія клінічних проявів захворювання. Зокрема, припинялась поява свіжих висипань; висип біднішав та зменшувався у розмірах; знижувались прояви інтенсивності суб’єктивних відчуттів. Проте, початок регресії клінічної картини, кількість ускладнень перебігу захворювання та тривалість лікування були різними у пацієнтів основної та контрольної групи.

При порівнянні кількості ускладнень перебігу захворювання у кожній групі (табл. 4) встановлено, що їх рівень був значно менший у хворих основної групи, особливо у випадках, які на початку лікування було оцінено за шкалою SAPS більше 5 балів – приєднання вторинної інфекції в 3,90 рази; порушення серцевої діяльності – в 1,12 рази; кровотечі ШКТ – в 1,02 рази; кахексія – в 1,70 рази; інтерстиціальна пневмонія – в 1,60 рази та гостре пошкодження нирок – в 2,40 рази.

Таблиця 4

Структура ускладнень у хворих з токсичними ураженнями шкіри.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Досліджуваний параметр** | **Кількість випадків ускладнень (%)** | | | |
| Контрольна група (n=108) | | Основна група (n=87) | |
| SAPS<=5  (n=70) | SAPS>5  (n=38) | SAPS<=5  (n=56) | SAPS>5  (n=31) |
| Вторинна інфекція | 28,57 | 63,16 | 8,93 | 16,13 |
| Порушення серцевої діяльності | 4,29 | 28,95 | 3,57 | 25,81 |
| Кровотечі ШКТ | 1,43 | 13,16 | 1,79 | 12,90 |
| Кахексія | 0 | 5,26 | 0 | 3,22 |
| Інтерстиціальна пневмонія | 5,71 | 15,79 | 3,57 | 9,68 |
| Гостре пошкодження нирок | 1,43 | 7,89 | 1,79 | 3,23 |

Таким чином, результати досліджень свідчать, що формування токсемії залежить від потенціалу пошкоджуючої активності токсинів, місць їх переважного накопичення у кров’яному руслі, міцності зв’язку токсинів, розмірів часток, що зумовлює виникнення системно-органних порушень та безпосередньо впливає на перебіг захворювання, тривалість лікування та виникнення ускладнень. Використання диференційованого підходу щодо призначення методів консервативної та екстракорпоральної детоксикаційної та органопротекторної терапії в комплексному лікуванні хворих з токсичними ураженнями шкіри дозволяє підвищити ефективність лікування, скоротити його термін та запобігти виникненню ускладнень під час перебігу хвороби.

**ВИСНОВКИ**

У дисертації наведено узагальнення і нове вирішення актуальної медичної проблеми – підвищення ефективності лікування хворих на токсикодермії на підставі вивчення ролі екзотоксин-залежних пошкоджень гомеостазу, клініко-лабораторних досліджень ендотоксикозу з визначенням параметрів та особливостей проявів токсемії, розмірів часток та пошкоджуючої активності токсинів, розробки підходів щодо підвищення ефективності селективно скерованої консервативної та екстракорпоральної детоксикаційної та органопротекторної терапії.

