

ДУ «ІНСТИТУТ ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЇ
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»
УКРАЇНСЬКА ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЧНА АСОЦІАЦІЯ

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

Міжвідомчий збірник

Видається щорічно
Заснований у 1969 році

ВИПУСК 46

Дніпропетровськ
Журфонд
2012

УДК 616.35/34
ББК 54.132
Г 22

Рекомендовано до друку Вченою Радою ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» протокол №1 від 24.01.2012 р.

Редакційна колегія Міжвідомчого збірника «Гастроентерологія» при ДУ «Інституті гастроентерології НАМН України» (м. Дніпропетровськ): О.Я. Бабак, Т.Й. Бойко, Н.Г. Гравіровська, Т.Д. Звягінцева, Є.М. Нейко, Т.В. Майкова, Л.Я. Мельниченко, Л.М. Мосійчук, А.С. Свінціцький, Ю.М. Степанов, Н.В. Харченко, Б.Ф. Шевченко, М.Б. Щербиніна.

У наукових працях збірника розглянуто соціально-гігієнічні питання захворювань органів травлення, проблеми організації лікувально-діагностичного процесу, етіології, патогенезу, а також клінічні аспекти лікування, діагностики й профілактики гастроентерологічних захворювань.

Засновниками збірника є ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» (м. Дніпропетровськ) і Українська гастроентерологічна асоціація. Збірник зареєстровано Державним Комітетом інформаційної політики, телебачення та радіомовлення України. Свідоцтво КВ №7633. Збірник включено до переліку видань, затверджених ВАК України. Перереєстровано ВАК України, постанова №1- 0,5/7 від 10.11.2010 р.

Видано в авторській редакції.

ISBN 966-8125-xxx-x

© ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»,
(м. Дніпропетровськ)
і Українська гастроентерологічна
асоціація, 2012 р.

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

УДК 616/618:616.3:313.13

Динаміка захворюваності та поширеності основних хвороб органів травлення в Україні за 5 останніх років

Ю.М. Степанов, Н.Г. Гравіровська

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» (Дніпропетровськ)

В сучасних умовах здоров'я набуває особливої цінності і є пріоритетом серед найважливіших потреб людини та суспільства. Здоров'я населення має багатофакторну природу і формується під впливом різноманітних чинників, більшість з яких знаходиться поза межами компетенції галузі охорони здоров'я. В сучасних умовах глобальний тягар хвороб у планетарному масштабі обумовлений хронічними неінфекційними захворюваннями. Водночас, у теперішньому більш відкритому, більш мобільному та взаємозалежному і взаємопов'язаному світі існує безліч можливостей для швидкого поширення інфекційних хвороб, радіаційних, токсичних уражень тощо [1].

В умовах переходу від інфекційного до неінфекційного типу патології в середині ХХ ст. значущість вказаних чинників ризику суттєво зростає. Найбільшу частину серед хворих в країнах Європейського регіону за даними ВООЗ складають неінфекційні захворювання (77,0%), у той час як на зовнішні причини травм і отруєнь припадає 14,0% та на інфекційні захворювання - 9,0%. У цілому неінфекційні захворювання стали причиною 86,0% з 9,6 млн смертей і 77,0% зі 150,3 млн потенційно втрачених років життя. В основі цих хвороб лежить складна взаємодія поведінкових, генетичних, середовищних чинників, боротьба з

якими потребує довгострокового планування і дієвої лікувально-профілактичної роботи. Використання добре відомих технологій профілактики чинників ризику дозволяє багато в чому попередити розвиток цих соціально значущих хвороб та їх поширення. Так, в Україні провідними чинниками ризику, що формують глобальний тягар хвороб у чоловіків, є тютюнопаління (20,2%), зловживання алкоголем (18,3%), підвищений кров'яний тиск (13,9%), високий рівень холестерину (12,7%), недостатнє вживання фруктів та овочів (7,6%), високий індекс маси тіла (7,2%), не достатня фізична активність (4,9%), вживання наркотиків (4,1%), свинець (1,2%), небезпечний секс (1,1%). Серед жінок суттєву роль у формуванні тягара хвороб відіграють підвищений кров'яний тиск (20,3%), високий рівень холестерину (16,6%), високий індекс маси тіла (11,4%), недостатнє вживання фруктів та овочів (8,6%), недостатня фізична активність (6,4%), зловживання алкоголем (4,3%), тютюнопаління (3,0%), небезпечний секс (2,3%), наркотики (1,7%), дим у приміщеннях від згорання твердого палива (1,5%) [2, 3, 4].

Здоров'я населення, яке формується під впливом комплексу природних та соціальних чинників, є важливим критерієм економічного та культурного розвитку суспільства, його благополуччя. Основними показниками стану громадського здоров'я, які мають підлягати динамічному спостереженню та аналізу з метою застосування необхідних державних та громадських заходів, є демографічні показники чисельності населення та його статевовікового складу, народжуваності, загальної смертності та її причин, смертності немовлят та інших вікових груп, приросту або убутку населення, середньої очікуваної тривалості життя, репродуктивного здоров'я, а також захворюваності населення – загальної, дитячого населення, населення працездатного віку і старших вікових груп, інфекційної, професійної, травматизму, захворюваності на особливо небезпечні соціальні хвороби. Особливе соціально-економічне значення мають показники інвалідності, причини яких потребують постійного поглибленого вивчення.

За даними статистики в Україні спостерігається неухильне зростання розповсюженості хвороб органів травлення (ХОТ). В останні 5 років (2006-2010 рр.) вони посідають третє місце в

загальній структурі хронічної захворюваності населення та друге – в структурі первинної хронічної захворюваності. У 2010р. в Україні зареєстровано понад 7 млн випадків ХОТ. Ситуація свідчить про те, що темп зростання поширеності ХОТ значно випереджає темп зростання загальної поширеності хвороб (всі зареєстровані класи). Так, якщо загальна поширеність всіх хвороб за 2006-2010 рр. серед дорослих 18 років і старше збільшилась на 3,1%, то поширеність ХОТ за цей період зросла на 6,4%.

У 2005 р. показник поширеності ХОТ на 100 тис. дорослого населення складав 17473,2. За 5 останніх років (2006-2010 рр.) він поступово зростав і у 2010 р. досягнув рівня 18667,1. Показник захворюваності на зазначену кількість населення в 2010 р. був зареєстрований на рівні 2427,9, причому за вказані 5 років відбулось зменшення кількості вперше встановлених діагнозів на 1,2%, що певною мірою можливо пояснити зниженням звертань населення України за медичною допомогою.

Показник смертності населення упродовж періоду, що вивчається, за причинами ХОТ знизився на 9,4% (з 64,7 до 58,6 на 100 тис. населення) і стабілізувався на рівні 57-58 випадків на 100 тис. населення та посідає п'яте місце в загальній структурі причин смерті, що одночасно супроводжувалось зниженням середнього віку смерті від цих хвороб. Так, у 2008 році середній вік померлих від ХОТ склав 58,3 років серед жінок і 52,8 років серед чоловіків в порівнянні з померлими від хвороб системи кровообігу – 78,0 і 68,8 років, відповідно. Це обумовлено підвищеним ризиком померти от ХОТ як серед немовлят, так і осіб середнього та зрілого працездатного віку, що значно перевищує відповідні показники смертності у розвинених країнах світу [3]. Проблема смертності населення у працездатному віці — це проблема передчасної смертності від причин, безпосередньо не пов'язаних з віком і постарінням організму, тобто від причин, яких можна запобігти. Разом з тим це проблема вибору поведінки, проблема способу та якості життя, якості життєдіяльності населення. Є підстави вважати, що сформований в Україні «консервативний» режим смертності є проявом соціальної незрілості, неготовності суспільства до засвоєння сучасної культури охорони власного життя. Змінюючи образ життя, можна певним чином поліпшити стан здоров'я і знизити ризик захворіти і померти передчасно [5].

Основними нозологіями, що формують розповсюдженість та захворюваність ХОТ в Україні, є виразкова хвороба, хронічний гастрит і дуоденіт, хвороби печінки, біліарного тракту, та хвороби підшлункової залози.

Значний внесок у формування показника захворюваності ХОТ вносить виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки (ВХ ДПК) – 14,8% у структурі загальної кількості всього зареєстрованих хворих з хворобами органів травлення у 2010 р. Дані світової статистики свідчать, що ВХ є одним із захворювань внутрішніх органів (6,0-10,0% дорослого населення), яке найчастіше зустрічається, але в розвинутих країнах в останні роки відзначається суттєве зниження захворюваності та зменшення частоти тяжких ускладнень [6, 7]. В значній мірі це обумовлено покращенням діагностики та підвищенням ефективності консервативного лікування. В Україні захворюваність на ВХ залишається високою. За даними Центру статистики МОЗ України щорічно на диспансерному обліку знаходиться майже 1 млн хворих на ВХ, кожний другий лікується в стаціонарі, більше третини користуються листком непрацездатності повторно (рис. 1).

В Україні в 2010 р. показник поширеності ВХ на 100 тис. дорослого населення становив 2769,8 [8]. Стосовно динаміки показника поширеності ВХ слід зауважити, що за період 2006-2010 рр. відбулось його зниження на 1,2%. При розгляді показника 2010 р. по областях встановлено, що найвища поширеність виразкової хвороби спостерігались в Чернігівській і Хмельницькій областях – 3683,6 і 3652,0 на 100 тис. населення. Найнижчий показник спостерігався в АР Крим, Львівській і Запорізькій областях – 1783, 1840,7 і 1458,8 на 100 тис. населення (рис. 2). Водночас кількість хворих, діагноз ВХ яким було встановлено вперше, в країні за п'ятирічний період зменшилась на 14,2% і у 2010 р. показник захворюваності складав 149,3 на 100 тис. дорослого населення.

Хронічний гастрит та дуоденіт (ХГД) займає особливе місце серед усіх захворювань гастродуоденальної зони. У першу чергу це обумовлено великою поширеністю даної патології. Так, за даними статистики, хронічним гастритом страждає близько 20-30% всього дорослого населення планети. В Україну в 2010 році цей показник склав 24,5%.

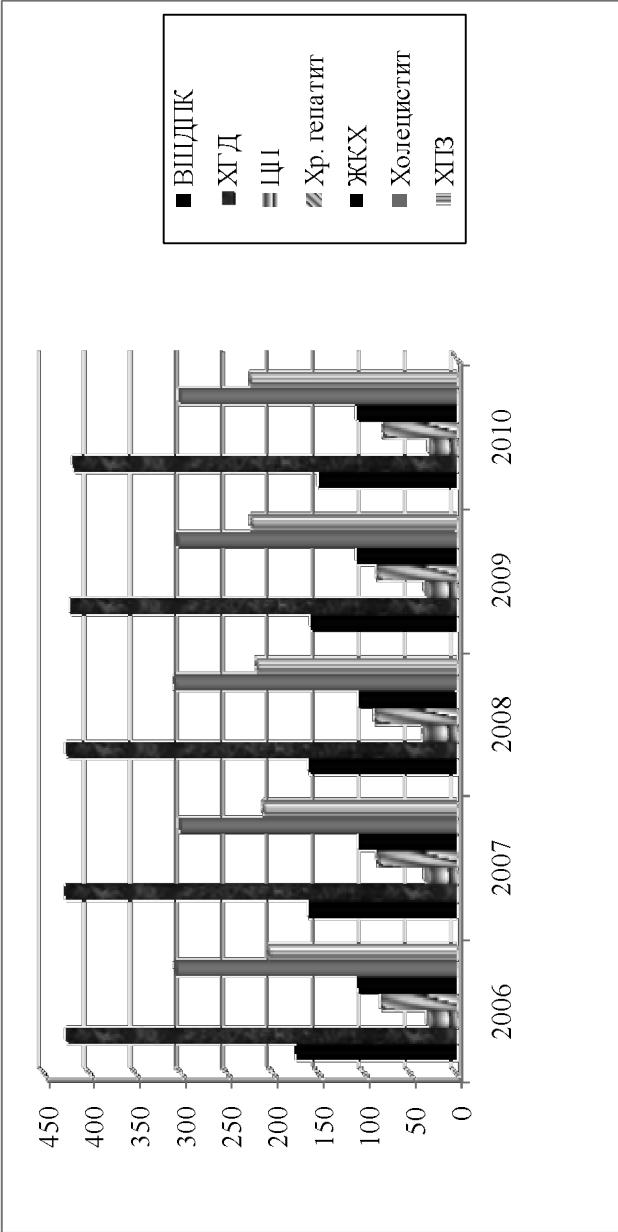


Рисунок 1 – Захворюваність органів травлення в Україні.

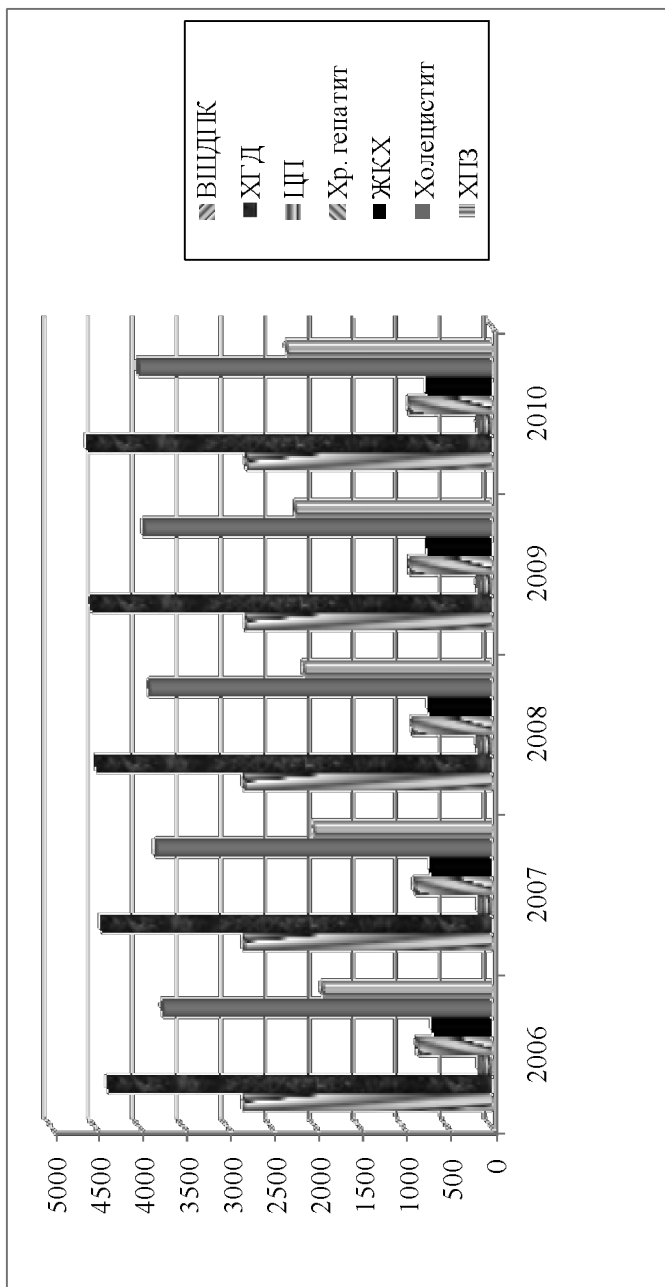


Рисунок 2 – Поширеність органів травлення в Україні.

Зростання захворюваності ХГД є прогнозуємим, оскільки залежить не тільки від рівня розвитку медицини, а і від соціальних умов життя населення. В Україні у 2010 р. показник поширеності ХГД був зареєстрований на рівні 4579,0 на 100 тис. дорослого населення і на 5,4% перевищив такий у 2006 р.

Найбільший показник поширеності гастриту і дуоденіту, зареєстрований в 2010 р. у Вінницькій області – 7257,8, Чернігівській області – 6859,0, м. Києві – 6396,2 на 100 тис. дорослого населення. Більш, ніж в 4 рази нижче цей показник був в Запорізькій області – 1616,6 і в АР Крим – 1503,6 на 100 тис. населення. Показник захворюваності на ВХ знизився за 5 років на 2,8% і становив у 2010 р. 417,0 на зазначену кількість населення.

З хронічних захворювань органів травлення друге місце по частоті після гастриту і дуоденіту посідає холецистит і холангіт, який у структурі ХОТ у 2010 р. складав 21,4%. Показник поширеності холециститу і холангіту на 100 тис. дорослого населення склав 4002,0, темп приросту з 2006 р. – 7,5%. Показник захворюваності знизився на 1,2% і становив у 2010 р. 301,9.

Жовчнокам'яна хвороба (ЖКХ) в структурі ХОТ у 2010 р. складала 3,9%, поширеність з 2006 р. зросла на 11,8%. У 2010 році поширеність ЖКХ склала 727,7 на 100 тис. і залежно від регіону складала: у Севастополі – 1817,3, в Тернопільській області – 1251,8, у Полтавській області – 1211,6 на 100 тис. дорослого населення. Найнижчий показник поширеності ЖКХ відмічений в Запорізькій області – 310,3 і в АР Крим – 412,5. Захворюваність ЖКХ зросла протягом періоду, що вивчається, на 1,6% і у 2010 р. становила 108,1 на 100 тис. дорослих. На зростання кількості хворих на ЖКХ, діагноз яким було встановлено вперше, впливає покращення якості медичних технологій у діагностиці патології.

Проблема хвороб підшлункової залози (ХПЗ) в нашій країні дуже актуальна. Враховуючи, що в останні роки простежується ряд характерних особливостей, таких як зростання кількості випадків захворювань з первинно-хронічним перебігом і частими загостреннями, «омолодження» контингенту хворих, висока частота поєднання патології, випадків медикаментозної резистентності та ін. За останні п'ять років показники поширеності та захворюваності ХПЗ значно підвищилися, а їх велика питома

вага у загальній структурі ХОТ (у 2010 р. – 12,3%) визначає клінічну і соціальну значущість. За 2006-2010 рр. показники здоров'я населення за ХПЗ виглядають таким чином: поширеність зросла на 21,3% і становила у 2010 р. 2311,3 на 100 тис. дорослих. Хвороби ПЗ більш всього поширені в м. Києві – 4924,8, у Вінницькій – 3539,4 і Дніпропетровській областях – 3272,7 на 100 тис. дорослого населення. Значно нижче цей показник в 2010 році був в АР Крим – 441,3, у Запорізькій і Волинській областях – 878,4 і 908,8 на 100 тис. населення. Динаміка вперше встановлених діагнозів за вказані роки узгоджувалась з динамікою поширеності: приріст захворюваності склав 9,9%, а показник 2010 р. становив 224,7 на 100 тис. дорослих.

У межах класу ХОТ виділяється зростання смертності від цирозу печінки (ЦП) та хронічного гепатиту (ХГ), що підтверджує певне неблагополуччя у соціально-економічній обстановці на масовому популяційному рівні. У зв'язку з цим необхідно проведення комплексних соціально-гігієнічних досліджень стану здоров'я населення окремих регіонів країни, що відрізняються за специфікою груп факторів, які впливають на виникнення вказаних патологій. За вказані п'ять років відбулось підвищення показника поширеності хронічного гепатиту на 12,0%, який у 2010 р. склав 928,6. Найбільш високий показник поширеності гепатиту відмічений в Закарпатській – 2224,0, Одеській – 1906,3 і Черкаській областях – 1496,4 на 100 тис. населення. У разі нижче цей показник в АР Крим – 213,9, в м. Севастополі – 286,6 і Запорізькій області – 239,6 випадків на 100 тис. дорослого населення. Кількість уперше зареєстрованих хворих за 5 років знизилась на 2,3 % і показник 2010 р. зареєстрований на рівні 80,0 на 100 тис. дорослого населення.

Результати вивчення показників здоров'я при ЦП виявили зростання поширеності у період 2006-2010 рр. на 9,1% при зниженні кількості уперше встановлених діагнозів на 7,0 %. У 2010 р. показник поширеності ЦП становив 143,8, захворюваності – 29,1 на 100 тис. дорослого населення. Свідченням значного впливу цих двох захворювань на формування загальної структури ХОТ є їх питома вага, яка дорівнює 5,7%.

Таким чином, проведений аналіз засвідчує серйозну медико-соціальну значущість ХОТ для населення України. При цьому за 5 років, підданих аналізу, простежується загальна тенденція зменшення кількості уперше встановлених діагнозів по всіх нозологіях ХОТ, за виключенням двох – ЖКХ та ХПЗ. Це підтверджує той факт, що сьогодні робота по ранньому виявленню порушень травлення, а також їх своєчасна корекція є недостатніми.

1. *Москаленко В.Ф.* Формування глобальної комплексної інтегральної міжсекторальної системи профілактики – інноваційний підхід до вирішення сучасних проблем громадського здоров'я (огляд літератури та власних досліджень) / *В.Ф. Москаленко* // Журн. АМН України. – 2009. – Т. 15, № 3. – С. 516–542.
2. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення України та санітарно - епідеміологічну ситуацію / *Ю.О. Гайдаєв, О.М. Орда, В.М. Пономаренко [та ін.]*. – К., 2007. – 398 с.
3. *Кульчицька Т.К.* Щорічна доповідь про стан здоров'я населення України та санітарно-епідемічну ситуацію / *Т.К. Кульчицька, В.В. Лазоришинець, С.Б. Живаго*. – К, 2009. – 328 с.
4. Глобальная стратегия по питанию, физической активности и здоровью. - Женева: ВОЗ. - 2004. – 18 с.
5. Смертность населения Украины в трудоспособном возрасте (25-64 года) / *Э. Лиманова, Н. Левчук, Е. Рудницький [и др.]*. - [Електронний ресурс] // Демоскоп Weekly: Електронная версия бюллетеня Население и общество. – 2009. – № 403-404. - Режим доступа :
<http://demoscope.ru/weekly/2009/0403/analit01.php>.
6. *Даниленко В.И.* Болезни органов пищеварения. Ч. 1 / *В.И. Даниленко*. – Код доступа :
http://vsmapatan.narod.ru/uchebnpr/27/1_27.html.
7. *Ивашкин В.Т.* Гастроэнтерология XXI века / *В.Т. Ивашкин, Т.Л. Лапина* // РМЖ, 2000. – Т. 8, №17. – Код доступа:
www.rmj.ru/rmj/t8/n17/697.htm.
8. Показники здоров'я населення та використання ресурсів охорони здоров'я в Україні за 2006-2010 роки : довідники / Центр медичної статистики МОЗ України. – К.

DYNAMICS OF INCIDENCE AND PREVALENCE OF THE MAIN DIGESTIVE SYSTEM DISEASES DURING THE LAST 5 YEARS IN UKRAINE

J. Stepanov, N. Gravirovska

SI “Institute of gastroenterology of the NAMS of Ukraine”
(Dnipropetrovsk)

On the basis of official statistics of Ministry of Health of Ukraine for 2006-2010 was found that digestive diseases is a serious medical and social problem for the population of Ukraine. Increase of the number of chronic digestive diseases and decrease of newly diagnosed cases are observed in all nosologies except of cholelithiasis and pancreas diseases. The data obtained are testified that the efficiency and quality of medical care are need to improve.

УДК 616.348-002.44:616.344-002-031.84:616.155.194

Розповсюдження анемічного синдрому при неспецифічному виразковому коліті та хворобі Крона

Т.Й. Бойко, М.В.Стойкевич, О.В. Сорочан, Т.М. Толстикова
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» (Дніпропетровськ)

Хронічні запальні захворювання кишок (ХЗК) залишаються однією з найбільш вагомих проблем сучасної гастроентерології. Це обумовлено розповсюдженістю хвороб в усьому світі, тенденцією до збільшення кількості випадків захворювань як серед дорослого населення, так і серед дітей, відсутністю чітких уявлень про етіологію та патогенез неспецифічного виразкового коліту (НВК) та хвороби Крона (ХК), тяжкістю і різноманітністю клінічних проявів, недостатньо розробленим і часто малоефективним лікуванням [1].

Одним із системних проявів ХЗЗК є анемія, яка значно обтяжує їх перебіг, часто призводить до госпіталізації хворих, збільшує термін перебування у стаціонарі, негативно впливає на якість життя пацієнтів [2, 3, 4].

За даними ВООЗ, анемія – це патологічний стан, який характеризується зменшенням кількості гемоглобіну та/або еритроцитів в одиниці об'єму крові нижче норми для певного віку та статі.

Частота анемії при ХЗЗК, за даними літератури, коливається від 6% до 74% [5, 6]. З дещо більшою частотою анемія виявляється у хворих на НВК – 37% проти 25% – при ХК. Відрізняються дані про частоту анемії серед амбулаторних та стаціонарних пацієнтів: 16% проти 68%, відповідно [7].

Анемія у хворих на ХЗЗК має мультифакторну природу та пов'язана з втратою крові внаслідок кишкових кровотеч, недостатнім надходженням та абсорбцією нутрієнтів, а також з основним запальним процесом. Серед механізмів розвитку анемії розглядається дефіцит заліза та недостатність вітамінів, які причетні до гемопоезу (B_{12} та фолієвої кислоти), аутоімунний гемоліз еритроцитів. Також розвиток анемії при ХК і НВК пов'язують з надмірним утворенням прозапальних цитокінів – фактора некрозу пухлин (ФНП- α), інтерферону- g , інтерлейкіну- 1β , трансформуючого фактора росту [8, 9].

Найчастіше анемія при ХЗЗК є комбінацією залізодефіцитної анемії (ЗДА) та анемії хронічного захворювання (АХЗ), що є наслідком негативного впливу активованої імунної системи на різні рівні еритропоезу. Крім того, медикаменти, які зазвичай використовуються при НВК та ХК (сульфасалазин, азатіоприн та ін.), поглиблюють анемію при цих захворюваннях [10]. Однак, патогенез анемічного синдрому при ХЗЗК до кінця не з'ясований.

Неоднозначність даних, що стосуються розповсюдженості та механізмів розвитку анемії при ХЗЗК спонукають до подальшого вивчення цієї проблеми.

Мета роботи: визначити поширеність та особливості анемічного синдрому у хворих на ХЗЗК на підставі ретроспек-

тивного аналізу історій хвороби пацієнтів, які знаходились на лікуванні в ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» з 2006 по 2010 рік.

Матеріали і методи: проаналізовано 1325 історій хвороби хворих на ХЗЖК (1020 пацієнтів з НВК та 305 – з ХК).

В групу з анемією включали хворих, у яких рівень гемоглобіну (НВ) був нижче 120 г/л. Хворі з анемічним синдромом були розподілені на групи в залежності від рівня НВ. В першу групу (анемія I ступеня - легка) були включені пацієнти з рівнем НВ від 119 до 90 г/л, до другої (анемія II ступеня - середньої тяжкості) включали хворих, у яких НВ був у межах 89 – 70 г/л і до третьої увійшли хворі з рівнем НВ нижче 70 г/л (анемія III ступеня - важка). Дані оброблено за допомогою програм статистичного аналізу Microsoft для Windows. Порівняльний аналіз відмінностей між середніми значеннями оцінювали за критерієм Ст'юдента. Відмінності двох показників вважались вірогідними при $p < 0,05$.

Результати дослідження. Кількісна характеристика розподілу госпіталізованих хворих за період вибірки представлена на рис 1.

Кількість госпіталізацій хворих на НВК з анемічним синдромом склала 248 (24,3%), а хворих на хворобу Крона – 47 (15,4%). Повторні госпіталізації хворих за період вибірки спостерігались у 70 випадках при НВК та 23 – при ХК.

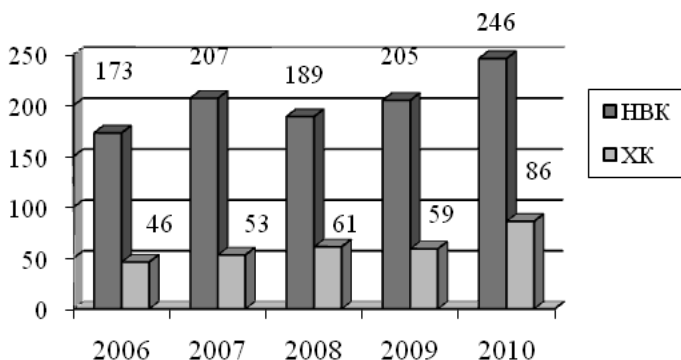


Рисунок 1 – Кількість госпіталізацій хворих на ХЗЖК в клініку інституту за 5 років.

Вік хворих коливався від 18 до 70 років, середній вік склав (41,8±0,9) роки. Серед хворих переважали жінки (60,9%), чоловіки склали 39,1%.

Аналіз показав, що частота анемічного синдрому у жінок в порівнянні з чоловіками переважала у 1,5 рази при НВК та у 2,4 рази при ХК (рис. 2). Однак, середній рівень гемоглобіну (НВ) у чоловіків був нижчий, ніж у жінок: (99,4±3,3) г/л проти (104±2,2) г/л, відповідно, але ці розбіжності не були достовірними.

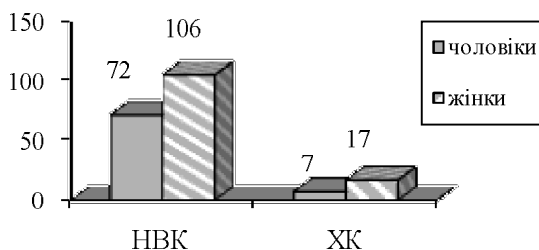


Рисунок 2 – Розподіл хворих на ХЗЗК з анемічним синдромом в залежності від статі.

Аналіз за ступенем тяжкості анемії показав, що серед досліджених хворих як на НВК, так і ХК, достовірно переважали пацієнти з анемією I ступеня – 76,4% та 83,3%, відповідно ($p < 0,001$). Анемічний синдром переважно спостерігався у хворих з тяжким перебігом захворювання (табл. 2).

Таблиця 1 – Розподіл хворих на ХЗЗК за ступенем тяжкості анемії.

Ступінь анемії	Хворі на НВК n (%)	Хворі на ХК n (%)	Хворі на ХЗЗК n (%)
I ступінь	136 (76,4%)*	20 (83,3%)*	156 (77,2%)*
II ступінь	34 (19,1%)	4 (16,7%)	38 (18,8%)
III ступінь	8 (4,5%)	0 (0,0%)	8 (4,0%)
Всього	178 (100%)	24 (100%)	202 (100%)

Примітка. * – $p < 0,001$ – достовірність розходжень в порівнянні з II та III ступенем анемії.

Так, при НВК з анемічним синдромом тяжкий перебіг хвороби спостерігався в 1,7 рази частіше, а при ХК – у 2,4 рази частіше, ніж середній ($p < 0,001$). Середній рівень НВ у хворих з середньою тяжкістю хвороби був достовірно вищим в порівнянні з тяжким перебігом захворювання: $(109,5 \pm 2,2)$ г/л проти $(98,3 \pm 2,3)$ г/л ($p < 0,01$).

Таблиця 2 – Розподіл хворих на ХЗЗК з анемічним синдромом в залежності від ступеня тяжкості перебігу захворювання.

Ступінь тяжкості	НВК n (%)	ХК n (%)	Хворі на ХЗЗК n (%)
Середній	66 (37,1)*	7 (29,2)*	73 (36,1)*
Тяжкий	112 (62,9)	17 (70,8)	129 (63,9)
Всього	178 (100)	24 (100)	202 (100)

Примітка. * – $p < 0,001$ – достовірність розходжень з тяжким ступенем перебігу захворювання.

Рівень ураження ободової кишки було встановлено у 109 хворих на НВК. У 44,0% випадках спостерігалось ураження прямої та сигмоподібної кишок, у 32,2% – субтотальне, а у 24,8% – тотальне ураження товстої кишки.

Давність ХЗЗК коливалась від 3 місяців до 34 років. Середня тривалість захворювання при НВК склала $(9,03 \pm 1,1)$ роки, при ХК – $(7,7 \pm 1,7)$. Більшість хворих страждало на ХЗЗК від 1 до 5 років (табл. 3).

Таблиця 3 – Тривалість захворювання у хворих на ХЗЗК з анемією.

Тривалість захворювання	НВК (n=178)		ХК (n=24)	
	абс.к.	%	абс.к.	%
до 1 року	13	7,3	1	4,2
1-5 років	72	40,4	11	45,8
6-10 років	42	23,7	5	20,8
11-20 років	38	21,3	6	25,0
понад 20 років	13	7,3	1	4,2

Середній вік хворих, в якому виявили захворювання становив (33,8±1,5) роки і коливався від 9 до 66 років. Встановлено прямий кореляційний зв'язок між рівнем НВ та тривалістю захворювання ($r=0,51$; $p=0,002$).

Розподіл хворих з анемічним синдромом в залежності від віку представлено у табл. 4.

Таблиця 4 – Розподіл хворих з анемічним синдромом в залежності від віку.

Вік (роки)	НВК (n=178)	ХК (n=24)
	n (%)	n (%)
<29	32 (19,0)	5 (20,8)
30-44	78 (43,8)	9 (37,5)
45-59	51 (28,6)	10 (41,7)
>60	17 (9,6)	0 (0,0)

Як видно з таблиці, серед пацієнтів з НВК найчастіше анемія зустрічалась у віковій групі від 30 до 44 років, в той час як при ХК майже 80,0 % хворих були у віці від 45 до 60 років. Встановлена зворотня кореляційна залежність між кількістю еритроцитів крові та віком пацієнтів з ХК ($r=-0,57$; $p=0,03$).

Таким чином, проведений ретроспективний аналіз підтвердив дані інших дослідників про те, що анемічний синдром є доволі частим проявом ХЗЗК, який обтяжує перебіг захворювання, погіршує якість життя пацієнтів. Наявність анемії при ХЗЗК вірогідно переважає у хворих з тяжким перебігом захворювання ($p<0,001$). У 28,2% хворих на НВК та 48,9% – на ХК з наявністю анемії спостерігався часто рецидивуючий перебіг захворювання, який потребував неодноразових повторних госпіталізацій.

1. *Дорофеев А. Э. Заболевания кишечника / А. Э. Дорофеев, Т. Д. Звягинцева, Н. В. Харченко – Горлівка: Ліхтар, 2010. – 532с.*
2. *Півторак К. В. Анемія у хворих на запальні захворювання кишечника: зв'язок з важкістю захворювання, диференційна діагностика та лікування : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.36 / Півторак Катерина Володимирівна. – Вінниця, 2009. – 231 с.*

3. Weiss G. Anemia of Chronic Disease / G. Weiss, L. T. Goodnough // *New. Eng. J. Med.* – 2005. – Vol. 352, N 10. – P. 1011–1023.
4. Степанов Ю. М. Анемії у гастроентерологічних хворих / Ю. М. Степанов, С. В. Косинська // *Гастроентерологія : міжвід. зб. – Вип. 37. – Дніпропетровськ, 2006. – С. 361–365.*
5. Gomollon F. Anemia and inflammatory bowel diseases / F. Gomollon, J. Gisbert // *World J. Gastroenterol.* – 2009. – V. 15, N 37. – P. 4659–4665.
6. Станіславчук М. А. Характеристика анемічного синдрому при неспецифічному виразковому коліті / М. А. Станіславчук, К. В. Півторах // *Буковинський медичний вісник* – 2008. – Т. 12, № 3. – С. 47–51.
7. Prevalence of anaemia in inflammatory bowel disease in Switzerland: A cross-sectional study in patients from privat practices and university hospitals / M. Voegtlin, S. R. Vavricka, A.M. Schoepfer [et al.] // *JCC.* – 2010. – V. 4, N 6. – P. 642–648.
8. Iron, anaemia, and inflammatory bowel diseases / C. Gasche, M. C. Lomer, I. Cavill [et al.] // *Gut.* – 2004. – V. 53, N 8. – P. 1190–1197.
9. Guidelines on the diagnosis and management of iron deficiency and anemia in inflammatory bowel diseases / C. Gasche, A. Berstad, R. Befrits [et al.] // *Inflammatory Bowel Diseases.* – 2007. – V. 13, № 12. – P. 1545–1553.
10. Козловская Л. В. Патогенез и клиническое значение анемии хронических заболеваний / Л. В. Козловская, В. В. Рамеев, И. А. Саркисова // *Анемия.* – 2005. – № 4. – С. 4–10.

PREVALENCE OF ANAEMIA IN ULCERATIVE COLITIS AND CROHN'S DISEASE

T.I. Boyko, M.V. Stoikevich, O.V. Sorochan, T.M. Tolstikova
SI “Institute of Gastroenterology of NAMS of Ukraine”
(Dnipropetrovsk)

Analysis of 1325 patients with inflammatory bowel diseases (IBD) who were hospitalized in bowel diseases department of SI “Institute of Gastroenterology of NAMS of Ukraine” during the past 5 years was performed. Anaemia was found in 24,3% of ulcerative colitis

(UC) and in 15,4% of Crohn's disease (CD) patients. Patients with severe disease suffered from anaemia more frequent ($p < 0,001$). 28,2% of UC patients and 48,9% of CD had relapses of disease and needed to multiple repeated hospitalization. More frequent was anaemia of I degree: 76,4% in UC and 83,3% in CD, accordingly, ($p < 0,001$).

УДК 616.3: 616.71– 007.234 – 036 – 092 – 08

Частота остеопенічного синдрому у хворих на хронічний безкам'яний холецистит за даними клініко – інструментального обстеження

Л.Н. Бобро, Е.В. Карая

Харківський національний медичний університет

Хронічні захворювання печінки та жовчно-вивідних шляхів супроводжуються вагомими порушеннями мінерального обміну, кальцій–регулюючих гормонів, що створює передумови дисбалансу процесів ремоделювання кісткової тканини та формування остеопенічного синдрому і остеопорозу [1, 2, 3].

Мета роботи: дослідити частоту та характер клініко – інструментальних ознак ураження кісткової тканини у хворих на хронічний безкам'яний холецистит.

Матеріали і методи. Піддано аналізу результати обстеження 62 хворих на хронічний безкам'яний холецистит (ХБХ) у стадії загострення, які перебували на стаціонарному лікуванні у гастроентерологічному відділенні МКЛ №1 м. Харкова за період з 2009 по 2011 рр. Відбір хворих проведено відповідно до клінічних критеріїв включення і виключення. Критерії включення: наявність підтвердженого лабораторно-інструментальними методами ХБХ; вік на момент рандомізації від 20 до 70 років; наявність

інформованої добровільної згоди пацієнта на участь у проводимому дослідженні. Критерії виключення: прийом глюкокортикоїдів на момент рандомізації або в анамнезі в дозі більше 5 мг; прийом антиконвульсантів; фармакологічна або хірургічна «кастрація» пацієнтів; наявність захворювань внутрішніх органів у стадії декомпенсації; наявність онкозахворювання.

В процесі обстеження були використані наступні методи та методики: клінічні (опитування, фізичне обстеження), клінічні лабораторні (аналіз крові, сечі), біохімічні (визначення трансаміназ, білірубину, складу жовчі); інструментальні: багатомomentне фракційне дуоденальне зондування (БФМДЗ); ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини; холецистографія. Застосовувалось анкетування за допомогою хвилинного тесту оцінки ризику остеопорозу (one-minute osteoporosis risk test), запропонованого Міжнародною Асоціацією Остеопорозу (IOF) в модифікації Поворознюка В.В., Дзерович Н.І., 2006 [3, 4]. Структурно-функціональний стан кісткової тканини визначали за допомогою ультразвукового денситометра «Achilles+». Контрольні результати біохімічних та імунологічних показників, що вивчалися, були отримані при обстеженні 20 практично здорових осіб аналогічного віку. Статистична обробка отриманих даних виконувалася на персональному комп'ютері з використанням стандартних пакетів програм Microsoft Excel.

Результати. Зі всіх пацієнтів, включених в дослідження, жінок було 36 (58,1%), чоловіків – 26 (41,9%). Середній вік хворих на ХБХ склав $(41,4 \pm 3,2)$ роки. Тривалість захворювання складала в середньому $(5,5 \pm 0,5)$ років.

Аналіз особливостей клінічних та лабораторно-інструментальних ознак виявлених синдромів та їх співвідношень у хворих дозволив нам розділити обстежених пацієнтів на дві групи порівняння в залежності від характеру патологічного процесу в ЖМ та типу дискінезії сфінктера Одді: до I групи порівняння увійшли пацієнти з переважанням гіперкінетичного типу дискінезії ЖВШ; до II групи – з переважанням гіпокінетичного типу дискінезії ЖВШ.

Для I групи хворих (32 особи) були притаманні наступні особливості: більшою частиною бактеріальна етіологія

захворювання; менш тривалий анамнез; переважання в клінічній картині больового, запально – інтоксикаційного та алергічного синдромів; ознаки наявності гострої фази запального процесу; характерні ультразвукові ознаки ХБХ та дані БФДЗ, що свідчили про гіперкінетичний тип дискінезії жовчо-вивідних шляхів (ЖВШ).

До клініко–анамнестичних та лабораторно–інструментальних ознак захворювання пацієнтів II групи (30 осіб) ми віднесли: зловживання гострими та жирними стравами, тривалий анамнез захворювання, переважання у клінічній картині диспептичного, астеноневротичного і кардіального синдромів, УЗД ознаки та результати БФДЗ, що свідчили про гіпокінетичний тип дискінезії ЖВШ. Групи порівняння були рандомізовані за основними показниками, що дало змогу для їх співставлення при проведенні даного дослідження.

Оцінка антропометричних даних з визначенням індексу маси тіла виявила наявність ожиріння 1–2 ступеня у 12 (19,3%) пацієнтів, зниження індексу маси тіла – у 37% . При цьому у 9 (14,5%) осіб I групи порівняння та 12 (19,4%) – у II групи маса тіла була менше, ніж 50 кг. При об'єктивному обстеженні у 18 (29,0%) пацієнтів спостерігалось посилення грудного кіфозу, компенсаторний гіперлордоз, збільшення індексу Форестьє; у 30,5% – зменшення в зрості. Анкетування за допомогою хвилинного тесту оцінки ризику остеопорозу та аналіз антропометричних даних хворих обох груп співставлення дозволили відокремити хворих з високим ризиком остеопорозу.

Всі хворі з наявністю в анамнезі або у найближчих родичів низькоенергетичних переломів, зниження росту більше 3 см, масою тіла менше 50 кг були віднесені до групи високого ризику щодо ОП.

Такі пацієнти склали 56,4% (35 осіб) від загальної кількості хворих на ХБХ, при цьому в I групі співставлення виявлено 12 осіб (19,3%) з високим ризиком ОП, а серед пацієнтів II групи – 23 особи (37,0%).

Оскільки стать, також як і вік, є немодифікуємими факторами ризику остеопорозу, проведено порівняльний аналіз ступенів ризику остеопорозу серед хворих різної статі I та II груп порівняння.

В обох групах порівняння вірогідно переважали жінки – 25 (40,3%) жінок проти 10 (16,1%) чоловіків: у I групі вони склали 12,9% (8 осіб), у II – 27,4% (17 осіб). У чоловіків I вікової категорії, які входили до I групи порівняння, ризик остеопорозу за даними хвилинного тесту виявлений не був. Такі показники збігаються з даними літератури про посилення ризику остеопорозу у жінок перименопаузального віку, які в найбільшій кількості увійшли у II групу порівняння [4, 5]. Але наявність високого ризику остеопорозу серед жінок репродуктивного віку, які увійшли у I групу порівняння, та у чоловіків до 70 років потребує інструментального уточнення отриманих даних.