* 1. З 2000 р. відмічається тенденція до зростання показників захворюваності (від 0,03 до 0,07) та поширеності (з 0,04 до 0,08) токсикодермій. Токсичні ураження шкіри частіше зустрічаються серед осіб жіночої статі (56,2 %), ніж у чоловіків (43,8 %); в структурі соціального прошарку – в науковців, медичних працівників та робітників.
  2. На початковому етапі захворювання у 44,6 % випадках токсикодермії супроводжуються клініко-лабораторними проявами, патогномонічними для специфічних властивостей речовини, яка викликала токсичне ураження шкіри. Провідна роль у ранговій ієрархії етіологічних факторів, які призводять до токсичних уражень шкіри, належить медикаментозному чиннику - 49,24 %, харчовому - 22,18 %, речовинам побутової та/або промислової хімії - 19,01 % та інфекційному - 9,57 %.
  3. Специфічні властивості етіологічних чинників токсикодермій реалізується у вигляді транзиторних функціональних порушень систем організму та у 44,6 % випадків відповідають системно-органній тропності екзогенних токсинів, які потрапили до організму хворого (p<0,05; r = + 0,68).
  4. В процесі перебігу токсичного ураження шкіри закономірним є розвиток токсемії, яка супроводжується накопиченням у кров’яному руслі на токсиннесучих фракціях плазми крові ендотоксинів з частками розміром 10-200 нм та більше 200 нм.
  5. Особливістю проявів токсемії у хворих з синдромом Стівенса-Джонсона, Лайєлла та мономорфною ексудативною еритемою є переважне накопичення у кров’яному руслі токсинів з розмірами часток 10-200 нм та більше 200 нм на альбуміновій та у вільноциркулюючій фракціях (p<0,05); у хворих з дерматитом СРППХ - на альбуміновій фракції (p<0,05); у хворих з медикаментозним дерматитом - на альбуміновій та глобуліновій фракціях (p<0,05).
  6. Ступінь гостроти фізіологічних порушень за оціночною шкалою SAPS менше 5 балів є обґрунтуванням для призначення методів консервативної детоксикаційної та органопротекторної терапії, скерованих на стимуляцію функцій гепато-інтестінального та макрофагально-лімфоцитарного шляхів виведення ендотоксинів з розмірами часток 10-200 нм та більше 200 нм; більше 5 балів - для призначення методів екстракорпоральної детоксикаційної та органопротекторної терапії. Обмінний плазмаферез є методом вибору для проведення екстракорпоральної детоксикаційної терапії, який селективно впливає на рівень ендотоксинів з розмірами часток 10-200 нм та більше 200 нм накопичених в кров’яному руслі у хворих на токсикодермії.
  7. Застосування диференційованого підходу щодо використання консервативних та екстракорпоральних методів детоксикаційної та органопротекторної терапії у комплексній терапії хворих на токсикодермії дозволяє підвищити ефективність лікування, достовірно скоротити терміни госпіталізації до 28,8±1,13 діб (41,10±1,36 доба - при використанні традиційної терапії) та зменшити кількість ускладнень (в середньому у 2,5 рази), що виникають у процесі перебігу захворювання; прискорити відновлення ниркових та печінкових функцій, більш ефективно зменшити рівні патологічних форм гемоглобіну, цитолітичної активності альбумін-асоційованих та глобулін-асоційованих токсинів.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Для діагностики та вибору методу лікування хворих на токсикодермії доцільно використовувати метод комплексної токсикометрії для визначення токсинів з різними розмірами часток (до 10 нм, 10-200 нм, та більше 200 нм) у кров’яному руслі.

2. Показами до призначення консервативних методів детоксикаційної та органопротекторної терапії з стимуляцією природного гепато-інтестінального та/або макрофагально-лімфоцитарного шляху виведення токсинів з організму є

накопичення у кров’яному руслі токсинів, не міцно зв’язаних з білковими токсиннесучими фракціями або вільноциркулюючих з частками розміром 10-200 нм та/або більше 200 нм, наявності функціональної недостатності печінкової та/або макрофагально-лімфоцитарної системи, відсутності ризику розвитку летального наслідку за оцінкою загрозометричної шкали (SAPS <=5 балів).

3. Показами до призначення екстракорпоральних методів детоксикаційної та органопротекторної терапії з стимуляцією природного гепато-інтестінального та/або макрофагально-лімфоцитарного шляху виведення токсинів з організму у хворих на токсикодермії є накопичення у кров’яному руслі токсинів, не міцно зв’язаних з білковими токсиннесучими фракціями або вільноциркулюючих з частками розміром 10-200 нм та/або більше 200 нм, наявності функціональної недостатності печінкової та/або макрофагально-лімфоцитарної системи, відсутності ризику розвитку летального наслідку за оцінкою загрозометричної шкали (SAPS >5 балів).