Проведене обстеження пацієнтів з високим ризиком остеопорозу методом ультразвукової денситометрії виявило наявність остеопенії у 30 пацієнтів (48,3% від усіх хворих на ХБХ і 85,7% від пацієнтів з групи високого ризику остеопорозу), з них у 12 (19,3%) – остеопороз, що складало 34,3% від групи високого ризику. В обох групах порівняння, як і за даними хвилинного тесту, серед пацієнтів, що мали знижені показники МЩКТ, переважали жінки (19 осіб (30,6%)) проти чоловіків (11 осіб (17,7%)). МЩКТ пацієнтів до 50 років оцінювали тільки за Z – критерієм, що дає підставу виявити хворих зі значеннями МЩКТ нижче очікуваних результатів, але не пацієнтів з остеопорозом. При цьому у 5 (8,0%) пацієнтів I групи порівняння, незважаючи на високий ризик остеопорозу за даними денситометрії, показники МЩКТ були у межах нормальних показників референтної бази. Натомість, серед хворих II групи порівняння пацієнтів з нормальними показниками МЩКТ виявлено не було. Наявність остеопорозу встановлювали за даними показника T– критерію. Такі хворі були виявлені тільки в II групі порівняння і склали 16,1% серед жінок (10 осіб) і 6,4% (2 пацієнти) серед чоловіків.

Висновки. Таким чином, більше, ніж у половини хворих на ХБХ відзначено високий ризик остеопорозу за даними анамнезу. При інструментальному обстеженні наявність остеопенії встановлена у кожного третього з усіх хворих на ХБХ, при цьому остеопороз – у кожного десятого з них. Найбільші зміни відзначені у хворих із дискінезією ЖВШ за гіпомоторним типом.

1. *Торопцова Н.В.* Проблема остеопороза в современном мире / *Н.В. Торопцова, Л.И. Беневоленская, Е.Е. Михайлов* // РМЖ. – 2005. – № 4. – С. 248.
2. *Анохіна Г.А.* Дискінезії жовчного міхура та сфінктерів жовчних шляхів / *Г.А. Анохіна* // Укр. мед. часопис. – 2007. – №1. – С. 31–36.
3. *Поворознюк В.В.* Унифіцированые опросники в диагностике остеопороза / *В.В. Поворознюк, Н.И. Дзерович* // Боль. Суставы. Позвоночник. – 2011. – № 3 (3). – С. 24–28.
4. Минеральная плотность костной ткани у населения Украины различного возраста и пола / *В.В. Поворознюк, Н.В. Григорьева, Е.А. Креслов [та ін.]* // Проблемы остеологии. – 2006. – Т. 9 – С. 93–94.
5. *Григор'єва Н.В.* Особливості втрати кісткової тканини в жінок у пері- та постменопаузальному періодах / *Н.В.Григор'єва* // Проблемы остеологии. – 2008. – Т. 10, № 3–4. – С. 18–23.

FREQUENCY OF OSTEOHENYC SINDROME IN
PATIENTS WITH CHRONIC ACALCULOUS CHOLECYSTITIS
ACCORDING TO DATA OF CLINICAL AND INSTRUMENTAL
INVESTIGATION

L.N. Bobro, H.V. Karaya

Kharkov national medical university

Recovery of 62 patients chronic acalculous cholecystitis in patients is shown to be accompanied by calcium metabolism. It is known that patients suffer from calcium metabolic imbalance and disturbance in the bone mineral density. Osteohenyc syndrome has reviled, in each third of patients, osteoporosis-in each tenth.

Обґрунтування індикатора якості медичної допомоги вторинного рівня при діагностиці патології біліарної системи

М.Б. Щербиніна, О.В. Закревська

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» (Дніпропетровськ)

Основними нозологічними формами патології біліарної системи є дискінезія жовчного міхура (ЖМ) і жовчовивідних шляхів, хронічний холецистит, жовчнокам'яна хвороба (ЖКХ). Їх об'єднують схожі клінічні дані, серед яких провідним симптомом є біль в правому верхньому квадранті живота. Патологія характеризується хронічним перебігом з частими рецидивами, що призводить до тривалої втрати працездатності та збільшенню витрат на охорону здоров'я. Щорічно в США на лікування захворювань біліарної системи витрачається 5,8 млрд доларів [1]. Тому одержання якісної медичної допомоги цими пацієнтами набуває особливого соціального значення.

Гастроентерологічна допомога відноситься до вторинної медико-санітарної допомоги. Це спеціалізована медична допомога, що надається лікарями, які мають відповідну спеціалізацію та можуть забезпечити більш кваліфіковане консультування, діагностику, лікування та профілактику ніж лікарі загальної практики – сімейні лікарі [2]. Для надання інтенсивної допомоги, передусім – екстреної медичної допомоги, провідну роль відіграють багатопрофільні лікарні оскільки саме від їх діяльності залежить життя та здоров'я пацієнтів. Саме на ці лікарні в розвинених країнах світу припадає близько 90 % всієї стаціонарної допомоги. Медична допомога другого рівня потребує обладнання середнього та високого класу, яке дозволяє вирішувати складні діагностичні завдання. Згідно до розмежування на цьому рівні надається всебічна допомога пацієнтам з біліарної патологією, у

тому числі хірургічна допомога при ускладненому перебігу ЖКХ. Обсяг діагностичної допомоги на цьому етапі повинен включати ультразвукову діагностику (УЗД), комп'ютерну томографію (КТ), діагностичну ретроградну холангіопанкреатографію (РХПГ), що передбачає обладнання відповідною технікою.

Клінічна медицина за останні роки з предмету лікарського мистецтва перетворилась на складну виробничу технологію з безліччю специфічних технологічних процесів. Складовими технології є структура (обладнання, матеріали, кадри), технологічні процеси і отримувані результати. Якість результатів визначається якістю технологічних процесів, що їх формують. Отже, медична допомога бажаного рівня якості може бути отримана тільки в результаті організації і виконання медичних процесів високої якості. Для досягнення її потрібна розробка і впровадження в практику систем об'єктивного контролю.

Індикатор якості медичної допомоги (ЯМД) – кількісний або якісний показник, відносно якого існують докази чи консенсус щодо його безпосереднього впливу на ЯМД; визначається ретроспективно та відображає якість її основних складових: структури, процесу і результату. Джерелами для встановлення цільових значень індикаторів якості служать клінічні рекомендації, систематичні огляди, результати кращої медичної практики, думки експертів. Індикатори повинні бути чітко визначеними; об'єктивними, специфічними; клінічно обґрунтованими та ефективними. Індикатори ЯМД віддзеркалюють ступінь досягнення (або, навпаки – відхилення) цільового рівня медичної допомоги. Визначення індикаторів ЯМД є важливою складовою частиною процесу запровадження стандартів медичної допомоги [3].

Оскільки діагностичний пошук при окремих нозологічних формах біліарної патології технологічно східний та ґрунтується на апаратних методах досліджень, серед яких основним методом визнано УЗД, розроблення індикаторів ЯМД вторинного рівня при діагностиці патології біліарної системи доцільно для групи, що вивчається, загалом.

Мета роботи: розробити індикатор ЯМД вторинного рівня при діагностиці патології біліарної системи.

Матеріали та методи. Діяльність по розробці індикаторів ЯМД проводиться у відповідності до Методичних рекомендацій “Уніфікована методика розробки індикаторів якості медичної допомоги”, затверджених наказом МОЗ України №141/21 від 11.03.11, яка є логічним продовженням методичних рекомендацій “Уніфікована методика з розробки клінічних настанов, медичних стандартів, уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги, локальних протоколів медичної допомоги (клінічних маршрутів пацієнтів) на засадах доказової медицини (I, II)”, базується на матеріалах Проекту ЄС “Сприяння реформі вторинної медичної допомоги в Україні”, “Рекомендації щодо подальшого розвитку вторинної медичної допомоги в Україні”. Пошук клінічних настанов проводився серед баз (бібліотек), що представлені в базах MedLine, яка обслуговується американською національною медичною бібліотекою (US National Library of Medicine [NLM]), SIGN, NICE, NZGG, GIN, AHRQ та деяких інших, ґрунтується на систематичних оглядах та мета-аналізах результатів клінічних досліджень та відповідних доказах. У роботі зі статтями використовували словник Medical Subject Headings або MeSH, що містить понад 22500 спеціальних термінів.

Основні етапи роботи:

1. Вибір відповідних клінічних настанов і інших джерел інформації.
2. Виявлення в клінічних настановах положень, на підставі яких можна визначити індикатори ЯМД.
3. Визначення завдань по вимірюванню ЯМД за вибраними пріоритетами та виявленими проблемами.

Результати. Проведено пошук інформаційних джерел, серед яких найбільш значимі визнані [4-7]. В теперішній час в Україні діючим стандартом надання медичної допомоги хворим гастроентерологічного профілю є наказ МОЗ України № 1051 від 28.12.09 р.

Отже, ключовими рекомендаціями для клінічної практики є такі.

Біль в правому верхньому квадранті живота є найважливішим симптомом патології біліарної системи. При симптомному перебігу холециститу фізикальні методи діагностики та лабораторні тести поступаються специфічністю інструментальним методам,

але дають змогу передбачити захворювання та призначити подальше інструментальне обстеження [7, 8]. Біль, який триває більше 6 годин, надає підставу підозрювати ускладнений перебіг захворювання [6].

При оцінці методів візуалізації біліарної патології традиційно використовують критерії діагностичної точності, вартості дослідження та його безпеки для пацієнта. За останні роки відбулась суттєва трансформація методів діагностики біліарної патології. Довгий час основним методом визнавали рентгенівську методику. Тепер оглядову рентгенографію живота застосовують все рідше у зв'язку з невисокою діагностичною цінністю. Проте з її допомогою можна виявити камені жовчних шляхів, кальцифікацію жовчного міхура або підшлункової залози, зрідка контури розширеного жовчного міхура. При обструкції міхурної протоки карбонат кальцію може виділятися з жовчю («молочно-кальцієва», або «вапняна», жовч). Можлива кальцифікація стінки жовчного міхура («порцеляновий» ЖМ). Після ендоскопічної папілосфінктеротомії або накладень біліодігестивного анастомозу в жовчних шляхах може виявлятися газ (аеробілія). Оглядова рентгенографія черевної порожнини має високу діагностичну точність в діагностиці кишкової непрохідності, проте ефективність при діагностиці причини гострого болю в животі не більше 30%.

В теперішній час оглядова рентгенографія черевної порожнини в діагностиці біліарної патології застосовуються для виявлення рентген-негативних жовчних конкрементів як предикторів успіху урсолітичної терапії.

Згідно до рекомендацій розроблених Американським коледжем рентгенології (ACR) в 1996 році та переглянутих в 2010 році, присвяченим діагностичному пошуку у пацієнтів з болем в правому верхньому квадранті живота [4], зазвичай, використовуються: УЗД органів черевної порожнини, яке має найбільшу діагностичну цінність при біліарній патології, та обов'язково виконується первинно, КТ черевної порожнини з або без контрасту, радіонуклідне сканування (холесцинтиграфія з імінодиуксусної кислотою, міченою технецієм), магніто-резонансна томографія (МРТ) черевної порожнини, з або без контрасту.

Отже сьогодні при гострому болю в правому верхньому квадранті живота діагностичний пошук починають з трансабдомінального УЗД, яке вважається «золотим стандартом» для виявлення захворювань ЖМ. Нові технічні можливості сучасних ультразвукових сканерів дозволяють не тільки отримувати якісне зображення органу, що важливо для оцінки його розмірів і структури, але і детально вивчити кровоплин в артеріях і венах черевної порожнини і зачервного простору при захворюваннях панкреатобіліарної системи. УЗД дозволяє виявити функціональні порушення і запальні зміни з боку ЖМ і протокової системи. Метод володіє високою діагностичною цінністю у виявленні аномалій розвитку і розташування органу.

Використання УЗД при обстеженні пацієнтів з підозрою на гострий холецистит показало чутливість 94% (95% ДІ 92-96%), специфічність 78% (95% ДІ 61-96%) [8]. Для гострого холециститу найбільш характерними ознаками є потовщення стінки ЖМ >4 мм і поява подвійного контуру внаслідок набряку (при відсутності у пацієнта хронічного захворювання печінки та/або асцити або патології серця), позитивний ультразвуковий симптом Мерфі, збільшення розмірів ЖМ (поздовжнього діаметру >80 мм, поперечного >40 мм), наявність вбитого каменя в гирлі міхурної протоки, періхолецистит з випотом (Токійські критерії, 2007 р.). Використовуючи УЗД, можна виявити і ускладнення гострого холециститу: емпієму, гангрену, перфорацію стінки.

Для хронічного холециститу характерні: ущільнення і потовщення стінки, нерівномірність і деформація контуру міхура, зниження або відсутність руху при диханні, неомогенність вмісту, “жовчний” осад, позитивний ультразвуковий симптом Мерфі. Для встановлення діагнозу необхідно зіставити результати УЗД з клінічною симптоматикою. У пацієнтів з хронічною патологією стінки ЖМ часто вторинно розвивається дискінезія жовчовивідних шляхів. УЗД надає можливість дослідити скорочувальну функцію ЖМ, для чого проводиться дослідження з жовчогінним сніданком. УЗД незамінне в діагностиці гіпертрофічних захворювань ЖМ, такі як холестероз, ксантогранулематозний холецистит, аденоміоматоз и поліпи ЖМ.

УЗД перевершує решту методів візуалізації при діагностиці ЖКХ: чутливість 97% (95% ДІ 95-99%) та специфічність 95% (95% ДІ 88-100%) [8]. УЗД використовується для діагностики ускладнень ЖКХ, з яких найбільш часто зустрічається холедохолітіаз (чутливість 38%, специфічність 100%). Відносно невисокий відсоток виявлення каменів в просвіті протоки при УЗД пояснюється тим, що в більшості випадків обтурацію викликають камені, що знаходяться в дистальному відділі холедоха, візуалізація якого утруднена із-за ретродуоденального розташування.

При порушення відтоку жовчі можливий розвиток гострого холангіту. При наявності яркої клінічної картини захворювання має мало ехографічних ознак. На сонограмах можуть бути присутні потовщення стінок холедоха та їх набряк (у вигляді ділянок зниженої ехогенності в товщі стінки), пневмобілії та рідше розширення протоків. Нормальна сонограма не виключає діагнозу гострого холангіту. Застосування УЗД в візуалізації захворювань, що викликають блокаду проксимальних відділів жовчовивідних проток, дозволяє досягти наступної інформативності методу: в діагностиці пухлин жовчовивідних проток: чутливість – 95,0%, специфічність – 95,6%; пухлин ЖМ, що розповсюджуються на проксимальні відділи жовчовивідних проток: чутливість – 90,3%, специфічність – 98,7%; у діагностиці доброякісних рубцевих стриктур жовчних проток: чутливість – 93,7%, специфічність – 97,6%.

Радіонуклідне сканування показало кращу за УЗД чутливість – 97% (95% ДІ 96-98%) та специфічність – 90% (95% ДІ 86-95%) для оцінки пацієнтів з гострим холециститом. Хоча результати мета-аналізу, показали більшу діагностичну значущість радіонуклідного сканування у пацієнтів з підозрою на гострий холецистит, цілий ряд факторів обмежує його використання, а саме: променеве навантаження, введення контрасту, малодоступність та більша за УЗД вартість. Метод показаний при підозрі на порушення жовчовідтоку, проте неефективний для виявленні каменів і стенозів жовчовивідних шляхів. Необхідно зазначити, що внаслідок низки складнощів при роботі з короткоживучими ізотопами технецію, радіонуклідне сканування рідко використовують в практичній медицині. Крім того, оскільки УЗД застосовується

для діагностичного пошуку в пацієнтів з больовим синдромом в правому верхньому квадранті а не саме для діагностики гострого холециститу, то УЗД має прийнятний рівень точності [8].

Мікроскопічне дослідження жовчі, зазвичай, використовують з метою виключення мікролітіазу як причини клінічної симптоматики. Виявлення мікролітіазу та мікрокристалів холестерину найліпше проводить у жовчі, взятої безпосередньо з жовчовивідних шляхів під час РХПГ або шляхом аспірації жовчі з дванадцятипалої кишки протягом ендоскопії після стимулювання холецистокініном (ХЦК) [5]. У деяких країнах, використання ХЦК не було схвалено. В Україні препарат не зареєстрований. Діагностичну цінність дослідження жовчі отриманої про дуоденальному зондуванні більшість дослідників беруть під сумнів.

Розвиток ускладнень ЖКХ та візуалізація іншої патології цієї зони потребує подальшого діагностичного пошуку, а саме виконання КТ. КТ виконується після попередньо проведеного УЗД як уточнюючої методики при нетиповій клінічній картині захворювання. КТ може бути корисною у пацієнтів з тривалою лихоманкою, болями в животі і змінами печінкових проб. КТ може підтвердити або спростувати діагноз гострого холециститу, його ускладнень, в тому числі емпієму, гангрену, перфорацію. Використання КТ в останні роки обмежують у зв'язку з ризиком зростання випадків фатального раку в популяції внаслідок променевого навантаження. Удосконалення методології та техніки МРТ наближає точність методики до КТ, що разом з безпекою для пацієнта робить її використання більш розумним навіть при умовах більш високої точності КТ. МРТ також може використовуватись як візуалізаційний метод для подальшого нагляду за знахідками, виявленими при КТ. Але й сьогодні РХПГ у зв'язку з високою діагностичною точністю та доступністю зберігає позиції золотого стандарту для візуалізації гепатобіліарного та панкреатичного протоків, не дивлячись на високий ризик ятрогенних ускладнень [9].

Таким чином, діагностика гастроентерологічних захворювань заснована на методах інструментальних досліджень, на долю яких приходить біля 70,0% медичних діагностичних

послуг. У вітчизняній діагностиці постійно з'являються нові, більш інформативні тести, проводяться більш корисні та значущі для лікарів дослідження, модернізується обладнання. У той же час рівень послуг багатьох лікувально-профілактичних закладів не відповідає світовому, а більшість населення не має доступу до високотехнологічних діагностичних досліджень.

Сьогодні основна маса апаратів УЗ представлена апаратами низького класу, термін експлуатації яких перевищує 10 років. За 10 років будь-яке медичне устаткування або виробляє свій ресурс, зношується і/або морально застаріває. Стан променевої діагностики в Україні також не відповідає світовим стандартам, що в значній мірі визначається сьогоднішніми економічними реаліями. Тільки 20% рентгенівського устаткування не відпрацювало свого амортизаційного терміну в 10 років. Тому оцінка технічного забезпечення діагностичного процесу при біліарній патології повинна включати:

1. забезпеченість працюючими УЗ апаратами кожного лікувального закладу, серед яких сучасні УЗ апарати (які знаходяться в експлуатації менше 10 років) повинні складати не менше 50%;

2. оснащення лікарень інтенсивної допомоги 2-го рівня КТ, ендоскопічною технікою, рентген-установками.

Аналіз цих показників повинен здійснюватися організаторами охорони здоров'я для планування закупівлі обладнання. Передбачається, що лікарні, які будуть надавати медичну допомогу другого рівня, повинні бути обладнані вищенаведеною технікою, тому вивчення цього питання окремо при біліарній патології недоцільно.

Оскільки найбільш специфічним симптомом при біліарній патології визнано біль в правому верхньому квадранті, а найбільш відповідним методом первинної діагностики визнано УЗД, то з метою оцінки ЯМД при наданні медичної допомоги хворим з біліарною патологією доцільно вивчення обстеження хворих, які звернулись з болем в правому верхньому квадранті за допомогою УЗД. Пацієнти з болем в правому верхньому квадранті живота повинні бути обстежені в 100% [4].

Для вивчення ЯМД вторинного рівня при діагностиці патології біліарної системи запропоновано індикатор обстеження пацієнтів з болем в правому верхньому квадранті за допомогою УЗД:

1. Назва індикатора ЯМД: обстеження пацієнтів з болем в правому верхньому квадранті живота за допомогою УЗД;

2. Джерела, використані при розробці індикатора: Right Upper Quadrant Pain, ACR Appropriateness Criteria®, 2010.

3. Положення клінічної рекомендації, на підставі чого формується індикатор: пацієнту з болем в правому верхньому квадранті якнайшвидше в якості первинного методу діагностики повинно бути виконано УЗД (рівень доказів А)

4. Відповідальні за обчислення індикатора: особи, відповідальні за лікувальну роботу медичного закладу другого рівня надання медичної допомоги.

5. Вихідні дані: медичні карти хворого.

6. Розрахунок індикатора ЯМД: кількість обстежених пацієнтів з болем в правому верхньому квадранті/ загальна кількість пацієнтів з болем в правому верхньому квадранті x100;

7. Цільовий рівень: 100%.

Враховуючи надзвичайну важливість фактору часу при обстеженні хворих з болем, який триває більше 6 годин необхідно впроваджувати навчальні програми з УЗ діагностики для лікарів ургентної практики. Показано, що УЗД, яке виконується лікарями ургентної практики, які пройшли відповідні курси, має чутливість 81-96%, та специфічність 86-98% для виявлення холелітіазу, порівняно з «золотим стандартом» – дослідженням, яке виконано досвідченими сонологами. Інші важливі ознаки гострого холецистити (потовщення стінки ЖМ, розширення загальної жовчної протоки, періхолецистит та ін.) з меншою вірогідністю будуть діагностовані ургентним лікарем (за виключенням УЗ симптому Мерфі).

Таким чином, виконання УЗ повинно бути здійснено кожному хворому з болем в правому верхньому квадранті живота, якнайшвидше з використанням ресурсу лікарів ургентної практики, які пройшли відповідні курси. Така практика забезпечує покращення якості медичної допомоги та зниження її вартості для таких пацієнтів [10].

Висновки. Обґрунтовано індикатор ЯМД хворим з біліарною патологією на вторинному рівні медичної допомоги: обстеження хворих з болем в правому верхньому квадранті за допомогою УЗД. Результатами роботи, яка проводиться, щодо підвищення ЯМД пацієнтам з патологією біліарного тракту планується зменшення термінів тимчасової непрацездатності, вартості лікування, кількості конверсійних оперативних втручань, як показника ускладненого перебігу, кількості інтра- та післяопераційних ускладнень, летальності.

1. The burden of selected digestive diseases in the United States / *R. Sandler, J. Everhart, M. Donowitz [et al.]* // *Gastroenterology*. – 2002. – №5. – P. 1500–11.
2. Закон України “Про внесення змін до Основ законодавства України про охорону здоров’я щодо удосконалення надання медичної допомоги” №3611-VI від 07.06.11 р.
3. *Полубенцева Е.И.* Клинические рекомендации и индикаторы качества в системе управления качеством медицинской помощи : метод. рекомендации / *Е.И. Полубенцева, Г.Э. Улумбекова, К.И. Сайткулов*. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 60 с.
4. Right Upper Quadrant Pain, ACR Appropriateness Criteria, American College of Radiology, 2010.
5. Functional gallbladder and sphincter of Oddi disorders / *J. Behar, E. Corazzari [et al.]* // *Gastroenterology*. – 2006. – 130. – P. 1498–1509.
6. Management of Gallstones / *F. Charles, M. Bellows, H. David Berger [et al.]* // *American Family Physician*. – 2005. – №4. – P. 637–642.
7. Evidence-based clinical practice guidelines on the diagnosis and treatment of cholecystitis / *D.S. Bongala, M.F. Santos, M.M. Panaligan [et al.]* // Available online at: <http://www.pcs.org.ph/docs/EBCPG.doc>. Last accessed on March 2, 2008.
8. *Trowbridge R.L.* Does this patient have acute cholecystitis? / *R.L. Trowbridge, N.K. Rutkowski, K.G. Shojania* // *JAMA*. – 2003. – №1. – P. 80–86.
9. Imaging of simple and complicated acute cholecystitis / *De Vargas Macciucca M, S Lanciotti, M De Cicco [et al.]* // *Clin. Ter.* – 2006. – №5. – P. 435–42.

10. Bet 3: emergency physician bedside ultrasound for the diagnosis of cholelithiasis / *Kadon K Hintz, Resident Physician, Jeffrey S Jones [et al.]* // Emerg. Med. J. – 2009 – №26. – P. 667–669.

RATIONALE FOR THE INDICATOR OF QUALITY OF
SECONDARY-LEVEL CARE IN THE DIAGNOSIS OF BILIARY
SYSTEM PATHOLOGY

M.B. Scherbinina, O.V. Zakrevska

DU «Institut Gastroenterology NAMN of Ukraine»
(Dnepropetrovsk)

The determination of quality of care indicators is an important part of the implementation process of health care standards. Commission indicator is quantitative or qualitative indicator as to which there is evidence or consensus regarding its direct impact on clinical practice. A search of relevant clinical guidelines and information sources. Shown diagnostic value of ultrasound in the pathology of the biliary tract. Ultrasound examination should be performed for each patient with a pain in the upper right quadrant of the abdomen. There was proposed an indicator of the secondary level in patients with biliary disorders: evaluation of patients with pain in the upper right quadrant of the abdomen with ultrasound. Target level was 100%.

УДК 61.008.0+615.725.5:577.95

Формування та розвиток структурно-процесної
організації в медичних установах

М.Б. Щербиніна, І.Ю. Скурда

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» (Дніпропетровськ)

Система охорони здоров'я – найважливіша соціальна система суспільства, що має 3 основні мети: здійснення реальної діяльності в галузі профілактики захворювань медичними заходами, лікування хворих з конкретними видами патології, а також інформування

органів управління суспільством у відношенні сучасних проблем здоров'я та медичного забезпечення населення.

Стан та розвиток системи охорони здоров'я визначаються трьома основними позиціями:

- об'єктивно існуючими закономірностями формування здоров'я населення, реальними тенденціями;
- рівнем уявлень про шляхи розвитку та корекції медичними мірами основних недугів людини;
- можливостями суспільства, інтелектуальними та, в основному, економічними, для виробництва та впровадження сучасних технологій ведення хворих, управління здоров'ям, ґрунтуючись на діючих пріоритетах [1].

Мета роботи: проаналізувати стан формування та розвитку структурно-процесної організації в установах охорони здоров'я на підставі вивчення діючої системи медичної допомоги.

Матеріал та методи. Методологічну основу склали документи з реформування національної охорони здоров'я, праці провідних вітчизняних та зарубіжних вчених, сучасні концепції управління організаціями. Використано системний підхід, методи структурно-функціонального аналізу, узагальнення, описового моделювання.

У теперішній час в управлінні поширено процесний підхід, який розглядає управління як процес, що складається з низки певних послідовних кроків – функцій управління. Усі функції управління взаємопов'язані, кожна функція також представляє собою процес, оскільки складається із серії взаємопов'язаних дій.

Виникла наполеглива потреба у впровадженні в діяльність медичних організацій сучасних технологій менеджменту. Тільки при виконанні цих умов можна сподіватись на успішне використання інноваційних технологій діагностики, лікування та профілактики захворювань, що дозволяють добитись реалізації стратегічних цілей з розвитку української охорони здоров'я.

У сучасній практиці моделювання управлінської діяльності з підвищення якості медичної допомоги процесний підхід набуває провідного значення. При цьому окремі підрозділи медичної

організації розглядаються не як структурні одиниці зі своїми відособленими цілями, а як учасники єдиного процесу. Перевага процесного підходу полягає в безперервності управління, яке він забезпечує на стику окремих процесів у рамках їх системи, а також при їх комбінації та взаємодії. Процесний підхід розглядає медичну діяльність як заданий послідовний ланцюг дій (процесів), кінцевим підсумком якого є клініко-економічний результат. Прийняття процесного підходу – це передусім зміна мислення керівників, працівників та розстановка нових акцентів у системі менеджменту якості, коли головним стає увесь процес, адресований споживачеві.

Необхідність розробки нових підходів до управління медичними організаціями продиктована зростаючою потребою у впровадженні у вітчизняну охорону здоров'я наукових принципів та технологій ефективного управління. Сучасні умови діяльності, які швидко змінюються в епоху глобалізації, реалізація пріоритетного Закону України “Про внесення змін до Основ законодавства України про охорону здоров'я щодо удосконалення надання медичної допомоги” №3611-VI від 07.06.11 р., пред'являють нові вимоги до управління медичними організаціями. У цих умовах найбільш актуальним стає пошук ефективних ресурсозберігаючих технологій управління якістю, що дозволяє у жорстких умовах фінансування забезпечити можливість нормального функціонування ЛПУ.

Індустріальна модель управління, яка ґрунтується на сучасних реаліях, зокрема, на перехід медицини із сфери мистецтва в складну індустріальну технологію, а також на невідповідності колишніх методів управління в охороні здоров'я вимогам сучасного виробництва. Ключовий принцип індустріальної моделі – процесний підхід, а одна з основних його технологій – стандартизація [2].

Невивченою областю економіки охорони здоров'я та менеджменту є маркетинг медичних технологій. Під медичними технологіями розуміється сукупність послідовно здійснених стандартизованих процесів, логічно завершуючих певне медичне втручання або маніпуляції, регламентованих директивними або іншими документами або традиціями.

Процесний підхід в управлінні медичною організацією та стандартизований експертний контроль є основами інноваційного

менеджменту, який забезпечує участь усього персоналу в безперервному удосконаленні виробничих процесів та усіх видів діяльності організації.

Сучасні процесно-орієнтовані методи управління, на відміну від традиційної ієрархічної організації діяльності та принципів функціональної організації, що застосовуються в українських медичних установах, базуються на використанні корпоративних правил та вивірених, чітко прописаних процесів. Вони об'єднують медичні, технічні дані та економічні інформаційні потоки в рамках єдиної автоматизованої системи, забезпечуючи досягнення корінного покращення основних актуальних показників діяльності організації: вартості, якості, сервісу та швидкості.

Складність системи охорони здоров'я в частині забезпечення належної якості медичної допомоги потребує наявності науково обґрунтованої методології процесного управління та методик, адаптованих до особливостей українських медичних організацій. Формування та розвиток системи процесно-орієнтованого управління медичними організаціями дозволить вирішити соціально значущу задачу охорони здоров'я – підвищення якості медичної допомоги та ефективності діяльності медичних установ.

Обов'язковий елемент реалізації процесного підходу – забезпечення моніторингу процесів шляхом розробки та впровадження «індикаторів якості», специфічних для моніторингу у контрольних точках виконання етапів клінічного шляху, а також для вимірювання «входів» та «виходів», тобто результатів процесів [3].

Процеси соціально-економічного реформування системи охорони здоров'я визначають необхідність оптимізації попиту, пропозиції та споживання медичних послуг, раціонального використання ресурсів та фінансування. У той же час таким аспектам охорони здоров'я, як відношення населення до медичної допомоги, оцінка її якості, технологічності та економічної ефективності, приділяється мало уваги.

Не дивлячись на універсальність основних принципів впровадження процесного підходу, в кожній області медицини при його використанні існує низка особливостей, пов'язаних з характером перебігу певних захворювань, виконанням інвазивних

та неінвазивних втручань, психоемоційним статусом хворих та елементами організації лікувально-діагностичного процесу в цілому.

Так, при впровадженні процесного підходу в гастроентерології необхідно враховувати наступні особливості організації процесу діагностики та лікування. По-перше, склад пацієнтів, яким проводиться гастроентерологічне лікування, відрізняється неоднорідністю (від хворих у легкому стані до хворих у тяжкому стані). По-друге, лікар-гастроентеролог тісно взаємодіє із спеціалістами суміжних клінічних областей, передусім хірургічного профілю, організація роботи яких також може вплинути на хід лікувально-діагностичного процесу в цілому.

Логістична діяльність організацій галузі охорони здоров'я безпосередньо впливає на їх конкурентоздатність та потенціал. При проектуванні логістичної структури медичних установ та їх інформаційної системи необхідно користуватись структурним підходом, який оснований на чіткому розмежуванні функцій цих організацій. Проте більш доцільно при проектуванні організаційної структури управління орієнтуватись на бізнес-процеси. Тобто має місце два основних підходи до проектування сучасних систем управління – структурний та процесний. Головним недоліком структурного підходу є прив'язка до організаційної структури управління, яка не завжди раціональна і може змінюватись. Інша справа при процесному підході, при використанні якого медична установа розглядається як сукупність взаємопов'язаних бізнес-процесів. Причому, основних бізнес-процесів у медичній установі небагато, зазвичай не більше 10, а число тих, хто їх забезпечують, може досягати декількох десятків. Процесний підхід призводить до необхідності переходу на так звану ресурсозберігаючу структуру. Аналіз та моделювання бізнес-процесів та наступна розробка вимог до організаційної структури управління та до її інформаційної підсистеми при процесному підході дозволяє оперативно змінювати та допрацьовувати технологію виробництва послуг, за рахунок чого проводити її модернізацію без перериву в наданні послуг.

Реінжиниринг бізнес-процесів – це концепція управління, яка змінює методи та процедури в організації, що існують у теперішній момент, та їх взаємодію у наступному.

Реінжинирінг передбачає: істотне скорочення витрат установ охорони здоров'я; базу для розширення діяльності організацій; перехід на якісно новий технологічний рівень; готовність до впровадження інформаційно-аналітичних медичних систем; побудова системи менеджменту якості в установі з метою підвищення якості медичних послуг; істотне зниження залежності від людського фактору; можливість розвитку організації та високу конкурентоздатність.

Організаційна структура управління, що враховує поділення організації на бізнес-процеси, вже не є функціональною, а носить статус процесної структури.

Структура системи – одна з основних категорій системного аналізу, що характеризує стійку впорядкованість у просторі та часі елементів системи та їх зв'язків. З точки зору методології наукових досліджень часто під структурою розуміють малюнок, певне зовнішнє зображення явища чи об'єкта дослідження. Зрозуміло, що таке зображення об'єкта дозволяє лише так чи інакше описати його, але не дає його пояснення. В зображенні явища чи об'єкта дослідження від самого початку передбачається певна цілісність. Отже, структура – це стійке відображення взаємних відносин елементів цілісного об'єкта. Вихідними поняттями в аналізі структури об'єкта є поняття форми і змісту. З сучасної точки зору можна сказати, що форма – це структура змісту.

Поняття “структура” пов'язане з поняттям “система”; останнє стосовно першого є першопочатковим і достатньо загальним.

Під структурою системи розуміють її стійку впорядкованість і зв'язки між елементами та підсистемами. Структура відтворює найсуттєвіші зв'язки між елементами та підсистемами, що мало змінюються при змінах у системі та забезпечують існування як системи, так і найважливіших її властивостей. Для визначення структури системи необхідно провести її послідовну декомпозицію, тобто виокремити в ній підсистеми всіх рівнів, які доступні аналізу, та їхні елементи, що відповідно до завдань дослідження не поділяються на складові частини. Найважливішим завданням декомпозиції є спрощення системи, що є надто складною для розгляду та дослідження. Завдяки ієрархічності структура складних систем може бути подана через структуру їх частин – від підсистем до елементів.

Структура організації – це логічні взаємовідносини рівнів управління, які дають змогу найефективніше досягати цілей організації. Структура організації передбачає поділ праці, що є необхідною умовою підвищення її ефективності.

На сьогодні здійснені наступні кроки в напрямку оптимізації структурної ефективності та підвищення якості медичної допомоги:

- становлення системи первинної медико-санітарної допомоги на засадах сімейної медицини (2000 р.);
- активізація запровадження стаціонарзаміщуючих форм медичного обслуговування;
- розробка стандартів медичних технологій;
- запровадження акредитації медичних закладів (1998 р.).

Основою надання медичної допомоги, як і раніше, залишається допомога в стаціонарах лікарень, зберігається об'єднане поняття «первинної та вторинної медичної допомоги» на рівні амбулаторно-поліклінічної ланки. Невирішені, у першу чергу з фінансової позиції, проблеми фармацевтичного забезпечення населення на позалікарняному рівні, повільні темпи реального матеріально-технічного, технологічного, кадрового та фінансового «переозброєння» амбулаторно-поліклінічної та первинної ланки охорони здоров'я, слабкий соціальний захист населення не дозволяють реально забезпечити на цьому рівні надання лікувально-діагностичної допомоги того об'єму та якості, які б дали можливість зменшити обсяг діяльності стаціонарів, знизити їх ресурсоємність, більш ефективно використовувати кошти охорони здоров'я [4].

Адаптація закладів охорони здоров'я, у сучасних ринкових умовах здійснюється на підставі комплексного рішення існуючих проблем усіма відомими шляхами (правовим, економічним, адміністративним, інформаційним, психологічним) з використанням логістичного підходу до управління, який вміщує:

- приведення реальної структури медичної допомоги у відповідності до потребностей населення за рахунок ефективного управління потоковими процесами в охороні здоров'я;

- оптимізацію структури та об'ємів медичної допомоги на підставі адекватного фінансування галузі;
- широке впровадження у практику охорони здоров'я економічних регуляторів лікувально-діагностичного процесу, розподіл бюджетних ресурсів між закладами охорони здоров'я у відповідності до їх можливостей;
- мінімізацію витратних дій лікаря через якісну регламентацію лікувально-діагностичного процесу [5].

Оптимізацію управління ресурсами в охороні здоров'я може бути досягнуто за рахунок оцінки діяльності кожного лікаря та лікувально-профілактичної установи з урахуванням кінцевих результатів, регуляції потоків пацієнтів та співвідношення амбулаторної та стаціонарної допомоги, забезпечення безперервності між етапами надання медичної допомоги.

Система менеджменту якості стверджує, що управління підприємством на підставі ідентифікованих, описаних, розкладених на процедури, узгоджених між собою процесів є заставою ефективної роботи організації та підвищення якості взаємодії компанії з контрагентами як на «вході» процесу (з поставниками), так і на «виході» (з покупцями та заказниками).

При визначенні необхідності забезпечення моніторингу процесів доцільна аксіома «Виконується те, що вимірюється» (М.Л. Джордж, 2005 р., визнаний спеціаліст у технології «Бережливе виробництво+6 сигм»).

Багато медичних установ розглядають окремі напрями своєї діяльності, наприклад, постачання, виробництво медичних послуг та їх збут ізольовано з точки зору виключно внутрішніх процесів своєї організації. Проте, щоб забезпечувати свою конкурентоздатність, тобто збільшити свої ринкові переваги, необхідно розглядати усі процеси у мережі потоків ресурсів та їх ефективного використання.

Інноваційна політика держави в охороні здоров'я передбачає:

- оптимізацію та реструктуризацію мережі, структури та основних напрямів діяльності науково-дослідних установ;

- посилення ролі Національної академії медичних наук України у проведенні пріоритетних фундаментальних та прикладних досліджень;
- забезпечення вирішення науково-практичних проблем охорони здоров'я шляхом формування відповідних державних, галузевих, міжгалузевих, регіональних програм;
- впровадження багатоджерельності фінансування медичної науки за рахунок бюджетних та позабюджетних коштів, забезпечення їх раціонального використання для першочергового фінансування конкурентоздатних наукових розробок фундаментального та прикладного характеру;
- планування наукових досліджень на конкурентних засадах та спрямування їх на отримання конкретних результатів, впровадження принципів незалежної експертизи наукових проєктів та їх результатів, виділення спеціальних грантів під реалізацію проєктів – переможців конкурсу;
- забезпечення підтримки визнаних вітчизняних шкіл, підвищення вимог до підготовки наукових кадрів, раціональне використання науково-інформаційних ресурсів;
- активізацію роботи, спрямованої на забезпечення розвитку міжнародного науково-технічного співробітництва, яке буде сприяти підвищенню авторитету вітчизняної медичної науки та її інтеграції в світову спільноту.

Оснащення ЛПУ сучасною медичною технікою, впровадження нових медичних та інформаційних технологій сприяє істотному покращенню організації основного лікувально-діагностичного процесу, який стає більш технологічним, уніфікованим та ефективним з медичної, соціальної та економічної позицій.

З метою упорядкування організації надання медичної допомоги пацієнтам із хворобами біліарного тракту (ХБТ) нами розроблено систему лікувально-профілактичної допомоги. Модель

запропонованої системи розроблена з урахуванням результатів наукових досліджень на основі низки принципів:

- чітке розуміння значення та ролі лікаря загальної практики;
- необхідність вирішення складних проблем у роботі поліклініки;
- небажаність перевантаження системи деталями, які заважають головній лінії розвитку;
- застосування найбільш істотних якісних характеристик, які внесені у систему у відповідності з сучасними досягненнями медичної науки.

При диференціації етапів системи було враховано такі критерії:

- соціально-гігієнічну або медичну мету (лікування, діагностика, профілактика, консультація та реабілітація);
- режим надання послуги (амбулаторно, стаціонарно, у денному стаціонарі та ін.).

Модель побудована за принципом графологічної структури процесу медичної допомоги, що дозволяє наглядно уявити зміст процесу в цілому, а також у взаємозв'язку окремих її елементів.

Система вміщує 3 етапи медичної допомоги:

- амбулаторно-поліклінічний;
- стаціонарний;
- відновного лікування.

Амбулаторно-поліклінічний етап вміщує:

- кабінет лікаря загальної практики (задачі визначені наказом МОЗ України № 72 «Про затвердження окремих документів з питань сімейної медицини» від 12.05.01).
- кабінет терапевта, гастроентеролога або хірурга у структурі ЛПУ (задачі визначені наказом № 1051 «Про надання медичної допомоги хворим гастроентерологічного профілю» від 28.12.09;

Стационарний етап складають:

- денний стаціонар;
- терапевтичне або гастроентерологічне відділення;
- хірургічне відділення.

Етап відновного лікування складає:

- санаторно-курортне лікування.

Усі представлені розділи системи створюють умови, при наявності яких можливо реалізувати мету, задачі та заходи лікувально-профілактичного забезпечення пацієнтів із ХБТ.

Клінічний фактор включає в себе застосування комплексу діагностичних та лікувальних заходів у відповідності до національних стандартів, що є новим та важливим моментом системи.

При реалізації програмно-цільового підходу до вирішення проблем диспансеризації нами розроблена трирівнева система надання медичної допомоги, яка дозволяє регулювати потоки пацієнтів, раціонально розподіляти навантаження на медичний персонал, сприяє оптимізації обсягу та змісту лікувально-профілактичних заходів (рис. 1).

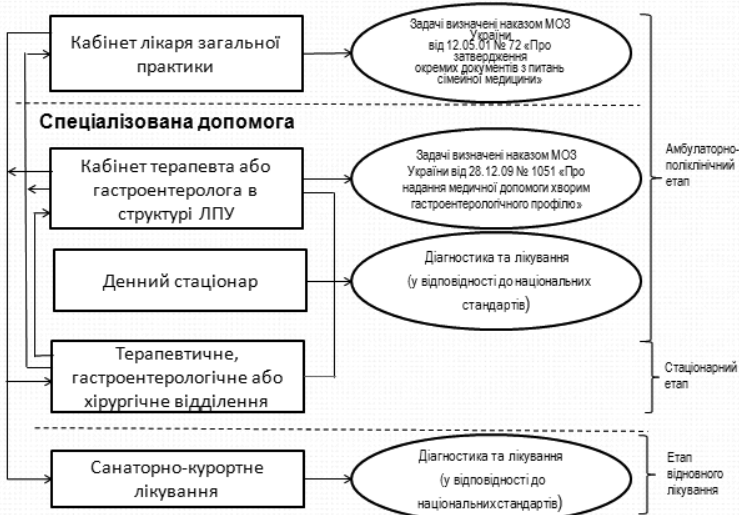


Рисунок 1 – Система надання медичної допомоги.

Оскільки функції лікарів постійно поширюються, нам представляється необхідним регламентація об'єму і змісту лікувально-діагностичних етапів медичного забезпечення, що дозволяє підвищити якість лікування та діагностики захворювань, покращити їх профілактику, а також забезпечити високу якість диспансеризації пацієнтів.

Відбір пацієнтів для диспансерного спостереження здійснюється лікарем загальної практики на амбулаторних прийомах, в порядку поточної звертаємості їх у лікувальні заклади. Лікар, оглядаючи хворого і встановлюючи діагноз, повинен відразу ж вирішувати питання щодо його диспансеризації. Важливе значення у структуризації системи мало визначення пріоритетних форм і методів роботи лікарів-гастроентерологів і лікарів загальної практики.