4. Обмінний плазмаферез є методом вибору для проведення екстракорпоральної детоксикаційної терапії у хворих на токсикодермії та системно-органними порушеннями, який селективно впливає на рівень переважно накопичених у кров’яному руслі ендотоксинів з частками розміром 10-200 нм та більше 200 нм.

**СПИСОК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Чемерис М.М. Токсикопротеоміка та детоксикаційна терапія у діагностиці і лікуванні хворих на важкі форми токсикодермії / Проданчук М.Г., Чемерис М.М., Шейман Б.С., Білинська О.А. // Львівський медичний часопис. - 2008. - Том XIV, Д.1. - С.148-152. (Дисертантом проаналізовано літературу, написано розділи статті, проведено обробку та узагальнення результатів досліджень).
2. Чемерис М.М. Специфічні властивості ксенобіотиків та підходи щодо індивідуалізації лікувальних заходів у хворих на токсикодермії / Чемерис М.М., Шейман Б.С., Волошина Н.О. // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. - 2008. -№3. - С.7-14. (Дисертантом досліджено вплив ксенобіотиків на перебіг токсикодермій, проведено обробку та аналіз результатів дослідження, підготовлено статтю до друку).
3. Чемерис М.М. Токсикопротеоміка, специфічні властивості ксенобіотиків та підходи щодо індивідуалізації органно-протекторної та детоксикаційної терапії у хворих на токсикодермії / Чемерис М.М., Шейман Б.С. // Буковинський медичний вісник. – 2008. - Т.12, №4. - С.35-42. (Здобувачем розроблено індивідуалізовані підходи щодо вибору методу детоксикаційної терапії, підготовлено статтю до друку).
4. Чемерис М.М. Дослідження етіологічних чинників токсикодермій харчового походження / Чемерис М.М. // Проблеми харчування. – 2008. -№3-4. – С.43-45.
5. Чемерис М.М. Дослідження параметрів ендотоксемії та обґрунтування підходу щодо застосування плазмаферезу у хворих на токсикодермії / Чемерис М.М., Шейман Б.С. // Медико-социальные проблемы семьи. - 2009. - Т.14, №2,ч.2. - С.21-27. (Здобувачем виконані клінічні дослідження параметрів токсемії, проведено обробку та аналіз результатів дослідження, підготовлено статтю до друку).
6. Чемерис М.М. Динаміка деяких епідеміологічних показників та параметри ендотоксикозу у хворих з токсикодерміями / Чемерис М.М., Шейман Б.С., Калюжна Л.Д. // VIII міжнародна науково-практична конференція «Актуальні проблеми токсикології. Безпека життєдіяльності людини»:тези. - Київ, 2007. - С.97-98.
7. Чемерис М.М. Епідеміологія токсикодермій у цивільного населення м. Львова / Калюжна Л.Д., Герич І.Д., Чемерис М.М., Шейман Б.С., Городиловський Н.Є. // Матеріали науково-практичної конференції «Розробка молодих вчених дерматовенерологів післядипломної освіти»:тези. - Київ, 2007. - С.93-95.
8. Чемерис М.М. Ксенобіотики і токсикодермії / Чемерис М.М., Шейман Б.С. // Матеріали науково-практичної конференції «Вікові аспекти схильності організму до шкідливого впливу ксенобіотиків»:тези. - Чернівці, 2008. - С.51-53.

**АНОТАЦІЯ**

***Чемерис М.М.*** *Особливості формування токсикозу та обґрунтування методу детоксикаційної та органопротекторної терапії у хворих на токсикодермії. – Рукопис.*

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.06 – токсикологія. – ДП Інститут екогігієни і токсикології

ім. Л.І. Медведя, Київ, 2009.

Дисертацію присвячено вивченню показників функціонального стану деяких систем гомеостазу у хворих на токсикодермії і основних факторів, що на нього впливають, дослідженню системно-органних порушень та причин їх виникнення і розвитку, параметрів токсемії у хворих з токсичними ураженнями шкіри, вивченню особливостей проявів токсикозу у хворих залежно від нозологічної форми та етіологічного чинника токсикодермій.