I рівень припускає, що будучи провідною фігурою у представленій системі, лікарі загальної практики (сімейні лікарі) повинні в значно більшому ступені організовувати і координувати всю лікувально-профілактичну роботу серед дорослого населення поліклінік. Для встановлення діагнозу та взяття хворого на диспансерний облік слід виходити не тільки з однократного обстеження при профогляді або на амбулаторному прийомі, але і широко користуватись лабораторними, інструментальними та іншими додатковими дослідженнями та консультаціями спеціалістів.

Лікар загальної практики (сімейний лікар) спільно з лікарем-гастроентерологом визначає чисельність диспансерних хворих і розподіляє конкретних хворих між собою та гастроентерологом в залежності від діагнозу, стадії та тривалості перебігу патологічного процесу, віково-статевих характеристик, потреби консультативної та лікувальної допомоги, необхідності проведення реабілітаційних заходів.

II рівень системи передбачає, що лікар-гастроентеролог повинен виконувати не тільки консультативні або контрольні-організаційні функції, а і безпосередньо здійснювати

централізовану диспансеризацію за показаннями. До II рівня увійшли також денний стаціонар та хірургічне відділення, що відповідає структурі реформування медичної допомоги.

Заключний етап включає відновне лікування, яке у загальній структурі системи займає істотне місце. Реабілітаційний комплекс – це лікувально-діагностичний комплекс для відновлення порушених функцій при недосягненні критеріїв здоров'я, що не потребує щоденного моніторингу. До клінічних станів, що підлягають відновному лікуванню відносяться стани після купірування гострих захворювань або загострень хронічних захворювань.

Для нормального функціонування системи необхідно, щоб між її окремими елементами був налагоджений постійний, достатній по кількості та якості обмін інформацією. Тому, нами встановлені взаємозв'язки між складовими системи, здійснення яких забезпечить результативність надання медичної допомоги на кожному етапі.

Висновок. Таким чином, систематизація клінічної практики – це середовище для розвитку процесу стандартизації. Систематизація клінічних етапів є необхідною умовою тривалого моніторингу якості медичної допомоги та витрат з метою прийняття оперативних рішень та регулювання якості та обсягів медичної допомоги.

Необхідно розробити концептуальні підходи до підвищення якості медичної допомоги шляхом формування інноваційної для української охорони здоров'я структурно-процесної системи управління медичними організаціями, де в якості основних технологій пропонується використовувати реінженеринг бізнес-процесів, інтеграцію інформаційних технологій та процесів менеджменту.

1. *Максимова Т.М.* Современные проблемы и перспективные оценки здоровья населения как основа реформирования здравоохранения / *Т.М. Максимова* // Проблемы соц. гигиены, здравоохранения и истор. медицины. – 2000. – № 5. – С. 9–14.

2. *Брескина Т.Н.* Современные подходы к организации экспертизы качества медицинской помощи в многопрофильном стационаре / *Т.Н. Брескина* // Проблемы соц. гигиены, здравоохранения и истор. медицины. – 2007. – № 5. – С. 32–36.
3. *Брескина Т.Н.* Технология реализации принципов TQM (всеобщего управления на основе качества) в деятельности медицинской организации / *Т.Н. Брескина* // Проблемы соц. гигиены, здравоохранения и истор. медицины. – 2007. – № 3. – С. 41–43.
4. *Щепин В.О.* Здравоохранение России: стратегический анализ и перспективные направления развития / *В.О. Щепин, В.К. Овчаров* // Проблемы соц. гигиены, здравоохранения и истор. медицины. – 2005. – № 2. – С. 3–7.
5. *Бердугин В.А.* Адаптация медицинских организаций к работе в современных рыночных условиях / *В.А. Бердугин* // Проблемы соц. гигиены, здравоохранения и истор. медицины. – 2007. – №3. – С. 21–23.

FORMING AND DEVELOPMENT OF LOGISTIC
APPROACH OF ORGANIZATION
IN MEDICAL ESTABLISHMENTS

M. Shcherbinina, I. Skirda

SI “Institute of Gastroenterology of NAMS of Ukraine”
(Dnipropetrovsk)

The complexity of the adaptation of the medical organizations to the present market relationships demands consistent and steady establishment of systematic measures targeted to the implementation of the efficient management technologies, the enhancement of the style and techniques of the managerial activities. No single activities in the field of the reorganization of the traditional bureaucratic mechanism will not resolve the problem without fundamental structural readjustment of the overall system.

Актуальність стандартизації та клінічних настанов при біліарній патології

М.Б. Щербиніна, В.М. Гладун

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» (Дніпропетровськ)

В більшості економічно розвинених країнах світу пріоритетним напрямком сучасного розвитку охорони здоров'я є стандартизація. Її необхідність зумовлена: неухильно зростаючою вартістю медичної допомоги, підвищенням рівня вимог пацієнтів, великою кількістю різнорідної інформації стосовно медичних технологій і лікарських засобів і бурхливим розвитком доказової медицини. Розробка медико-технологічних нормативів надання медичної допомоги в сфері стандартизації в системі охорони здоров'я передбачає наступні етапи (рис. 1):

1. Розробка/адаптація клінічних настанов (КН).
2. а) розробка стандартів медичної допомоги (СМД) і/або
б) розробка уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги (УКПМД).
3. Розробка локального протоколу медичної допомоги (ЛПМД) (маршруту пацієнта) [1].

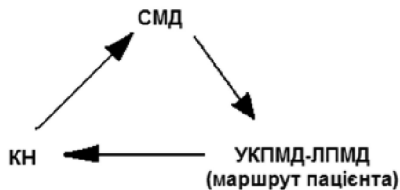


Рисунок 1 - Варіанти створення уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги [1].

Методологічною основою діяльності в сфері стандартизації медичної допомоги слугують сучасні наукові підходи щодо принципів та вимог до створення медико-технологічних

нормативних документів, зокрема визнаний міжнародною спільнотою опитувальник AGREE (Appraisal of Guidelines Research and Evaluation) [2]. Опитувальник AGREE дозволяє оцінити якість матеріалу, який представлений в КН, а саме визначити ступінь ризику систематичної похибки, можливої в процесі підготовки КН. Крім того, в основу даних методичних вказівок покладено «SIGN 50» «A guideline developers, handbook SIGN Publication №50» – «Керівництво для розробників рекомендацій» (публікація SING №50, 2003), що є «золотим стандартом» для національних систем охорони здоров'я в питанні розробки клінічних настанов [3]. В Україні вказаний документ з корекцією окремих положень представлений в двох виданнях: “Посібник для розробників клінічних рекомендацій/медичних стандартів”, NICARE, 2006 та “Посібник для розробників клінічних рекомендацій/медичних стандартів (скорочений варіант)”, NICO, 2007. «Посібники...» підготовлено міжнародними та українськими експертами на замовлення МОЗ України під егідою Європейського Союзу в проєкті TACIS «Підтримка розвитку системи медичних стандартів в Україні» (2004 – 2006 рр.).

В теперішній час і для України, з метою формування високоякісної клінічної практики, оптимальним є шлях адаптації КН, що розроблені в провідних світових центрах з використанням засобів доказової медицини та подальшою розробкою на даній основі стандартів та протоколів медичної допомоги. Для цього існують певні передумови і в першу чергу досвід з адаптації КН, набутий за технічної підтримки проєкту TACIS протягом двох років [4].

Подальше впровадження КН відбувається на двох рівнях: державному і регіональному. На кожному з цих рівнів, крім КН, функціонують і інші медико-технологічні документи, що розробляються на підставі КН [5]. Міжнародний досвід свідчить, що стандарти і протоколи медичної допомоги обов'язково розробляються на основі КН, що є джерелом доказової бази і найкращої медичної практики. Це є важливим методичним принципом для створення таких документів.

Метою нашого дослідження було обґрунтування актуальності стандартизації та адаптації КН в Україні при біліарній патології.

Матеріали і методи.

Проведено аналіз актуальності питання стандартизації медичної допомоги при біліарній патології, застосованих у розвинених країнах та в Україні. Пошук публікацій був виконаний використовуючи бази даних Medline (1966, по теперішній час), бібліотеки Cochrane (2003), Філіппінського хірургічного журналу з 2000 року по теперішній час.

Результати дослідження.

До хронічних захворювань біліарної системи відносять функціональні біліарні розлади (дискінезії), холецистит та жовчнокам'яну хворобу (ЖКХ), а також стани, що виникають після вилучення жовчного міхура. Аналіз публікацій показав важливість проблеми біліарної патології для суспільного здоров'я. Доведено швидке збільшення поширеності захворювань біліарної системи, переважно в промислово розвинених країнах [6, 7, 8]. Пацієнтів з холециститом стало у 2 рази більше, ніж осіб, які страждають на виразкову хворобу. В гастроентерологічних стаціонарах пацієнти з хронічними недугами біліарного тракту складають до 30%, з них до 60-79% приходиться на калькульозний холецистит. При поширеності серед дорослого населення Європи і США в межах 10–15% холелітіаз є одним з найчастіших захворювань травної системи й самих фінансово витратних для лікування, що вимагають госпіталізації [9]. Приріст поширеності жовчнокам'яної хвороби (ЖКХ) в Україні за недавніх 10 років (з 1997 р. по 2006 р.) складає 97,5%. Згідно прогнозам глобальна епідемія ожиріння та метаболічного синдрому призведе до подальшого підвищення частоти випадків ЖКХ у всьому світі. Соціальний аспект біліарних недуг підкреслюють також дані статистики про значне загальне “омолодження” та зміну гендерного співвідношення за рахунок збільшення кількості чоловіків [10].

Хірургічна активність відносно холелітіазу призвела до того, що операції на жовчних шляхах кількісно перевершили будь-які інші абдомінальні операції (включаючи апендектомію) у багатьох країнах. Так, щорічно в США більш, ніж в 1 млн осіб вперше діагностують ЖКХ, і приблизно 700 тис. пацієнтам виконують холецистектомію. У 2008 р. в Україні в структурі операцій на органах травлення і черевної порожнини холецистектомії зайняли перше місце (9,5%), з них 97,5% були проведені з приводу ЖКХ [11].

Проблема біліарних захворювань відноситься до пріоритетних напрямків наукових досліджень і відповідає стратегічним цілям охорони здоров'я країни. Результати аналізу публікацій вказують на важливість проблеми патології біліарної системи, а саме холециститу, холангіту та ЖКХ для практичної охорони здоров'я. В рішенні завдання покращення медичної допомоги пацієнтам з біліарними захворюваннями первісне значення надається амбулаторно-поліклінічній службі. Саме від її стану залежить якість діяльності всієї системи охорони здоров'я, збереження трудового потенціалу країни, а також рішення більшості медико-санітарних проблем, які виникають на рівні родини. Одним з ключових моментів в оцінці роботи первинного ланцюга охорони здоров'я є ефективність диспансерного спостереження. На сучасному етапі розвитку медицини питання динамічного спостереження за пацієнтами набуває піку актуальності. Згідно наказу МОЗ України №728 від 28.08.10 "Про диспансеризацію населення" подальший розвиток та удосконалення профілактичного напрямку галузі охорони здоров'я, який спрямований на попередження захворювань, охорону та зміцнення здоров'я кожного громадянина України, в значній мірі залежить від успішності проведення диспансеризації населення. Стосовно диспансерного нагляду пацієнтів з біліарною патологією існує низька проблемних питань. Формально диспансерне спостереження у міських поліклініках пацієнтів молодого віку з хронічним холециститом та ЖКХ відбувається у відповідності з регламентуючими документами. Проте зростання з тривалістю строків диспансерного нагляду числа загострень захворювань, госпіталізації, числа пов'язаних з цим випадків втрати тимчасової непрацездатності свідчить про його недостатню ефективність. Турбують не вирішені питання як на рівні спілкування лікаря та пацієнта, так і на рівні організації охорони здоров'я в цілому. У теперішній час не можливо не говорити про роль пацієнта в досягненні ефекту диспансерного нагляду. В проведених дослідженнях, показано, що у 25% випадках пацієнти не виконують такі рекомендації лікарів, як додержання дієти, режиму сну, гігієни та ін. Лікарі різних спеціальностей піднімають питання впровадження активних, роз'яснювальних популярних бесід серед населення про відповідальність кожного за стан свого здоров'я [12].

Таким чином, необхідно зазначити, що розробка/адаптація КН при біліарних захворюваннях сприятиме вирішенню проблеми практичної охорони здоров'я. Серед аргументів на користь вибору саме теми КН при біліарній патології – можливість удосконалення нормативних документів та медичної практики на їх основі.

В результаті проведеного дослідження встановлено, що для вирішення наявної проблеми вже накопичено достатню кількість даних доказової медицини, а саме систематичних оглядів, метааналізів, публікацій з контрольованих клінічних досліджень, КН, які ґрунтуються на доказах тощо. В якості приклада приводимо КН по діагностиці та лікуванню холециститу, прийняті у 2004 році. КН створені на основі доказових принципів. Вони представлені філіппінською Колегією Хірургів, мають клінічне застосування, дають можливість хірургу провести раціональний вибір між доступними діагностичними та терапевтичними варіантами лікування ЖКХ [13].

Одним із шляхів вирішення проблеми актуальності розробки КН з питання біліарної патології може бути консенсус щодо запропонованих методів діагностики, лікування та профілактики, які представлені різними медичними школами, організаціями з позиції їх ефективності, безпечності для хворого та етичності. У 2006 році був прийнятий Римський консенсус III, де наведені діагностичні критерії та рекомендації відносно клінічної оцінки, розроблено лікування з урахуванням специфічних аспектів функціональних розладів жовчного міхура та сфінктера Одді, які істотно відрізняються від інших функціональних розладів.

Наступним критерієм для вибору саме теми біліарної патології для КН є наявність потенційної можливості ефекту від впровадження нових процедур, втручань. Вирішення наявної проблеми доцільне шляхом впровадження нових методів діагностики та лікування, що дозволені до застосування в Україні, мають доведену ефективність, суттєво підвищують точність та скорочують час надання медичної допомоги, спроможні знизити частоту розвитку ускладнень та знизити летальність та смертність. Стосовно функціональних розладів біліарної системи розроблені та прийняті на Україні критерії діагностики та лікування згідно Римського консенсусу III (2006 р.). З приводу доказової бази

діагностики холециститу на сучасному етапі достатньо проведено метааналізів, які показали, що оцінка пацієнтів з болем у животі, сугестивним на холецистит, повинна спиратись на інструментальні методи діагностики [14]. Самим точним методом діагностики при підозрі на гострий холецистит є гепатобіліарна сцинтиграфія, практично застосовується ультразвукове дослідження, яке вважається адекватною та першеступневою процедурою. Для діагностики калькульозного холециститу також накопичена достатня доказова база, самим корисним методом признане ультразвукове дослідження [15]. Підходи до лікування гострого та калькульозного холециститу обґрунтовані та базуються на принципах доказової медицини. Приводимо міжнародний підхід до розв'язки завдання оптимальної взаємодії терапевта й хірурга при холелітазі на основі програми Euricterus, у яку було залучене більш 200 провідних гастроентерологічних центрів миру [16]. Накопичена достатня база даних стосовно лікування пацієнтів з гострим холециститом. Признане надійним та ефективним лікування з застосуванням лапароскопічної холецистектомії, яка не призводить до збільшення показників летальності та захворюваності.

Останнім доводом для створення КН з проблеми біліарних захворювань є те, що потреба щодо створення висловлена відповідними організаціями, підкріплена їх готовністю фінансувати певний проект. Так, в ході виконання проекту Європейського Союзу TACIS «Підтримка розвитку системи медичних стандартів в Україні» започатковано створення української мережі з розробки КН.

Таким чином, сучасні дослідження мають достатню доказову базу для розробки КН стосовно теми біліарної патології, тому наведена проблема своєчасна та потребує вирішення.

Висновок. Актуальність створення КН при біліарній патології доведена з дотриманням спеціальних методичних підходів. Подальший розвиток стандартизації медичної допомоги пацієнтам з захворюваннями біліарної системи на основі доказової медицини сприятиме підвищенню якості медичної допомоги населенню України.

1. *Думенко Т.М.* Рекомендації щодо вдосконалення системи управління якістю медичної допомоги в Україні: стандартизація медичної допомоги : посібник / *Т.М. Думенко, М.П. Жданова, О.М. Ліццишина.* – К., 2009. – С. 40.
2. Наказ МОЗ України № 102 від 18.02.2009 “Про затвердження Уніфікованої методики з розробки клінічних настанов, медичних стандартів, уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги, локальних протоколів медичної допомоги (клінічних маршрутів пацієнтів) на засадах доказової медицини (частина перша)” // Офіційний сайт МОЗ України www.moz.gov.ua.
3. *Ліццишина О. М.* Огляд сучасних інформаційних ресурсів поліпшення клінічної практики // *О.М. Ліццишина, А.В. Степаненко, О.М. Кравець* / Український медичний часопис. – №5 (79). – 2010. – С. 37–40.
4. Наказ МОЗ України № 166 від 31.03.2008 “Про затвердження Концепції управління якістю медичної допомоги у галузі охорони здоров’я в Україні на період до 2010 року” // Офіційний сайт МОЗ України www.moz.gov.ua.
5. Наказ МОЗ України № 798/75 від 03.11.2009 “Про затвердження методичних рекомендацій “Уніфікована методика з розробки клінічних настанов, медичних стандартів, уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги, локальних протоколів медичної допомоги (клінічних маршрутів пацієнтів) на засадах доказової медицини (частина друга)” // Офіційний сайт МОЗ України www.moz.gov.ua.
6. *Щербиніна М.Б.* Епідеміологічний аналіз поширеності та захворюваності на жовчнокам’яну хворобу в Україні / *М.Б. Щербиніна, М.І. Бабець* // Охорона здоров’я України. – 2008. – №1(29). – С. 67–71.
7. *Stinton L.M.* Epidemiology of gallstones / *L.M. Stinton, R.P. Myers, E.A. Shaffer* // *Gastroenterol. Clin. North Am.* – 2010. – Vol.39(2). – P. 157–169.
8. *Marschall H.-U.* Gallstone disease / *H.-U. Marschall, C. Einarsson* // *J. Int. Med.* – 2007. – Vol. 261. – P. 529–542.
9. *Sandier R.S.* The burden of selected digestive diseases in the United States / *R.S. Sandier, J.E. Everhart, M. Donowitz* // *Gastroenterology.* – 2002. – № 122. – P. 321–328.

10. *Щербиніна М.Б.* Аналіз динаміки розподілу пацієнтів з біліарною патологією за статтю та віком за даними госпіталізації в ДУ “Інститут гастроентерології АМНУ” у період з 1994 по 2009 рр. / *М.Б. Щербиніна, В.М. Гладун, А.М. Буренко* // Гастроентерологія : міжвід. зб. – Вип.44. – Дніпропетровськ, 2010. – С. 57–63.
11. *Щербиніна М.Б.* Біліарна патологія: камінь спотикання на рівній дорозі сучасної гастроентерології? / *М.Б. Щербиніна, І.Ю. Скурда, А.М. Буренко* // Здоров’я України. – 2010. – №1 (тематичний номер). – С.18–19.
12. *Naomi Lacy L.* Why We Don’t Come: Patient Perceptions on No-Shows / *L. Lacy Naomi, A. Paulman, M. D. Reuter, B. Lovejoy* // *Annals. of Family Medicine* – 2004 – №2. – P. 541 – 545.
13. *Domingo S.* Evidence-based clinical practice guidelines on the diagnosis and treatment of cholecystitis / *S.Domingo, Jr. Bongala* // *Philippine College of Surgeons*. – № 24. – 2009. – P. 37.
14. *Trowbridge R.* Does this patient have acute cholecystitis? / *R. Trowbridge, N. Rutkowski, K. Shojanian* // *JAMA*. – № 1 (289). – 2003. – P. 80–86.
15. *Shea J.* Revised estimates of diagnostic test sensitivity and specificity in suspected biliary tract disease / *J. Shea, J. Berlin, J. Escarce* // *Arch. Intern. Med.* – 1994. – № 28;154(22). – P. 2573 – 2581.
16. *Мехтиєва О. А.* Алгоритм ведення пацієнтів с желчнокаменной болезнью / *О. А. Мехтиєва Р. Н. Богданов С. Н. Мехтиєв* // *Гастроентерологія*. – 2011. – № 2. – С. 55 – 58.

RELEVANCE OF STANDARDIZATION AND CLINICAL RECOMMENDATIONS AT BILIARY PATHOLOGY

M.B. Shcherbinina, V.M. Gladun

SI “Institute of Gastroenterology of NAMS of Ukraine”
(Dnipropetrovsk)

The urgency of creation of clinical recommendations at biliary is proved the pathology with observance of special methodical approaches. The further development of standardization to medical aid to patients with diseases biliary systems on the basis of evidence-based medicine promotes improvement of quality of medical aid to the population of Ukraine.

ЕТИОЛОГІЯ І ПАТОГЕНЕЗ

УДК 616.33/37:616.12-005.4:612.017]-074

Особливості змін процесів травлення, лабораторних та імунологічних показників при хронічних захворюваннях підшлункової залози поєднаних з ішемічною хворобою серця та захворюваннями гепатобіліарної системи

Е.Й. Архій, Т.В. Мишанич, О.М. Москаль
ДВНЗ «УжНУ»

Актуальність проблеми. Підшлункова залоза (ПЗ) – один з головних органів, що забезпечують процеси травлення оскільки синтезує більше 20 травних ферментів, бікарбонати, більше 2 літрів секрету на добу. Зрозуміло, що при зниженні зовнішньої секреції ПЗ і відсутності відповідної замісної ферментативної терапії швидко прогресує синдром мальнутриції. ПЗ водночас є ендокринним органом. Багато гормонів, які вона виробляє, володіють протилежною дією і цим самим утримують метаболізм в стані динамічної рівноваги. Ендокринна недостатність ПЗ також приймає участь в порушеннях гомеостазу при мальнутриції. Слід зауважити, що патологія процесів травлення при захворюваннях ПЗ вивчена не повністю: майже не має робіт щодо вивчення травної та транспортної функцій тонкої кишки за допомогою диференційованих вуглеводневих навантажень.

Також не слід забувати про поліморбідність, яка стала поширеною характеристикою сучасності. Супутня патологія є самостійним чинником, який впливає на клінічну картину, перебіг, наслідки захворювання. Тому поєднаний перебіг декількох

захворювань веде до виникнення нового самостійного процесу в організмі людини, який має свої патогенетичні механізми розвитку, клінічні симптоми, діагностичні критерії та шляхи лікування. Так, за останні роки в світі спостерігається зростання захворюваності на хронічний панкреатит (ХП), а також на хвороби, що патогенетично з ним пов'язані. Захворюваність на хвороби ПЗ в Україні прогресивно зростає. Більшість робіт, які присвячені ХП, обмежена обстеженням даних хворих безвідносно до супутніх патологій, а про особливості перебігу та лікування панкреатиту на тлі ішемічної хвороби серця (ІХС) існують лише поодинокі відомості [1-4]. Відсутні дані про етіологічну структуру ХП, недостатньо вивчено механізми розвитку та прогресування патології ПЗ у хворих на ІХС, гепатобіліарну патологію.

Мета роботи. Дослідження показників порожнинного та мембранного гідролізу а також транспорт вуглеводів при патології екзо- та ендокринного відділів ПЗ: ХП та супутньому цукровому діабеті 2 типу (ЦД). Виявлення змін загального, біохімічного та імунологічного аналізів крові пацієнтів із комбінованою патологією ПЗ.

Задачі:

1. Оцінити показники ферментної активності та транспорт вуглеводів при патології екзо- та ендокринного відділів ПЗ: ХП та ЦД 2 типу.

2. Провести порівняльну оцінку показників загальних та біохімічних аналізів крові при патологіях ПЗ.

3. Визначити інтерлейкіновий статус і взаємозв'язок його змін залежно від наявних нозологій.

Матеріали та методи. Для виконання поставленої мети нами було відібрано всього 86 пацієнтів та 14 практично здорових осіб (контрольна група). Всім пацієнтам була запропонована наступна програма обстеження: загальноклінічні обстеження, еластаза 1 в калі, ЕКГ, ехокардіоскопія, велоергометрія з дозованим фізичним навантаженням, УЗД ОЧП, визначення інтерлейкінів: ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8, дуоденобіопсія з вивченням амілолітичної активності слизової дванадцятипалої кишки (ДПК) за методикою Уголева, Іезуїтової Н.М.

Результати дослідження та їх обговорення. При аналізі показників амілолітичної активності в слизовій оболонці ДПК у хворих ХП було виявлено наступні закономірності (табл. 1).

Таблиця 1 - Амілолітична активність слизової оболонки дванадцятипалої кишки (мкг/мг/хв) у хворих на ХП (М+/-m).

Порції амілази	Контрольна група	Хворі ХП		
		з різко підвищеною активністю амілази	з незначним підвищенням чи нормальною активністю амілази	з пониженою активністю амілази
		n=14	n=18	n=7
С	15,48+/-1,75	282,80+/-51,64**	21,03+/-1,26*	7,32+/-0,74**
Д1	11,16+/-2,14	132,60+/-21,31**	13,50+/-3,19	6,37+/-0,65*
Д2	9,22+/-1,35	35,93+/-11,14*	10,98+/-2,78	5,72+/-0,76*
Д3	7,90+/-0,80	17,61+/-6,98	9,70+/-2,90	5,54+/-0,67*
Г	11,58+/-1,03	18,51+/-4,99	12,56+/-2,56	8,08+/-1,73
Σ Д	27,20+/-2,81	186,35+/-42,40**	34,30+/-8,67	17,63+/-2,20*
МП	39,26+/-1,40	204,24+/-36,44**	46,90+/-11,12	25,71+/-3,04*
Ка	2,73+/-0,17	1,00+/-0,17**	2,15+/-0,38	3,54+/-0,31**

Примітки:

1. * - дані статистично достовірні по відношенню до контрольної групи при $p < 0,05$;

2. ** - дані статистично достовірні по відношенню до контрольної групи при $p < 0,01$.

3. Умовні позначки: С – фракція порожнини амілази; Д1 – фракція легкодесорбованої амілази; Д2 – фракція середньодесорбованої амілази; Д3 – фракція важкодесорбуючої амілази; Г – фракція амілази гомогената; ΣД – сума фракцій десорбованих амілаз: Д1+Д2+Д3; МП – фракції, які характеризують мембранне травлення (ΣД+Г); Ка – відношення активності у фракціях амілази ΣД + Г/С.

При фракційному визначенні амілолітичної активності в слизовій оболонці ДПК у хворих ХП було відмічено, що цей показник в більшості випадків суттєво змінюється. На основі аналізу було встановлено, що у пацієнтів відмічається або збільшення активності амілази у всіх обстежуваних фракціях (18 пацієнтів з ХП – 282 мкг/мг/хв), або збереження активності в межах норми (7 пацієнтів з деяким підвищенням активності змивної амілази (порції С1Д1), але відношення активностей в зоні порожнинного і мембранного гідролізу залишилось в межах норми, як і активність десорбованих фракцій і гомогената), або зниження активності всіх фракцій (9 пацієнтів, але у даній групі переважає мембранний гідроліз). Аналіз клінічної картини ХП показав, що як при збільшенні так і при зниженні процесів травлення протікання захворювання було тяжчим, ніж при збереженні процесів травлення в межах норми, та супроводжувалось вираженими диспептичними явищами. Виходячи із вище сказаного слід враховувати, що у 53,0% хворих ХП протікає з підвищенням порожнинного та мембранного гідролізу, у 20,5% хворих – збереженням гідролізом в межах норми і у 26,5% хворих – із зниженим порожнинним та мембранним гідролізом. Крім того, при ХП, незалежно від змін мембранного травлення, може страждати внутрішньосекреторна функція ПЗ, порушення якої переважали у пацієнтів з різним та близькою до норми порожнинною амілолітичною активністю.

Групу хворих з ЦД 2 типу склали: 21 пацієнт з тяжкою формою, 40 пацієнтів середньої тяжкості і 6 пацієнтів з легким ступенем захворювання. Показники ферментативної активності слизової оболонки ДПК при ЦД тісно пов'язані із ступінню компенсації вуглеводного обміну. Виявлено, що у 28 пацієнтів в фазі декомпенсації ЦД спостерігається різке зниження активності всіх фракцій амілази, тоді як у фазі компенсації порушень вуглеводного обміну при ЦД відмічалось підвищення активності амілази. Вивчення амілолітичної активності у пацієнтів з ЦД на рівні порожнинного та мембранного травлення показало, що в фазі декомпенсації захворювання в 100% випадків відбувається паралельне зниження цього показника у всіх досліджуваних фракціях. В фазі компенсації в 69% випадків спостерігається нормалізація активності змивної амілази і амілази десорбованих

фракцій, тоді як активність амілази гомогената перевищує рівень норми. В 31% випадків нормалізується активність амілази змивної фракції і перевищують нормальні показники активності амілази десорбованих фракцій та фракцій гомогената. Отже при ендокринній патології ПЗ виникають виражені відхилення від норми кишкового гідролізу вуглеводів, напрямок яких (підвищення чи зниження) на протязі захворювання змінюється.

Дослідження лімфоцитів та моноцитів периферичної крові у групах хворих наводило на думку про більш виражені імунологічні зрушення при даних патологіях, оскільки вірогідне підвищення середніх значень лімфоцитів було у групі «ХП поєднаний з гепатобіліарною патологією», а вірогідне підвищення середніх показників моноцитів виявлено у групі «ХП з супутнім ЦД».

Враховуючи ці зміни доцільним була більш детальна оцінка імунологічного статусу пацієнтів з поєднаною патологією (табл. 2).

Таблиця 2 – Стан цитокінової ланки імунітету у різних тематичних групах.

Параметр, пг/мл	1 група, n=17 (ХП)	2 група, n=14 (ХП поєднаний з ІХС)	3 група, n=17 (ХП з гепатобіліарною патологією)	4 група, n=16 (ХП з супутнім ЦД 2 типу)
ІЛ-1 (N до 1,6)	2.36+/-0.26	2.86+/-0.16	28,1+/-1,4	40,27+/-6,84
ІЛ-6 (N до 10)	18,92+/-9,6	19,7+/-11,13		
ІЛ-8 (N до 30)			61,94+/-3,8	128,79+/-31,01

Середні значення прозапальних інтерлейкінів: ІЛ-1, ІЛ-6 та ІЛ-8 у всіх тематичних групах були підвищені відносно норми.

Порівнюючи середні значення ІЛ-1 між тематичними групами «ХП» і «ХП поєднаний з ІХС» вірогідної різниці виявлено не було, але дані показники вірогідно відрізнялися від середніх значень ІЛ-1 у групах «ХП з гепатобіліарною патологією» та «ХП з ЦД 2 типу», $t \geq 2,0$, де вони були суттєво вищими.

При оцінці середніх показників ІЛ-6 груп «ХП» та «ХП поєднаний з ІХС» вірогідної різниці виявлено не було.

Середні значення ІЛ- 8 у групі «ХП з ЦД 2 типу» були вірогідно вищими за такі ж показники групи «ХП з гепатобілярною патологією».

Виходячи з результатів наших досліджень слід зауважити, що лікування цих коморбідних патологій, спільних по патогенезу, потребує оптимізації за рахунок імунокорекції.

Висновки.

1. Фракційне дослідження ферментної активності слизової оболонки, отриманої при дуоденобіопсії у хворих з ХП, виявило підвищення процесів гідролізу вуглеводів у всіх фракціях в 53,0% випадків, зниження в 26,5% випадків та не змінилося в 20,0% випадків. Зміни показників ферментної активності відносно норми корелюють із тяжкістю перебігу захворювання.

2. Показники ферментативної активності слизової оболонки ДПК при ЦД тісно пов'язані зі ступенем компенсації вуглеводного обміну: в фазі декомпенсації зниження ферментної активності у всіх фракціях спостерігається у 100% обстежених.

3. Оцінка інтерлейкінового статусу пацієнтів з поєднаною патологією вказує на підвищення прозапальних інтерлейкінів відносно норми, що потребує оптимізації схем їхнього лікування імунокорекцією.

1. *Бабак О.Я.* Коррекция недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы / *О.Я. Бабак* // Заболевания поджелудочной железы : материалы V Национальной школы гастроэнтерологов, гепатологов Украины. – К., 2003. – С. 67–71.
2. *Губергриц Н.Б.* Клінічна панкреатологія / *Н.Б. Губергриц, Т.М. Христич* – Донецьк : Лебедь, 2000. – 416 с.
3. Клиническая гастроэнтерология / [*Г.А. Анохина, Н.Д. Опанасюк, О.В. Родонежская, В.В. Черненко*]. – К. : Здоров'я, 2000. – 448 с.
4. *Христич Т.М.* Можлива роль функціонального стану підшлункової залози у розвитку та прогресуванні метаболічного синдрому / *Т.М. Христич, Т.Б. Кендзерська*– Чернівці, 2002. – 450 с.

CHARACTERISTICS OF DIGESTION, LABORATORY
AND IMMUNOLOGICAL PARAMETERS IN PATIENTS WITH
PANCREAS DISEASES COMBINED WITH ISCHEMIC HEART
DISEASE AND HEPATOBILIARY PATHOLOGY

E.J. Arhij, T.V. Muchanuch, O.M. Moskal

Uzzhgorod nationali universiti, medical department

In the paper the study of general indicators, biochemical and immunological blood tests of patients with combined pathology of the pancreas are presents. The relation between the levels of formed elements and interleukins in the blood in patients with comorbid diseases was detected. The immunological status of patients with combined pathology indicates the probable increase of interleukins in the norm and this change needs the optimization of a treatment regimens - immunocorrection.

УДК 616.329-002.2: 616.441-008.64:616.097

Особливості змін ліпідного обміну в умовах
цитокінового дисбалансу та їх корекція у хворих на
ерозивний гастродуоденіт в поєднанні з первинним
гіпотиреозом

О.М. Біловол, О.І. Залюбовська

КЗ “Харківський національний медичний університет МОЗ України”

Актуальність проблеми. Важливою та менш вивченою в даний час є проблема формування порушень метаболічного гомеостазу при ерозивних ураженнях слизової оболонки (СО) гастродуоденальної зони (ГДЗ) у хворих з тиреоїдною дисфункцією. Відомо, що тиреоїдні гормони є регуляторами метаболічного гомеостазу практично на всіх його рівнях, контролюючи, в тому числі, і трофічні функції травної системи [1, 2, 3]. Дисфункція щитовидної залози (ЩЗ) сприяє порушенням

моторики шлунково-кишкового тракту, ферментативної активності залоз шлунка, всмоктування їжі в шлунку та кишечнику, змінам мікрофлори, що відбивається на перебігу та прогнозі захворювань ГДЗ [1].

Одним з найважливіших показників метаболічного гомеостазу є ліпідний обмін, але за останнє десятиліття дані відносно стану ліпідного спектру крові при ерозивних ураженнях СО ГДЗ практично відсутні. При захворюваннях ЩЗ активні дослідження ліпідного обміну проводилися, переважно, у взаємозв'язку з ризиком розвитку патології серцево-судинної системи [4, 5, 6]. При поєднанні тиреоїдної дисфункції з ерозивно-виразковими ураженнями ГДЗ є лише одиничні публікації щодо ліпідного метаболізму, що свідчать про збільшення рівня загальних ліпідів, холестеролу, транспортних ліпідів і зниженні фосфоліпідів [7]. Разом з тим, метаболічні зміни, що розвиваються при ерозивному гастродуоденіті (ЕГД) в умовах тиреоїдної дисфункції, вимагають належної його оцінки та корекції.

За класичними уявленнями ерозивний гастродуоденіт є захворюванням запально-дистрофічного характеру, прогресування якого приводить до розвитку дисрегенераторних процесів. У сучасних концепціях патогенезу як ЕГД, так і захворювань ЩЗ велике значення надається дисбалансу у цитокіновій ланці імунорегуляції, яка контролює запальну імунну відповідь та розвиток місцевих захисних реакцій. Уявлення про механізми, що обумовлюють функціональні розлади ЩЗ при порушенні тиреоїдного гомеостазу вимагає оцінки участі в них цитокінів, які контролюють рівень циркулюючих ліпопротеїнів [8, 9, 10].

Таким чином, якщо на сьогоднішній день склалася деяка визначеність відносно ліпідного метаболізму при тиреоїдній дисфункції, то при ерозивному гастродуоденіті ці аспекти проблеми залишаються нерозкритими.

Мета дослідження: вивчити особливості ліпідного спектру крові в умовах різних типів цитокінового дисбалансу у хворих на ерозивний гастродуоденіт в поєднанні з первинним гіпотиреозом.

Об'єкт і методи дослідження. Ліпідний профіль сироватки крові вивчений у 151 хворого на ЕГД, в тому числі, 108 – без патології ЩЗ (I група) та 43 хворих на ЕГД в поєднанні з первинним гіпотиреозом (II група).

За віком хворі в обох групах суттєво не відрізнялись: (49,6±1,2) роки – у I групі, (51,8±1,6) – у II. Серед обстежених обох груп переважали жінки: 61,1% – у I групі та 81,4% – у II.

Для порівняння показників, що вивчалися, обстежено 25 осіб віком (45,8±2,6) роки, які за даними комплексного обстеження, визнані здоровими.

Діагноз ЕГД верифікували при ендоскопічному дослідженні ГДЗ, яке проводили за загальноприйнятою методикою фіброгастроуденоскопом «Olympus» (Японія). Функціональний стан ЩЗ визначали за рівнем у сироватці крові тиреотропного гормону (ТТГ), трийодтиронину (Т3), тироксину (Т4), вільної фракції тироксину (вТ4) з використанням радіоімунного методу [1]. Аутоімунний тиреоїдит діагностували за наявністю антитіл (АТ) до тиреопероксидази (ТПО) та тиреоглобуліну (ТГ) [1].

Стан цитокінової ланки імунорегуляції визначали при дослідженні у сироватці крові концентрації інтерлейкінів (ІЛ): ІЛ-1β, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10, фактору некрозу пухлин-альфа (ФНП-α) методом кількісного імуноферментного аналізу за допомогою тест-систем ЗАО “Вектор-Бест” (Новосибірськ) за рекомендаціями виробника. За допомогою імуноферментного аналізатору “Stat Fax 303 Plus” (США) проводили вимірювання оптичної щільності при довжині хвилі 450 нм. Характер цитокінового дисбалансу визначали за індексом, який розраховували як добуток від поділу суми прозапальних цитокінів на суму протизапальних (Деклараційний патент на корисну модель від 15.03.2012 р.). Цитокіновий дисбаланс оцінювали як компенсаторний за умови підвищення концентрації протизапальних цитокінів у відповідь на зростання рівня прозапальних цитокінів, або при нормальному їх вмісті. При надлишковій експресії прозапальних цитокінів та нормальному рівні протизапальних визначали гіпореактивний тип дисбалансу, а коли на підвищення прозапальних цитокінів рівень протизапальних залишався зниженим, діагностували некомпенсований тип дисбалансу.

Оцінку ліпідного спектра сироватки крові проводили шляхом визначення вмісту загального холестерину (ХС), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), низької (ХС ЛПНЩ) та дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ), тригліцеридів (ТГ) з використанням наборів біотесту “Lachema”.

Статистична обробка результатів дослідження здійснювалась методами варіаційної статистики, з використанням стандартного пакету прикладних програм SPSS 13.0 for Windows [11]. Для статистичного аналізу даних використовували дескриптивну статистику. Порівняння середніх значень змінних здійснювали параметричними методами (t-критерій Стьюдента) по нормальному розподілу даних ознак. Для порівняння розподілу часток двох змінних використовували χ^2 -тест. Відмінність вважалася достовірною при досягнутому рівні значущості (P) нижче 0,05. Кореляційний аналіз виконували за Пірсоном та Спірменом.

Результати досліджень та їх обговорення. При дослідженні рівня цитокінів у сироватці крові посилена експресія прозапальних цитокінів визначалась більше ніж у половини хворих I групи зі зростанням концентрації ІЛ-1 β в 2 рази (p<0,001), ІЛ-6 в 2 рази (p<0,001), ІЛ-8 в 1,4 рази (p<0,001), ФНО- α в 2,8 рази (p<0,001) (табл. 1).

Таблиця 1 - Активність цитокінової ланки імунорегуляції у хворих на ерозивний гастродуоденіт.

Показник, од. виміру	Контрольна група (n=25)	Характеристика активності	I група (n=108)		II група (n=43)		Відмінності між показниками хворих I та II груп	
			%	M \pm m	%	M \pm m	χ^2	P
ІЛ-1 β , пг/мл	4,8 \pm 1,1	нормальна	45,4	4,5 \pm 0,09	20,9	4,8 \pm 0,2	6,77	0,009
		посилена	52,7	9,4 \pm 0,4 ³	79,1	10,1 \pm 0,5 ³	7,81	0,005
		знижена	1,9	2,9 \pm 0,3	0	-	0,01	0,91
ІЛ-6, пг/мл	9,7 \pm 2,2	нормальна	28,7	9,7 \pm 0,2	9,5	9,4 \pm 0,6	5,46	0,02
		посилена	66,7	19,5 \pm 0,9 ³	88,3	47,2 \pm 3,0 ³ /*	6,27	0,01
		знижена	4,6	6,7 \pm 0,2	2,4	6,2 \pm 0,0	0,04	0,85

Продовження таблиці 1.

Показник, од. виміру	Контрольна група (n=25)	Характеристика активності	I група (n=108)		II група (n=43)		Відмінності між показниками хворих I та II груп	
			%	M±m	%	M±m	χ^2	P
ІЛ-8, пг/мл	26,0±2,6	нормальна	25,0	25,6±0,3	16,6	26,6±0,5	0,89	0,35
		посилена	42,6	36,0±0,7 ³	81,4	50,5±2,0 ³ /*	17,1	3,56E-05
		знижена	32,4	15,4±0,7 ³	2,4	22,5±0,0	13,7	0,0002
ФНО- α , пг/мл	2,2±0,8	нормальна	31,5	2,3±0,08	7,0	2,6±0,2	8,70	0,003
		посилена	68,5	6,1±0,3 ³	93,0	32,3±2,5 ³ /*	8,70	0,003
ІЛ-4, пг/мл	18,5±1,7	нормальна	22,2	18,4±0,2	30,2	18,0±0,3	0,68	0,41
		посилена	57,4	29,2±0,7 ³	27,9	23,7±1,1 ¹ /*	9,56	0,002
		знижена	20,4	12,5±0,5 ³	41,9	7,8±0,4 ³ /*	6,23	0,01
ІЛ-10, пг/мл	10,2±1,6	нормальна	22,2	10,3±0,2	34,9	9,9±0,2	1,96	0,16
		посилена	57,4	13,9±0,2 ¹	23,3	15,0±0,9 ²	13,0	0,0003
		знижена	20,4	6,1±0,3 ¹	41,9	6,6±0,21	6,23	0,01

Примітки:

1. ¹ – p<0,05; ² – p<0,01; ³ – p<0,001 – статистично значуща відмінність між показниками хворих та осіб контрольної групи;

2. * – p<0,001 – статистично значуща відмінність між показниками хворих I та II груп.

Майже у третини пацієнтів I групи вміст прозапальних цитокінів не відрізнявся від фізіологічної норми: нормальний рівень ІЛ-1 β спостерігався в 2,2 рази частіше, ніж у II групи ($\chi^2=6,77$; $p=0,009$), ІЛ-6 – у 3 рази ($\chi^2=5,46$; $p=0,02$), ФНО- α – у 4,5 рази ($\chi^2=8,7$; $p=0,003$).

У пацієнтів II групи напрямок змін прозапальних цитокінів був аналогічним I групі, однак в порівнянні з I групою посилена активність ІЛ-1 β спостерігалась частіше в 1,5 рази ($\chi^2=7,81$; $p=0,005$), ІЛ-6 – в 1,3 рази ($\chi^2=76,27$; $p=0,01$), ІЛ-8 – в 1,9 рази ($\chi^2=17,1$; $p=3,56E-05$), ФНО- α – в 1,4 рази ($\chi^2=8,7$; $p=0,003$). Одним з факторів експресії прозапальних цитокінів були зміни функціональної активності гіпофізарно-тиреоїдної системи: вміст ІЛ-1 β та ФНО- α зростав з підвищенням ТТГ ($r=0,50$; $p=0,001$ і $r=0,57$; $p=0,001$, відповідно), та зі зниженням Т3 ($r=-0,65$; $p=0,001$ та $r=-0,60$; $p=0,001$, відповідно), Т4 ($r=-0,61$; $p=0,001$ та $r=-0,62$; $p=0,001$, відповідно), вТ4 ($r=-0,60$; $p=0,001$ та $r=-0,60$; $p=0,001$, відповідно). Рівень ІЛ-8 виявлявся в надлишковій концентрації при недостатності Т3 та вТ4 ($r=-0,52$; $p=0,001$ та $r=-0,53$; $p=0,001$, відповідно).

Рівень протизапальних цитокінів більше ніж у половини пацієнтів I групи також був підвищеним: ІЛ-4 – в 1,6 рази ($p<0,001$), ІЛ-10 – в 1,4 рази ($p<0,001$). На відміну від хворих I групи в структурі змін протизапальних цитокінів у пацієнтів II групи переважала недостатність ІЛ-4 та ІЛ-10, рівень яких був зменшеним в 2,4 ($p<0,001$), та в 1,6 рази ($p<0,05$), відповідно.

За даними кореляційного аналізу рівень протизапальних цитокінів також залежав від стану гіпофізарно-тиреоїдної системи: вміст ІЛ-4 та ІЛ-10 зменшувався з підвищенням ТТГ ($r=-0,48$; $p=0,001$ та $r=-0,56$; $p=0,001$, відповідно), та прямо корелював з рівнем Т3 ($r=0,75$; $p=0,001$ та $r=0,74$; $p=0,001$, відповідно), Т4 ($r=0,69$; $p=0,001$ та $r=0,75$; $p=0,001$, відповідно), вТ4 ($r=0,57$; $p=0,001$ та $r=0,63$; $p=0,001$, відповідно).

Отже, при ЕГД в поєднанні з гіпотиреозом та без нього мали місце неоднозначні зміни співвідношень між про-та протизапальними цитокінами. Використання інтегративного

показника – індексу цитокинового дисбалансу дозволив визначити певний характер змін цієї ланки імуннорегуляції (табл. 2).

Таблиця 2 - Характеристика типів цитокинового дисбалансу за рівнем цитокинового індексу у обстежених хворих.

Тип цитокинового дисбалансу	I група (n=108)		II група (n=43)		Відмінності між показниками хворих I та II груп	
	%	M±m	%	M±m	χ^2	P
компенсаторний	57,4	1,24±0,04	18,6	1,85±0,28 ¹	17,09	3,56E-05
гіпореактивний	21,3	2,09±0,12	39,5	3,76±0,29 ²	4,36	0,04
некомпенсований	21,3	3,30±0,31	41,9	12,03±0,58 ²	5,58	0,02

Примітки:

1 – $p < 0,05$ – статистично значуща відмінність між показниками хворих I та II груп,

2 – $p < 0,001$ – статистично значуща відмінність між показниками хворих I та II груп.

Як видно з представлених даних, функціональна недостатність ЩЗ у хворих на ЕГД суттєво відображувалась на імунній відповіді цитокинової ланки регуляції, сприяючи формуванню некомпенсованого типу цитокинового дисбалансу, що спостерігався вдвічі частіше, ніж у I групі ($\chi^2=5,58$; $p=0,02$) та в 1,9 рази частіше – гіпореактивного типу ($\chi^2=4,36$; $p=0,04$). Індекс цитокинового дисбалансу при цьому зростав в порівнянні з I групою в 1,8 рази при гіпореактивному типі ($p < 0,001$) та в 3,7 рази – при некомпенсованому ($p < 0,001$).

При аналізі ліпідного профілю крові також встановлена суттєва різниця між хворими I та II груп (табл. 3.). Так, в порівнянні з I групою частота виявлення гіперхолестеролемії при наявності гіпотиреозу зростала в 1,9 рази ($\chi^2=16,08$; $p=6,08E-05$), підвищення рівня ХС ЛПНЩ відбувалось частіше в 1,8 рази ($\chi^2=11,24$; $p=0,0008$), ХС ЛПДНЩ – в 2,1 рази ($\chi^2=18,76$; $p=1,48E-05$), ТГ – в 1,6 рази

($\chi^2=5,94$; $p=0,02$). Вміст ХС ЛПВЩ при цьому знижувався на 21,5% в порівнянні з аналогічним показником хворих I групи ($p<0,001$) і такі випадки у II групі спостерігались в 1,6 рази частіше ($\chi^2=11,16$; $p=0,0008$). При цьому рівень ХС прямо корелював з вмістом ТГГ ($r=0,82$; $p=0,001$) та зворотно – з Т3 ($r=-0,57$; $p=0,001$), Т4 ($r=-0,58$; $p=0,001$), вТ4 ($r=-0,73$; $p=0,001$), концентрація ХС ЛПНЩ – з рівнем ТГГ ($r=0,91$; $p=0,001$) з Т3 ($r=-0,51$; $p=0,001$), Т4 ($r=-0,52$; $p=0,001$), вТ4 ($r=-0,68$; $p=0,001$), концентрація ХС ЛПДНЩ – з рівнем ТГГ ($r=0,85$; $p=0,001$), Т3 ($r=-0,576$; $p=0,001$), Т4 ($r=-0,64$; $p=0,001$), вТ4 ($r=-0,63$; $p=0,001$). Підвищення концентрації ТГ асоціювалось із вмістом ТГГ ($r=0,85$; $p=0,001$), Т3 ($r=-0,57$; $p=0,001$), Т4 ($r=-0,61$; $p=0,001$), вТ4 ($r=-0,66$; $p=0,001$). Рівень ХС ЛПВЩ зменшувався зі зростанням ТГГ ($r=-0,67$; $p=0,001$) та прямо корелював з концентрацією вТ4 ($r=0,53$; $p=0,001$).

Таблиця 3 - Характеристика ліпідного профілю крові у обстежених хворих.

Показник, од. виміру	Контрольна група (n=25)	Характер стану	I група (n=108)		II група (n=43)		Відмінності між показниками хворих I та II груп	
			M±m	%	M±m	%	χ^2	P
ХС, ммоль/л	4,92±1,28	норма	4,91±0,09	53,7	5,20±0,36	16,3	16,08	6,08-E-05
		підвищення	8,90±0,332	44,4	10,60±0,49 ^{3/**}	83,7	17,66	2,64-E-05
		зниження	3,2±0,10	1,9	-	0	0,01	0,91
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,49±0,12	норма	1,49±0,02	38,0	1,35±0,07	14,0	7,18	0,007
		підвищення	2,12±0,221	6,5	-	0	1,64	0,20
		зниження	0,93±0,03 ³	55,5	0,73±0,03 ^{3/***}	86,0	11,16	0,0008

Продовження таблиці 3.

Показ- ник, од. виміру	Конт- рольна група (n=25)	Харак- тер стану	I група (n=108)		II група (n=43)		Відмінності між показниками хворих I та II груп	
			M±m	%	M±m	%	χ^2	P
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,10± 0,52	норма	3,14± 0,05	51,8	3,11± 0,11	30,2	9,09	0,003
		підви- щення	4,76± 0,15 ²	38,0	5,30± 0,20 ^{3/*}	69,7	11,24	0,0008
		знижен- ня	2,18± 0,08	10,2	2,20± 0,12	7,0	0,09	0,76
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,65± 0,14	норма	0,65± 0,01	57,4	0,67± 0,03	18,6	17,09	3,56E- 05
		підви- щення	1,67± 0,12 ³	36,1	1,50± 0,10 ³	76,7	18,76	1,48E- 05
		знижен- ня	0,33± 0,05 ¹	6,5	0,24± 0,02 ²	4,7	0,002	0,96
ТГ, ммоль/л	1,32± 0,4	норма	1,29± 0,03	53,7	1,32± 0,07	27,9	7,23	0,007
		підви- щення	2,70± 0,15 ²	37,0	3,35± 0,29 ^{3/*}	60,5	5,94	0,02
		знижен- ня	0,61± 0,04	9,3	0,72± 0,09	11,6	0,02	0,89

Примітки:

1. 1 – p<0,05; 2 – p<0,01; 3 – p<0,001 – статистично значуща відмінність між показниками хворих та осіб контрольної групи;

2. * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001 – статистично значуща відмінність між показниками хворих I та II груп.

Таблиця 4 – Характеристика ліпідного профілю при різних типах цитокінового дисбалансу у обстежених хворих

Показник, од. виміру та	Контроль-на група (n=25)	Компенсаторний тип		Гіпорективний тип			Некомпенсований тип	
		I група	II група	I група	II група	I група	II група	
ХС, ммоль/л	4,92±1,28	5,83±0,28	6,48±0,58	7,62±0,49 ^{1/a}	8,96±0,68 ^{2/a}	7,9±0,63 ^{1/a}	11,89±0,70 ^{3/***/###/aaa}	
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,49±0,12	1,35±0,06	0,97±0,07 ^{3/***}	1,13±0,09 ^{1/a}	0,88±0,08 ^{3/*}	0,93±0,08 ^{3/###}	0,69±0,05 ^{3/a} /#/*	
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,10±0,52	3,28±0,11	3,43±0,40	3,71±0,19 ^{1/a}	4,41±0,33 ^{1/a}	4,62±0,28 ^{2/a} /###/##	5,20±0,22 ^{3/a} /###/##	
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,65±0,14	0,79±0,05	0,75±0,12	1,03±0,11 ^{1/a}	1,08±0,09 ^{2/a}	1,54±0,22 ^{3/a} /#	1,72±0,16 ^{3/a} /###/###	
ТГ, ммоль/л	1,32±0,4	1,55±0,09	1,20±0,21	1,63±0,16	1,81±0,15 ^a	2,39±0,3 ^{1/a} /#	3,67±0,40 ^{3/a} /###/###	

Примітки:

- ¹ – p<0,05; ² – p<0,01; ³ – p<0,001 – статистично значуща відмінність між показниками хворих та осіб контрольної групи;
- *** – p<0,001 – статистично значуща відмінність між показниками хворих I та II груп;
- ^a – p<0,05; ^{aa} – p<0,01; ^{aaa} – p<0,001 – статистично значуща відмінність між показниками хворих з компенсаторним типом;
- # – p<0,05; ## – p<0,01; ### – p<0,001 – статистично значуща відмінність між показниками хворих з гіпорективним типом.

При аналізі взаємозв'язку рівня ліпідів від типу цитокінового дисбалансу у хворих I групи з підвищенням цитокінового індексу встановлено поступове зростання вмісту ХС ($r=0,41$; $p=0,001$), ХС ЛПНЩ ($r=0,51$; $p=0,001$), ХС ЛПДНЩ ($r=0,45$; $p=0,001$) та зниження ХС ЛПВЩ ($r= -0,47$; $p=0,001$) (табл. 4).

У пацієнтів II групи відбувалась аналогічна закономірність, однак рівень ХС ЛПВЩ в порівнянні з I групою був нижчим в 1,4 рази при компенсаторному та некомпенсованому типах ($p<0,001$ та $p<0,05$, відповідно), при гіпореактивному – в 1,3 рази ($p<0,05$). Вміст ХС при некомпенсованому типі перевищував аналогічний показник у I групі в 1,5 рази ($p<0,001$).

За кореляційним аналізом у II групі встановлений прямий зв'язок між цитокіновим індексом та рівнем ХС ($r=0,62$; $p<0,001$), ХС ЛПНЩ ($r=0,44$; $p<0,003$), ХС ЛПДНЩ ($r=0,62$; $p<0,001$), ТГ ($r=0,59$; $p<0,001$) та зворотний – з ХС ЛПВЩ ($r= -0,47$; $p=0,001$).

Таким чином, первинний гіпотиреоз є посилюючим чинником у вираженості та спрямованості змін ліпідного обміну, що відображає ступінь ендокринно обумовлених метаболічних розладів у хворих на ЕГД. Слід погодитися з думкою А. С. Bianco, В. W. Kim, що до певної міри така залежність може бути пояснена порушенням синтезу дейодіназ, яким додається особливе значення при розгляді механізмів дисліпідемії при функціональних розладах ЩЗ [12]. Прогресування дісліпідемії на тлі різних типів цитокінового дисбалансу та вираженість її залежно від рівня тиреоїдної недостатності потребувала диференційованого підходу до її корекції.

При компенсованому типі цитокінового дисбалансу поряд з базисною терапією, яка, з урахуванням рівня тиреоїдних гормонів та ТТГ, включала левотироксин натрію у загальноприйнятих дозах, хворі отримували Екстра ербісол для оптимізації макрофагальної ланки імунорегуляції, відновлення цитокінового балансу. Препарат призначали внутрішньом'язово по 2,0 мл вранці та увечері, перед сном протягом 20 діб. Враховуючи гіполіпідемічну дію омега-3 поліненасичених жирних кислот призначали їх по 1 капсулі 2 рази на день під час їди протягом 20 діб.

Хворим з гіпореактивним типом цитокинового дисбалансу поряд з базисним комплексом також призначали левотироксин натрію та Екстра ербісол. Для регуляції ліпідного обміну додатково до цього комплексу хворі отримували тіоктову кислоту по 200 мг тричі на добу

При некомпенсованому типі додатково до цього комплексу пацієнти отримували інгібітори ферменту ГМК-КоА редуктази: симвастатін по 40 мг 1 раз на добу увечері або аторвастатін 10 мг 1 раз на добу протягом 6-8 тижнів.

Медикаментозне лікування усім хворим проводилося на тлі гіполіпідемічної дієти.

В результаті проведеного лікування у всіх хворих з компенсованим типом цитокинового дисбалансу досягнутий цільовий рівень ТТГ. При гіпореактивному типі відновлення рівня ТТГ досягнуто у 76,5% пацієнтів, у 23,5% – він знизився в 3,4 рази ($22,0 \pm 4,6$) мМО/л в порівнянні з початковим рівнем ($74,2 \pm 7,4$) мМО/л ($p < 0,001$). При некомпенсованому типі відновлення ТТГ відбулось у половини хворих, у половини – рівень його знизився до ($12,2 \pm 1,8$) мМО/л.

Таблиця 5 - Динаміка типів цитокинового дисбалансу за рівнем цитокинового індексу у хворих II групи після лікування.

Тип цитокинового дисбалансу	До лікування (n=43)		Після лікування (n=43)		Відмінності між показниками до та після лікування	
	%	M±m	%	M±m	χ^2	P
компенсаторний	18,6	$1,85 \pm 0,28$	67,4	$1,44 \pm 0,06$	18,97	$1,33E-05$
гіпореактивний	39,5	$3,76 \pm 0,29$	14,0	$2,10 \pm 0,12^1$	5,94	0,02
некомпенсований	41,9	$12,03 \pm 0,58$	18,6	$3,19 \pm 0,22^1$	4,46	0,04

Примітка. 1. ¹ – $p < 0,001$ – статистично значуща відмінність між показниками хворих до лікування та після нього.

Динаміка стану цитокинової ланки регуляції після лікування суттєво змінилась: кількість хворих з компенсаторним типом збільшилась в 3,6 рази ($\chi^2=18,97$; $p=1,33E-05$), відповідно в 2,8 рази знизилась частота виявлення гіпореактивного ($\chi^2=5,94$; $p=0,02$) та в 2,3 рази – некомпенсованого ($\chi^2=4,46$; $p=0,04$) типів цитокинового дисбалансу. При цьому цитокиновий індекс при гіпореактивному типі зменшився в 1,8 рази ($p<0,001$), а при некомпенсованому – в 3,8 рази ($p<0,001$) (табл. 5).

Зміни ліпідного спектру крові залежали від типу дисбалансу. Так, рівень ХС після лікування при компенсаторному типі зменшився на 20,7 % ($p<0,005$), гіпореактивному – на 23,3% ($p<0,01$), а некомпенсованому – в 1,8 рази ($p<0,001$), (табл. 6). Вміст ХС ЛПВЩ при компенсаторному та гіпореактивному типах зростав в 1,5 рази ($p<0,001$ та $p<0,001$), при некомпенсованому – в 1,9 рази ($p<0,001$).

Зміни концентрації ХС ЛПНЩ особливо помітні при некомпенсованому типі, при якому вона знизилась на 25,6% ($p<0,001$), а ХС ЛПДНЩ – при гіпореактивному типі на 21,3% ($p<0,05$), при некомпенсованому – в 1,6 рази ($p<0,01$). Рівень ТГ до лікування був помітно підвищеним при гіпореактивному та некомпенсованому типах і в результаті проведеного лікування зменшився на 23,2% ($p<0,01$) та в 1,9 рази ($p<0,001$).

Отже, диференційований підхід до корекції розладів ліпідного обміну з урахуванням типу цитокинового дисбалансу є доцільним, дозволяє отримати достатню ефективність.

Висновки.

1. Підтверджено існування тісного зв'язку між функціями цитокинової ланки імунорегуляції гіпофізарно-тиреоїдної та ліпідтранспортної систем.

2. Доведено, що функціональна недостатність ЩЗ у хворих на ЕГД в поєднанні з первинним гіпотиреозом є посилюючим чинником у вираженості та спрямованості змін ліпідного обміну, що відображує ступінь ендокринно обумовлених метаболічних розладів.

Таблиця 6 – Динаміка змін ліпідного профілю при різних типах цитокінового дисбалансу у хворих II групи в результаті лікування.

Показник, од. виміру та	Контроль-на група (n=25)		Компенсаторний тип		Гіперреактивний тип		Некомпенсований тип	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ХС, ммоль/л	4,92±1,28	5,14±0,35*	6,48±0,58	8,96±0,68 ²	11,89±0,70 ³	6,87±0,33**	11,89±0,70 ³	6,76±0,20***
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,49±0,12	1,41±0,08***	0,97±0,07 ³	0,88±0,08 ³	0,69±0,05 ³	1,36±0,07***	0,69±0,05 ³	1,31±0,07***
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,10±0,52	3,18±0,18	3,43±0,40	4,41±0,33 ¹	5,20±0,22 ³	3,79±0,24	5,20±0,22 ³	3,87±0,23***
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,65±0,14	0,67±0,05	0,75±0,12	1,08±0,09 ²	1,72±0,16 ³	0,85±0,06 ² /*	1,72±0,16 ³	1,11±0,11 ² /**
ТГ, ммоль/л	1,32±0,4	1,31±0,12	1,20±0,21	1,81±0,15	3,67±0,40 ³	1,39±0,06**	3,67±0,40 ³	1,94±0,15***

Примітки.

- 1 – $p < 0,05$; 2 – $p < 0,01$; 3 – $p < 0,001$ – статистично значуща відмінність між показниками хворих та осіб контрольної групи;
2. *** – $p < 0,001$ – статистично значуща відмінність між показниками хворих до та після лікування.

3. Ризик прогресування дісліпідемії зростає при гіпореактивному та некомпенсованому типах цитокинового дисбалансу.

4. Корекцію розладів ліпідного обміну необхідно проводити з урахуванням рівня тиреоїдної недостатності та типу цитокинового дисбалансу. Застосування левотироксину натрію в комбінації з Екстра Ербісолом, тіоктовою кислотою та інгібіторами ферменту ГМК-КоА редуктази приводить до збільшення результативності коригуючого впливу на показники цитокинової ланки імунорегуляції, сприяючи відновленню балансу між прозапальними та протизапальними цитокінами, а також відновленню ліпідного обміну.

1. Балаболкин М. И. Фундаментальная и клиническая тиреодология: руководство для врачей / Балаболкин М. И., Клебанова Е. М., Креминская В. М. – М. : Медицина, 2007. – 815с.
2. Consequences of dysthyroidism on the digestive tract and viscera / R. Daher, T. Yazbeck, J.B. Jaoude [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 21. – № 15(23). – P. 2834–2838.
3. Maser A. Gastrointestinal manifestations of endocrine disease / A. Maser, S. Toset // World J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 28. – № 12(20). – P. 3174–3179.
4. The association between TSH within the reference range and serum lipid concentrations in a population-based study. The HUNT Study / B.O. Asvold, L.J. Vatten, T.I. Nilsen [et al.] // Eur. J. Endocrinol. – 2007. – № 156. – P. 181–186.
5. Thyroid dysfunction and serum lipids: a community-based study / J.P. Walsh, A.P. Bremner, M.K. Bulsara [et al.] // Clin. Endocrinol (Oxf). – 2005. – № 63(6). – P. 670–675.
6. Mansourian A.R. The state of serum lipids profiles in sub-clinical hypothyroidism: A review of the literature / A.R. Mansourian // Pak. J. Biol. Sci. – 2010. – № 13. – P. 556–562.
7. Баранов И.В. Защитная функция желудка при кислотозависимых заболеваниях в сочетании с гипотиреозом / И.В. Баранов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология : материалы IX съезда научного общества гастроэнтерологов России, II совместной школы последипломного образования АГА и НОРГ, XXXV сессии ЦНИИГ (Москва, 2-5 марта 2009г.). – 2009. – № 2, прил. №1. – С. 36.

8. Апоптоз нейтрофилов и иммунорегуляторные цитокины при аутоиммунных тиреопатиях Е.Б. Кравец, В.В. Новицкий, В.Н. Кузнецова, А.В. Рогалева / *О.И. Уразова, Е.Б. Кравец, В.В. Новицкий [и др.]* // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2007. – Т.3, № 4. – С. 49–53.
9. Продукция некоторых цитокинов у больных с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы / *Л.Н. Бубнова, Т.В. Глазанова, О.Е. Розанова [и др.]* // Проблемы эндокринологии. – 2005. – № 3. – С. 29–32.
10. Role of Chemokines in Endocrine Autoimmune Diseases. / *M. Rotondi, L. Chiovato, S. Romagnani, [et al.]* // Endocrine Reviews. – 2007. – Vol. 28. – Issue 5. – P. 492–520.
11. *Бабич П.Н.* Применение статистических методов в практике клинических исследований / *П.Н. Бабич, А.В. Чубенко, С.Н. Ланач* // Український медичний часопис. – 2004. – № 2 (40). – С. 138–143.
12. *Bianco A.C.* Deiodinases: implications of the local control of thyroid hormone action / *A.C. Bianco, B.W. Kim* // J. Clin Invest. – 2006. – № 116(10). – P. 2571–2579.

FEATURES OF VARIATIONS ЛИПИДНОГО OF THE
EXCHANGE IN CONDITIONS IMBALANCE OF CYTOKINES
AND THE TREATMENT AT PATIENTS WITH EROSIIVE
GASTRODUODENITIS IN THE COMBINATION WITH PRIMARY
HYPOTHYROIDISM

A.N. Belovol, E.I. Zalyubovskaya

Kharkov National Medical University of the Ministry of Public
Health of Ukraine

At an inspection 151 patient with erosive gastroduodenitis, including 43 - in combination with a primary hypothyroidism, dependence of development of dyslipidemia is set on the type of imbalance of cytokines and expressed of thyroid disfunction. A therapeutic complex is offered on the basis of the differentiated approach of correction of dyslipidemia taking into account the type of imbalance of cytokines. Efficiency of correction of cytokines status is well-proven ekstra-erbisol.

Оцінка факторів неспецифічної резистентності у хворих на хронічні запальні захворювання кишечника з анемічним синдромом

Т.Й. Бойко, О.В. Сорочан, С.Ю. Єгорова

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» (Дніпропетровськ)

Анемічний синдром є ваговою проблемою при хронічних запальних захворюваннях кишечника (ХЗЗК). За даними сучасних авторів, анемія зумовлює ускладнення перебігу ХЗЗК та знижує якість життя пацієнтів [1, 2, 3]. Розвиток тканинної гіпоксії супроводжується такими клінічними проявами, як м'язова та загальна слабкість, підвищена стомлюваність, запаморочення, задишка при фізичному навантаженні [4, 5, 6]. Через гіпоксію відбувається перерозподіл крові з мезентеріальних судин, що призводить до зниження кровопостачання кишечника, що додатково погіршує процеси всмоктування і репарації слизової оболонки. Встановлено, що анемічний синдром у хворих на ХЗЗК є маркером тяжкості захворювання і предиктором резистентності його до лікування [7].

У хворих на ХЗЗК виявляється як залізодефіцитна анемія в зв'язку з порушенням всмоктування та хронічними втратами крові, так і анемія хронічних захворювань, як результат зменшеного еритропоезу, вторинного зростання прозапальних цитокінів, реактивних кисневих метаболітів і окислів азоту [8; 9]. Дослідження сучасних учених свідчать про порушення клітинної та гуморальної ланок імунної системи та імунного реагування у хворих на ХЗЗК з анемією [8].

Відомо, що анемія призводить до розвитку вторинної імунної недостатності у зв'язку зі станом хронічної гіпоксії. Мікробіцидні механізми фагоцитуючих клітин є кисеньзалежними, оскільки молекули кисню є джерелом для утворення вільних радикалів

(синглетного кисню, гідроксильного радикалу, супероксиданіону) і антимікробних сполук (гіпохлорна кислота, оксид азоту, перекис водню). У разі дефіциту кисню в організмі більше навантаження припадає на кисеньнезалежні мікробіцидні механізми (лізоцим, лактоферин, дефензими, антинутрієнти), що лише частково компенсує зниження антимікробного потенціалу імунної системи. Таким чином, при анемії насамперед страждає фагоцитоз як ефекторна ланка системи природженої резистентності, а також реакції цитотоксичності [10]. Проте, в умовах тривалого антигенного навантаження посилюється руйнування еритроцитів макрофагами селезінки (гемофагоцитоз). Захоплення активованими макрофагами і руйнування еритроцитів для реутилізації заліза посилюється ФНП- α через пошкодження еритроцитарних мембран і стимуляцію фагоцитозу [11, 10].

Система фагоцитів представлена макрофагами (похідними моноцитів крові) і нейтрофільними гранулоцитами. Клітини моноцитарно-макрофагальної системи беруть участь у запуску та регуляції механізмів імунітету та у процесах безпосереднього захисту організму від чужорідних агентів. Нейтрофіли виконують фагоцитоз менш ефективно, ніж макрофаги, але першими надходять до осередку запалення та є активними продуцентами вільних радикалів.

Мета роботи: оцінити функціональний стан фагоцитів периферійної крові у хворих на хронічні запальні захворювання кишечника з анемічним синдромом.

Матеріал і методи дослідження. Проведено обстеження 35 хворих на хронічні запальні захворювання кишечника з анемічним синдромом, в тому числі 27 хворих на неспецифічний виразковий коліт (НВК) і 8 – на хворобу Крона (ХК). Контрольну групу становили 20 практично здорових осіб (11 жінок та 9 чоловіків, середній вік $(39,1 \pm 2,1)$ років).

Для оцінки активності фагоцитуючих клітин визначали поглинальну активність фагоцитів та проводили тест із нітросинім тетразолієм. Виділення нейтрофільних гранулоцитів (Нф) та моноцитів (Мо) здійснювали за допомогою центрифугування на подвійному градієнті фікол-верографіну ($\rho=1,077$ г/см³ та $\rho=1,093$ г/см³) [12]. В якості об'єкту фагоцитозу використовували

живу добову культуру *Staphylococcus aureus*, штам ATCC 25923. Підраховували фагоцитарний індекс (ФІ) – кількість фагоцитуючих клітин, виражену у відсотках; фагоцитарне число (ФЧ) – середнє число бактерій в фагоцитуючій клітині і індекс перетравлювання (ІП) – відсоток перетравлених мікробних клітин з числа поглинутих. Функціональну активність фагоцитів оцінювали в спонтанному НСТ-тесті за реакцією відновлення нітросинього тетразолію. Враховували відсоток НСТ-позитивних клітин і цитохімічний показник (ЦХП), що відображає активність продукції супероксидного аніону в кожній клітині [13].

Статистична обробка результатів досліджень здійснювалася методами варіаційної статистики, реалізованими стандартним пакетом прикладних програм Statistica for Windows 6.0 [14].

Результати дослідження. Проведені дослідження виявили активацію кисень-залежного метаболізму фагоцитів (табл. 1).

Таблиця 1 - Фагоцитарна активність клітин периферійної крові обстежених хворих ($M \pm m$).

Показник	Хворі на ХЗЖК (n=35)	Контроль (n=20)
НСТ-активні Нф, %	20,9±2,6*	12,1±0,6
ЦХП Нф, ум.од.	0,4±0,06	0,3±0,02
НСТ-активні Мо, %	21,3±3,0•	6,9±0,5
ЦХП Мо, ум.од.	0,3±0,05	0,2±0,01
ФІ Нф, %	44,5±3,1•	69,9±1,8
ФЧ Нф, ум.од.	5,6±0,5	6,1±0,4
ІП Нф, %	33,2±3,4•	60,6±1,6
ФІ Мо, %	41,9±3,1*	32,2±1,3
ФЧ Мо, ум.од.	4,9±0,5	5,1±0,2
ІП Мо, %	21,5±2,1*	27,1±1,5

Примітки:

1. * – $p < 0,05$ у порівнянні з контролем;

2. • – $p < 0,01$ у порівнянні з контролем.

Рівень формазанпозитивних нейтрофілів зростав у хворих на ХЗЗК з анемією в 1,7 рази ($p < 0,05$), моноцитів в 3 рази ($p < 0,01$). Напруження кисень-залежного метаболізму фагоцитів може бути однією із причин порушення цілісності слизових оболонок кишечника та відігравати важливу роль у розвитку процесів аутоагресії. Проте індивідуальні зміни показників НСТ-тесту були різноспрямовані. Так, у 15 (42,9%) хворих спостерігали підвищення показника, у 14 (40,0%) зниження відносно норми. Проведений кореляційний аналіз виявив залежність між цитохімічним показником нейтрофілів, що відображає активність продукції супероксидного аніону і наявністю виразок ($r = 0,42$; $p < 0,05$).

У реакції фагоцитозу з культурою *S. aureus* спостерігали кількісний дефіцит активно фагоцитуючих нейтрофілів і зниження здатності перетравлювати поглинутий мікроорганізм ($p < 0,01$).

При дослідженні фагоцитарної активності моноцитів периферичної крові встановлено достовірне підвищення фагоцитарного індексу в 1,3 рази до ($41,9 \pm 3,1$)% проти ($32,2 \pm 1,3$)% у групі контролю. Індивідуальні зміни поглинальної активності були різноспрямовані. Так, ФІ у обстежених хворих коливався від 16 до 80 %, ФЧ коливалось від 2 до 8 ум.од. У 15 (42,9%) хворих спостерігали підвищення поглинальної здатності моноцитів, у 17 (48,6%) – зниження, у 3 (8,6%) – показник був у межах норми. Враховуючи, що моноцити виконують у плазмі крові ті ж самі функції, що і їх похідні макрофаги у тканинах, підвищення поглинальної здатності і респіраторного вибуху клітин у 42,9% хворих свідчить про активацію макрофагальної фагоцитуючої системи.

Ми не виявили достовірної різниці показників фагоцитарної ланки імунітету обстежених хворих залежно від нозології. Середні показники НСТ-тесту нейтрофілів хворих на НВК і ХК були достовірно підвищеними до ($19,3 \pm 3,2$)% і ($26,4 \pm 3,7$)%, відповідно, проти ($12,1 \pm 0,6$)% у групі контролю. Показники НСТ-тесту моноцитів хворих на НВК і ХК були достовірно підвищеними порівняно з контролем в 3 рази до ($20,9 \pm 2,9$)% і ($23,3 \pm 4,3$)%, відповідно, що супроводжувалось достовірним підвищенням ЦХПІ у групі ХК.

У групі хворих на НВК спостерігали достовірне підвищення рівня активно фагоцитуючих моноцитів до $(43,7 \pm 3,8)\%$ проти $(32,2 \pm 1,3)\%$ у групі контролю. Проте вказані зміни спостерігали на тлі зниження активно фагоцитуючих нейтрофілів і індексу перетравлювання у 13 $(48,1\%)$ хворих на НВК і 4 $(50,0\%)$ хворих на ХК.

Таким чином, під час дослідження фагоцитарної активності клітин периферичної крові встановлено достовірне підвищення рівня формазанпозитивних клітин. Подібні процеси індукції забезпечують опір організму, але відомо, що фагоцити мають дуже великий потенціал руйнівної дії, і в разі їх надмірної активації зазнають пошкодження мембрани клітин і власні тканини організму. У 42,9% обстежених хворих спостерігали підвищення рівня активно фагоцитуючих моноцитів і збільшення інтенсивності респіраторного вибуху, що свідчить про активацію макрофагальної фагоцитуючої системи.

Висновок. У хворих на ХЗЗК з анемією встановлено достовірне підвищення продукції супероксидного аніону фагоцитуючими клітинами периферійної крові, що сприяє посиленню деструктивних процесів. У 42,9% обстежених хворих виявляється активація макрофагальної фагоцитуючої системи.

Перспективою подальших досліджень є визначення особливостей функціональних змін фагоцитів залежно від виду анемії.

1. *Фадеенко Г. Д.* Железодефицитная анемия при патологии желудочно-кишечного тракта: на заметку терапевту и гастроэнтерологу / *Г. Д. Фадеенко* // *Здоров'я України XXI сторіччя.* – 2007. – № 4. – С. 60.
2. Iron, anaemia, and inflammatory bowel diseases / *C. Gasche, M. C. E. Lomer, I. Cavill [et al.]* // *Gut.* – 2004. – V. 53, N 8. – P. 1190–1197.
3. A new treatment with oral fish cartilage polysaccharide for iron deficiency chronic anemia in inflammatory bowel diseases: A pilot study / *A. Belluzzi, G. Roda, F. Tonon [et al.]* // *World J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 13, N 10. – P. 1575-1578.

4. *Приходько В. Ю.* Железодефицитные анемии в практике врача-интерниста / *В. Ю. Приходько* // Мистецтво лікування. – 2010. – № 8. – С. 12–16.
5. *Степанов Ю. М.* Анемії у гастроентерологічних хворих / *Ю. М. Степанов, С. В. Косинська* // Гастроентерологія: Міжвідомчий збірник. – Дніпропетровськ, 2006. – Вип. 37. – С. 361–367.
6. *Князькова І. І.* Сучасні підходи до діагностики анемії / *І. І. Князькова* // Ліки України. – 2010. – № 7. – С. 52–56.
7. *Станіславчук М. А.* Характеристика анемічного синдрому при неспецифічному виразковому коліті / *М. А. Станіславчук, К. В. Півторак* // Буковинський медичний вісник. – 2008. - Т. 12, № 3. – С.47–51.
8. *Півторак К. В.* Імунний статус при загостренні неспецифічного виразкового коліту та хвороби Крона, залежність від наявності анемічного синдрому / *К. В. Півторак* // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2008. – № 11. – С. 156–160.
9. *Kulnigg S.* Systematic Review: Managing Anaemia in Crohn's Disease / *S. Kulnigg, C. Gasche* // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2006. – V. 24, N 11. – P. 1507–1523.
10. *Казмірчук В. Є.* Клінічна імунологія і алергологія / *В. Є. Казмірчук, Л. В. Ковальчук.* – Вінниця: НОВА КНИГА, 2006 – 528 с.
11. *Weiss G.* Anemia of Chronic Disease / *G. Weiss, L. T. Goodnough* // New. Eng. J. Med. – 2005. – Vol. 352, N 10. –P. 1011–1023.
12. Иммунологические методы / под ред. *Г. Фримеля*; [пер. с нем. *А. П. Тарасова*]. – М.: Медицина, 1987. – 472 с.
13. Унифицированные иммунологические методы обследования больных на стационарном и амбулаторном этапах лечения: методические рекомендации / Киевский НИИ фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского. – К., 1988. – 18 с.
14. *Петри А.* Наглядная статистика в медицине / *А. Петри, К. Сэбин.* – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. – 143 с.

ESTIMATION OF FACTORS OF UNSPECIFIC DEFENCE
OF IMMUNE SYSTEM IN PATIENTS WITH INFLAMMATORY
BOWEL DISEASE WITH ANAEMIC SYNDROM

T. Boyko, O. Sorochan, S. Ehorova

Institute of Gastroenterology of the Academy of Medical
Sciences of Ukraine (Dnipropetrovsk)

This article is devoted to studying the phagocyte activity of neutrophils and macrophageal phagocytes` system in patients with inflammatory bowel disease with anaemic syndrom. It was found out that patients with inflammatory bowel disease with anaemic syndrom have decline of functional activity of phagocytes of peripheral blood.

УДК 616.37-002.2:616.12-008.64]:616.15

Хронічний панкреатит у коморбідності з ІХС за
серцевої недостатності: ліпідний спектр крові

Д.О. Гончарюк

Буковинський державний медичний університет (Чернівці)

Відомо, що атеросклероз і метаболічні порушення при ньому є суттєвими чинниками у патогенезі і хронічного панкреатиту (ХП): хронічно перебігаючий хронічний стрес, підвищення продукції прозапальних цитокінів, гіперліпідемія, гіпертригліцеридемія, особливо післяпрандіальна [1]. Важливим для розуміння патогенезу ХП й ускладнень атеросклерозу є той факт, що високий рівень тригліцеридів сприяє утворенню модифікованих, багатих на тригліцериди ЛПНГ (ліпопротеїдів низької густини) та ЛПВГ (ліпопротеїдів високої густини), зрушенню вуглеводного обміну та активації тромбоутворення [2]. Поєднання гіпертригліцеридемії зі зниженням рівня ЛПВГ розглядається як предиктор цукрового діабету (особливо на тлі хронічного панкреатиту) більш значущий

у жінок, ніж у чоловіків, а післяпрандіальна ліпемія може бути провідною причиною розвитку атеросклерозу у хворих з нормальним рівнем ліпідів натще.

При коморбідності ХП і ІХС не можна не враховувати функціональний стан печінки, від діяльності якої залежить вуглеводний, жировий обмін і ендокринний статус. У патогенезі гіперліпідемічних панкреатитів значення набуває обструкція судин залози жировими часточками, жирова інфільтрація ацинарних клітин, поява великої кількості цитотоксичних вільних жирних кислот [3]. Вони утворюються внаслідок інтенсивного гідролізу тригліцеридів під впливом ліпази. Крім того, відомим фактом є властивість ЛПІНГ знижувати продукцію інсуліну бета-клітинами підшлункової залози (ПЗ) (як прояв ліпотоксичності), а властивість аполіпропротеїду В діяти контрінсулярно, конкуруючи з інсуліном за специфічні рецептори. Виходячи з отриманих даних поєднання ІХС і ХП має взаємообтяженість деяких ланок патогенезу, що зумовлює клінічну картину, перебіг і прогноз захворювання, вирішення якої представляє клінічний інтерес, особливо при хронічній серцевій недостатності.

Мета дослідження: вивчити зміни ліпідограми у хворих на хронічний панкреатит з ІХС за серцевої недостатності.

Матеріали і методи: ліпідний спектр крові (рівні загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїдів високої густини (ХС ЛПВГ), тригліцериди (ТГ)) визначали фотоколориметричним способом за допомогою реактивів фірми «Lachema» (Чехія) методом Златікс-Зака. Рівень холестерину ліпопротеїдів дуже низької густини (ХС ЛПДНГ) вираховували за формулою $TG \times 2,29 / 5$ за умови, що концентрація ТГ не перевищувала 4,5 ммоль/л; визначення холестерину ліпопротеїдів низької густини (ХС ЛПНГ) проводили розрахунковим способом, використовуючи формулу: $ХСЛПНГ = ЗХС - (ХС ЛПДНГ + ХС ЛПДВГ)$. Індекс атерогенності (ІА) вираховували за формулою $КА = (ЗХС - ХС ЛПВГ) / ХС ЛПВГ$.

Дослідження проведені у 65 пацієнтів, які були розподілені на відповідні групи. Контрольну групу склали 10 практично здорових осіб (чоловіків – 5 (50,0%), жінок – 5 (50,0%)). Першу групу склали 38 хворих на хронічний панкреатит (чоловіків – 25 (65,8%), жінок – 13 (34,2%)). Другу групу склали 27 хворих на

хронічний панкреатит за серцевої недостатності I, IIА-В стадії II-III функціонального класу (чоловіків – 15 (55,6%), жінок – 12 (44,4%)). Вік пацієнтів коливався в межах від 31 до 69 років.

Результати досліджень та їх обговорення. У групі хворих, які обстежувалися, виявлено достовірне підвищення показників загальних ліпідів і загального холестерину плазми крові, що відображено в табл. 1.

Таблиця 1 - Ліпідний профіль крові в обстежених хворих на хронічний панкреатит і хронічний панкреатит за серцевої недостатності.

Показник	Хворі на ХП, n=10	Хворі на ХП за ХСН, n=11	Практично здорові, n=10
загальний холестерин, ммоль/л	5,28±0,22	6,15±0,15	4,80±0,08
тригліцериди, ммоль/л	2,32±0,16	2,43±0,20	1,43±0,04
ЛПНГ, ммоль/л	3,29±0,40	4,38±0,30	2,64±0,29
ЛПДНГ, ммоль/л	0,98±0,14	1,01±0,11	0,52±0,06
ЛПВГ, ммоль/л	1,06±0,20	1,11±0,18	1,34±0,07
індекс атерогенності	3,88±0,14	4,56±0,23	2,48±0,21

За даними таблиці 1 виявлене суттєве збільшення показників загального холестерину крові в хворих на хронічний панкреатит за серцевої недостатності. Також вірогідно ($p < 0,05$) був збільшений рівень тригліцеридів у крові, що може засвідчувати не тільки вираженість атеросклеротичних змін, але й підкреслювати значення такої етіопатогенетичної ланки розвитку хронічного панкреатиту як гіпертригліцеридемія, особливо за ліпогенного ХП у цієї групи хворих [4]. Паралельно відбувалося збільшення показників ЛПНГ, ЛПДНГ при зниженні показників ЛПВГ. Ці зміни можуть засвідчувати підвищений ризик розвитку

атеросклерозу і можливість його ускладнень, в тому числі в групі хворих за поєданого перебігу з хронічним панкреатитом [5]. Підтвердженням такому припущенню є підвищений індекс атерогенності в обстежених хворих за коморбідного перебігу хронічного панкреатиту і хронічної серцевої недостатності.

Висновки.

1. У хворих на хронічний панкреатит за супутньої ІХС із синдромом серцевої недостатності зміни ліпідного спектру крові суттєвіші ніж при хронічному панкреатиті.

2. Зміни в ліпідному обміні зумовлені збільшенням тригліцеридів, підвищенням показників ЛПНГ, ЛПДНГ і значним зниженням ЛПВГ, що засвідчує можливість вважати атеросклеротичний і атеротромботичний процеси важливою ланкою прогресування тяжкості перебігу коморбідності даних захворювань.