Вперше досліджено закономірності розвитку ендотоксемії у хворих на токсикодермії. На підставі отриманих даних токсикометричних досліджень вперше обґрунтовано доцільність використання диференційованого підходу у призначенні та виборі методів детоксикаційної терапії.

На підставі отриманих даних дослідження ендотоксикозу вперше обґрунтовано доцільність застосування плазмаферезу в комплексному лікуванні пацієнтів з важким перебігом токсичних уражень шкіри. Вперше досліджено та встановлено високу ефективність та безпечність застосування плазмаферезу для лікування хворих з важким перебігом токсикодермій.

**Ключові слова:** токсикодермії, токсиннесучі фракції, ендотоксикоз, системно-органна тропність, детоксикаційна терапія, органопротекторна терапія.

**АННОТАЦИЯ**

***Чемерис М.М.*** *Особенности формирования токсикоза и обоснование метода детоксикационной и органопротекторной терапии у больных с токсикодермиями. – Рукопись.*

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 – токсикология. – ГП Институт экогигиены и токсикологии им. Л.И. Медведя, Киев, 2009.

Диссертация посвящена изучению показателей функционального состояния некоторых систем гомеостаза у больных с токсикодермиями и основных факторов, которые на них влияют, исследованию системно-органных нарушений, причин их возникновения и развития, параметров токсемии у больных с токсическими поражениями кожи, изучению особенностей проявлений токсикоза у больных в зависимости от нозологической формы и этиологического фактора токсикодермий.

Впервые исследованы закономерности развития эндотоксемии у больных с токсикодермиями. На основании полученных данных токсикометрических исследований впервые обоснована целесообразность использования комплексных токсикометрических исследований у больных с токсикодермиями и их роль для дифференцированного подхода при назначении и выборе методов детоксикационной терапии.

Установлено, что у пациентов с токсикодермиями ведущая роль в развитии эндотоксикоза принадлежит эндотоксинам с размерами частиц 10-200 нм и больше 200 нм. При этом происходит преимущественное накопление в кровяном русле эндотоксинов с указанными характеристиками на альбуминовой, глобулиновой и в свободноциркулирующей токсиннесущих фракциях. У пациентов с токсикодермиями наблюдается различная значимость эндотоксинов с размерами частиц 10-200 нм и больше 200 нм в развитии эндотоксикоза: в одних случаях наибольший уровень повреждающей активности принадлежит эндотоксинам с размерами частиц 10-200 нм; в других – больше 200 нм.

Доказано наличие достоверной корреляционной зависимости между параметрами эндотоксикоза и этиологическими факторами токсического поражения кожи, проявлениями и течением заболевания, системно- органными нарушениями у пациентов. Установлено наличие достоверной корреляционной зависимости между системно-органными нарушениями, которые наблюдаются у больных с токсическими поражениями кожи, и специфическими свойствами этиологических факторов, которые обусловили возникновение токсикодермии.

Использование токсикометрических (расчетных методов исследования и методов комплексной токсикометрии с определением характеристик эндотоксинов, которые накопливаются в кровяному русле: размеры частиц, цитолитическая активность, прочность связи с токсиннесущими фракциями плазмы крови) и клинико-лабораторных методов (оценка степени остроты физиологических нарушений гомеостаза по шкале SAPS) иследования позволяет получить информацию о наличии (или отсуствии) токсикоза у больных с токсическими поражениями кожи, степени тяжести интоксикационного синдрома, степени тяжести токсемии, местах накопиления эндотоксинов в кровяном русле, размерах частиц эндотоксинов и сделать вывод о целесообразности использования селективно направленных консервативных и/или экстракорпоральных методах детоксикационной и органнопротекторной терапии в лечении больных с токсикодермиями.

Впервые доказано, что при наличии у больных с токсикодермиями интоксикационного синдрома легкой или средней степени тяжести и повышении цитолитической активности плазмы крови до уровня легкой или средней степени тяжести на фоне отсутствия тяжелых функциональных нарушений в физиологических системах (оценка по угрозометрической шкале SAPS <=5 баллов) целесообразно применять консервативные методы детоксикационной терапии. При наличии у этих больных интоксикационного синдрома тяжелой степени и повышении цитолитической активности плазмы крови до уровня тяжелой степени на фоне наличия тяжелых функциональных нарушений в физиологических системах (оценка по угрозометрической шкале SAPS >5 баллов) целесообразно применять экстракорпоральные методы детоксикационной терапии.

Показаниями к использованию плазмафереза у больных с токсикодермиями являются цитолитическая активность (токсичность) плазмы тяжелой степени (>50 %) и преимущественное накопление в кровяном русле белок-ассоциированых и/или свободноциркулирующих токсинов с размерами частиц 10-200 нм и/или больше 200 нм.

На основании полученных данных изучения эндотоксикоза впервые обоснована целесообразность применения плазмафереза в комплексном лечении пациентов с тяжелым течением токсических поражений кожи. Впервые исследована и установлена высокая эффективность применения плазмафереза для лечения больных с тяжелым течением токсикодермий. Доказана безопасность использования методики лечебного плазмафереза.

Использование дифференцированного подхода к использованию консервативных и экстракорпоральных методов детоксикационной и органнопротекторной терапии у больных с токсикодермиями приводит к повышению эффективности лечения, достоверно сокращает сроки госпитализации и снижает количество осложнений (в среднем в 2,5 раза), которые могут возникать в процесе заболевания; ускоряет восстановление почечных и печеночных функций, эффективно снижает уровни патологических форм гемоглобииа, уровны цитолитической активности альбумин-ассоциированных и глобулин-ассоциированных токсинов.

**Ключевые слова:** токсикодермии, токсиннесущие фракции, эндотоксикоз, системно-органная тропность, детоксикационная терапия, органопротекторная терапія.

**SUMMARY**

***Chemerys M.*** *Peculiarities of toxicosis formation and explanation of detoxications method and organ-protective therapy for patients with toxicodermia. -The Manuscript.*

The Dissertation on the receiving of Candidate of Medical Sciences degree in specialty 14.03.06 - toxicology. - SE Institute of ecohygiene and toxicology named after L.I. Medved’s Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2009.

Dissertation is dedicated to study of indices of functional state of some homeostasis systems in patients with toxicodermia and principal factors influencing upon this state, research of system-organ disfunctions and reasons for their occurrence and development, toxemia parameters of patients with skin toxic affection, study of peculiarities of toxicosis onset in patients depending on nosological form, toxicormias etiological factor.

For the first time the mechanism of endotoxemia development in patients with toxicodermia was examined. Basing on the received data of toxicometric examinations for the first time reasonability of differentiated approach application while determining detoxication therapy methods selection was explained.

Basing on the received data of toxicometric examinations for the first time reasonability of plasmapheresis while multimodality treatment of patients with grave progress of skin toxic affections was explained. For the first time high efficiency of plasmapheresis while treatment of patients with grave toxicodermia progress was examined and established. Safety of used therapeutic plasmapheresis was proved.

**Key words:** toxicodermia, toxin bearings factions, endotoxicosis, system-organ selectivity of toxins, detoxication therapy, organ-protective therapy.

Підписано до друку 27.07.2009 р.

Формат 60х84/16. Папір офсетний. Друк на різографі.

Умовн. друк. арк.1,16. Обл.-вид. арк.1,12.

Наклад 100 прим. Зам. 90701

Видавництво ПП “Вежа і Ко”

*Реєстраційне свідоцтво серії ДК № 3033 від 21.11.2007 р.*

*с.Андріївка, Буський район, Львівська обл. 80563*

Друк ПП “Вежа і Ко”

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>