1. *Христич Т. Н.* Клинико-патогенетические особенности сочетанного течения хронического панкреатита и ишемической болезни сердца / *Т.Н. Христич, Т.Б. Кендзерская, М.В. Дяк* // Гастроэнтерология : міжвід. зб. – Вип. 35. – Дніпропетровськ, 2004. – С. 374–380.
2. *Бондарчук О. Н.* Течение и лечение ишемической болезни сердца при сопутствующем хроническом панкреатите : автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук / *Бондарчук О. Н.* – К., – 2005. – 20 с.
3. *Колкина В.Я.* Гиперлипидемия и острый панкреатит / *В.Я. Колкина* // Вестник клуба панкреатологов. – 2009. – №3 (4). – С. 24–26.
4. Медикаментозная коррекция атерогенных дислипидемий пожилых больных ИБС и холестерином желчного пузыря / *О.Н. Овсянникова, Л.А. Звенигородская, А.А. Ильченко [и др.]* // Клиническая геронтология. – 2006. – Т.12, №1. – С. 12–15.
5. *Кендзерська Т.Б.* Патогенетична роль підшлункової залози в розвитку та прогресуванні метаболічного синдрому : Ч.2. Абдомінально-вісцеральне ожиріння, дисгормоноз, АГ, ендотеліальна дисфункція, порушення системи гемостазу, гіперурекімія / *Т.Б. Кендзерська, Т.М. Христич* // Досягнення біології та медицини. – 2004. – №2. – С. 85–92.

CHRONIC PANCREATITIS WHILE CARDIAC INSUFFICIENCY: LIPID'S SPECTRUM OF BLOOD

D.A. Honcaryuk

Bukovina state medical university (Tchernivtsi)

In this article it would be told and pointed at the meaning of lipids metabolism in the mechanisms of increase of proces of atherosclerosis, and these processes are the most spread pathogenic links as origins and progression not only of syndrome of cardiac insufficiency, but also of chronic pancreatitis in patients with syndrome of cardiac insufficiency.

УДК 616.45-001.+616.37-002:618-08

Показники оксидативного стресу та стан екзокринної функції підшлункової залози при ускладненому панкреатиті

Н.Г. Гравіровська, В.А. Макарчук

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» (Дніпропетровськ)

Панкреатит відноситься до важких, складнокурабельних захворювань і широко розповсюджений у всьому світі. В Україні показник поширеності патології підшлункової залози (ПЗ) збільшився за останні 5 років з 1286,4 до 1968,1 на 100 тис. дорослого населення, приріст даного показника склав +34,6%, вперше виявленої патології +8,3%, а захворюваність зросла з 184,2 до 200,3 на 100 тис. населення. Основне місце серед захворювань ПЗ займає панкреатит [1].

Частота різних етіологічних факторів панкреатиту досить помітно варіює в різних групах і залежить від складу населення. До основних причин розвитку панкреатиту відносять: жовчнокам'яну хворобу - 45%; вживання алкоголю - 35%; змішані - 10% та ідіопатичні - 10%. У деяких внутрішніх міських центрах алкоголь може бути причиною панкреатиту більш ніж в 75% випадків [2].

Терміном «хронічний панкреатит» (ХП) називають групу хронічних захворювань ПЗ різної етіології, переважно запальної природи, з фазопрогресуючими вогнищевими, сегментарними або дифузними дегенеративними або деструктивними змінами її екзокринної тканини, атрофією залозистих елементів (панкреацитів) і заміщенням їх сполучною (фіброзною) тканиною; змінами в протоковій системі ПЗ з утворенням кіст, кальцифікатів та конкрементів, з різним ступенем порушень екзокринної та ендокринної функцій [2]. Фіброз виникає в результаті тривалої дії пошкоджуючого фактору на структуру тканини ПЗ та недостатності механізмів, що регулюють її відновлення, відбувається хронічне запалення, персистентна активація, проліферація панкреатичних зірчастих клітин [3]. В результаті, при всіх етіологічних формах ХП з часом розвивається функціональна недостатність ПЗ, обумовлена зменшенням маси секреторної тканини залози.

ХП може виникати в результаті гострого панкреатиту або розвиватися поступово. В даний час найбільш актуальним і складним завданням є розмежування стану, яке трактується як гострий панкреатит і атаки ХП, а також проведення межі між загостренням захворювання та його ремісією. В теперішній час основним методом оцінки стану ПЗ є лабораторне дослідження, що дозволяє характеризувати екзокринну функцію ПЗ і ступінь запального процесу за активністю панкреатичних ферментів у крові, таких як амілаза, ліпаза, трипсин [4]. Для гострих атак панкреатиту характерно «ухилення» ферментів у кров, як непряме свідчення пошкодження ацинарних клітин і порушення відтоку панкреатичного секрету. У період ремісії ХП амілаза може бути в нормі, при загостренні помірно підвищуватися (на 30%); збільшення амілази сироватки крові більше 4 норм свідчить про гострий процес. Тривала, майже постійна гіперамілаземія, що досягає високих значень, спостерігається, як правило, лише при кістозній формі панкреатиту [4].

Визначення ліпази сироватки крові при хронічному панкреатиті — менш чутливий, ніж амілазний тест, тоді як при гострому панкреатиті — він є більш надійним. Високочутливими і специфічними тестами, що свідчать про загострення захворювання, є підвищення активності трипсину сироватки крові і зменшення

концентрації інгібітору трипсину. Збільшення активності даного ферменту спостерігається частіше, ніж підвищення активності амілази та ліпази. Однак при вираженому фіброзі ПЗ рівень ферментів в сироватці крові, навіть при загостренні захворювання, може бути нормальним або низьким [6].

Недостатньо вивченим при ХП залишається стан системи перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та антиоксидантного захисту (АОЗ).

Інтенсифікація процесів ПОЛ відбувається шляхом взаємодії активних форм кисню з поліненасиченими жирними кислотами гідрофобної частини мембрани клітини, викликає інактивацію її ферментів, і це призводить до збільшення текучості мембран з наступною втратою її бар'єрної функції і розвитком іонного дисбалансу. Ці процеси є однією з основних причин підвищення проникності клітинних мембран ацинарних структур ПЗ [7]. Подальше прогресування процесу призводить до інтрацелюлярного набряку, гибелі субклітинних органел і клітини в цілому. Деструкція біологічних мембран сприяє надходженню у внутрішнє середовище організму високотоксичних продуктів та порушенню клітинного метаболізму, які викликають зростання панкреатогенного ендотоксикозу [8, 9]. Внаслідок оксидативного стресу пошкоджуються клітини залози, підвищується активність лізосомальних ферментів, зменшується активність каталаз. У такій ситуації можлива передчасна активація травних ферментів.

Дані про вміст продуктів ПОЛ в біологічних об'єктах можуть нести в собі інформацію про глибину і ступінь патологічного процесу. В якості кількісних маркерів найбільш часто використовуються такі інтермедіати ПОЛ, як дієнові кон'югати (ДК), а також один з його кінцевих продуктів — малоновий діальдегід (МДА). Крім цитотоксичного ефекту, збільшення вмісту МДА в клітинах гладких м'язів судин може стати причиною вторинних судинних ушкоджень [10].

Оксидативному стресу, який виник, протистоїть система АОЗ організму, яка приймає участь у знешкодженні вільних радикалів і перекисів, які при певних умовах утворюються в живих клітинах в надлишку, є факторами розвитку інтоксикаційного синдрому та зниження неспецифічної резистентності організму. Система АОЗ

організму преставлена супероксиддисмутазою (СОД), каталазою (КА) та білком церулоплазміном (ЦП), який представляє собою мультифункціональний білок, що у своєму складі містить мідь та здійснює неспецифічний захист організму в екстремальних умовах. При виснаженні антиоксидантного потенціалу організму каскадне збільшення продукції вільних радикалів обумовлює порушення функцій і загибель клітин, що загрожує незворотними змінами. Таким чином, біохімічні дослідження динаміки зміни в системі ПОЛ-АОЗ, та екзокринної функції органу при ускладненій формі ХП має важливе значення для подальшої діагностики та лікування даної патології.

Діагноз і прогноз перебігу ХП завжди представляє труднощі і може базуватися тільки на сукупності цілого ряду критеріїв (результати клінічних, інструментальних і лабораторних досліджень). Сонологічна візуалізація визнається одним з основних методів діагностики панкреатиту та його ускладнень, він дає можливість визначити патологію ПЗ і суміжних органів, є неінвазивним і може бути використаний як скринінговий. Сонологічний метод дозволив нам розділити хворих на відповідні групи

Мета дослідження: визначити рівень і співвідношення показників системи ПОЛ-АОЗ, а також вміст основних ферментів у крові хворих в залежності від форми ускладненого панкреатиту.

Матеріал та методи дослідження. Під спостереженням знаходилися 53 пацієнта з ускладненими формами панкреатиту, які перенесли атаку гострого панкреатиту за 1-6 міс. до обстеження, з них 10 (18,9%) хворих з вірсунгоділятацією без конкрементів (I група), 16 (30,2%) – з калькульозним панкреатитом (II група), 7 (13,2%) – з кістами, що формуються (III група) і 20 (37,7%) – зі сформованими кістами (IV група). Серед них переважали чоловіки – 42 (79,2%), жінок було 11 (20,8%). Вік обстежених хворих коливався від 40 до 65 років.

Ультразвукове обстеження проводилося на апараті Kransbiller Sonoscor 30 і полягало в поліпозиційному дослідженні із застосуванням датчиків 7,0 і 3,5 Гц. У 90,6% обстежених застосована проба з заповненням шлунка рідиною. При цьому визначались розміри органу, його контури, характер ехоструктури

і ехогенності паренхіми, діаметр Вірсунгової протоки, її стінки, наявність включень. При виявленні порожнинних утворень визначали їх лінійні розміри, об'єм і положення відносно частин ПЗ і сусідніх органів, характер вмісту, наявність і товщину капсули.

З метою отримання нормативних біохімічних показників було обстежено 20 практично здорових осіб (10 чоловіків та 10 жінок) середній вік яких становив $(47,3 \pm 9,7)$ років. В якості контрольної групи сонографічно обстежено 15 відносно здорових добровольців у віці від 19 до 32 років: чоловіків — 4, жінок — 11.

Інтенсивність процесів ПОЛ визначали за концентрацією вторинного продукту ліпопероксидації – МДА [Волчегорський, 2002]. Процеси неконтрольованої модифікації білків, що призводять до подальшого їх протеолізу, вивчали за вмістом молекул середньої маси (МСМ), що утворюються в результаті цих процесів [Ніколайчук, 1991]. Стан системи АОЗ оцінювали за активністю СОД [Сирота, 1999] та КА [Овсяннікова, 1999] в гемолізаті еритроцитів. В плазмі крові вимірювали вміст циркулюючого ЦП за модифікованим методом Ревіна [Камишніков, 2002]. Для оцінки зовнішньосекреторної функції ПЗ визначали активність α -амілази набором біотесту “Філісіт-діагностика”, ліпази за методом Логінова [Логінов, 1986] та трипсину за Ерлангером, в модифікації Шатернікової [Горячковський, 1998].

Статистичну обробку отриманих результатів досліджень проведено за допомогою комп'ютерного варіаційного, кореляційного, одно- і багатофакторного дисперсійного аналізу (програми “Microsoft Excel” і “Statistica”, США). Оцінювали середні значення (M), їх помилки (m), коефіцієнти кореляції, критерії дисперсії, Стьюдента (t) та достовірність статистичних показників (p).

Результати та обговорення. За даними ультразвукового дослідження структура паренхіми ПЗ у хворих з ускладненим панкреатитом I та II групи була змінена, причому був характерний неоднорідний, грубозернистий рисунок. У 3 (30,0%) пацієнтів I групи і 4 (25,0%) – II групи визначався «плямистий» рисунок у вигляді ділянок високої та низької щільності розміром до 0,4 – 0,8 см. Остання ознака відповідає визначенню, запропонованому деякими авторами: фіброзно-кістозний або кістозний панкреатит

і характеризує хворобу у стадії загострення. У хворих IV групи відзначалася підвищена щільність ПЗ у 86,7% випадків, а зниження ехогенності та плямиста структура не була відмічена у жодного пацієнта, що свідчить про зменшення набряку залози після утворення кісти.

Контури ПЗ у переважній більшості випадків були нерівними і у 5 (50,0%) хворих I групи та 9 (56,3%) – II групи, а також у всіх пацієнтів з кістами, які формуються, нечіткими в результаті переходу запального процесу на оточуючі ПЗ тканини. Нерівність контурів залози виникає в процесі розвитку фіброзу і залишається надалі з різним ступенем вираженості. Ознаки фіброзу у вигляді лінійних структур високої щільності визначалися у 4 (40,0%) осіб I групи, 6 (37,5%) – II групи та у 10 (50,0%) осіб IV групи. Ділянки високої щільності оцінювалися по всій залозі, а при сформованих кістах локалізувалися ближче до порожнинного отвору. Відносна щільність паренхіми ПЗ була значно підвищена у хворих всіх груп, але у пацієнтів IV групи вона була достовірно вище, ніж в I і II групах ($14,00 \pm 0,92$ од. проти $10,04 \pm 1,09$ од. і $8,97 \pm 1,02$ од. ($p < 0,05$). Крім перерахованих змін в кожній з досліджених груп відзначалися специфічні ультразвукові симптоми.

У пацієнтів I групи за даними УЗД відмінною ознакою було збільшення товщини голівки ПЗ ($35,34 \pm 1,18$) мм, яка достовірно відрізнялась від показника контрольної групи ($p < 0,05$), тоді як товщина тіла і хвоста знаходилися в межах норми. Спостерігалось виражене дифузне або локальне ущільнення паренхіми органу. У хворих візуалізувалась розширена, звивиста протока ПЗ ($5,00 \pm 1,54$) мм із значними локальними розширеннями (від 6 до 10 мм) без конкрементів, а також ущільнення тканин, що оточують залозу.

В II групу війшли хворі, яким при УЗД був встановлений діагноз калькульозного панкреатиту. При цьому камені виглядали як ехопозитивні включення з акустичною тінню в порожнинах з ехонегативним вмістом – в просвіті Вірсунгової протоки. Розміри конкрементів коливалися в межах 2-15 мм (середній розмір мінімального каменя $3,43 \pm 0,37$) мм, максимального – $(6,10 \pm 1,05)$ мм). У цих хворих конкременти були причиною розширення Вірсунгової протоки, яка була при цьому звивистою, стінки ущільненими, з'являлися її локальні розширення, причому значного розміру – 4-17 мм, в середньому – $(12,3 \pm 1,71)$ мм.

У хворих III групи на тлі неоднорідної структури ПЗ визначалася ділянка зниженої ехогенності з нечітким, «розмазаним» контуром, який зливається з навколишньою тканиною зниженої ехогенності без ознак капсули, без чіткої акустичної доріжки, при цьому дихальна рухливість була знижена в більшості випадків. Контури органу були нечіткими, особливо в області лоціюємого утворення. При пальпації датчиком відзначалася виражена локальна больова чутливість і така картина трактувалася як кіста, що формується, і була обумовлена, мабуть, деструкцією тканини залози. Локалізація цих утворень у 5 (71,4%) випадках із 7 – область голівки ПЗ. Результат УЗД був підтверджений КТ або РХПГ у 4 хворих, у решті випадків при повторних УЗ дослідженнях.

При УЗД у хворих IV групи, визначався симптом «порожнини», що виражався в наявності чіткого ехонегативного утворення з посиленням акустичного сигналу за ним, причому поодинокі кісти визначалися у 13 (65,0%) хворих, кісти з локалізацією в двох частинах органу – в 7 (35,0%) осіб. При цьому середній об'єм порожнинних утворень в області головоксклав ($47,81 \pm 10,36$) см³, в області тіла – ($180,25 \pm 60,54$) см³, в області хвоста – ($153,37 \pm 4,76$) см³. Найменший об'єм кіст в області голівки ПЗ пояснюється тим, що рано виявляються клінічні симптоми здавлення парапанкреатичних органів. У той же час, кісти тіла ПЗ, начебто «розпластуються», між залозою і шлунком і більш тривалий час існують з малосимптомною клінікою.

В діагностиці захворювань ПЗ важливе значення має визначення вмісту ферментів ПЗ, що характеризує її екзокринну функцію. При захворюванні ПЗ відбувається внутрішньоорганна активація панкреатичних ферментів і, в першу чергу, трипсину, який потім активує інші проферменти, що в результаті призводить до аутолізу паренхіми залози. За літературними даними підвищення активності α -амілази в сироватці крові в декілька разів повинно розцінюватися як симптом ураження даного органу, свідчити про гостре захворювання, а також про порушення прохідності вивідного протоку залози, в тому числі – про закупорку його каменем, спайкою, пухлиною чи кістою.

У пацієнтів I групи показник не відрізнявся від фізіологічної норми. Достовірне збільшення активності а-амілази спостерігалось у II, III та IV групах пацієнтів, причому відзначався показник у пацієнтів з кістами, які формувалися – він перевищив контроль у 2,5 рази, і достовірно відрізнявся від інших груп. Таке підвищення опосередковано свідчить про деструкцію паренхіми органу (табл. 1).

Таблиця 1 – Біохімічні показники екзокринної активності ПЗ пацієнтів з ускладненими формами ХП.

Показник	Контроль- на група (n=20)	I група (n=10)	II група (n=16)	III група (n=7)	IV група (n=20)
	(M±m)				
а-амілаза, мг/с×л	6,10±0,37	5,14±0,86	8,98± 1,43*•	15,31± 2,86*••	10,26±2,99
ліпаза, нмоль/с×л	1,07±0,05	1,40±0,25	1,09±0,12	1,48± 0,12**	1,55± 0,18*
трипсин, МКМ/мл·хв	2,5±0,27	6,03±1,69*	8,41± 0,83***	9,56± 0,13***	5,88± 1,02**##

Примітки:

1. * – $p < 0,05$ – вірогідність змін між показниками групи пацієнтів у порівнянні з контролем;

2. ** – $p < 0,01$ – вірогідність змін між показниками групи пацієнтів у порівнянні з контролем;

3. *** – $p < 0,001$ – вірогідність змін між показниками групи пацієнтів у порівнянні з контролем;

4. • – $p < 0,05$ – вірогідність змін між показниками I та III групи пацієнтів;

5. •• – $p < 0,01$ – вірогідність змін між показниками I та III групи пацієнтів;

6. # – $p < 0,01$ вірогідність змін між показниками III та IV групи пацієнтів.

Достовірне збільшення активності ліпази відмічалось лише у хворих III та IV груп: на 27,7% (1,48±0,12) нмоль/с·л ($p < 0,01$) та на 30,1% (1,55±0,18) нмоль/с·л ($p < 0,05$), на відміну від контрольної

групи ($1,07 \pm 0,05$) нмоль/с.л. Достовірної різниці між групами відзначено не було.

У пацієнтів усіх чотирьох груп спостерігалось достовірне підвищення активності трипсину у порівнянні з контролем ($(2,50 \pm 0,35)$ мкмоль/мл·хв) на 57,5-73,3%, причому найбільша активність цього показника спостерігалася при кістах, які формуються, а також при калькульозному панкреатиті, коли порушена прохідність протокової системи залози і виражено ухилення ферментів в кров (табл. 1).

Таким чином, всі форми ускладнень панкреатиту супроводжуються підвищенням рівня активності основних ферментів в сироватці крові: амілази у хворих з кістами і порушенням прохідності протоків, ліпази при кістах і трипсину - у всіх досліджуваних групах.

Ускладнені форми панкреатиту супроводжувалися зростанням концентрації вторинного продукту ПОЛ – МДА в усіх групах пацієнтів. Так, рівень МДА у хворих I та II групи збільшився в 1,5 рази з ($2,07 \pm 0,13$) нмоль/мл (контроль) до ($3,07 \pm 0,36$) нмоль/мл ($p < 0,05$) ($p < 0,001$), відповідно, у пацієнтів з кістами – в 1,3-1,4 рази в порівнянні з контролем, при цьому різниця між групами не була достовірною.

Таким чином, у всіх пацієнтів з ускладненим перебігом панкреатиту підвищено утворення вторинних продуктів ПОЛ, що свідчить про інтенсифікацію процесів ліпопероксидації.

Таблиця 2 - Стан системи ПОЛ-АОЗ та вміст маркерів ендотоксемії у пацієнтів з ускладненими формами панкреатиту.

Показник	Контрольна група (n=20)	I група (n=10)	II група (n=16)	III група (n=7)	IV група (n=20)
	(M±m)				
МДА, нмоль/мл	$2,07 \pm 0,13$	$3,07 \pm 0,36^*$	$3,07 \pm 0,22^{***}$	$2,70 \pm 0,04^{***}$	$2,98 \pm 0,19^{***}$
МСМ, мг/л	$445,6 \pm 18,2$	$656,25 \pm 76,11^*$	$664,45 \pm 50,28^{***}$	$714,06 \pm 27,58^{***}$	$687,50 \pm 67,0^{***}$

Показник	Контрольна група (n=20)	I група (n=10)	II група (n=16)	III група (n=7)	IV група (n=20)
	(M±m)				
СОД, ум.од	30,3±1,22	29,88±5,39	29,67±3,49	36,29±4,78	34,49±4,38
КА, мкМ/ хв·мгНб	1149,6±49,3	1182,79±121,45	1001,00±69,13	952,29±34,48**	1093,87±32,4
ЦП, мг/мл	308,08±8,79	443,63±25,66***	451,34±30,85***	361,88±15,38**•	466,05±28,55***

Примітки:

1. * – $p < 0,05$ – вірогідність змін між показниками групи пацієнтів у порівнянні з контролем;
2. ** – $p < 0,01$ – вірогідність змін між показниками групи пацієнтів у порівнянні з контролем;
3. *** – $p < 0,001$ – вірогідність змін між показниками групи пацієнтів у порівнянні з контролем;
4. • – $p < 0,05$ – вірогідність змін між показниками I та III групи пацієнтів.

Відомо, що в умовах оксидативного стресу і надлишкової генерації активних форм кисню розвиваються процеси неконтрольованої модифікації білків, підвищується послідоючий їх протеоліз та утворюються, так звані, МСМ, які є універсальними маркерами, що відображають рівень патологічного білкового метаболізму і ендотоксемії [Воронцова, 2006]. Згідно з даними таблиці 2, досить висока концентрація МСМ в крові спостерігалася у пацієнтів I та II групи, в обох випадках вона в 1,5 рази перевищувала показник контрольної групи ($p < 0,001$). У хворих з кістами, що формуються (III група), зростання даного показника було найбільш вираженим: в 1,6 рази до рівня ($714,06 \pm 27,58$) ммоль/мл ($p < 0,001$), що в свою чергу може бути прогностичною ознакою несприятливого перебігу захворювання (табл. 2).

Збільшення вмісту МДА частіше визначалося у пацієнтів II і III груп – більш 80,0% спостережень. У тих же групах був підвищений показник ендотоксемії – у 100,0% пацієнтів при кістах, яки формуються і у 68,7% – при калькульозному панкреатиті (рис. 1).

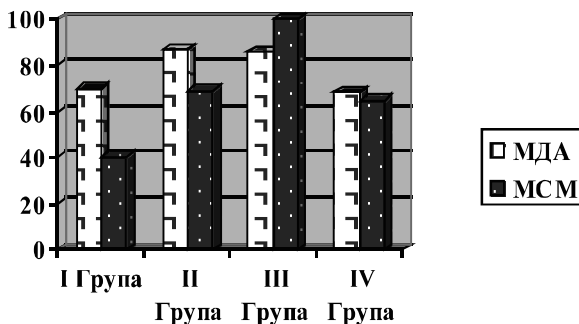


Рисунок 1 – Частота виявлення підвищення продуктів ПОЛ та маркерів ендотоксемії в сироватці крові пацієнтів з ускладненим панкреатитом.

Своєрідним буфером, що попереджує окислювальну деструкцію білків ДНК і переходу ПОЛ із фізіологічного в патологічний, є багатокомпонентна, саморегулююча система АОЗ. До складу цієї системи входить ряд спеціалізованих ферментів, що проявляють специфічність по відношенню певних АФК, і низькомолекулярні біоантиоксиданти. Першу лінію ферментативного АОЗ забезпечує СОД, яка відновлює супероксидний аніон-радикал до пероксиду водню. На другій лінії діє КА, що здатна відновлювати пероксид водню і органічні гідропероксиди вільних жирних кислот, нуклеотидів, нуклеїнових кислот і, напевне, білків.

У хворих перших двох груп СОД залишалася в межах фізіологічної норми, а у пацієнтів III та IV групи спостерігалася тенденція до збільшення активності даного ферменту. Це зростання активності можна було б розглядати як позитивний факт, але враховуючи, що продуктом СОД-реакції є перекис водню, який утилізується КА, достовірне зниження активності КА у всіх групах не дозволяє розглядати ріст активності СОД як

сприятливий фактор, що підтверджується від'ємним коефіцієнтом кореляції між цими показниками. ($r=-0,893$ ($p=0,007$)). Особливо зниження активності КА виражено в групі пацієнтів з кістами, що формуються, де в порівнянні з контролем ($1149,6\pm 49,3$) мкМ/хв·мгНв показник був знижений на 17,2% і становив ($952,29\pm 34,48$) мкМ/хв·мгНв ($p<0,01$), а в порівнянні з показником пацієнтів I групи - на 19,5%, що підтверджує нестійкість хронізації процесу і можливість подальшого посилення патології при формуванні кіст.

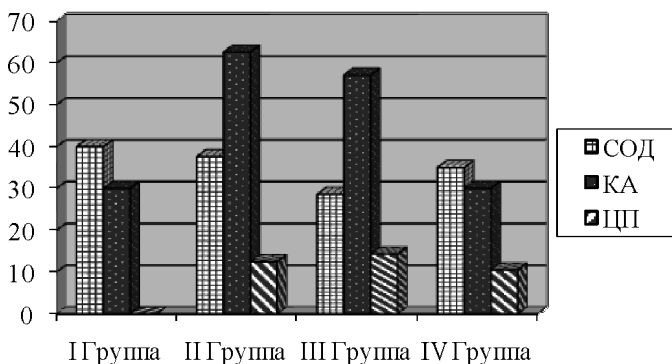


Рисунок 2 – Частота виявлення зниженої активності показників системи АОЗ у пацієнтів з ускладненим панкреатитом.

ЦП циркулює в крові, і перехоплює вільнорадикальні форми кисню, захищаючи від пошкоджуючої дії ліпидовмісної біоструктури. Він здійснює гасіння вільних радикалів, що утворюються в макрофагах і лейкоцитах при фагоцитозі і розвитку ПОЛ в осередку запалення. У зв'язку з цим ЦП розглядають як антиокислювальний компонент, що відіграє роль позаклітинного чистильника вільних радикалів [10, 11]. У пацієнтів всіх чотирьох груп відбувалося достовірне зростання концентрації ЦП: в 1.2-1,5 рази на відміну від контрольного показника ($308,08\pm 8,79$) мг/мл, що слід розцінювати як позитивне явище. У той же час, у пацієнтів з кістами, які формуються, спостерігалось найнижче значення ЦП, що достовірно відрізнялось від показників інших груп ($361,88\pm 15,38$) мг/мл (табл. 2).

Суттєве пригнічення активності КА відзначалося в II та III групах - у 62,6% і 57,1% обстежених відповідно, а зниження вмісту ЦП - при кістах, які формуються у 14,3% випадків проти 12,5% у II і 10,5% у IV групі, на фоні зростання активності СОД.

Таким чином, при кістах, що формуються, достовірно збільшені показники концентрації МДА та вмісту МСМ, що не компенсуються активністю КА, яка достовірно нижче, ніж у контролі, а також вмісту ЦП, підвищення якого виражене в меншій мірі, ніж в інших групах пацієнтів.

Висновки.

1. Сонологічне дослідження дозволяє діагностувати ускладнення панкреатиту та визначити кількісні та якісні показники ступеня змін ПЗ, які діляться на зміни паренхіми, протокової системи, псевдокісти; найчастіше діагностувалися ускладнення у вигляді псевдокіст (37,7%) і калькульозного панкреатиту (30,2%).

2. Всі форми ускладненого панкреатиту супроводжуються підвищенням рівня активності ферментів ПЖ в сироватці крові: амілази у хворих з кістами і порушенням прохідності проток, ліпази при кістах і трипсину - при всіх видах ускладнень, що є ознакою безперервності запального процесу в ПЗ і єдності гострого панкреатиту та ХП.

3. При ускладненому панкреатиті відбувається інтенсифікація процесів ПОЛ та збільшення ступеня ендотоксемії на фоні депресії системи АОЗ. Виявлені зміни про-і антиоксидантних показників відображають зниження компенсаторно-адаптаційних процесів при ускладнених формах панкреатиту протягом 1-6 міс. після його загострення, найбільше виражених при кістах, що формуються, і калькульозному панкреатиті з наявністю перешкоди (конкрементів) в головній панкреатичній протоці.

1. Показники здоров'я населення та використання ресурсів охорони здоров'я в Україні : довідник / Центр медичної статистики МОЗ України за 2006-2010 роки. - К., 2011.
2. *Минушкин О.Н.* Хронический панкреатит / *О.Н. Минушкин.* - режим доступа : http://medliner.narod.ru/surgery/hr_pancr.html.

3. *Сіренко О.Ю.* Панкреатичні зірчасті клітини як морфологічна основа розвитку фіброзу підшлункової залози / *О.Ю. Сіренко* // *Морфологія*. – 2010. – Т.IV, №1. – С. 5–12.
4. *Калагіна Л.С.* Клиническое значение определения показателей трипсина в сыворотке крови (обзор) / *Л.С. Калагіна* // *Медицинский альманах*. – 2010. – №4 (13). – С. 281–283.
5. *Губергриц Н.Б.* Этиология, патогенез, клиника и лечение экзокринной панкреатической недостаточности / *Н.Б. Губергриц*. - режим доступу :
<http://m-l.com.ua/?aid=41#>.
6. Хронический панкреатит (Алгоритм диагностики и лечебной тактики) : пособие для врачей / *под ред. И.В. Маева*. – М., 2006. – 37 с. – режим доступу :
http://www.paininfo.ru/off-line/gallery/articles/chronic_pancreatitis.pdf.
7. *Филипенко П.С.* Изменение концентрации диеновых конъюгатов и малонового диальдегида в плазме крови больных различными формами острого панкреатита / *П.С. Филипенко, М.В. Титоренко, Г.В. Потапов* // *Успехи современного естествознания*. - 2004. - № 3. -С. 94-95.
8. *Копытова Т.В.* Молекулы средней массы как субстрат эндогенной интоксикации при тяжелых дерматозах / *Т.В. Копытова* // *Фундаментальные исследования*. – 2006. – № 9 – С. 7–10.
9. *Черданцев Д.В.* Некоторые особенности патогенеза синдрома системного воспалительного ответа у больных острым панкреатитом / *Д.В. Черданцев* // *Вестник клинической больницы №51*. – 2009. – Т.III, №5. – С. 19 – 25.
10. *Нагоева М.Х.* Патогенетические аспекты состояния свободно-радикального статуса, иммунитета, цитокинового профиля и среднемолекулярных пептидов у больных ангиной : автореферат дис. на соиск. степ. д.м.н. / *М.Х. Нагоева*. – М., 2010.
11. *Чуклин С.Н.* Маркеры оксидативного стресса как показатели тяжести острого панкреатита / *С.Н. Чуклин, И.Ю. Бигальский, А.А. Переяслов* // *Український журнал хірургії*. – 2011. – №6 (15). – С 159–163

INDEXES OF OXIDATIVE STRESS AND STATE OF
EXOCRINE FUNCTION OF PANCREATIC GLAND UNDER OF
THE COMPLICATED PANCREATITIS

N. Gravirovskaya, V. Makarchuk
SI "Institute of gastroenterology of the NAMS of Ukraine"
(Dnipropetrovsk)

53 patients with the complicated forms of pancreatitis, with wirsungodilatation without concrements, with calculous pancreatitis, with cysts being formed and cysts having been formed are examined. The main general features and distinctive peculiarities of sonological complications of pancreatitis are studied. Biochemical researches showed that all forms of difficult pancreatitis were accompanied by the increase of the activity of enzymes (such as amylase, lipase, and tripsin) in blood serum. The intensification of processes of lipid peroxidation and the presence of endotoxiosis against the background of depression of antioxidant system are discovered for these patients. The stated changes of pro- and antioxidant parameters could be interpreted as signs of the decrease of compensatory adaptive processes.

УДК 616.36-002-099/615.281.221.1]-06/616-003.8

Морфологические изменения печени у больных
с лекарственным гепатитом, обусловленным
воздействием противотуберкулезных препаратов

Н.Б. Губергриц, А.Е. Клочков, И.В. Василенко
Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Туберкулез в настоящее время является актуальной медико-социальной проблемой не только в Украине, но и во всем мире. По данным мировой статистики ежегодно от туберкулеза погибают 2 млн человек. По оценкам ВОЗ в период между 2000 и 2020 гг. будут

инфицированы более 1 млрд человек, 200 млн заболеют, 35 млн - умрут от туберкулеза, если контроль за эпидемией не будет усилен. Ситуация с туберкулезом в Украине очень сложная - начиная с 1995 г. зарегистрирована эпидемия туберкулеза, она неуклонно прогрессирует и принимает угрожающие масштабы. По данным на конец 2005 г. в Украине на диспансерном учете находились около 140 тыс. больных с активными формами туберкулеза. За 15-летний период в конце прошлого столетия в Украине заболеваемость всеми формами туберкулеза увеличилась в 2,6 раза. Ежегодно в нашей стране от этого заболевания умирают 10-11 тыс. больных, что составляет более 30 человек в день [1].

Лечение туберкулеза представляет собой сложную задачу. Для решения вопроса о тактике лечения, больных делят на 5 категорий. Терапию делят на 2 фазы: начальную и поддерживающую, причем выбор препаратов в каждой фазе зависит от той категории, к которой отнесли больного [1].

Лечение туберкулеза связано с целым рядом побочных эффектов соответствующих препаратов. Одним из наиболее распространенных побочных действий противотуберкулезных средств является токсический гепатит [2, 3, 4].

Проблема лекарственных гепатитов, в т.ч. вызванных противотуберкулезными средствами особенно остро встала в начале XXI столетия, когда назначение антибиотиков часто является неправильным, избыточным, не учитываются сопутствующие фоновые заболевания. В этих условиях, а также при измененной реактивности пациентов вследствие неблагоприятных экологических воздействий, лекарственный гепатит развивается с большей вероятностью, приобретает вялое, упорное течение, плохо поддается терапии [4].

Диагностика лекарственного гепатита и лечение сложны, а морфологические изменения печени часто неспецифичны. Т.е. пункционная биопсия печени не всегда дает определенные результаты. Кроме того, гистологические признаки лекарственного гепатита, вызванного противотуберкулезными средствами, недостаточно изучены [5]. При длительном приеме противотуберкулезных препаратов (а их назначают на длительный период) возможно развитие цирроза печени [6].

Цель исследования: изучить морфологические изменения печени при лекарственном гепатите, обусловленном воздействием противотуберкулезных препаратов.

Материалы и методы. Обследовано 28 больных с различными формами туберкулеза легких. Все больные находились в поддерживающей фазе лечения и получали препараты в зависимости от категории, к которой они были отнесены [1]. Им выполнена пункционная биопсия печени.

Результаты. Морфологические изменения, возникающие в ткани печени в процессе противотуберкулезной терапии, характеризовались разной степенью тяжести и возникали как в самих гепатоцитах, так и в сосудисто-стромальных структурах печени.

Наиболее легкие из этих изменений - дисконфлексация гепатоцитов, когда теряется связь клеток в печеночной балке, их обособления, возникают дистрофические изменения и даже некроз отдельных клеток и их мелких групп. Гибель гепатоцитов на границе дольки с портальными трактами ведет к нарушению целостности пограничной пластинки (в норме граница ровная, клетки выстроены в 1 ряд и тесно прилежат друг к другу). Здесь неровность границы (так называемые ступенчатые некрозы гепатоцитов) ведет к проникновению клеток воспалительного иммунного инфильтрата (лимфоцитов) в дольку с возможностью иммунного цитолиза гепатоцитов. Т.е. повреждение гепатоцитов токсическими препаратами ведет к изменению антигенов с развитием аутоиммунных процессов и к последующему иммунному цитолизу.

Редко можно видеть повреждения сосудов печени, в частности, гиалиноз стенок артерий. В этих случаях стенки артерий утолщены, в их просвете определяются гомогенные розовые массы - отложения гиалина. Это ведет к резкому сужению просвета артерий, уменьшению притока крови к паренхиме печени, атрофии (уменьшению в объеме) и дистрофии гепатоцитов.

Более тяжелые изменения характеризуются выраженным центрлобулярным повреждением гепатоцитов. В центре дольки находятся гепатоциты, выполняющие дезинтоксикационную функцию печени, поэтому в них наблюдаются наиболее

выраженные изменения при любых токсических повреждениях печени. Типичным для этих случаев является наличие широкой, более светлой зоны поврежденных гепатоцитов вокруг центральной вены (при малом увеличении - $\times 100$). На периферии определяется узкая зона несколько более темных, сохраняющих балочное строение гепатоцитов. Под большим увеличением ($\times 400$) в центре дольки (вокруг центральной вены) часто видна дисконкомплексация гепатоцитов, во многих клетках ядра мелкие, гиперхромные, цитоплазма вакуолизована, т.е. в них имеет место вакуольная дистрофия. Изредка определяются безъядерные, некротизированные клетки. В отдельных гепатоцитах встречаются, наоборот, более крупные гиперхромные ядра. Это гипертрофия клеток с полиплоидией, когда вместо двойного набора хромосом имеет место четверной - тетраплоидия. Такие клетки могут отчасти компенсировать работу погибающих (с дистрофией и атрофией) или погибших клеток. В участках повреждения гепатоцитов (некроза, апоптоза) появляются лейкоциты, т.е. клетки воспалительного инфильтрата.

В случаях более тяжелого поражения печени при длительном воздействии токсических препаратов наряду с выраженной воспалительной инфильтрацией лимфоцитами, плазматическими клетками, гистиоцитами, полиморфноядерными лейкоцитами на месте гибнущих и погибших гепатоцитов определяются очаги разрастания молодой волокнистой соединительной ткани, т.е. развивается фиброз. Но, в отличие от вирусных и других хронических гепатитов, фиброз здесь не перипортальный, а центролобулярный.

Вывод. У больных туберкулезом легких развивается лекарственный гепатит различной степени тяжести. Для легкой степени характерна дисконкомплексация гепатоцитов, возможно повреждение артерий. При более тяжелых изменениях - выраженное центролобулярное повреждение гепатоцитов. При длительном приеме противотуберкулезных препаратов развивается хронический лекарственный гепатит, при котором наряду с некротически-воспалительными изменениями развивается центролобулярный фиброз.

Перспективы исследования состоят в изучении морфологических особенностей лекарственного гепатита при лечении различными протитуберкулезными препаратами и в разработке соответствующего лечения.

1. Про затвердження Протоколу надання медичної допомоги хворим на туберкульоз : Наказ МОЗ України від 09.06.2006 № 384 // Клінічні протоколи надання медичної допомоги. Фтизіатрія : Наказ МОЗ України № 384 від 09.06.2006 : норматив.–директив. правові док. – К., 2006. – 64 с.
2. *Подымова С. Д.* Болезни печени / *С. Д. Подымова.* – 4–е изд. – М. : Медицина, 2005. – 768 с.
3. *Скрипник І. М.* Клінічна гепатологія / *І. М. Скрипник, Т. В. Мельник, М. М. Потяженко.* – Полтава : Дивосвіт, 2007. – 424 с.
4. *Скрыпник И. Н.* Проблема гепатотоксичности антибактериальных препаратов с точки зрения современной медицины / *И. Н. Скрыпник* // Здоров'я України. – 2009. – №7. – С. 36–37.
5. *Непомнящих Д. Л.* Биопсия печени: патоморфогенез хронического гепатита и цирроза / *Д. Л. Непомнящих, С. В. Айдагулова, Г. И. Непомнящих.* – М. : РАМН, 2006. – 368 с.
6. *Бабак О. Я.* Цирроз печени и его осложнения / *О. Я. Бабак, Е. В. Колесникова.* – К. : Здоровье Украины, 2011. – 576 с.

МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ПЕЧІНКИ У ПАЦІЄНТІВ З ЛІКАРСЬКИМ ГЕПАТИТОМ ЧЕРЕЗ ЛІКУВАННЯ ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНИМИ ПРЕПАРАТАМИ

Н. Б. Губерґриц, О. Є. Клочков, І. В. Василенко
Донецький національний медичний університет
ім М. Горького

У статті представлені власні дані авторів. Вони проаналізували результати пункційної біопсії печінки 28 пацієнтів з різними формами туберкульозу легенів. Всі пацієнти отримували протитуберкульозні препарати, що призвело до розвитку лікарського гепатиту різного ступеня тяжкості. При легкому гепатиті була характерною дискмплексація гепатоцитів, можливе пошкодження артерій. У більш серйозних випадках виявляли центролобулярні пошкодження гепатоцитів. У разі тривалого прийому протитуберкульозних препаратів розвивався

хронічний лікарський гепатит, який характеризувався некротично-запальними змінами і центрлобулярним фіброзом.

MORPHOLOGICAL CHANGES OF THE LIVER IN
PATIENTS WITH DRUG-INDUCED HEPATITIS DUE THE
TREATMENT WITH ANTI-TB DRUGS

N. B. Gubergrits, A. E. Klochkov, I. V. Vasilenko
Donetsk National Medical University n.a. M.Gorky

The article presents the authors' own data. They've analyzed the puncture liver biopsy results of the 28 patients with various forms of lung TB. All patients received anti-TB drugs, which caused the development of drug-induced hepatitis of varying severity. For mild hepatitis it was typical hepatocytes discomplexation, the damage of arteries may occur. Marked centrobular damage of hepatocytes — in more severe changes. In cases of prolonged intake of anti-TB drugs chronic drug-induced hepatitis develops, it is characterized with the necrotic-inflammatory changes and centrobular fibrosis.

УДК 616.37-002-036.12+612.015.13]-056.7

Роль нарушения равновесия «протеазы-
антипротеазы» в патогенезе хронического
панкреатита

А.Э. Дорофеев, В.С. Хорунжая

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

В структуре заболеваний органов пищеварения хроническому панкреатиту (ХП) принадлежит особое место в связи с многообразием этиологических факторов, сложностью патогенеза, трудностями диагностики и лечения. Рост заболеваемости ХП в последние годы обусловлен увеличением количества лиц, злоупотребляющих алкоголем и курением,

изменениями в характере питания - преобладанием в рационе высококалорийных, рафинированных продуктов, снижением доли натуральных компонентов, и др.

В разных странах ХП встречается с частотой от 0,2 до 0,68%. За последние 30 лет в мире отмечено более чем двукратное увеличение количества больных хроническим и острым панкреатитом, а первичная инвалидизация пациентов достигает 15%. Отмечают, что в конце XX века распространенность ХП достигла 45,5 на 100 тыс. населения среди мужчин и 12,4 на 100 тыс. – у женщин; при аутопсии ХП выявляют у 0,04-5,0% умерших [1, 2]. Установлено, что в Украине среди всех заболеваний пищеварительного тракта самые высокие темпы прироста достигла патология ПЖ, распространенность которой за последние 9 лет увеличилась на 118,6% [3].

Общеустановленным факторами развития, хронизации, рецидива и обострения ХП являются нарушение равновесия «протеазы-антипротеазы», дисбаланс работы антиоксидантной системы и микроциркуляторные нарушения [1, 3].

Механизм нарушения антипротеолитической защиты заключается в том, что при любой форме ХП воспалительный процесс в поджелудочной железе (ПЖ) чаще всего начинается с внутриацинарной активации трипсина из трипсиногена; оказывая деструктивное влияние на окружающие ткани, трипсин одновременно стимулирует нейтрофилы, которые первыми устремляются в очаг воспаления, где выделяют лизосомальные ферменты и оксиданты. Нейтрофильная эластаза, кроме эластина, повреждает эндотелиальные клетки сосудов и протоков ПЖ. Реструктуризируются тканевые и плазменные белки (в том числе и факторы свертывания, фибринолиза, комплемента и калликреиновой системы). Таким образом, на фоне дисбаланса протеаз и их ингибиторов может возникнуть нарушение микроциркуляции с локальной ишемией ацинусов. В условиях ремиссии панкреатические протеазы немедленно связываются ингибиторами (альфа1-антитрипсином (ААТ), альфа-2-макроглобулином, и др.), и их активные формы в крови

не определяются. Нарушение системы протеолиз-антипротеолиз у таких больных (особенно у курящих, где может иметь место угнетение экспрессии ААТ), может привести не только к усилению панкреатической деструкции, но и к изменениям резистентности организма, что является важным звеном в патогенезе заболеваний органов пищеварения. Параллельно с этим в очаге воспаления в избытке начинают выделяться оксиданты, начинается процесс свободнорадикального перекисного окисления липидов (ПОЛ), в результате которого повреждается липидный слой мембран, происходит модификация мембранных белков, что способствует нарушению микроциркуляции и метаболических процессов, что в свою очередь, определяет последующую деструкцию ткани ПЖ. Дальнейший этап – развитие фиброза. Так патогенетически сочетанно свободные радикалы и агрессивные протеолитические ферменты участвуют в обострении ХП [3-4].

Поэтому изучение антипротеолитической активности у пациентов, страдающих ХП, влияние возможно сниженного содержания ААТ на течение основного заболевания представляется весьма актуальным.

ААТ имеет большое значение в регуляции важнейших физиологических процессов - фибринолиза, репарации тканей, иммунного ответа и других ключевых процессов гомеостаза. Даже минимальные нарушения в системе протеолитических ферментов и их ингибиторов могут привести к возникновению различных патологических состояний. Помимо способности ингибировать трипсин, ААТ также ингибирует большинство нейтрофильных сериновых протеаз. Кроме антипротеазной активности, ААТ также нейтрализует дефензины нейтрофилов, лейкотриен В₄ и интерлейкин 8 (IL8), которые являются мощными хемоаттрактантами нейтрофилов в очаге воспаления. Более того, ААТ регулирует адгезию нейтрофильной эластазы к фосфатидилсериновым рецепторам на мембране нейтрофилов – необходимый компонент инициации апоптоза – и, следовательно, может играть важную роль в разрешении воспаления. Кроме вышеперечисленных свойств, ААТ, благодаря 9 метиониновым

радикалам, является мощным антиоксидантом [5], а оксидативный стресс, вызванный активацией процессов свободнорадикального окисления липидов, является доказанным фактором патогенеза ХП.

Дефицит ААТ выявляется у 1 из 2000-6000 индивидуумов, примерно с такой же частотой наследуются муковисцидоз и сахарный диабет 1 типа. Установлено, что примерно 100000 человек имеют тяжелый дефицит ААТ, а около 25 млн. являются носителями дефицитного гена [6]. На сегодняшний день нет четких эпидемиологических данных относительно распространенности среди жителей Украины дефицита ААТ.

Все аллели, несущие ген АТТ, получили название системы ингибиторов протеаз (Pi-системы). Большинство генетических вариантов АТТ не имеют клинического значения, но около 30 из них вызывают патологические проявления. В белой этнической расе наиболее распространены (примерно у 90% людей) M-варианты гена α 1-Pi, все они ассоциированы с нормальным сывороточным уровнем ААТ. Наиболее часто встречающимися дефицитными аллелями являются PiS (которые наследуются с частотой 0,02-0,03% и проявляются умеренным снижением ААТ - экспрессируют примерно 50-60% ААТ) и PiZ, которые экспрессируют примерно 10-20% ААТ. Гомозиготное наследование Z-аллеля сопровождается наиболее низким содержанием ААТ в сыворотке и встречается в белой популяции с частотой 0,01-0,03% [7].

Цель исследования: изучить сывороточный уровень ААТ и его генотип у пациентов с ХП.

Материалы и методы. Исследованы 27 пациентов с ХП в возрасте от 29 до 72 лет (средний возраст $(46,8 \pm 1,1)$ лет), из них 6 (22,2%) женщин и 21 (77,8%) мужчин. Мужчины преобладали во всех возрастных категориях. 4 мужчин (14,8%) употребляли алкоголь в количестве 50 г/сут и более в пересчете на чистый этанол в течение в среднем 5,5 лет. Длительность течения ХП у обследованных пациентов колебалась от 2 до 18 лет. Сывороточный уровень ААТ определяли с помощью иммуоферментного анализа. У всех больных проводилось генотипирование S- и Z-дефицитных

аллелей методом полимеразной цепной реакции из высушенных образцов крови в Национальном институте туберкулеза и болезней легких (Варшава, Польша). Производились ФЭГДС, УЗИ ОБП и почек, а также обязательные общеклинические анализы.

Результаты исследования. Распределение генотипа ААТ продемонстрировало достоверное преобладание PiMM варианта над остальными – он был выявлен у 24 больных (88,9%), $p < 0,01$. У трех пациентов из 6 с низким или пограничным уровнем ААТ выявлены гетерозиготы (генотипы PiMS and PiMZ). В зависимости от концентрации ААТ в сыворотке все больные были разделены на 3 группы. Первая группа - с низким уровнем ААТ (менее 100 мг/дл), во вторую группу включили больных с пограничными значениями ААТ (100-120 мг/дл), третью группу составили лица с нормальным уровнем этого фермента (120-200 мг/дл). Два (7,4%) пациента, у которых были выявлены генотипы PiMZ и PiMM, оказались с низким сывороточным уровнем ААТ. Вторую группу составили 4 больных (14,8%), из них у 3 оказался генотип PiMM, у 1 – генотип PiMZ. В группу с нормальным уровнем ААТ вошел 21 больной (77,8%), из них у 1 – генотип PiMS, у 20 – генотип PiMM.

Выводы.

Наши исследования показали, что среди больных ХП встречаются лица, среди которых патология органов пищеварения сопряжена с дефицитом ААТ. Мы предполагаем умеренную, но не доминирующую роль дефицита ААТ в течении ХП. Возможно, что дефицитный гетерозиготный генотип этого ингибитора протеаз делает поджелудочную железу более уязвимой перед действием различных этиологических агентов (например, алкоголя). Ранняя диагностика дефицита ААТ, важна потому, что позволяет провести семейные исследования с целью ранней диагностики дефицита ААТ и возможной предрасположенности к развитию ХП у других членов семей.

1. Циммерман Я.С. Хронический панкреатит: современное состояние проблемы. Часть 1. Дефиниция, распространенность, вопросы этиологии и патогенеза / Я.С. Циммерман // Клиническая медицина – 2007. – №1. – С. 16–20.

2. *Губергеріц Н.Б.* Основные направления в реабилитации больных хроническим панкреатитом / *Н.Б. Губергеріц* / Здоровья України – 2008. – Т.19, №1. – С. 60–61.
3. *Лопаткина Т.Н.* Хронический панкреатит: факторы риска, прогнози лечение / *Т.Н. Лопаткина* // Клиническая фармакология и терапия – 2005. – Т.14, № 1. – С. 21–26.
4. *Мельниченко Л.Я.* Хронический панкреатит: этиология, патогенез, классификация / *Л.Я. Мельниченко* // Doctor – 2006. – №3-4. – С. 60–63.
5. *Stoller J.K.* Alpha1-antitrypsin deficiency / *J.K. Stoller, L.S. Aboussouan* // Lancet – 2005. – V. 365, № 9478. – P. 2225–36.
6. *Stoller JK* A Review of α 1-Antitrypsin Deficiency / *J.K. Stoller, L.S. Aboussouan* // Am J Respir Crit Care Med. – 2012. – Vol. 185, №3. – P. 246–59.
7. *Vidal R.* Guidelines for the diagnosis and management of Alpha1-Antitrypsin deficiency / *R. Vidal, I. Blanco, F. Casas, [et al.]* // Arch. Bronconeumol. – 2006. – Vol. 42, № 12. – P. 645–659.

ЗНАЧЕННЯ ДИСБАЛАНСУ В СИСТЕМІ ПРОТЕАЗИ-АНТИПРОТЕАЗИ В ПАТОГЕНЕЗІ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ

А.Е. Дорофеев, В.С. Хорунжа

Донецький національний університет ім. М. Горького

Тільки у меншості алкохоліків (приблизно у 10%) розвиваються клінічно доказаний хронічний панкреатит (ХП). Дотепер не визначено чітких ознак індивідуальної схильності до розвитку ХП. В захисті підшлункової залози (ПЗ) від пошкоджувальної дії протеаз бере участь інгібітор протеаз альфа1-антитрипсин (ААТ). Можливо, що дисбаланс в системі протеази-антипротеази може бути фактором ризику розвитку та прогресування ХП. Метою цієї роботи було вивчити можливий зв'язок між дефіцитом ААТ та ХП. Визначались сироватковий рівень ААТ та його генотип. Наше дослідження припускає хоч і не домінуючу, але помірну роль дефіциту ААТ в розвитку ХП. Можливо, що гетерозиготний дефіцит цього інгібітора протеаз робить ПЗ більш уразливою перед дією різних токсичних агентів (наприклад, алкоголю).

THE ROLE OF PROTEASE – ANTIPROTEASE
IMBALANCE IN PATHOGENESIS OF CHRONIC PANCREATITIS

A.E. Dorofeyev, V.S. Khorunzha
Donetsk National Medical University

Only a small minority (about 10%) of alcoholics develop clinical evidence of chronic pancreatitis (CP). The reasons for this variation in individual susceptibility have not yet been defined. It seems reasonable to postulate a role for a serum protease inhibitor (Pi) such as alpha1-antitrypsin (AAT) in the prevention of protease-induced damage of the pancreas. It's suggested that protease –antiprotease imbalance may be a risk factor for the development and progression of pancreatitis. The aim of this study was to investigate the relationship between AAT deficiency and CP by genetic analysis and by measurement of serum concentrations of (AAT). Our study suggests a moderating, but not predominant, role of AAT deficiency in the course of CP. It is possible that a heterozygous deficiency of this Pi renders the pancreas more vulnerable to aetiological agents (e.g., alcohol).

УДК 615.24-007.272-036.12+616.37-002-036.12]-06-036

Ендотоксин - детермінована сироваткова активність
та вміст окремих білкових фракцій крові у хворих
на хронічний панкреатит та хронічне обструктивне
захворювання легень

Н.М. Железнякова

Харківський національний медичний університет

Коморбідні стани в клініці внутрішніх хвороб є закономірним процесом, який пов'язаний з великою розповсюдженістю хронічних неінфекційних захворювань. Сукупна патологія обумовлює пошук спільних патогенетичних ланок, що дозволить розробити адекватні

схеми терапії та запобігти поліпрагмазії. Серед таких захворювань доволі часто визначають хвороби травного тракту та дихальної системи. Так, розповсюдженість хронічного панкреатиту (ХП) серед мешканців європейських країн становить 26 випадків на 100 тис. населення, в Азії, зокрема Індії, – 114-200 осіб відповідно [1]. Також в світі зареєстровано понад 210 млн пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) та від 4 до 10% дорослого населення має клінічно виражену стадію захворювання [2]. В такому разі поєднання ХП та ХОЗЛ, якому може сприяти багато спільних факторів (зловживання алкоголю, тютюнопаління, вплив токсичних речовин тощо) є очікуваним та патогенетично обумовленим. Серед механізмів, які при обох захворюваннях можуть сприяти їх прогресуванню, розглядають стан ПОЛ та системи антирадикального захисту, зміни в цитокіновій ланці, показниках специфічної та неспецифічної імунної системи. Однією з таких спільних ланок може стати синдром ендогенної інтоксикації, який виникає у таких хворих, і хоча він є неспецифічним по більшості клініко-біохімічних та імунологічних проявів, але дозволяє виявити невідповідність між утворенням й екскрецією як продуктів «нормального» обміну, так й речовин порушеного метаболізму [3, 4]. За сучасними уявленнями, виникнення синдрому ендотоксикозу, насамперед, пов'язано з поняттям поліорганної недостатності. Серед складових синдрому традиційно пріоритетне значення надається порушенню кровообігу та дихання, які розвиваються більш ніж в 60% випадків. Однак при цьому визначають достовірно встановлений факт, що мультиорганні порушення відбуваються на тлі змін в печінці, нирках, органах травного тракту тощо [3]. Тобто, виникає недостатність метаболічного гомеостазу.

Мета роботи: визначення змін в показниках крові, що обумовлюють формування синдрому ендотоксикозу, у хворих з сукупним перебігом ХП та ХОЗЛ.

Матеріали та методи дослідження. До роботи було залучено 53 пацієнта з ХП, що перебігав в поєднанні з ХОЗЛ (основна група). Середній вік хворих складав (47,2±5,4) роки, переважали чоловіки (73,6%). Тривалість анамнезу з ХОЗЛ коливалась від 4 до 23 років, з ХП – від 6 до 19 років. 31 хворий мав ізольований перебіг ХОЗЛ

(група порівняння), які за віком, статтю та тривалістю анамнезу повністю відповідали основній групі. Діагноз ХП встановлювали на підставі комплексної оцінки скарг хворих, даних анамнезу та додаткових методів дослідження: визначали стан екскреторної – за вмістом еластази-1 в калі та інкреторної – за ГТТ – функції підшлункової залози (ПЗ). Діагноз ХОЗЛ у всіх хворих (84 особи) був встановлений на попередніх етапах лікування; стадія захворювання – при проведенні спірографічного дослідження. Отримані таким чином дані дали змогу визначити, що 1-а стадія ХОЗЛ реєструвалася у 24 пацієнтів (45,3%) основної групи, друга – у 29 (54,7%). В групі порівняння дані співвідношення склали 14 та 17 хворих (45,2% та 54,8%) відповідно. Екскреторні порушення ПЗ у 21 випадках відповідали легкому ступеню, та у 32 - середньої тяжкості. Порушення толерантності до глюкози діагностовано у 12 випадках. Хворих з тяжкими стадіями ХОЗЛ та екскреторної недостатності ПЗ, цукровим діабетом до роботи не залучали.

До контрольної групи увійшло 20 практично здорових осіб аналогічного віку та статі.

Рівень ендогенної інтоксикації визначали методом лейколіколізу за цитолітичною активністю аутологічної сироватки крові по відношенню до власних лейкоцитів [5]. Виразність синдрому ендотоксикозу – за рівнем середніх молекул [6]. Статистичну обробку результатів проводили на персональному комп'ютері за допомогою програм «Microsoft Excel» і «Statistica 6.0». Результати обробляли методом варіаційної статистики з використанням t -критерію Ст'юдента.

Результати та їх обговорення. При визначенні показників синдрому ендотоксикозу було встановлено, що в стадію загострення ХОЗЛ спостерігалось збільшення активності цільної аутологічної сироватки крові в 2,5 рази, а при коморбідному стані (основна група) виразність цих змін перевищувала показники норми в 3 рази. Необхідно відзначити, що в формуванні синдрому ендотоксикозу приймали участь усі токсин-несучі фракції сироватки крові. Так, активність альбумінової фракції крові у хворих на ХОЗЛ дорівнювала $(38,2 \pm 3,2)\%$ при нормі $(19,5 \pm 0,85)\%$

($p < 0,05$), а глобулінової – ($51,9 \pm 3,9$)% при нормі – ($12,2 \pm 0,37$)% ($p < 0,05$), тобто збільшувалися в 2 та 4,3 рази відповідно. Значно більше (в 3,7 рази) підвищувався вміст середніх молекул (розмір 10-200 нм), що, на нашу думку, було наслідком, дестабілізації клітинних мембран на тлі активації процесів ПОЛ та зміни складу фосфоліпідного шару жирних кислот.

У хворих з поєднаним перебігом хронічного панкреатиту та ХОЗЛ альбумінова фракція збільшувалася в 3,2 рази (до ($61,9 \pm 5,1$)%) та глобулінова – в 5,6 рази (до ($68,8 \pm 6,1$)%) відповідно. Вміст токсинів середніх молекул також перевищував показники норми та складав ($49,4 \pm 3,2$)% ($p < 0,05$).

Якщо прийняти до уваги, що сутність синдрому ендогенної інтоксикації базується на концепції подавання її як відображення наслідків порушення макроциркуляції та мікрогемолімфоциркуляції, газообміну й кисневого бюджету, імунітету й протиінфекційного «захисту» при неспроможності керування інтеграцією цих процесів [3], то визначені зміни можна трактувати як інтегральний показник метаболічних та гемодинамічних порушень. При цьому розлади метаболізму перебігають відповідно характеру пошкоджуемого фактору та відповідної реакції на нього системи макро- та мікроциркуляції з порушенням транспорту та екстракції тканинами кисню, активацією симпато-адреналової системи. Це призводить до типового критичного стану – потребі тканин в різних субстратах забезпечення компенсаторних механізмів збереження енергії, запобігання розпаду білків, зниження утилізації жирних кислот, збільшення гліюконеогенезу та толерантності до глюкози [3, 4].

Таким чином, перебіг ізольованого ХОЗЛ супроводжується формуванням синдрому ендогенної інтоксикації, розвиток якого обумовлено в більшому ступеню вмістом середніх молекул, які перевищували показники норми в 3,7 рази. У хворих з поєднаним перебігом ХП та ХОЗЛ формування синдрому ендотоксикозу в основному пов'язано зі збільшенням вмісту альбумінової (в 3,2 рази) та глобулінової (більш ніж в 5 разів) фракцій сироватки крові. В такому разі можна визначити, що при ізольованому ХОЗЛ синдром

ендогенної інтоксикації є наслідком накопичення продуктів вільнорадикального окиснення ліпідів, а при коморбідності ХП та ХОЗЛ окрім даного механізму, відбувається накопичення продуктів тканинної деструкції, що доведено збільшенням активності глобулінової фракції. Такі зміни в метаболічному гомеостазі в подальшому можуть призводити до розвитку аутоімунних реакцій, що буде провокувати формування ускладнень.

Висновки.

Перебіг ХОЗЛ супроводжується формуванням синдрому ендотоксикозу, виникнення якого в більшій мірі є наслідком накопичення токсинів середніх молекул. У хворих на ХП та ХОЗЛ синдром ендогенної інтоксикації пов'язаний зі збільшенням вмісту токсин-несучих молекул сироватки крові. Причому найсуттєвіші зміни в даному стані обумовлені змінами в альбуміновій та, особливо, глобуліновій фракції крові. Формування такого стану є одним із напрямків патогенезу даних захворювань та обумовлює хронічний характер перебігу, а, в подальшому, й прогресування захворювань.

1. *Севустьяненко А.В.* К вопросу о хроническом панкреатите / *А.В. Севустьяненко* // Новости медицины и фармации. – 2011. – №18. – С. 14–15.
2. *Яшина Л.А.* ХОЗЛ и бронхиальная астма: как лечим и как надо лечить / *Л.А. Яшина* // Здоров'я України. – 2006. – №11–12. – С. 10–11.
3. *Шано В.П.* Синдром эндогенной интоксикации / *В.П. Шано, Е.А. Кучер* // Острые и неотложные состояния в практике врача. – 2011. – №1 (25). – С. 35–41.
4. *Лейдерман И.Н.* Синдром полиорганной недостаточности. Метаболические основы / *И.Н. Лейдерман* // Вестник интенсивной терапии. – 2009. – №2. – С. 34–39.
5. Multiply organ dysfunction. Baseline and components scores / *R. Cook, D.G. Cook, J. Tilley [et al.]* // Crit. Care Med. – 2005. – Vol.29, №12. – P. 2046–2050.
6. Методи дослідження ендогенної інтоксикації організму : метод. рекомендації МОЗ України. / *М.А. Андрейчин, М.Д. Бех, В.В. Дем'яненко [та інші.]*. – К., 1998. – 30 с.

7. Молчанова Л.В. Молекулярные аспекты полиорганной недостаточности: молекулы адгезии / Л.В.Молчанова, В.В. Мороз // Реаниматология и анестезиология. – 2005. – №2. – С. 10–16.

ENDOTOXIN -DETERMINATED SERUM ACTIVITY AND
CONTENT OF CERTAIN PROTEIN FRACTIONS OF BLOOD IN
PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS AND CHRONIC
OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

N.M. Zhelezniakova

Kharkiv National Medical University

It is shown that in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is formed the endogenous intoxication syndrome, the main component of which is the increase of middle molecules. In case of combined course of chronic pancreatitis and COPD severity of the syndrome to a greater extent due to the accumulation of toxin-bearing fractions of albumin and globulin, which increases may lead to the formation of autoimmune reactions.

УДК 616.36-004.2:575.191

Взаимосвязь полиморфизма гена ADIPOR2 с
прогрессированием неалкогольной жировой
болезни печени

Е.В. Колесникова

ГУ «Институт терапии им. Л.Т. Малой АМН Украины» (Харьков)

Рецепторы адипонектина (ADIPOR) были клонированы в 2003 году, предполагалось, что их экспрессия тесно связана с инсулинорезистентностью [1]. Исследования Kaser и соавт. показали, что экспрессия рецепторов адипонектина положительно коррелирует с чувствительностью к инсулину. Варианты ADIPOR также могут быть связаны не только с ИР, но и с ожирением, и накоплением жира в печени [2, 3].

Рецепторы адипонектина, возможно, в значительной степени связаны с прогрессированием неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) поскольку инсулинорезистентность и избыточное накопление жира приводят к истощению функциональной активности «стеатозной» печени.

Некоторые исследования показали, что полиморфизмы генов рецепторов 1 и 2 адипонектина (ADIPOR1, ADIPOR2) связаны с уровнем инсулина натощак и после приема пищи, а также массой тела. Поэтому, исходя из патофизиологических механизмов развития НАЖБП, мы предположили, что полиморфизм генов ADIPOR может иметь некоторое отношение к прогрессированию НАЖБП. Целью исследования явилась оценка распространенности аллелей и генотипов ADIPOR2 и выявление ассоциации генетического полиморфизма с прогрессированием НАЖБП.

Работа выполнена в рамках НИР отдела заболеваний печени и желудочно-кишечного тракта «Разработать способы выявления и профилактики неалкогольной жировой болезни печени на основе изучения клинических, фено- и генотипических особенностей у пациентов с метаболическим синдромом», номер государственной регистрации 0110U002879.

Материалы и методы исследования.

Объектом исследования были 102 человека с НАЖБП, средний возраст которых составил ($43,6 \pm 3,8$) года, из них 58 мужчин и 38 женщин. У 82 (85,4%) пациентов имела место избыточная масса тела, у 54 (56,2%) – диагностировали нарушения углеводного обмена в виде нарушения толерантности к углеводам или сахарного диабета 2 типа (СД-2). Клинические признаки артериальной гипертензии были выявлены у 52 (54,2%) пациентов с НАЖБП, дислипидемии – у 48 (50,0%), ишемической болезни сердца – у 34 (35,4%). У большинства обследованных пациентов верифицировано наличие метаболического синдрома, согласно критериям IDF, 2005. Контрольную группу составили 20 здоровых лиц.

Всем пациентам, включенным в исследование, на основании проведенной компьютерной томографии (КТ) установлен диагноз стеатоз печени, по критериям, предложенным Birnbaum V. et. al, 2007.

Все пациенты употребляли менее 20 г/день этанола, не имели признаков хронического вирусного В, С, Д гепатита; аутоиммунного и лекарственного гепатита, болезни Коновалова-Вильсона, идиопатического гемохроматоза, врожденной недостаточности α 1-антитрипсина.

Молекулярно-генетическое тестирование ДНК выполняли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Геномную ДНК выделяли из лимфоцитов периферической крови по стандартному протоколу с использованием набора реагентов DIAtom™ DNA Prep Prep 200 (производство ООО «Лаборатория ИзоГен»). Принцип действия набора «DIAtom™ DNA Prep» основан на использовании лизирующего агента с гуанидинтиоцианатом, который предназначен для разрушения клеток, солиubilизации клеточного дебриса, а также денатурации клеточных нуклеаз. В присутствии лизирующего реагента ДНК активно сорбируется на NucleoS™ сорбенте, затем легко отмывается от солей и белков спиртовым раствором. ДНК, элюированная из сорбента Экстра-Геном™ или чистой водой, может исследоваться различными методами.

Методической основой генотипирования являлась тетрапраймерная полимеразная цепная реакция с использованием двух внутренних и внешних аллель-специфичных праймеров.

Метод позволяет амплифицировать фрагменты ДНК различной длины, соответствующие альтернативным аллелям. Каждый внешний праймер в сочетании с соответствующим ему внутренним праймером инициирует амплификацию аллель-специфичных фрагментов (231 н.п. – норма и 1+4 – 66 н.п. – мутация).

Дизайн олигонуклеотидных праймеров для проведения полимеразной цепной реакции осуществлялся посредством программы Vector NTI (“Invitrogen”) и информационного ресурса NCBI.

Методом ПЦР проводилось определение нуклеотидной последовательности гена ADIPOR1 666089 в автоматическом режиме на термоциклерах “Терцик”(“ДНК-технология”), GeneAmp® 9700” с 96-ячеечным блоком (“Applied Biosystems”) с

использованием коммерческого набора реактивов GenePak@ PCR Core «Изоген» в соответствии с протоколом фирмы-изготовителя.

Температурно-часовой режим ПЦР оптимизирован для амплификации данной нуклеотидной последовательности: иницирующая денатурация – 95 °С – 2 мин – 1 цикл; денатурация – 95 °С – 30 с; отжиг праймеров – 56 °С – 15 с; 40 циклов; элонгация – 74 °С – 30 с; завершающая элонгация – 74 °С – 2 мин – 1 цикл.

Детекция ПЦР-продуктов проводилась с помощью горизонтального электрофореза в пластине 2,5% агарозного геля с добавлением бромистого этидия – специфического интеркалирующего флуоресцентного ДНК(РНК)-красителя – с использованием стандартного трис-боратного буфера при напряженности поля ~20 В/см в течение 30 минут. Поглощая ультрафиолетовый свет с максимальной длиной волны 256 нм, бромид этидия, связанный с участком ДНК (ампликоном), способен в соответствии с правилом Стокса флуоресцировать, что регистрируется в видимом спектре (610–620 нм) в виде оранжевой полоски. Получаемые результаты электрофореза ампликонов оценивали в проходящем ультрафиолетовом свете на трансиллюминаторе TFP-M/WL (“VILBER LOURMAT”). Фиксирование результатов проводилось посредством стандартной гель-документирующей системы с использованием программного обеспечения Vitran Photo.

Количественное определение С-реактивного протеина (СРП) осуществлялось при помощи набора реактивов DRG (США), определение уровня гиалуроновой кислоты (ГК) в сыворотке крови - методом твердофазного ферментного анализа с использованием набора Corgenix (США).

Для статистической обработки данных использовался пакет программ обработки данных общего назначения Statistica for Windows версии 6.0. На первом этапе расчета были получены дискриптивные (описательные) статистики для показателей, измеряемых в количественной шкале. Такими характеристиками являются: медиана и среднее значение как меры положения; стандартное отклонение и квартили как меры рассеивания; минимальное и максимальное значение как показатель размаха

выборки. Распределения всех анализируемых количественных показателей достоверно отличались от нормального (критерий Колмогорова-Смирнова), поэтому в тексте дальнейшего изложения для их характеристики преимущественно использовались медиана (50-й процентиль) и 25-й и 75-й процентиля (верхний и нижний квартили). Для описания качественной вариации традиционно использовали частоту встречаемости признака. Для исследования влияния независимой переменной на зависимую применялись непараметрические аналоги дисперсионного анализа - критерий Краскела-Уоллиса и медианный тест. Для получения достоверности различий между группами, представленными альтернативной вариацией, использовался точный метод Фишера.

Результаты исследования и их обсуждение.

У обследованных пациентов с НАЖБП в сравнении с контрольной группой, репрезентативной по полу и возрасту, отмечались достоверные изменения маркера хронического воспаления - повышение СРП и уровня ГК, $p < 0,05$.

Анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера ADIPOR2 (rs 767870) показал, что у пациентов НАЖБП превалирует Т аллель и генотип ТТ (табл. 1).

Таблица 1 – Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного маркера ADIPOR2 (rs 767870) у больных НАЖБП.

Аллели и генотипы	Абс. значение (%)
Аллель Т	98 (96,0)
Аллель С	25 (24,5)
Генотип ТТ	77 (75,5)
Генотип ТС	21 (20,6)
Генотип СС	4 (39,2)

Изучение содержания в сыворотке крови пациентов с НАЖБП СРП и ГК показало, что у пациентов носителей ТТ генотипа уровень СРП составил $(11,23 \pm 2,72)$ мг/л, а уровень ГК

– (42,06±14,44) нг/мл; у носителей ТС генотипа аналогичные показатели имели значения (9,84±2,39) мг/л и (34,04±13,48) нг/мл, соответственно. Незначительные изменения неинвазивных маркеров, отражающих прогрессирование НАЖБП, отмечались у носителей СС генотипа, у которых уровень СРП составил (10,41±2,77) мг/л, ГК – (33,07±11,06) нг/мл, соответственно (табл. 2).

Таблица 2 – Сравнительная характеристика содержания в сыворотке крови СРП и ГК у больных НАЖБП в зависимости от генотипов.

Показатель	Статистические показатели						
	среднее	медиана	минимум	максимум	нижн. кварт.	верхн. кварт.	станд. откл.
ТС							
СРП (мг/л)	9,84	8,69	6,31	13,14	7,9	12,06	2,39
ГК(нг/мл)	34,04	37,8	12,19	57,12	22,21	42,19	13,48
ТГ							
СРП (мг/л)	11,23	11,89	5,84	16,5	8,44	13,54	2,72
ГК(нг/мл)	42,06	45,99	13,79	65,2	29,46	55,03	14,44
СС							
СРП (мг/л)	10,41	10,58	7,63	12,87	8,03	12,80	2,77
ГК(нг/мл)	33,07	36,42	17,14	42,31	25,94	40,21	11,06

Следует обратить внимание на то, что различия показателей СРП и ГК в зависимости от выделенных генотипов были достоверны (табл. 3).

Таблица 3 – Достоверность различий (p) уровней СРП и ГК у больных НАЖБП в зависимости от генотипов ТС, ТГ, СС (критерий Краскела-Уоллиса).

Показатель	Уровень значимости
СРП	0,020226
ГК	0,01121

Учитывая, что по мере прогрессирования НАЖБП нарастает сывороточная концентрация неинвазивных биомаркеров ГК и СРП, что было продемонстрировано в исследованиях Hiroyuki K. 2006 [4], а также исходя из ранее полученных собственных данных [5], можно предположить, что повышенные уровни ГК и СРП у пациентов с НАЖБП сопряжены не только с носительством Т аллеля, но и являются косвенным доказательством более тяжелого течения НАЖБП.

Нами показано, что пациенты с НАЖБП, являющиеся носителями минорного аллеля ADIPOR2 rs767870, в сравнении с носителями ТТ и ТС генотипа, имеют меньшую вероятность прогрессирования НАЖБП, что подтверждается уровнями СРП и ГК.

С одной стороны, одним из механизмов прогрессирования «жирной» печени считается наличие воспаления в условиях ИР. С другой, адипоцитокнины – секреторные вещества, реализующие свои эффекты при ИР и гиперинсулинемии поддерживают реакции воспаления и фиброз, что «утяжеляют» болезнь, т.е. способствуют ее прогрессивному течению [6]. В этой связи диагностическая ценность СРП, продуцируемого адипоцитокнинами, и ГК, играющей структурную роль соединительнотканного матрикса и вырабатываемую фибробластами, приобретает значение в качестве индивидуального теста для мониторинга функции печени и подбора дифференцированной терапии НАЖБП.

В нашем исследовании продемонстрирована прямая связь между СРП, ГК и генотипом ТТ ADIPOR2 (rs 767870), что дает основание считать, что наличие у пациентов НАЖБП генотипа ТТ ADIPOR2 (rs 767870) ассоциировано с высоким риском прогрессирования НАЖБП, подтверждая возможную этиологическую (решающую) роль генетического полиморфизма в развитие воспаления, а также прогрессирования заболевания вплоть до тяжелых стадий НАЖБП.

При этом, в опубликованных работах представлены разноречивые результаты. Так Lopez-Bermejo A. с коллегами утверждает, что экспрессия ADIPOR2, коррелирует с уровнем инсулина и активностью трансаминаз у пациентов сахарным диабетом 2 типа [7, 8]. Результаты, полученные Halvatsiotis, выявили

наличие связи ADIPOR2 с развитием коронарных событий [9], в то время как работа, выполненная под руководством Kotronen A., показала ассоциацию ADIPOR2 (rs 767870) с аккумуляцией жира в печени [10]. По данным других исследований [11, 12] ни один из SNP в ADIPOR2 не был связан с развитием СД-2 и НАЖБП.

Нами не найдено публикаций относительно взаимосвязей полиморфного гена ADIPOR2 rs767870 с прогрессированием НАЖБП. Тем не менее, результаты исследования показали, что у пациентов, которые являются носителями аллеля T в однонуклеотидном полиморфизме (SNP) intron T>C rs 767870 гена ADIPOR2, развитие НАЖБП ассоциировано с маркерами прогрессирования – уровнем СРП и ГК.

Вероятно, еще одним механизмом, который ответственен за стимуляцию (ингибирование) воспалительных и фибротических процессов при НАЖБП, является генетическая детерминированность, ассоциированная с полиморфизмом ADIPOR2 (rs 767870).

Отсутствие ассоциаций между активностью трансаминаз, липидным и углеводным профилем и генотипами полиморфного гена ADIPOR2 rs 767870 у пациентов с НАЖБП, вероятно, обусловлены тем, что выбранный SNP мог иметь не очень хорошее покрытие для изучения вариаций гена. С другой стороны, каждый из генов, связанных с развитием НАЖБП, возможно, играет небольшую роль в патогенезе заболевания, а различные НАЖБП-ассоциированные гены могут в совокупности значительно повысить риск развития и прогрессирования НАЖБП.

Выводы.

Предрасположенность к развитию и прогрессированию НАЖБП у пациентов, имеющих метаболические нарушения, обусловлена достоверной ассоциацией аллелей и генотипов полиморфного маркера гена ADIPOR2.

Полученные данные подтверждают генетическую детерминированность прогрессирования НАЖБП. Определение общей генетической природы при НАЖБП и связанных с ней ожирением, СД-2, дислипидемией, позволит не только на доклиническом этапе выявлять группы риска в этой категории пациентов, но и своевременно начать превентивные мероприятия

по предупреждению прогрессирования НАЖБП, на основании выявления носителей T аллеля в SNP 767870 ADIPOR2. Такой индивидуализированный подход и комплексная оценка необходимы для снижения частоты возникновения осложнений НАЖБП, связанных с прогрессированием в цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному, а также для улучшения качества жизни этого контингента больных.

Перспективы дальнейших исследований в этом направлении должны базироваться на изучении роли генов-кандидатов развития и прогрессирования НАЖБП на большем объеме выборки, их связи с различными метаболическими параметрами, что позволит уточнить роль генов, в т.ч. ADIPOR2 в формировании НАЖБП.

1. Circulating adiponectin and expression of adiponectin receptors in human skeletal muscle: associations with metabolic parameters and insulin resistance and regulation by physical training / *M. Blüher, Jr. J. Bullen, J.H. Lee [et al.]* // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006. – №91. – P. 2310–2316.
2. Adiponectin and its receptors in nonalcoholic steatohepatitis / *S. Kaser, A. Moschen, A. Cayon [et. al.]* // *Gut.* – 2005. – V.54(1). – P. 117–121.
3. Association of ADIPOR2 gene variants with cardiovascular disease and type 2 diabetes risk in individuals with impaired glucose tolerance: the Finnish Diabetes Prevention Study / *N. Siitonen, L. Pulkkinen, J. Lindström [et al.]* // *Cardiovascular Diabetology.* – 2011. – V. 10. – P. 83.
4. Hyaluronic acid levels can predict severe fibrosis and platelet counts can predict cirrhosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease / *K. Hiroyuki, H. Etsuko, Y. Satoru [et al.]* // *World J. Gastroenterol.* – 2006. – V.21. – P. 1459–1465.
5. *Kolesnikova O.V.* Diagnostic value of the combined biochemical markers for establishment of the early stages of nonalcoholic steatohepatitis / *O.V. Kolesnikova, V.D. Nemtsova, I.D. Chupin* // EASL Monothematic Conference “Liver fibrosis: common and organ specific mechanism”. – Petersburg. – 2011. – P. 115.
6. Replacement of histological findings: Serum hyaluronic acid for fibrosis, high sensitive C-reactive protein for necroinflammation in

- chronic viral hepatitis / *S. Yilmaz, K. Bayan, Y. Tüzün [et al.] // Int. J. Clin. Pract. – 2007. – Vol. 61. – P. 438–443.*
7. Association of ADIPOR2 with liver function tests in type 2 diabetic subjects / *A. Lopez-Bermejo, P Botas-Cervero., F. Ortega-Delgado [et al.] // Obesity. – 2008. –V.16. – P. 2308–2313.*
 8. Genetic Analysis of ADIPOR1 and ADIPOR2 Candidate Polymorphisms for Type 2 Diabetes in the Caucasian Population / *M. Vaxillaire, A. Dechaume, V. Vasseur-Delannoy [et al.] // Diabetes. – 2006. – V.55(3). – P. 856–861.*
 9. *Halvatsiotis I.* Genetic variation in the adiponectin receptor 2 (ADIPOR2) gene is associated with coronary artery disease and increased ADIPOR2 expression in peripheral monocytes / *I. Halvatsiotis, P.C. Tsiotra, I. Ikonomidis // Cardiovasc. Diabetol. – 2010. –V. 9. – P. 10.*
 10. Genetic variation in the ADIPOR2 gene is associated with liver fat content and its surrogate markers in three independent Cohorts / *A. Kotronen, H. Yki-Järvinen, A. Aminoff [et al.] // European Journal of Endocrinology. – 2009. – V. 160. –P. 593–602.*
 11. The association of SNPs in ADIPOQ, ADIPOR1, and ADIPOR2 with insulin sensitivity in a cohort of adolescents and their parents / *L.J. Rasmussen-Torvik, J.S. Pankow, Jr. Jacobs [et al.] // Hum. Genet. – 2009. – V.125(1). – P. 21–28.*
 12. *Hardy J.* Genomewide association studies and human disease / *J. Hardy, A. Singleton // N. Engl. J. Med. – 2009. – V.360(17). – P. 1759–1768.*

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА ADIPOR2 З
ПРОГРЕСУВАННЯМ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ
ПЕЧІНКИ

О.В. Колеснікова

ДУ «Інститут терапії ім. Л.Т. Малої АМН України» (Харків)

У статті представлені результати, які свідчать про те, що існує схильність до прогресування НАЖХП у пацієнтів, що мають метаболічні порушення. Це обумовлено достовірною асоціацією алелів і генотипів поліморфного маркера гену ADIPOR2 у пацієнтів з НАЖХП. Встановлено, що SNP в інтроні 5 гену ADIPOR2

асоційовано у хворих на НАЖХП з підвищенням неінвазивних маркерів прогресування захворювання - С-реактивним протеїном і гіалуронової кислотою. Знання особливостей генотипу хворих НАЖХП необхідно для вибору індивідуального алгоритму лікування.

RELATIONSHIP GENE POLYMORPHISM OF ADIPOR2 WITH THE PROGRESSION NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

O.V. Kolesnikova

GI “L. T. Malaya Therapy Institute of the NAMSU”

The article presents results which indicate that there is a predisposition to progression NAFLD in patients with metabolic disorders. This is due to the reliable association of alleles and genotypes of polymorphic gene markers ADIPOR2 in patients with NAFLD. It is established that the SNP in intron 5 of the ADIPOR2 gene associated with NAFLD patients an increase non-invasive markers of disease progression - C-reactive protein and hyaluronic acid. Knowledge of the characteristics of NAFLD patients with genotype necessary for the choice of individual algorithm for treatment.

УДК 616.329-002.2:611-018.5:577.115

Ліпідний профіль сироватки крові при ерозивному гастродуоденіті у хворих з різною масою тіла

Т.В. Майкова, Л.В. Демешкіна, І.А. Сиротенко
ДУ “Інститут гастроентерології НАМН України” (Дніпропетровськ)

Актуальність проблеми. Епідеміологічні дослідження, які проведені на великій популяції населення, встановили високий ризик розвитку ерозій у СО ГДЗ у хворих з ожирінням [1, 2]. Проте, досліджень, спрямованих на вивчення особливостей формування,

розвитку та перебігу ерозивних уражень СО ГДЗ при ожирінні не виправдано мало. Між тим ці захворювання можна вважати синтропічними, оскільки серед немаловажних умов їх розвитку є порушення характеру і якості харчування, спільність регуляторних та моторно-евакуаторних розладів [3].

В даний час серед хронічних неінфекційних захворювань ожиріння набуває найбільшу розповсюдженість із прогресуючим збільшенням кількості хворих [4, 5]. Гострота цієї проблеми у всьому світі настільки зросла, що Всесвітня організація охорони здоров'я визнала ожиріння епідемією 21 століття [5, 6]. За її даними на кінець ХХ століття близько 30% людей мало надлишкову масу тіла. В Україні лише 15% дорослого населення мають нормальну масу тіла, а ожиріння розповсюджено у 52,0% осіб старше 45 років [7].

Сучасна концепція патогенезу ерозивних ушкоджень СО ГДЗ при ожирінні була б неповною без врахування універсальних механізмів, що контролюють метаболічні процеси. Згідно результатів більшої частини дослідників, прогресування ожиріння залежить не стільки від кількості споживання жиру, скільки від рівня метаболічних розладів у організмі, що закономірно призводить до розвитку інших захворювань у пацієнтів з ожирінням [4]. Особлива увага при цьому приділяється ендогенним регуляторам, до яких відносять комплекс факторів, що знаходяться у певних взаємовідносинах. Перш за все, слід враховувати регуляторну активність адипоцитів, що мають повний набір ферментів і регуляторних білків, без яких неможлива реалізація процесів ліполізу й ліпогенезу *de novo*. У жирових клітинах регулювання даних процесів перебуває під безпосереднім впливом гормонів, цитокінів й інших факторів, які беруть участь у метаболізмі енергії [8]. Основними ендогенними регуляторами ліпідного метаболізму є холестерол і ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ) [9]. Аналізуючи це питання, Мазо В. К. підкреслює, що ЛПНЩ приводять до «метаболічного вибуху» в лізосомах моноцитів, що зв'язане з порушенням рецепторного апарату клітин [10].

Разом з тим, не дивлячись на результати окремих досліджень про те, що однією з відповідей організму на пошкодження розвитку порушення ліпідного обміну, в даний час недостатньо

розкритий взаємозв'язок проявів ЕГД і стану ліпідного обміну, його особливості у пацієнтів з різною масою тіла. Це обумовило предмет представленою дослідження.

Мета дослідження. Вивчити особливості ліпідного профілю крові при ерозивному гастродуоденіті у хворих з різною масою тіла.

Матеріал і методи. Ліпідний спектр сироватки крові вивчений у 109 пацієнтів з ЕГД, які за індексом маси тіла (ІМТ) поділені на 3 групи: I групу склали 38 хворих з ожирінням, у яких ІМТ склав $(33,3 \pm 0,4)$ кг/м², II групу – 41 пацієнт з надлишковою масою тіла з показниками ІМТ $(27,5 \pm 0,3)$ кг/м². У III групу увійшли 30 хворих на ЕГД з нормальною масою тіла, що підтверджено ІМТ $(22,0 \pm 0,4)$ кг/м².

Серед обстежених I групи переважали жінки (73,7%) у віці $(56,1 \pm 1,5)$ роки, вік чоловіків склав $(49,2 \pm 4,5)$ роки, у II групі спостерігалось 65,9% жінок віком $(56,1 \pm 2,2)$ роки, вік чоловіків склав $(48,9 \pm 2,9)$ роки. У III групі кількість жінок (53,3%) та чоловіків (46,7%) була майже однаковою, вік жінок склав $(44,6 \pm 3,9)$ роки, чоловіків – $(43,0 \pm 3,2)$ роки.

Тривалість ЕГД у пацієнтів I групи склала $(8,1 \pm 1,2)$ роки, II – $(11,0 \pm 1,6)$, III – $(11,1 \pm 1,4)$.

За антропологічними даними у I групі з I ступенем ожиріння спостерігались 71,1% хворих, з 2 ступенем – 26,3%, з 3-2,6%, при цьому як у жінок, так і у чоловіків переважав абдомінальний тип ожиріння (92,9% та 70,0%, відповідно).

Тривалість ожиріння у хворих I групи склала $(11,9 \pm 3,6)$ роки, при цьому на тлі ожиріння у 52,6% пацієнтів вперше виявлений ЕГД. У II групі 29,3% пацієнтів відмічали прибавку до маси тіла протягом $(6,9 \pm 1,5)$ років, а вперше встановлений ЕГД на цьому фоні спостерігався у 53,9% випадків.

Ерозивний гастродуоденіт визначали під час ендоскопічного дослідження, яке проводилося за загальноприйнятою методикою з використанням фіброгастродуоденоскопу “Olympus” (Японія). При цьому розрізняли гострі та хронічні ерозивні ураження СО, визначали їх кількість та локалізацію.

Наявність ожиріння визначали після вимірювання маси тіла та зросту хворих, за індексом маси тіла (ІМТ), який обчислювали за формулою [4]:

$$IMT = \frac{\text{маса тіла (кг)}}{\text{зріст (м}^2\text{)}}$$

ІМТ в межах 18,5-24,9 кг/м² оцінювали як нормальний, 25,0-29,9 кг/м² як надлишкову масу тіла, 30,0-34,9 кг/м² як ожиріння I ступеня, 35,0-39,9 – ожиріння II ступеня, більше 40,0 кг/м² – ожиріння III ступеня [4].

Для оцінки типу відкладення жиру вимірювали об'єм талії (ОТ) та стегон (ОС) з наступним обчислюванням співвідношення ОТ/ОС. Вимір ОТ проводили гнучкою стрічкою на рівні пупка та довжини кола стегон по серединно-пахвовій лінії на середині відстані між підребер'ями і тазовою кісткою. Об'єм стегон вимірювали нижче великих стегнових горбів. Абдомінальний тип ожиріння діагностували при ОТ/ОС>0,85 у жінок і ОТ/ОС>1,0 – у чоловіків [4].

Оцінку ліпідного спектра сироватки крові проводили шляхом визначення вмісту загального холестерину (ХС), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), низької та дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ), тригліцеридів (ТГ) з використанням наборів біотесту “Lachema”.

Усі вихідні дані, отримані при виконанні роботи, з метою оптимізації математичної обробки вводилися у базу даних, побудовану за допомогою електронних таблиць Microsoft Excel на персональному комп'ютері під керуванням оболонки Windows XP. Статистична обробка результатів досліджень здійснювалася методами варіаційної статистики, реалізованими стандартним пакетом прикладних програм SPSS 13.0 for Windows.

Результати та їх обговорення.

У всіх хворих на ЕГД, які мали надлишкову масу тіла та ожиріння, а також у 80,0 пацієнтів з нормальним ІМТ встановлені різні зміни ліпідного профілю сироватки крові, показники якого зростали з підвищенням маси тіла (табл. 1).

Таблиця 1 - Вміст ліпідів крові у обстежених хворих.

Показник, ммоль/л	Контроль- на група (n=20)	I група (n=38)	II група (n=41)	III група (n=30)
ХС,	5,2±0,6	9,21± 0,63**	6,14±0,19####	4,8± 0,26+++/ ^{aaa}
ХС ЛПВЩ	1,44±0,14	0,91± 0,04**	1,21±0,04####	1,35± 0,05+/ ^{aaa}
ХС ЛПНЩ	2,84±0,33	4,69± 0,21**	3,55± 0,13*/####	3,38± 0,24+++
ХС ЛПДНЩ	0,71±0,11	1,59± 0,16**	0,76±0,04####	0,57±0,03+++/ ^{aaa}
ТГ	1,16±0,06	3,16± 0,29**	1,99± 0,11***/####	1,12± 0,06+++/ ^{aaa}

Примітки:

1. * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$ – статистично значуща відмінність між показниками хворих та осіб контрольної групи;
2. # – $p<0,05$; ## – $p<0,01$; ### – $p<0,001$ – статистично значуща відмінність між показниками хворих I та II груп;
3. + – $p<0,05$ ++ – $p<0,01$ +++ – $p<0,001$ – статистично значуща різниця між показниками хворих I та III груп;
4. ^a – $p<0,05$; ^{aa} – $p<0,01$; ^{aaa} – $p<0,001$ – статистично значуща відмінність між показниками хворих II та III груп.

В порівнянні з хворими, які мали нормальний ІМТ, у пацієнтів II групи ліпідний спектр крові відрізнявся достовірним зростанням рівня ХС, ХС ЛПДНЩ та особливо ТГ, концентрація яких була в 1,8 рази вищою, ніж у хворих III групи ($p<0,001$). При цьому вміст ТГ прямо корелював з ІМТ ($r=0,78$; $p=0,001$) та рівнем ХС ($r=0,46$; $p=0,002$), який був підвищеним в 1,4 рази ($p<0,01$) більше, ніж у половини пацієнтів (табл. 2). Зростання ХС також відбувалося з підвищенням ІМТ ($r=0,57$; $p=0,001$). Логічним у цих хворих було збільшення концентрації ХС ЛПНЩ в 1,4 рази ($p<0,01$), рівень якого корелював з вмістом ХС ($r=0,53$; $p=0,001$).

Звертає увагу, що вже при нормальній масі тіла ЕГДу третини пацієнтів супроводжується підвищеним рівнем ХС ЛПНЩ, але асоціювався він з віковими особливостями ($r=0,57$; $p=0,001$), тоді як у II групі така залежність була менш значущою ($r=0,32$; $p=0,04$).

Підвищення концентрації ХС та ХС ЛПНЩ у більшій частині пацієнтів II групи спостерігалось при недостатності ХС ЛПВЩ, який був зменшеним в 1,3 рази ($p < 0,05$). В певній мірі такі зміни були обумовлені віком пацієнтів ($r = -0,47$; $p = 0,002$), але менш значимо, ніж у хворих з нормальною масою тіла ($r = -0,76$; $p = 0,001$). Зі зниженням концентрації ХС ЛПВЩ у пацієнтів II групи асоціювалась частота виявлення гострих ерозій в антральному відділі шлунка ($r = -0,40$; $p = 0,05$). В III групі зниження цієї фракції ліпідів не виявлено, між тим, виявлений кореляційний зв'язок між вмістом ХС ЛПВЩ і активністю запалення у слизовій оболонці (СО) дванадцятипалої кишки (ДПК) ($r = -0,40$; $p = 0,03$) та частотою виявлення у ній ерозивних дефектів ($r = -0,47$; $p = 0,009$).

Ерозивний гастродуоденіт у більшості пацієнтів з ожирінням перебігав як з підвищенням рівня ХС в 2,1 рази ($p < 0,001$), так і його фракцій: ХС ЛПНЩ – у 1,7 рази ($p < 0,001$) та ХС ЛПДНЩ – у 3 рази ($p < 0,001$), при недостатності ХС ЛПВЩ – у 1,6 рази ($p < 0,001$). Закономірність зростання ліпідів із збільшенням маси тіла підтверджується прямою кореляційною залежністю ІМТ з ХС ($r = 0,52$; $p = 0,001$), ХС ЛПНЩ ($r = 0,50$; $p = 0,002$), ХС ЛПДНЩ ($r = 0,50$; $p = 0,001$). Відповідно до цього закономірним виявляється кореляційний зв'язок між ступенем ожиріння та рівнем ХС ($r = 0,52$; $p = 0,001$), ХС ЛПНЩ ($r = 0,51$; $p = 0,001$), ХС ЛПДНЩ ($r = 0,44$; $p = 0,006$).

Зі зростанням рівня ліпопротеїнів збільшувалась частота виявлення гострих ерозій у СО антрального відділу шлунка, що підтверджується прямою кореляцією з ХС ЛПНЩ ($r = 0,42$; $p = 0,04$), ХС ЛПДНЩ ($r = 0,41$; $p = 0,01$). З вмістом ХС ЛПДНЩ зворотно корелював рівень ХС ЛПВЩ ($r = -0,40$; $p = 0,03$), зниження якого в 1,6 рази ($p < 0,001$) спостерігалось майже у всіх хворих I групи (табл. 2). Такі випадки асоціювались із зростанням активності запалення у СО ДПК. ($r = -0,42$; $p = 0,03$).

Рівень ТГ у хворих I групи в 2,8 рази перевищував аналогічний показник у III групі ($p < 0,001$) і в 1,6 рази – у пацієнтів II групи ($p < 0,001$) (див. табл. 1.) та корелював не тільки із ІМТ ($r = 0,51$; $p = 0,001$) і ступенем ожиріння ($r = 0,44$; $p = 0,006$), а й ХС ($r = 0,81$; $p = 0,001$), ХС ЛПНЩ ($r = 0,50$; $p = 0,002$) та, особливо, із рівнем ХС ЛПДНЩ ($r = 0,98$; $p = 0,001$). Зі зростанням вмісту ТГ асоціювалась частота виявлення гострих ерозій у СО антрального відділу шлунка ($r = 0,42$; $p = 0,009$).

Таблиця 2 - Характеристика змін ліпідного профілю у обстежених хворих.

Показник, ммоль/л	Контроль-на група (n=20)	Характер рівня	I група (n=38)		II група (n=42)		III група (n=30)	
			%	M±m	%	M±m	%	M±m
1	2	3	4	5	6	7	8	9
		норма	21,1	5,22±0,19	29,3	5,35±0,14	70,0	4,66±0,13
		підвищення	71,1	11,0±0,61***	58,5	7,0±0,13**/##	10,0	8,23±0,92
ХС	5,2±0,6	зниження	7,9	4,00±0,2	12,2	4,1±0,25	20,0	3,50±0,07*
		норма	7,9	2,62±0,27	34,2	2,82±0,04	56,7	2,85±0,05
		підвищення	92,1	4,87±0,20***	65,8	3,93±0,14**/#	33,3	4,61±0,53 *
ХС ЛПНП	2,84±0,33	зниження	0	-	0	-	10,0	2,28±0,17
		норма	10,5	0,71±0,02	51,2	0,72±0,02	53,3	0,68±0,01
		підвищення	68,4	2,10±0,14***	29,3	1,02±0,07*/#	0	-
ХС ЛПДНП	0,71±0,11	зниження	21,1	0,38±0,05*	19,5	0,50±0,04	46,7	0,44±0,03*
		норма	5,3	1,39±0,08	26,8	1,40±0,05	70,0	1,50±0,02
		підвищення	0	-	4,9	1,88±0,27	0	-
ХС ЛПВЩ	1,44±0,14	зниження	94,7	0,89±0,03***	68,3	1,09±0,02*/##	30,0	1,0±0,03*+

Продовження таблиці 2

Показник, ммоль/л	Контроль- на група (n=20)	Характер рівня	I група (n=38)		II група (n=42)		III група (n=30)	
			%	M±m	%	M±m	%	M±m
1	2	3	4	5	6	7	8	9
		норма	2,6	1,16±0,0	0	-	33,3	1,16±0,02
ТГ	1,16±0,06	підвищен- ня	81,6	3,72±0,27***	97,6	2,03± 0,11***/#	33,3	1,46± 0,06**/++/а
			15,8	0,64±0,07**	2,4	0,5±0,0	33,3	0,74±0,07**

Примітки.

- * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – статистично значуща відмінність між показниками хворих та осіб контрольної групи;
- # – $p < 0,01$; ## – $p < 0,001$ – статистично значуща відмінність між показниками хворих I та II груп;
- +- – $p < 0,05$; +++ – $p < 0,001$ – статистично значуща різниця між показниками хворих I та III груп;
- а – $p < 0,01$ – статистично значуща відмінність між показниками хворих II та III груп.

У хворих з нормальною масою тіла також з рівнем ТГ асоціювався ступінь запалення СО тіла шлунка ($r=0,41$; $p=0,03$).

Отже, проведені дослідження не тільки підтвердили відомі факти щодо розвитку дисліпідемії при зростанні маси тіла хворих, а й довели метаболічну обумовленість розвитку ЕГД, яка проявляється вже у пацієнтів з нормальним ІМТ. Зростання маси тіла хворих є посилюючим чинником розвитку ЕГД, що супроводжується клінічно значущими змінами ліпідного метаболізму. З одного боку, це може бути обумовлено розладами у взаємодії імунної та ліпідтранспортної систем, з другого, – в результаті накопичення ХС та його фракцій активуються процеси перекисного окислення ліпідів, що сприяє порушенню клітинних мембран та міжклітинної комунікації. Можна погодитися з думкою окремих дослідників, що різні рівні дисліпідемії обумовлюють різний тип імунної відповіді на ушкодження слизової оболонки шлунково-кишкового тракту [9, 11].

Перспективи подальших досліджень. Встановлені особливості ліпідного метаболізму у хворих на ЕГД спонукає до подальшого вивчення причин їх змін та розробки терапевтичної тактики з урахуванням маси тіла хворих.

1. Epidemiology of gastroduodenal erosions in the general population: endoscopic results of the systematic investigation of gastrointestinal diseases in China (SILC) / X. Ma, Y. Zhao, R. Wang [et al.] // Scandinavian journal of gastroenterology. – 2010. – №45(12). – P. 1416–1423.
2. Influence of overweight and obesity on upper endoscopic findings / H.J. Kim, T.W. Yoo, D.I. Park [et al.] // J. Gastroenterol Hepatol. – 2007, Apr. – № 22(4). – P. 477–481.
3. Толстикова Т.Н. Особенности обмена липидов у пациентов с ожирением в сочетании с заболеваниями органов пищеварения / Т.Н. Толстикова, Л.П. Аверьянова // Гастроентерология : міжвід. зб. – Дніпропетровськ, 2006. – Вип. 37. – С. 54– 59.
4. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – М. : Медицинское информационное агентство. – 2004. – 449 с.

5. The worldwide obesity epidemic / *P.T. James, R. Leach, E. Kalamara [et al.]* // *Obes. Res.* – 2001, Nov. – Vol. 9, Suppl. 4. – P. 228–233.
6. *James P.T.* Obesity: the worldwide epidemic / *P.T. James* // *Clin. Dermatol.* – 2004 – Vol. 22(4). – P. 276–280.
7. *Каминский А.* Ожирение: эпидемиология, риски для здоров'я, классификация и формы распределения жировой ткани / *А. Каминский* // *Ліки України.* – 2005. – № 2(91). – С. 37–41.
8. *Чубриева С. Ю.* Жировая ткань как эндокринный регулятор / *С.Ю. Чубриева, Н.В. Глухов, А.М. Зайчик* // *Вестник Санкт-Петербургского университета.* –2008. – Сер. 11. – Вып. 1. – С. 32–44.
9. *Доценко Э.А.* Холестерин и липопротеины низкой плотности как эндогенные иммуномодуляторы / *Э.А. Доценко, Г.И. Юпатов, А.А. Чиркин* // *Имунопатология, аллергология, инфектология.* –2001. –№3. – С. 6–15.
10. *Мазо В.К.* Глутатион как компонент антиоксидантной системы желудочно-кишечного тракта / *В.К. Мазо* // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* – 1998. – №1. – С. 47–53.
11. Показатели периферической крови как маркёры хронических воспалительных заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта / *Д.В. Сурменёв, С.М. Баженов, Л.И. Дубенская [и др.]* // *Математическая морфология. Электронный математический и медико-биологический журнал.* – 2010 – Т. 9. – Вып. 3. – Доступ до джерела: <http://www.smolensk.ru/user/sgma/MMORPH/TITL.HTM>.

BLOOD LIPID INDICES IN PATIENTS WITH EROSIIVE GASTRODUODENITIS AND DIFFERENT BODY WEIGHT

T.V. Maykova, L.V. Demeshkina, I.A. Sirotenko

SI “Institute of Gastroenterology of NAMS of Ukraine”

(Dnipropetrovsk)

Blood lipid indices were studied in 109 patients with erosive gastroduodenitis and different body weight. It was proved that metabolic disorders made for endoscopy changes in these patients. Endoscopy manifestations were revealed even in patients with normal body mass index.

Increase of body weight, which caused significant disorders of lipid metabolism, is the plausible reason of development of gastric mucous inflammation. This fact might be explained on the basis of activation of lipid oxidization, which caused changes of cell membranes and disorders of immune system and lipid transport.

УДК 616.333-008.6-036.22

Ендотеліальна дисфункція при гастроезофагеальній рефлюксній хворобі із супутньою залізодефіцитною анемією в осіб молодого віку

*А.Г. Опарін, А.А. Опарін, Н.В. Лаврова, Ю.І. Двояшкіна,
З.Ш. Мехтіханова, Л.О. Хоменко, О.А. Шаповалова*
Харківська медична академія післядипломної освіти

Актуальність теми. Протягом останніх декількох років в клініці внутрішніх хвороб, за даними як вітчизняних, так і зарубіжних авторів, спостерігається чітка тенденція до збільшення кількості хворих, які страждають на гастроезофагеальну рефлюксну хворобу (ГЕРХ), як з типовою для пошкодження стравоходу клінічною картиною у вигляді вираженої печії та регургітації, так і з наявністю її позастравохідних проявів, серед яких одне з перших місць займає залізодефіцитна анемія (ЗДА) [1, 2]. В той же час необхідно врахувати, що якщо сам факт появи анемічного синдрому у пацієнтів з позастравохідними проявами ГЕРХ є на сьогодні загальноновизнаним і не викликає сумнівів, то патогенетичні механізми формування ЗДА у цієї категорії хворих залишаються до кінця не розкритими і вимагають подальшого дослідження [3-5]. Враховуючи, що в патогенезі формування

анемії останніми роками багато учених приділяють велику увагу дисфункції ендотелію судинної стінки, ми в своїй роботі задалися метою вивчити функціональний стан ендотелію у хворих на GERX з урахуванням характеру її стравохідних проявів і наявності супутньої ЗДА.

Задачі дослідження.

1. Вивчити вміст ендотеліну-1 та оксиду азоту у хворих на GERX з урахуванням клінічної картини захворювання та наявності супутньої ЗДА.

2. Оцінити стан регіонарного кровообігу шляхом вивчення діаметру та швидкості кровообігу у черевному стовбурі у хворих на GERX, у тому числі із супутньою ЗДА.

3. Провести комплексний кореляційний аналіз між показниками дисфункції ендотелію, клінічною картиною захворювання та наявністю супутньої ЗДА.

4. Вивчити роль ендотеліальної дисфункції у механізмах розвитку ЗДА при GERX.

Матеріал і методи дослідження.

Дослідження проведені в двох однорідних по клінічній характеристиці групах хворих на GERX. Першу групу склали 25 пацієнтів з GERX без супутньої патології. Серед них було 18 (72,0%) чоловіків і 7 (28,0%) жінок у віці від 20 до 35 років. Ерозивна форма GERX діагностована у 9 (36,0%) хворих, неерозивна - у 16 (64,0%) пацієнтів. Другу групу склали 30 хворих на GERX із супутньою ЗДА. Чоловіків в цій групі було 22 (73,3%), жінок - 8 (26,7%). З них ерозивна форма GERX діагностована у 11 (36,7%) хворих, неерозивна - у 19 (63,3%) пацієнтів. Діагноз підтверджений даними клініко-лабораторних і інструментальних досліджень, включаючи флюоресцентну езофагогастрофіброскопію, рН-метрію, УЗД внутрішніх органів, даними клінічного аналізу крові та показниками рівня заліза в сироватці крові. Про стан регіонарного кровообігу судили по діаметру і швидкості кровообігу в черевному стовбурі, які визначались методом імперсно-хвильової доплерографії з кольоровим картуванням, виконаної на апараті

ULTIMA pro-30 (виробництво Україна). Визначення ендотеліну-1 (ЕТ-1) в плазмі крові виконували імуноферментним методом за допомогою стандартного набору реактивів Endotelin-1 Elisa system виробництва фірми American Pharmacia biotech (виробництво Великобританія). Рівень оксиду азоту (нітрату) (ОА) в сироватці крові визначали спектрофотометричним методом Грісса-Ілосвау. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб того ж віку і статі. Статистичну обробку проводили методом варіаційної статистики із застосуванням стандартних програм кореляційного аналізу.

Результати дослідження і їх обговорення.

При дослідженні нами встановлено, що серед пацієнтів обох груп, які страждали на ГЕРХ, спостерігалось підвищення рівня ЕТ-1 і паралельне зниження змісту оксиду азоту. Серед хворих на ГЕРХ першої групи з типовою клінічною картиною стравохідних проявів рівень ЕТ-1 був вищий, ніж у здорових осіб контрольної групи. В середньому його рівень піднявся до $(2,11 \pm 0,19)$ пмоль/л, проте в порівнянні з нормою $((1,68 \pm 0,22)$ пмоль/л) різниця була статистично недостовірною ($p > 0,05$). В той же час рівень оксиду азоту, навпаки, у хворих з типовою клінічною картиною ГЕРХ визначався в 1,5-2 рази нижче за норму і, в середньому, його зміст $((1,37 \pm 0,06)$ г/мл) визначався статистично достовірно ($p < 0,05$) нижчим, ніж у осіб з групи контролю $((2,44 \pm 0,07)$ г/мл). Серед основної групи хворих на ГЕРХ з наявністю супутньої ЗДА зміни в спектрі показників, що вивчаються, були не тільки більш виразними, але і частіше носили більш розбалансований характер. Зокрема, в них рівень ОА знизився, в середньому, до $(1,15 \pm 0,05)$ г/мл, при порівнянні був статистично достовірно ($p < 0,001$) нижчий не тільки за норму $((2,44 \pm 0,07)$ г/мл), але і залишався статистично достовірно нижче середніх показників ОА, відмічених у хворих першої групи $((1,37 \pm 0,06)$ г/мл).

Водночас з цим вміст ЕТ-1 у тих же хворих на ГЕРХ із супутньою ЗДА, навпаки, підвищувався і найбільш виразливо, ніж у хворих першої групи. В середньому, рівень ЕТ-1 у них

підвищився до $(2,31 \pm 0,23)$ пмоль/л, склавши статистично достовірну різницю ($p < 0,001$) із нормою $((1,68 \pm 0,22)$ пмоль/л), в порівнянні з показниками першої групи хворих $((2,11 \pm 0,19)$ пмоль/л) це підвищення вмісту ЕТ-1 хоч і було вищим, але різниця була недостовірною ($p > 0,05$). В той же час необхідно відзначити, що у багатьох хворих в цій групі, чим вище був ступінь вираженості анемії, тим нижче визначався ОА і, тим вище була концентрація ЕТ-1 в крові. Водночас з цим, та ж закономірність виявлялася при дослідженні регіонарного кровообігу в досліджених групах. Так, і в першій, і в другій лікувальних групах відзначалося зниження швидкості кровообігу до $(7,9 \pm 0,18)$ і $(6,5 \pm 0,14)$ см/с, відповідно, (при нормі $(14,5 \pm 0,10)$ см/с) і скорочення діаметру черевного стовбура до $(0,68 \pm 0,11)$ і $(0,51 \pm 0,10)$ см, відповідно (при нормі $(0,92 \pm 0,10)$ см). При цьому найбільш гірші показники регіонарного кровообігу відзначалися у пацієнтів з ерозивною формою ГЕРХ і наявністю супутньої ЗДА. Причому, між підвищенням рівня ЕТ-1, зниженням ОА, швидкості кровообігу і діаметру черевного стовбура встановлена чітка кореляційна залежність. Виявлена нами більш виражена дисфункція ендотелію у хворих на ГЕРХ із супутньою ЗДА, яка супроводжується дисбалансом вивільнення вазоактивних речовин, що модулюють тонус судин, у тому числі і черевного стовбура, може сприяти формуванню ЗДА.

Висновки.

1. Встановлено, що у осіб молодого віку, страждаючих на ГЕРХ, відзначається ендотеліальна дисфункція, що виявляється у підвищенні рівня ЕТ-1 і зниженні рівня ОА, зниженні діаметру і швидкості кровообігу в черевному стовбурі.

2. Встановлена чітка кореляційна залежність між особливостями клінічної картини ГЕРХ і показниками дисфункції ендотелію, яка найбільш і достовірно виражена у хворих на ГЕРХ із супутньою ЗДА.

3. Показано, що ендотеліальна дисфункція є одним з патогенетичних механізмів формування супутньої ЗДА при ГЕРХ.

1. *Бабак О.Я.* Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, стратегия поддерживающей терапии. / *О.Я. Бабак* // Сучасна гастроентерологія. –2008. –№4. – С. 8–10.
2. *Кендзерская Т.Б.* Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: старая проблема – новые акценты / *Т.Б. Кендзерская, Т.Н. Христич, О.С. Пухлина* // Острые и неотл. состояния в практике врача. Гастроэнтерология. –2008. – С. 8–18.
3. *Шептулин А.А.* Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: спорные и нерешенные вопросы. / *А.А. Шептулин* // Клин. медицина. – 2008. – №6. – С. 8–12.
4. *Ткач С.М.* Современные и перспективные подходы к ведению больных гастроуденальной рефлюксной болезнью, основанные на данных доказательной медицины / *С.М. Ткач, В.Г. Передерий* // Сучасна гастроентерологія. – 2010. – № 6. – С. 96–107.
5. *Фадеевко Г.Д.* Новый алгоритм медикаментозной терапии при ГЭРБ. / *Г.Д. Фадеевко, М.О. Бабак, Т.Л. Можина* // Сучасна гастроентерологія. – 2008. –№4. – С. 4–7.

ENDOTELIAL DISFUNCTION AT GASTROEZOFAGEAL
REFLUX DISEASE WITH CONCOMITANT ANEMIA AT THE
PERSONS OF YOUNG AGE

A.G. Oparin, A.A. Oparin, N.V. Lavrova, J.I. Dvoyashkina,
Z.Sh. Mehtihanova, L.A. Homenko, O.E. Shapovalova
Kharkov medical academy of post-graduate education

In this topic it is showed that at the young age persons, suffering of gastroezofageal reflux disease, have the endothelial disfunction, characterized as compared to a norm by the increasing of level of endothelin-1 and decline of level of oxide of nitrogen, diameter and speed of blood stream in a trunkus cealiacus, is marked. Clear cross-correlation dependence is set between the features of clinical picture of gastroezofageal reflux disease and indexes of dysfunction of endothelia, which is most and for certain expressed at patients on gastroezofageal reflux disease from concomitant anemia and mrozhet to serve to one of mechanisms of forming of anemia at gastroezofageal reflux disease.

Защитные факторы ротовой жидкости у детей с хроническим гастродуоденитом

*Е.Г. Романенко**, *В.Е. Кудрявцева*, *О.М. Татарчук*
ГУ «Днепропетровская медицинская академия»*,
ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины» (Днепропетровск)

Последние годы ознаменовались заметным повышением интереса к эпителию слизистых оболочек. Обладая чувствительностью к различным экзогенным и эндогенным воздействиям, буккальные эпителиоциты подвергаются функциональным изменениям при различных нарушениях локального и системного гомеостаза [1]. Функциональная характеристика эпителиоцитов включает такой важный показатель, как способность к адгезивным взаимодействиям с микроорганизмами. Увеличение адгезивной способности буккальных клеток может быть результатом изменений рецепторов клеток в ходе эпителиальной дифференцировки, конкурентных взаимодействий между микроорганизмами, влияния продуктов секрета ротовой полости [2-7].

Candida albicans является одним из патогенов ротовой полости человека и обладает наибольшей адгезией к эпителию. Работами последних лет раскрыты ранее неизвестные закономерности взаимодействия грибов *Candida* с макроорганизмом – адгезией грибов к поверхности слизистой оболочки. Адгезия возникает вследствие специфического воздействия адгезинов грибов, размещённых на их стенке и комплементарных им рецепторов. В опытах *in vitro* показано, что бластоспоры гриба крепко прикрепляются к рецепторам в течение пяти минут после взаимодействия. Так, адгезия клеток *Candida* к эпителиоцитам максимальна при $t=37^{\circ}\text{C}$ и $\text{pH}=6,0$. Грибы на поверхности эпителия нередко формируют агрегаты, прикрепляясь не только к эпителиоцитам, но и друг к другу (коадгезия). Внутри таких агрегатов могут образовываться

высокие концентрации литических ферментов, достаточные для преодоления барьерных способностей эпителия [2].

Исследования ряда авторов позволили отнести к фунгицидным факторам полости рта лизоцим; адгезию *Candida albicans* к эпителиоцитам блокирует секреторный Ig A. По мнению Т.В. Махровой с соавт. (2003) [4] антитела слюны являются основным фактором, препятствующим адгезии кандид на буккальном эпителии. Дополнительный эффект обеспечивают температурозависимые факторы слюны, обладающие ферментативной активностью, которые способны вызывать структурные изменения поверхностных компонентов кандид.

Обладая чувствительностью к различным экзогенным и эндогенным воздействиям [3, 4, 7], буккальные эпителиоциты подвергаются функциональным изменениям при различных нарушениях локального и системного гомеостаза, что и наблюдается при различных соматических заболеваниях. Болезни органов пищеварения занимают одно из ведущих мест в общей структуре заболеваемости и госпитализации детского населения. Очевидно, изменение функциональных свойств эпителиоцитов лежит в основе взаимосвязи состояния слизистой оболочки полости рта с патологией различных отделов желудочно-кишечного тракта.

Цель исследования: изучить влияние защитных факторов ротовой жидкости на адгезию *Candida albicans* к эпителиоцитам у здоровых детей и детей с хронической гастродуоденальной патологией.

Под наблюдением находилось 84 школьника (39 мальчиков и 45 девочек) 12-17 летнего возраста: 41 человек – дети без соматической патологии (20 человек со здоровыми тканями пародонта, 21 - с хроническим генерализованным катаральным гингивитом), 43 - с хроническими заболеваниями желудка и кишечника (гастрит, дуоденит). У всех детей с гастродуоденальной патологией был диагностирован хронический генерализованный катаральный гингивит.

Оценка состояния местного иммунитета полости рта проводилась путем определения уровня лизоцима и sIgA в ротовой жидкости, которая забиралась в утренние часы, натощак, без стимуляции слюнных желез, методом сплевывания в стерильную пробирку. Уровень лизоцима в слюне определяли

фотонелометрическим методом В.Г. Дорофейчук (1968) [8]. Уровень sIgA в слюне определяли ИФА с помощью тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск) по рекомендациям производителя. Результаты исследования определяли в мг / л.

Определение адгезивных свойств микроорганизмов *S. albicans* штамм: ССМ 885 АТСС10231 = 300001 проводили экспресс-методом В. И. Брилиса, (1986) на модели «букальный эпителий - *S. albicans*» [9]. О степени адгезивности штамма судили по следующим показателям:

- средний показатель адгезии (СПА) - среднее количество микроорганизмов, прикрепившихся на эпителиоцит;
- коэффициент участия эпителиоцитов в адгезивном процессе (Куэ) - процент эпителиоцитов, имеющие на своей поверхности адгезированные микроорганизмы;

СПА от 0 до 1,0 соответствует нулевой адгезивности, от 1,01 до 2,0 - низкой, от 2,01 до 4 - средний, более 4 - высокой адгезивности.

Статистическую обработку результатов исследований осуществляли методами вариационной статистики [10], реализованными стандартным пакетом прикладных программ Statistica for Windows 6.0. Достоверность разницы показателей оценивали по критерию Стьюдента. Взаимосвязь между показателями устанавливали с учетом коэффициента корреляции Пирсона.

Результаты исследования и их обсуждение.

Исследование показало, что наиболее высокий титр лизоцима содержала ротовая жидкость детей с гастродуоденальной патологией (табл. 1). У здоровых детей с гингивитом и соматически здоровых детей титр лизоцима был достоверно ниже ($p < 0,05$). Очевидно, повышение титра лизоцима у детей с гастродуоденальной патологией является защитной реакцией пищеварительного тракта при воспалении слизистой оболочки желудка и кишечника.

Содержание sIgA было наиболее низким у детей с гастродуоденальной патологией, у соматически здоровых детей в обеих группах - высоким без достоверных отличий. У детей с высоким уровнем лизоцима показатели sIgA во всех

группах обследованных детей были ниже. Выявлена обратная корреляционная зависимость ($p < 0,05$) титра лизоцима и количества sIgA ($r = -0,55$). На основании полученных данных возможно предположить, что повышение показателей неспецифического иммунитета, происходит компенсаторно, на фоне истощения синтеза sIgA. Считается, что лизоцим активирует специфические механизмы противoinфекционной защиты, являясь синергистом антител. Однако специфическое звено местного иммунитета менее активно, чем неспецифическое, поэтому не принимает участия в блокаде начальных фаз развития кандидозной инфекции [2]. Высказано мнение, что штаммы кандид, не способные инактивировать лизоцим, адгезируются лучше, возможно потому, что лизоцим, воздействуя на клеточную стенку кандид, разрывает её, обнажая рецепторы для адгезии [11]. Вероятно, особенности взаимоотношений «кандида - лизоцим» при низком содержании sIgA в ротовой жидкости, могут способствовать персистенции *C. albicans* - длительном нахождении возбудителя в полости рта, способствуя возникновению и хронизации воспаления.

Таблица 1 – Показатели местного иммунитета полости рта в исследуемых группах детей.

Группа	Группа исследования	Показатель местного иммунитета полости рта	
		лизоцим (титр)	sIgA (мг/л)
I	гастродуоденит+хронический катаральный гингивит, n=43	1:592±45,4**	533±43,6*
II	здоровые+хронический катаральный гингивит, n=21	1:206±27,5***	1036±89,3**
	здоровые, n=20	1:416±42,1	1052,4±165,5

Примечания:

1. * – $p < 0,05$ – достоверность различий показателей I группы со здоровыми детьми;
2. ** – $p < 0,05$ – достоверность различий показателей I и II групп;
3. *** – $p < 0,05$ – достоверность различий показателей II группы со здоровыми детьми.

Количество эпителиоцитов, имеющие на своей поверхности адгезированные микроорганизмы у здоровых детей без патологии тканей пародонта составило (22,9±3,1)%, у здоровых детей с гингивитом – (32,0±2,2)% и у детей с гастродуоденальной патологией – (53,0±4,7)%.

Наблюдается практически двукратное увеличение количества буккальных эпителиоцитов с прикрепившимися микроорганизмами у детей с патологией желудочно-кишечного тракта, что говорит об изменении функциональных свойств клеток эпителия (табл. 2).

Таблица 2 – Показатели адгезивной способности буккальных эпителиоцитов в исследуемых группах детей.

Группа	Группа исследования	Показатель адгезивной способности	
		коэффициент участия эпителиоцитов адгезивном процессе(Куэ) (%)	средний показатель адгезии (СПА) (ед.)
I	гастродуоденит+хронический катаральный гингивит, n=43	53,0±4,7*/**	3,1±0,22*/**
II	здоровые+хронический катаральный гингивит, n=21	32,0±2,2***	2,4±0,18***
	здоровые, n=20	22,9±3,1	2,0±0,13

Примечания:

1. * – $p < 0,05$ - достоверность различий показателей I группы со здоровыми детьми;
2. ** – $p < 0,05$ - достоверность различий показателей I и II групп;
3. *** – $p < 0,05$ - достоверность различий показателей II группы со здоровыми детьми.

Средний показатель адгезии *Candida albicans* достоверно отличался ($p < 0,05$) у здоровых детей и детей с гастродуоденальной патологией, что говорит о повышении адгезивных способностей эпителиоцитов у лиц с заболеваниями тканей пародонта на фоне соматической патологии. По нашим исследованиям содержание лизоцима в ротовой жидкости не оказывает влияние на способность эпителиоцитов к адгезии, но отрицательно коррелирует с содержанием секреторного IgA. Высокое содержание sIgA в ротовой жидкости уменьшает адгезивные способности эпителиоцитов к *Candida albicans*.

У трети детей с гастродуоденальной патологией буккальные эпителиоциты обладали высокой способностью адгезии к *Candida albicans*, что свидетельствовало о снижении реактивности слизистой оболочки полости рта (табл.3).

Таблица 3 – Число детей, имеющих различные степени адгезивной способности эпителиоцитов.

Группа	Группа исследования	Степень адгезивной способности эпителиоцитов			
		нулевая	низкая	средняя	высокая
I	гастродуоденит+ хронический катаральный гингивит, n=43	3	17	9	14
II	здоровые+ хронический катаральный гингивит, n=21	-	15	6	-
	здоровые, n=20	-	8	12	-

Обращает на себя внимание, что среди детей с гастродуоденальной патологией есть лица как с нулевой, так и с высокой адгезивной способностью к *Candida albicans*. Это пациенты с моторными нарушениями функции ЖКТ (дуодено-гастральным и гастроэзофагальным рефлюксом). При щелочном рефлюксе в пищевод и полость рта происходит заброс преимущественно дуоденального содержимого с компонентами

жёлчи и панкреатического сока. При этом в пищеводе и полости рта наблюдается повышение рН от 7,6 до 8,0, что тормозит развитие и адгезию *Candida albicans* к эпителиоцитам. Кислотный рефлюкс – снижение рН в пищеводе и полости рта от 5,0 до 6,3 вследствие попадания преимущественно кислого желудочного содержимого, создаёт наиболее благоприятную среду для прикрепления *Candida albicans* к эпителиоцитам.

Выводы.

1. У детей с гастродуоденальной патологией наблюдается повышение титра лизоцима в слюне, что, очевидно, является защитной реакцией при воспалении слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки.

2. Содержание sIgA было наиболее низким у детей с гастродуоденальной патологией, у соматически здоровых детей в обеих группах – высоким, что говорит об истощении местного специфического иммунитета на фоне соматического заболевания.

3. У лиц с высоким титром лизоцима показатели sIgA во всех группах обследованных детей были ниже, что говорит об синергическом действии компонентов неспецифических защитных реакций и специфического иммунитета.

4. У детей с гастродуоденальной патологией увеличено количество буккальных эпителиоцитов, адгезирующих на своей поверхности *Candida albicans*, что говорит об изменении функциональных свойств клеток эпителия на фоне соматической патологии.

5. Показатель колонизации *C. albicans* на эпителиоцитах может быть использован в качестве одного из индикаторов гомеостаза полости у детей с гастродуоденальной патологией.

1. Буккальные эпителиоциты как инструмент клинико-лабораторных исследований / М.А. Абаджиди, Т.В. Махрова, И.В. Маянская [и др.] // Нижегородский медицинский журнал. – 2003. – № 3-4. – С. 105–110.
2. Казмирчук В.Е. Клиническая иммунология и аллергология/ В.Е. Казмирчук, Л.В. Ковальчук, Д.В. Мальцев. – Киев: Феникс, 2009. – 524 с.
3. Адгезивные реакции в системе «буккальные эпителиоциты – *Candida albicans*» у детей с бронхиальной астмой и гастродуоденитом / А.Н. Маянский, Е.В. Салина, В.И. Ашкинази, М.И. Заславская // Педиатрия. – 2002. – № 3. – С. 41–43.

4. *Махрова Т.В.* Антиадгезивный эффект слюны в системе «Candida albicans – буккальные (щечные) эпителиоциты» / *Т.В. Махрова, М.И. Заславская, А.Н. Маянский* // Проблемы медицинской микологии. – 2003. – Т. 5. – № 2. – С. 44–45.
5. *Davis G.* Accessible sialic acid content of oral epithelial cells from healthy and gingivitis subjects / *G. Davis, R.G. Gibbons* // *J. Periodontal Res.* – 1990. – Vol. 25. – P. 250–253.
6. *Sundstrom, P.* Adhesion in Candida spp / *P. Sundstrom* // *Cell Microbiol.* -2002. -Vol. 8. -P.461-469.
7. *Wellmer A.* Adhesion of clinical Candida albicans isolate to buccal epithelial cells / *A. Wellmer* // *Mycoses.* – 1999. – Vol. 42. – № 1. – P. 43–47.
8. *Соколова І.Є.* Клітинні та гуморальні механізми імунітету (методичні вказівки) / *І.Є. Соколова, В.Є. Кудрявцева, С.В. Воронкова.* – Дніпропетровськ: РВВ ДНУ, 2010 р. – 124 с.
9. *Брилліс В.ІІ.* Методика изучения адгезивного процесса микроорганизмов / *В.ІІ. Бриллис, Т.А. Брилене, Х.П. Ленцнер* // Лаб. дело. – 1986. – №4. – С. 210–212.
10. *Петри А.* Наглядная статистика в медицине / *А. Петри, К. Сэбин.* – М.: ГЭОТАР МЕД, 2003. –143 с.
11. *Бухарин О.В.* Микробные ингибиторы лизоцима / *О.В. Бухарин, А.В. Вальшев* // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2006. – №4. – С. 8–13.

**ВПЛИВ ЗАХИСНИХ ФАКТОРІВ РОТОВОЇ
РІДИНИ НА АДГЕЗІЮ CANDIDA ALBICANS ДО
БУККАЛЬНИХ ЕПІТЕЛІОЦИТІВ У ДІТЕЙ З ХРОНІЧНИМ
ГАСТРОДУОДЕНІТОМ**

**О.Г. Романенко*, В.Є. Кудрявцева, О.М. Татарчук
ДЗ «Дніпропетровська медична академія»*,
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»
(Дніпропетровськ)**

За даними лабораторних досліджень у 43 дітей у віці 12-17 років з хронічним гастритом і дуоденітом виявлено зниження показників резистентності слизових оболонок порожнини рота в порівнянні з групою дітей (41 особа) без соматичної патології, що виявляється збільшенням числа буккальних епітеліоцитів з високим ступенем адгезії до *Candida albicans*, низьким рівнем

sIgA в ротовій рідині. Підвищення титру лізоциму в ротовій рідині у дітей з хронічним гастритом і дуоденітом не робить істотного впливу на адгезивну здатність епітеліоцитів.

THE INFLUENCE OF PROTECTIVE FACTORS IN
ORAL FLUID ON ADHESION OF CANDIDA ALBICANS TO
BUCCAL EPITHELIOCYTES IN CHILDREN WITH CHRONIC
GASTRODUODENITIS

E.G. Romanenko*, V.E Kudryavtseva, O.M. Tatarchuk
SE «Medical Academy of Dnipropetrovsk»*,
SI “Institute of Gastroenterology of NAMS of Ukraine”
(Dnepropetrovsk)

According to laboratory studies in 43 children aged 12-17 years with chronic gastritis and duodenitis revealed a decline in resistance of the mucous membranes of the mouth, compared with a group of children (41) without a somatic pathology, manifested an increase in the number of buccal epithelial cells with a high degree of adhesion to *Candida albicans*, low levels of sIgA in oral fluid. Increased titer of lysozyme in oral fluid in children with chronic gastritis and duodenitis has no significant effect on the adhesive ability of epithelial cells.

УДК 612.017.4:616.34-008.87:616.36-004-06

Параметри ендотоксикозу та дисбіоз кишечника у
хворих з ускладненими формами цирозу печінки

Є.С. Сірчак, Н.М. Маляр, В.І. Русин
Ужгородський національний університет

Як відомо, підтримка гомеостазу забезпечується функціональними системами, серед яких системи фізіологічної детоксикації займають одне з провідних місць. Найбільш важкими проявами перебігу захворювань є генералізація токсикозу з ураженням різних органів і систем, що обумовлює високі рівні

летальності та інвалідизації хворих. В процесі розвитку токсикозу відбувається накопичення у крові токсинів, які відрізняються за розмірами молекул, потенціалом пошкоджуючої активності, міцністю зв'язку з токсиннесучими фракціями плазми крові та іншими параметрами. При цьому кожна з фізіологічних систем детоксикації має певну селективність по відношенню до токсинів, накопичених у кров'яному руслі, яка здебільшого залежить від різних параметрів токсинів [1].

Захворювання печінки часто супроводжуються розвитком токсикозу [1]. Розглядаючи розвиток токсикозу при ураженні печінки слід звернути увагу на детоксикаційну функцію клітин Купфера. Клітини Купфера володіють здатністю до фагоцитозу, переробки антигенів, а також до утворення різних білків, ферментів, цитокінів та інших медіаторів [2]. Завдяки фагоцитарній активності клітини Купфера видаляють кишкові бактерії та нейтралізують ендотоксини, що поступили в кров з кишечника [3]. Залишки зруйнованих клітин, віруси, білки та різні частинки, що знаходяться в крові, також піддаються фагоцитозу. Отже, безперечно різноманітні пошкодження печінки можуть призводити до зростання проміжних та кінцевих продуктів нормального обміну в аномальних концентраціях, а також появи продуктів порушеного обміну (карбонів кислоти, кетони). Визначення розмірів токсинів, потенціалу їх пошкоджуючої активності, міцності зв'язку з токсиннесучими фракціями плазми крові має важливе значення для вибору оптимального методу лікування хворих і може лежати в основі формування патогенетичних механізмів виникнення ускладнених форм перебігу циротичного процесу.

Мета роботи: визначити параметри ендотоксикозу у хворих на ускладнені форми цирозу печінки з явищами дисбіозу кишечника.

Дослідження є фрагментом науково-дослідної ДБ теми "Концепція адекватного етіопатогенетичного, трофологічного лікування гепатогенної гастропатії та виразки при хронічних захворюваннях печінки" (№ ДР – 0105 U 009068).

Матеріали і методи. Під нашим спостереженням знаходилося 387 хворих на цироз печінки (ЦП), які перебували на стаціонарному лікуванні в ЗОКЛ ім. А. Новака. Обстежені хворі були віком від 26

до 74 років, середній вік складав $(44,5 \pm 7,6)$ років. Захворювання частіше спостерігалось у чоловіків (59,7%), ніж у жінок – (40,3%).

Згідно наявності або відсутності маніфестуючих ознак ускладнень ЦП пацієнтів поділили наступним чином: I групу склали 13,4% хворих на ЦП в стадії компенсації (клас А по Child-Pugh); II групу – 16,6% хворих на ЦП з кровотечею з ВРВ стравоходу та шлунка (в анамнезі); III групу – 9,3% хворих на ЦП з наявним асцитом; IV групу – 22,5% хворі на ЦП з гепаторенальним синдромом (ГРС); V групу – 38,2% хворих на ЦП з клінічними проявами печінкової енцефалопатії (ПЕ).

Для виявлення дисбіозу проводили кількісне визначення мікроорганізмів, які вирости на поживному середовищі агару, Сабуро, Ендо і 5% кров'яному агарі з перерахунком на 1 г фекалій, враховуючи дозу досліджуваного матеріалу і ступінь його розведення.

Параметри токсикозу вивчали за допомогою лейкоцитарної формули та розрахункових індексів за Я.Кальф-Каліфа (1962 р.), визначаючи при цьому ядерний (Я II), гематологічний (Г II) та лейкоцитарний (Л II) індекси інтоксикації. При цьому, нормальний рівень Л II складав 1,5 од, а підвищення більше ніж 1,5 од вказує на наявність токсемії (у більшості випадків бактеріального походження); Г II – (норма складає 0,8 од), а підвищення більше ніж 0,8 од. вказує на наявність токсемії; Я II – норма складає менше 0,1 од., підвищення більше ніж 0,1 од вказує на наявність токсемії (у більшості випадків на її тяжкий перебіг з грубими порушеннями клітинних структур). Механізми формування та розвитку токсикозу визначали також за допомогою методу комплексної токсикометрії, вивчаючи при цьому пошкоджуючу активність токсинів у кров'яному руслі (токсичність), розподіл токсинів у кров'яному руслі на токсиннесучих фракціях плазми (альбумінах, глобулінах, клітинних мембранах, у вільній циркуляції), розміри їх часток і молекул, участь токсинів у формуванні автоімунних реакцій. Виділення токсиннесучих фракцій з плазми проводили методом висолювання сульфатом амонію 50 та 100% концентрації за загальноприйнятою методикою. Виділення фракцій, які містять токсини з молекулами розміром 10-200 нм та менше 10 нм, здійснювали методом фільтрації через напівпроникні

мембрани з діаметром пор 200 нм та 10 нм. Дослідження міцності зв'язку токсинів з токсиннесучими фракціями (альбуминовою, глобуліною та цитомембранною) здійснювали методом 30% диллюції фізіологічним розчином з наступною фільтрацією через фільтри з вищезазначеним розміром пор. Для вивчення участі токсинів у формуванні автоімунних реакцій, визначали вміст лімфоцитів, які утворюють розетки з автологічними еритроцитами, після їх інкубування з цільною плазмою, токсиннесучими фракціями плазми й токсинами з різними розмірами часток. Для дослідження пошкоджуючої дії токсинів на біологічні мішені використовували метод цитолітичної активності лейкоцитів. Отриманий результат оцінювали після інкубування автолейкоцитів хворого з цільною плазмою, токсиннесучими фракціями плазми й токсинами з різними розмірами часток. На підставі результатів досліджень робили висновок про пошкоджуючу активність (токсичність) токсинів та їх участь у формуванні автоімунних реакцій. Допустимий рівень лабораторної маніфестації токсемії відповідав цитолітичній активності менше 20%; легка ступінь – 20-30%; середня – 30-40%; і важка – більше 40%.

Результати дослідження та їх обговорення. Після проведення клініко-лабораторних методів обстеження хворих на ЦП розподілили за класами важкості за Child-Pugh: в клас А ввійшло 22,5% хворих, в клас В 35,6% хворих, а в клас С - 41,9% хворих.

Клінічно дисбіоз у хворих на ЦП проявлявся симптомами кишкової диспепсії, а саме, метеоризмом, урчанням, дискомфортом у різних відділах живота, на фоні порушеного мікробного складу товстого кишечника (ТК). Порушення мікрофлори ТК були зумовлені змінами як аеробної, так і анаеробної флори. Зміни аеробної флори у обстежених хворих на ЦП характеризувалися зниженням загальної кількості *E.coli*, а саме – у 84,5%, а також появою *E.coli* зі зміненими властивостями, зокрема виявляли біовари зі слабоферментативними (у 89,1% хворих) та гемолітичними (у 29,0% хворих) властивостями. У більшості хворих висівалася умовно-патогенна мікрофлора, переважно *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacea*, *Citrobacter freundii*, а саме у 85,3% хворих на ЦП. Зміни анаеробної флори характеризувалися зниженням рівня біфідобактерій у всіх хворих на ЦП, також у всіх пацієнтів виявили

зниження рівня лактобактерій нижче 10^6 . У 9,3% хворих висіяний *Staphylococcus aureus* у титрі 10^5 . Хворих на ЦП розподілили по ступеням важкості дисбіозу ТК (табл. 1).

Таблиця 1 – Розподіл хворих на ЦП по ступеням важкості дибіозу кишечника (%).

Ступінь дисбіозу товстого кишечника	I група (n=52)	II група (n=64)	III група (n=36)	IV група (n=87)	V група (n=148)
I ступінь	34,6	-	8,4#	-	20,9*
II ступінь	65,4	25,0*	47,3#	36,8*	27,7*
III ступінь	-	61,0**	33,3	49,4	35,1
IV ступінь	-	14,0	11,1	13,8	16,3

Примітки:

1. * – відмінності між зазначеним параметром та таким у I групі є достовірні ($p < 0,05$);

2. ** – відмінності між зазначеним параметром та таким у III групі є достовірні ($p < 0,05$);

3. # – відмінності між зазначеним параметром та таким у V групі є достовірні ($p < 0,05$).

При визначенні параметрів ендотоксикозу у хворих на ЦП, характерним було підвищення всіх розрахункових індексів інтоксикації – II П, Г II та Я II. Рівні цих індексів свідчили про наявність інтоксикації середнього ступеня важкості (табл. 2). Серед досліджуваних хворих найбільш виражені достовірні відмінності у рівнях індексів інтоксикації спостерігалися у пацієнтів на ЦП II групи, т.т. з кровотечами з ВРВ стравоходу та шлунку. У цієї ж групи пацієнтів було виявлено найбільші рівні індексів інтоксикації (Л II – $(3,33 \pm 1,5)$ од. та Г II – $(3,33 \pm 0,5)$ од.).

Таблиця 2 - Індекси інтоксикації у обстежених хворих на ЦП.

П-ри	I група (n=52)	II група (n=64)	III група (n=36)	IV група (n=87)	V група (n=148)
Л II	1,85±1,02	3,33±1,5*	2,17±0,4***	3,18±0,9*	2,74±1,28***
Я II	0,25±0,05	0,34±0,07	0,27±0,05	0,32±0,08	0,33±0,12
Г II	3,12±2,40	3,33±0,50	2,7±0,66**	3,01±0,04	2,77±1,29**

Примітки:

1. * – відмінності між зазначеним параметром та таким у I групі є достовірні ($p < 0,05$);
2. ** – відмінності між зазначеним параметром та таким у II групі є достовірні ($p < 0,05$);
3. *** – відмінності між зазначеним параметром та таким у III групі є достовірні ($p < 0,05$).

Дещо нижчі показники інтоксикації спостерігалися у хворих на ЦП IV та V груп. У хворих на ЦП I групи Л II були найнижчими ((1,85±1,02) од.) і достовірно відрізнялися від таких у хворих II, IV та V груп, а Г II мав порівняно середні значення і не відрізнявся від такого у хворих з інших груп. Показники Я II у хворих на ЦП різних груп не мали статистично достовірної відмінності.

Встановлено, що підвищений рівень Л II (>1,75) достовірно корелює з важкістю циротичного ураження за класом Child-Pugh ($r = -0,3$, $p < 0,041$ для всіх хворих класу А; $r = 0,44$, $p < 0,001$ для всіх хворих класу В; $r = 0,51$, $p < 0,05$ для всіх хворих класу С). При цьому підтверджуються результати попереднього аналізу про те, що для хворих класу С за Child-Pugh характерні найвищі рівні Л II, а для хворих класу А за Child-Pugh – найнижчі рівні. Підвищений рівень Л II у хворих на ЦП також достовірно корелює з II та III ступенем дисбіозу кишечника ($r = -0,33$, $p < 0,054$ при II ст. дисбіозу; $r = -0,62$, $p < 0,002$ при III ст. дисбіозу). При I та IV ступенями дисбіозу та Л II кореляційний зв'язок не виявлений.

Також виявлено, що підвищений рівень Г П (>0,8) достовірно корелює з класами важкості за Child-Pugh ($r= 0,26$, $p<0,03$ для всіх хворих класу А; $r=0,66$, $p<0,05$ для всіх хворих класу В; $r= -0,41$, $p< 0,01$ для всіх хворих класу С). При цьому, для хворих класу С за Child-Pugh характерні найвищі рівні Г П, а для хворих класу А – найнижчі рівні Г П. Підвищений рівень Г П достовірно корелює і з III ступенем дисбіозу кишечника у хворих на ЦП ($r= -0,27$, $p<0,01$).

Не встановлено достовірної кореляційної залежності між Я П і класами важкості за Child-Pugh та ступенем дисбіозу кишечника ($r= 0,02$, $p<0,6$ та $r= 0,03$, $p<0,8$).

При дослідженні показників токсичності та автоімунної активності цільної плазми крові, як свідчать отримані дані, у всіх досліджуваних хворих на ЦП спостерігалось значне підвищення цитолітичної (ЦАЦП) та автоімунної активності цільної плазми (ААЦП), рівень яких за лабораторною градацією відповідав важкому ступеню (>40%). Встановлено, що найбільші рівні ЦАЦП спостерігалися у хворих на ЦП II та IV груп ((57,90±2,27)% та (56,50±2,11)% відповідно); найменші – у пацієнтів з ЦП III та I груп ((49,8±5,2)% та (50,59±2,12)% відповідно) (табл. 3).

Таблиця 3 – Параметри токсичності та ААЦП крові у обстежених хворих на ЦП.

Параметри	I група (n=52)	II група (n=64)	III група (n=36)	IV група (n=87)	V група (n=148)
ЦАЦП (%)	50,59± 2,12**	57,90±2,27	49,8±5,2**	56,50± 2,11*.*.*.*	51,45± 1,12*.*.*.*
ААЦП (%)	50,36±3,20	52,41± 3,56*.*.*.*	62,77± 4,12*.*.*.*	51,98± 3,26*.*.*.*	42,31± 3,33*

Примітки:

- * – відмінності між зазначеним параметром та таким у I групі є достовірні ($p<0,05$);
- ** – відмінності між зазначеним параметром та таким у II групі є достовірні ($p<0,05$);
- *** – відмінності між зазначеним параметром та таким у III групі є достовірні ($p<0,05$);
- **** – відмінності між зазначеним параметром та таким у V групі є достовірні ($p<0,05$).

При дослідженні ААЦП були встановлені розбіжності між групами хворих на ЦП. Найвищий рівень ААЦП було виявлено у хворих III групи ((62,77±4,12)%); найнижчий - у хворих на ЦП з V групи ((42,31±3,33)%).

При дослідженні кореляційних зв'язків між ступенем важкості ЦП за Child-Pugh та рівнем ЦАЦП і ААЦП у хворих на ЦП ми не встановили достовірної залежності між цими параметрами ($r = -0,03$ та $r = -0,02$ відповідно). При дослідженні кореляційних зв'язків між ЦАЦП і ААЦП у хворих на ЦП встановлено наявність достовірної позитивної кореляції ($r = 0,22$, $p < 0,055$).

Результати дослідження пошкоджуючого потенціалу токсиннесучих фракцій плазми крові у хворих на ЦП надані у таблиці 4.

Таблиця 4 – Пошкоджуючий потенціал токсиннесучих фракцій плазми крові у обстежених хворих на цироз печінки.

Параметр	I група (n=52)	II група (n=64)	III група (n=36)	IV група (n=87)	V група (n=148)
ЦАЦП (%)	50,51± 2,11	58,02± 1,56*.*.*	48,9± 4,26	57,81± 2,21*.*.*	51,76± 1,23
Глобулінові білки (%)	50,05± 2,2 ***	51,30± 2,06***	44,99± 3,45	51,14± 2,51***	51,10± 2,85***
Альбумінові білки (%)	55,47± 2,9***	61,01± 1,80***	47,52± 3,5	60,99± 2,25***	56,87± 2,01***
Вільно циркулюючі токсини (%)	45,9± 3,21	54,55± 2,88*.*.*.*	52,7± 4,3*.*.*.*	54,11± 3,44*.*.*.*	45,23± 2,02

Примітки:

1. * – відмінності між зазначеним параметром та таким у I групі є достовірні ($p < 0,05$);
2. *** – відмінності між зазначеним параметром та таким у III групі є достовірні ($p < 0,05$);
3. ***** – відмінності між зазначеним параметром та таким у V групі є достовірні ($p < 0,05$).

Як свідчать отримані результати у хворих на ЦП, всі токсиннесучі фракції плазми крові демонстрували високі рівні цитолітичної активності, які відповідали показнику токсичності важкого ступеню. При цьому, рівні цитолітичної активності деяких токсиннесучих фракцій відрізнялися між собою у хворих різних досліджуваних нами груп. Встановлено, що у хворих на ЦП накопичення токсинів на токсиннесучих фракціях плазми крові відбувалося по-різному, що відобразилося на розбіжностях у показниках цитолітичної активності токсиннесучих фракцій в кожній групі пацієнтів. Для уточнення ролі токсиннесучих фракцій у формуванні показника ЦАЦП (інтегральний показник токсемії), проведено дослідження кореляційної залежності між токсичністю токсиннесучих фракцій та такою плазми крові.

Встановлено, що у хворих на ЦП класу А за Child-Pugh показник цитолітичної активності плазми достовірно корелює з таким альбумінових білків ($r=0,65, p<0,021$) і виявлено кореляційний зв'язок між цитолітичною активністю плазми та глобулінових білків ($r= 0,32, p<0,05$). У хворих на ЦП з кровотокою з ВРВ стравоходу та шлунка показник ЦАЦП також достовірно корелює з таким альбумінових білків вільноциркулюючої фракції токсинів ($r= 0,73$ та $r= 0,51$ відповідно). У хворих на ЦП III групи показник ЦАЦП достовірно корелює з таким альбумінових білків та у вільноциркулюючої фракції токсинів ($r= 0,93$ та $r= 0,92$ відповідно). У хворих на ЦП з ГРС II типу показник ЦАЦП достовірно корелює з таким альбумінових білків вільноциркулюючої фракції токсинів ($r= 0,70$ та $r= 0,50$ відповідно). У хворих на ЦП V групи (пацієнти з ознаками ПЕ) показник ЦАЦП достовірно корелює з таким альбумінових та глобулінових білків ($r= 0,71$ та $r= 0,32$ відповідно).

У відповідності до попередньо отриманих даних щодо ролі різних токсиннесучих фракцій у формуванні токсичності цільної плазми, а відповідно й параметрів токсемії у хворих на ЦП, нами були проведені дослідження характеристик токсинів, що накопичувалися на токсиннесучих фракціях. Результати токсикометричних досліджень цитолітичної активності токсинів на токсиннесучих фракціях у хворих на ЦП представлено у таблиці 5.

Таблиця 5 – Розміри та пошкоджуюча активність токсинів, що накопичилися на фракціях плазми крові у обстежених хворих на ЦП.

Розмір токсинів (%)	Токсин несучі фракції плазми крові	I група (n=52)	II група (n=64)	III група (n=36)	IV група (n=87)	V група (n=148)
10-200нм	Токсини на альбумінових білках	48,31± 2,1	53,95± 2,3	47,6± 2,3	52,22± 2,1	47,11± 2,0
<10нм		32,5± 2,4	38,9± 1,8	30,5± 2,5	38,45± 2,4	35,5± 3,2
>200нм		34,5± 3,2*****	40,5± 3,6	34,6± 4,0*****	39,97± 3,5	48,2± 37
10-200нм	Токсини на глобулінових білках	33,16± 2,2	36,4± 3,2	29,0± 3,2	35,9± 3,3	33,3± 2,1
<10нм		28,28± 1,9***	27,5± 1,9***	21,0± 3,1	26,51± 6,0	27,81± 1,9***
>200нм		12,9± 1,9	22,8± 1,3*	18,7± 4,2	21,98± 3,5*	27,75± 2,1*
10-200нм	Токсини вільноциркулюючі	46,0± 2,9	53,89± 4,1	52,5 ± 6,2	52,16± 4,7	45,0± 3,6
<10нм		32,41± 1,7	36,2± 3,2	27,5± 1,9	35,2± 5,6	32,78± 4,5
>200нм		41,8± 2,2	43,0± 1,5	38,5± 1,3	42,7± 3,5	41,11± 2,2

Примітки:

1. * – відмінності між зазначеним параметром та таким у I групі є достовірні ($p < 0,05$);
2. *** – відмінності між зазначеним параметром та таким у III групі є достовірні ($p < 0,05$);
3. ***** – відмінності між зазначеним параметром та таким у V групі є достовірні ($p < 0,05$).

Встановлено, що у хворих I групи токсичність альбумінової токсиннесучої фракції була обумовлена переважним накопиченням токсинів з розмірами часток 10-200 нм та >200 нм ((48,31±2,1)% та (34,5±3,2)% відповідно); глобулінової токсиннесучої фракції – токсинів з розмірами часток 10-200нм та з розміром молекул <10

нм ($33,16 \pm 2,2$)% та ($28,28 \pm 1,9$)% відповідно). У хворих II, III та IV груп на ЦП токсичність альбумінової та вільноциркулюючої токсиннесучих фракцій (місця переважного накопичення токсинів у кров'яному руслі) була обумовлена переважним накопиченням токсинів з розмірами часток 10-200 нм та більше 200 нм, а саме: у хворих II групи – ($53,95 \pm 2,3$)%, ($40,5 \pm 3,6$)% та ($53,89 \pm 4,1$)%, ($43,0 \pm 1,5$)% відповідно; у хворих III групи – ($47,11 \pm 2,0$)%, ($34,6 \pm 4,0$)% та ($52,5 \pm 6,2$)%, ($38,5 \pm 1,3$)% відповідно; у хворих IV групи – ($52,22 \pm 2,1$)%, ($39,97 \pm 3,5$)% та ($52,16 \pm 4,7$)%, ($42,7 \pm 3,5$)% відповідно). У хворих V групи токсичність альбумінової та глобулінової токсиннесучих фракцій (місця переважного накопичення токсинів у кров'яному руслі) була обумовлена переважним накопиченням токсинів з розмірами часток 10-200 нм та більше 200 нм ($47,11 \pm 2,0$)%, ($48,2 \pm 3,7$)% та ($33,3 \pm 2,1$)%, ($27,75 \pm 2,1$)% відповідно).

Як свідчать отримані дані у всіх хворих на ЦП на білкових токсиннесучих фракціях (альбуміни, глобуліни) відбувалося переважне накопичення токсинів з розміром часток 10-200 нм, які мали не міцний зв'язок з цими носіями, та токсинів з розмірами часток більше 200 нм, які мали міцний зв'язок з білковими токсиннесучими фракціями (табл. 6).

Таблиця 6 – Міцність зв'язку токсинів з токсиннесучими фракціями плазми крові у обстежених хворих на цироз печінки.

Хворі на ЦП	Провідна токсиннесуча фракція	Розмір часток основних токсинів	Характеристика зв'язку токсинів з фракцією
I група	альбумінова глобулінова	10-200 нм	не міцний
II група	альбумінова вільноциркулююча	10-200 нм	не міцний відсутній
III група	альбумінова вільноциркулююча	10-200 нм	не міцний відсутній
IV група	альбумінова вільноциркулююча	10-200 нм	не міцний відсутній
V група	альбумінова глобулінова	200 нм 10-200 нм	міцний не міцний

Отже, у хворих на ЦП місця переважного накопичення токсинів у кров'яному руслі – це вільноциркулююча, глобулінова та альбумінова токсинесучі фракції з розмірами часток токсинів, які переважно накопичуються на токсин несучих фракціях, 10-200 нм та більше 200 нм.

Всі ці зміни ендотоксемії у хворих на ЦП виникають, з одного боку, на фоні порушеної детоксикаційної функції скомпрометованої печінки та підтримуються дисбіотичними змінами товстого кишечника, або ж порушення мікробіоценозу у хворих на ЦП паралельно із зниженими функціональними спроможностями печінки являється причиною токсикозу.

Висновки.

1. У хворих на ЦП спостерігаються виражені прояви ендотоксикозу, що проявляються збільшенням Л П, Г П та Я П, а також показників токсичності та автоімунної активності цільної плазми крові.

2. Існує пряма залежність між показниками дисбіозу кишечника (переважно II-III ступенів) та вираженістю параметрів токсикозу у хворих на цироз печінки.

1. Сучасні діагностичні та лікувальні підходи до печінкової недостатності / [Русин В.І., Авдєєв В.В., Румянцев К.С., Сірчак Є.С., Маляр Н.М.]. – Ужгород : Карпати, 2011. – 360 с.
2. Wiest R. Bacterial translocation in cirrhosis / R. Wiest, G. Garcia-Tsao // *Hepatology*. – 2005. – Vol. 41, № 3. – P. 422–433.
3. Звягинцева Т.Д. Иммунитет, дисбиоз, Энтерожермина / Т.Д. Звягинцева // *Здоров'я України*. – 2009. – № 19. – С. 67.

PARAMETERS OF ENDOTOXICOSIS AND INTESTINE DYSBIOSIS AT PATIENTS WITH THE COMPLICATED FORMS OF LIVER CIRRHOSIS

E.S. Sirchak, N.M. Maljar, V.I. Rusin

Uzhgorod nationali universiti, medical department

The results of inspection at 387 patients with liver cirrhosis are represented. Found out considerable violations of disbiosis and parameters of endotoksikosis at patients with the complicated forms of livercirrhosis.

Особливості клінічної картини та фактори ризику розвитку різних форм хронічного панкреатиту

Ю.М. Степанов, О.О. Крилова

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» (Дніпропетровськ)

Хронічний панкреатит (ХП) характеризується прогресуванням фіброзу паренхіми підшлункової залози (ПЗ) з поступовим наростанням зовнішньо- і/або внутрішньосекреторної недостатності. Клінічна картина захворювання відзначається варіабельністю симптомів, їх неспецифічністю, залежить від форми перебігу, стадії ХП та інших факторів [1-7].

Мета роботи. Вивчити особливості клінічної картини та фактори ризику розвитку різних форм хронічного панкреатиту.

Дана робота витікає з наукової теми «Вивчити механізми розвитку ускладнень хронічного панкреатиту, розробити методи діагностики хірургічного лікування з використанням малоінвазивних технологій» шифр теми ВН.25.01.001.08, номер держреєстрації 0107U012136.

Результати. Під спостереженням знаходилось 210 хворих на ХП, які перебували на стаціонарному лікуванні в клініці Інституту гастроентерології НАМН України з 2006 по 2012 рр. В залежності від морфологічної форми у відповідності до Марсельсько-Римської класифікації 1998 р. за даними ультразвукового дослідження, комп'ютерної томографії та ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатографії пацієнти були розподілені на 4 клінічні групи: I групу склали 26 хворих (12,4%) на обструктивний ХП, II – 56 пацієнтів (26,7%) з калькульозним ХП, III – 78 хворих (34,1%) на фіброзно-інфільтративний ХП, IV – 50 пацієнтів (23,8%) з ХП, ускладненим псевдокістою.

Ізольовані форми ХП виявляли досить рідко. Частіше спостерігали поєднання декількох варіантів фіброзно-

дегенеративного ураження тканини ПЗ, і лише переважання ознак і клінічних проявів тієї чи іншої форми надавало право умовно віднести хворого до однієї з виділених груп. Обструкція головної панкреатичної протоки в поєднанні з утворенням кальцинатів та кальцифікатів визначалася у 69,2% хворих, з наявністю псевдокіст – у 19,2%, з патологією ВДС (аденоміоз, стриктура) – у 11,5%. Калькульозне ураження ПЗ визначалось в поєднанні з псевдокістами у 21,4% випадків.

Чоловіків було 169 (80,5%), жінок 41 (19,5%), середній вік складав $(47,26 \pm 0,72)$ років. Найбільша кількість хворих відносилась до вікової групи 41-60 років, які становлять працездатний контингент населення.

При аналізі вікових особливостей за групами встановлено, що хворі, які склали III групу (фіброзно-інфільтративний ХП), були достовірно старші ($50,06 \pm 1,20$ років) в порівнянні пацієнтами II ($45,36 \pm 1,45$, $p < 0,008$) та IV ($45,04 \pm 1,31$, $p < 0,003$) груп. Отримані дані співпадають з даними літератури з поширеності хронічного панкреатиту [6, 8].

Вивчення анамнезу показало, що тривалість захворювання коливалася від 6 місяців до 22 років. В основному переважали хворі з тривалістю захворювання до 10 років. Середня тривалість захворювання пацієнтів I групи склала $(8,80 \pm 2,70)$ року. Тривалість анамнезу хворих II групи була достовірно вища ($12,70 \pm 1,15$) року, в порівнянні з хворими III ($9,39 \pm 1,03$), ($p < 0,044$) та IV ($5,67 \pm 0,18$) груп, ($p < 0,004$). Також значно відрізнялась тривалість анамнезу хворих III групи в порівнянні з IV ($p < 0,051$). Встановлено, що 80,8% хворих I групи, 73,1% III, 90,0% IV – мали анамнез захворювання до 5 років, а більшість хворих II групи (60,7%) – до 10 років.

Отже, отримані дані свідчать, що найбільш тривалий анамнез був у хворих II групи ($p < 0,05$), менш тривалим був у пацієнтів I та III та найкоротшим – у хворих IV групи. Це співпадає з даними літератури, які свідчать що псевдокісти утворюються у хворих на ХП невдовзі від початку хвороби, а утворення кальцинатів та кальцифікатів є результатом тривалого перебігу хвороби [1-4].

Серед хворих робітники склали 35,2%, службовці – 20,5%, пенсіонерів було 14,3%, домогосподарок – 2,4%, не працювало – 18,6%, інше – 1,0%.

Клінічна картина у хворих визначалася патоморфологічними і функціональними змінами ПЗ, ускладненнями як з боку ПЗ, так і сусідніх органів. У хворих виявляли наступні синдроми: больовий, мальдигестії, мальабсорбції, механічної жовтязниці, а також цукровий діабет, хронічну дуоденальну непрохідність, сегментарну портальну гіпертензію.

Больовий синдром був характерний майже для всіх хворих (94,3%), але характер та інтенсивність його були різними: від періодичного (51,0%) до постійного (43,3%), та від тупого, ниючого до нападоподібного, гострого (табл. 1).

Таблиця 1 – Характеристика больового синдрому по групам.

Біль	Група							
	I (n=26)		II (n=56)		III (n=78)		IV (50)	
	п	%	п	%	п	%		
відсутній	0	0	4	7,2	4	5,1	4	8,0
постійний	11	42,3	27	48,2	30	38,5	23	46,0
періодичний	15	57,7	25	44,6	44	56,4	23	46,0
тупий (незначний)	3	11,5	16	28,6	20	25,6	12	24,0
ниючий (помірний)	9	34,6	16	28,6	23	29,5	15	30,0
гострий (виражений), нападоподібний	14	53,9	20	35,7	31	39,4	19	38,0
Посилення болю пов'язане з								
прийомом їжі та з порушенням режиму харчування	20	76,9	29	51,8	38	48,7	22	44,0*
фізичним навантаженням	8	30,8	12	21,4	15	19,2	10	20,0
зі стресом	2	7,7	0	0	2	2,6	0	0
без причини	6	23,1	16	28,6	21	26,9	16	32,0

Примітка. * – $\chi=6,23$, $p=0,013$ – достовірна різниця порівняно з I групою.

У 54,3% хворих біль носив тупий, ниючий характер, у 40,0% – виникав раптово, швидко наростав, стаючи інтенсивним. Біль частіше виникав через 30-40 хвилин після прийому їжі, особливо алкоголю або жирної, смаженої, гострої їжі (51,9%), у 21,4% виникнення болю пов'язано з фізичним навантаженням, у близько 2,0% випадків біль посилювався в зв'язку зі стресом, а 28,1% пацієнтів зв'язку з їжею чи іншими чинниками не помітили. Біль посилювався в положенні лежачи на спині і слабшав в положенні сидючи при невеликому нахилі вперед.

Інтенсивний біль визначався майже у половини всіх хворих. Аналіз характеру болю за групами показав, що найбільш інтенсивним біль був у хворих з обструктивним панкреатитом ($p>0,05$), що пов'язано з підвищенням тиску в протоках за рахунок перешкоди відтоку панкреатичного соку, продукція якого стимулюється прийомом їжі.

У більшості пацієнтів (75,8%) біль локалізувався в епігастрію та в значній кількості хворих спостерігалось одночасне поєднання болю в епігастрію та правому або лівому підребер'ї (47,0%, 54,0%, відповідно). У частини хворих відзначалась іррадіація болю – по всьому животу (14,1%) та за типом «лівого півпоясу» або за «типом повного поясу» (10,6%). Хворі відзначали, що вираженість больового синдрому зменшувалась після голодування, при застосуванні аналгетиків та спазмолітиків, після прийому ферментних препаратів.

Поряд з больовим синдромом майже у всіх досліджуваних пацієнтів мали місце різноманітні диспепсичні прояви, серед яких на перший план виступала нудота (61,4%). Її відмічали достовірно частіше хворі III групи – 80,8%, в порівнянні з IV (52,0%), I (50,0%) та II (48,2%). Майже постійно нудота спостерігалась у невеликій кількості пацієнтів (17,9% – III, 15,4% – I, 12,5% – II та 8,0% – IV груп), інші хворі скаржилися на періодичну нудоту, яка частіше турбувала зранку та після обіду.

Також характерним для хворих всіх груп було зниження чи відсутність апетиту (75,2%), що найбільш виражено було у хворих I (76,9%) та II (67,9%) груп, тоді як у хворих III та IV груп частота цієї скарги була нижчою (57,7% та 36,0%) відповідно. Печія мала місце в 30,4% випадках, відрижка – в 27,1% (повітрям – 17,6%, їжею – 9,2%), на присмак гіркоти в роті вказували – у 22,4%. Часто хворі скаржились на блювання (20,5%), особливо після їжі, коли відзначали виражену тяжкість у шлунку.

Для хворих характерними були скарги, які є проявом зовнішньосекреторної недостатності та обумовлені мальабсорбцією та мальдігестією. Хворі скаржились на здуття та гуркіт у животі (40,0% хворих), збільшення частоти випорожнень (36,7%), закрепи (10,5%), чергування кашкоподібного стільця та закреплів (4,3%), зменшення маси тіла за останні 3 роки у 40,5% випадків. Так, збільшення частоти випорожнень (діарея та нестійкий стілець) спостерігалась частіше у пацієнтів III групи (56,4%) в порівнянні з хворими I (34,6%), II (26,8%) та IV (36,0%) груп ($p < 0,05$). Інші досліджені симптоми у обстежених хворих зустрічались рідше.

Для хворих з зовнішньосекреторною недостатністю також був характерним «великий панкреатичний стілець» – об'ємний, зловонний, сіруватого кольору з блискучою поверхнею (жирний). Часто в калі виявлялись залишки неперетравленої їжі (лієнтерея).

Астеновегетативні скарги були характерними для 35,7% хворих (30,8% хворих I групи, 41,1% – II групи та 34,6% – III, 32,0% – IV): пацієнти відзначали загальну слабкість, головний біль, стомлюваність, зниження працездатності, дратівливість, пітливість, порушення сну.

При фізикальному обстеженні встановлено, що 40,5% хворих відзначали втрату маси тіла за останні 3 роки. Прогресивне схуднення погіршило перебіг захворювання у 85 (40,5%) досліджених хворих, при цьому, втрата маси тіла у хворих I та IV груп була більш значною в порівнянні з хворими II та III груп, що пов'язано з тривалим вираженим больовим синдромом після прийому їжі внаслідок обструкції головної панкреатичної протоки у хворих I групи, та внаслідок загострення ХП, яке передувало утворенню псевдокісти у хворих IV групи.

Але аналіз за ІМТ показав, що в цілому в контингенті хворих на ХП ІМТ був в межах норми і становив $(22,49 \pm 0,31)$ кг/м². Хворих із збереженою масою тіла (ІМТ у межах 18,5 – 24,9 кг/м²) було 61,4%. Пацієнтів із дефіцитом маси тіла, в яких ІМТ становив до 18,5 кг/м², було 14,7%. Пацієнтів із надлишком маси тіла (ІМТ у межах 25,0-29,9 кг/м²) було 18,3%, з ожирінням 1-го ступеня (ІМТ у межах 30,0-34,9 кг/м²) – 5,1% і 2-го ступеня (ІМТ в межах 35,0-39,9 кг/м²) – 0,5%. Питома вага чоловіків у цій групі була вищою, ніж жінок – 60,9%. Серед хворих на ХП пацієнтів, у яких ІМТ перевищував 40,0 кг/м² (3-й ступінь ожиріння), не було.

Серед хворих із дефіцитом маси тіла переважали чоловіки, яких було 89,7%. Різниця між питомою вагою чоловіків із дефіцитом маси тіла і чоловіків серед загальної кількості статистично достовірна ($p < 0,05$). Аналіз змін ІМТ за групами показав, що найбільша частка хворих зі зниженою масою тіла була в I (25,0%) та II (25,9%) групах в порівнянні з III ($p < 0,05$) та IV ($p > 0,05$). Зниження маси тіла хворих обумовлено вираженим больовим синдромом (I група) та тривалим перебігом хвороби (II група). А от зі збільшеною вагою переважали хворі III – 30,5% в порівнянні з I та II, ($p < 0,05$). Кількість хворих IV групи з підвищеною масою тіла становила 25,5%, що не мало достовірних відмінностей з частотою виявлення цього показника в інших групах.

Обкладеність кореня або усього язика спостерігали майже в усіх хворих, відмінностей в групах не помічено. Ознаки полігіповітамінозу спостерігалися у 13,3% хворих у вигляді сухості шкіри та волосся, ламкості нігтів, зниження гостроти зору, кровотечі з ясен.

При пальпації живота болючість і напруження м'язів передньої черевної стінки відчували 86,2% хворих, переважно помірно виражену 38,1% та виражену 37,6%. Найбільша інтенсивність болю при пальпації характерна для хворих I (57,7%) та III (47,5%) груп ($p < 0,05$), а у пацієнтів II та IV груп переважала помірна вираженість болю (48,2% та 48,0%, відповідно, $p < 0,05$). Глибока пальпація живота викликала біль в епігастрію або лівому підребер'ї в усіх пацієнтів.

Жовтушність склер та шкірних покривів виявлено у 8,6% хворих, що вказувало на наявність синдрому здавлення сусідніх з ПЗ органів (за рахунок набряку чи через наявність у ній псевдокісти), а саме – здавлення холедоху, що було підтверджено інструментальними методами дослідження.

Усім хворим проведені загально-клінічні лабораторні дослідження. При вивченні результатів загального аналізу крові зниження рівня гемоглобіну встановлено у 96 (45,7%) хворих, частіше у хворих II групи (51,8%). У 15,7% хворих був відмічений лейкоцитоз із зсувом формули вліво, у 24,3% – підвищення ШЗЕ, достовірно вище у хворих IV групи ($p < 0,009$), у 9,5% – еозінофілія, у 4,3% – лейкопенія. При аналізі за групами відзначено, що показники запалення частіше підвищені у хворих IV групи ($p < 0,06$).

Виявлено різноспрямовані зміни показника глюкози крові у хворих на ХП. В цілому у хворих на ХП рівень глюкози був в межах норми ($5,52 \pm 0,25$) ммоль/л, якщо вважати за норму (4,44-6,0) ммоль/л. У 12,5% хворих встановлено скарги на спрагу, сухість у роті, поліурію, ніктурію, свербіж шкіри, втрату маси тіла. У цих хворих відзначено підвищення рівня глюкози крові що вказувало на порушення інкреторної функції ПЗ, причому цей показник достовірно був вищим в I та II групах хворих і частота його підвищення складала 20,0%, 20,7%, 10,5% та 3,7% хворих, відповідно ($p < 0,05$). Тривалість захворювання впливала на стан декомпенсації обміну вуглеводів. Так, аналіз залежності гіперглікемії від тривалості захворювання показав, що майже в половини хворих з підвищеним рівнем глюкози крові (46,9%) тривалість захворювання була більше року, з них у 53,3% – перевищувала термін 6 років.

При вивченні копрограми у 17,1% хворих спостерігалось кашкоподібне, блискуче, смердюче, частіше сірого кольору випорожнення з надмірною (більше 400 г) кількістю калових мас (“панкреатичний стілець”) із залишками неперетравленої їжі, іноді з домішками слизу. За даними копрограми, у хворих II групи рівень нейтрального жиру недостовірно ($p > 0,05$) і жирних кислот достовірно ($p < 0,05$) був вищим рівня аналогічних показників хворих з обструктивною (I група) та запальною (III група) формами ХП. Креаторея частіше спостерігалася у хворих II групи ($p > 0,05$).

У хворих за кількістю загострень (рецидивів) протягом року було проведено оцінку клінічного перебігу ХП. Встановлено, що пацієнтів з ХП легкого перебігу було 44 (20,9%), середньої тяжкості – 119 (56,7%), з тяжким перебігом – 47 (22,4%). Кількість рецидивів в середньому становила відповідно ($0,84 \pm 0,09$), ($2,23 \pm 0,12$) і ($3,6 \pm 1,23$) протягом року.

При аналізі супутніх захворювань у пацієнтів з ХП гіпертонічна хвороба встановлена у 18,1% хворих, ішемічна хвороба серця – у 17,1%, хронічний гастрит та дуоденіт, гепатит встановлені з однаковою частотою – у 11,0% хворих, жовчнокам’яна хвороба, хронічний холецистит та механічна жовтяниця також з однаковою частотою – у 8,6%, виразкова хвороба шлунка та ДПК – у 7,1%, ГЕРХ – 4,8%.

Серед досліджуваних пацієнтів 19,5% мали в анамнезі оперативні втручання, з них – 1,9% резекцію шлунка за Більрот II чи гастроентеростомію, 4,8% – геміколектомію, 1,4% – ушивання перфоративної виразки ДПК, 9,5% – операції на жовчному міхурі та жовчних шляхах.

Ознаки хронічної дуоденальної непрохідності були у 2,4% хворих; сегментарна портальна гіпертензія з асцитом та розширенням вен стравоходу (що розвивались внаслідок здавлення портальної вени) у 3,3%; спленомегалія (за рахунок здавлення, тромбозу селезінкової вени) – у 3,8%. У 5 (2,3%) – ендоскопічно встановлено наявність дивертикулів навколопиптикової зони ДПК.

Аналіз частоти супутньої патології за групами показав, що достовірно частіше хронічний гастрит та дуоденіт, гепатит встановлені в II групі хворих, механічна жовтяниця – I (у третини хворих з обструктивним панкреатитом), гіпертонічна хвороба – III та IV, ішемічна хвороба серця – III. Щодо іншої патології – достовірних відмінностей за групами не виявлено.

Аналіз кореляційних зв'язків в загальній групі хворих показав, що зі збільшенням тривалості захворювання відзначалось зниження показників маси тіла ($r = -0,7$, $p = 0,02$) та ІМТ ($r = -0,71$, $p = 0,009$). Частота випорожнень збільшувалась при переїданні чи вживанні жирної їжі ($r = 0,86$, $p = 0,016$). З віком й з більшою тривалістю захворювання, вираженість больового синдрому зменшувалась, про що свідчила зворотна кореляція ($r = -0,81$, $p = 0,055$), це співпадає з даними літератури, які свідчать, що з тривалим перебігом прогресує функціональна недостатність ПЗ, а вираженість болю зменшується [1-4]. Встановлено що більшість хворих, які вживали алкоголь поєднували це з тютюнопалінням ($r = 0,56$, $p = 0,0001$), що мало прямий зв'язок з посиленням болю ($r = 0,4$, $p = 0,047$ і $r = 0,54$, $p = 0,006$), нудотою ($r = 0,6$, $p = 0,0001$ і $r = 0,64$, $p = 0,007$), печією ($r = 0,51$, $p = 0,009$), блювотою ($r = 0,69$, $p = 0,0001$), здуттям живота ($r = 0,63$, $p = 0,0001$ і $r = 0,55$, $p = 0,001$), астеноневротичними скаргами ($r = 0,69$, $p = 0,0001$). Встановлено обтяжуючий вплив поєднаних хронічних захворювань на перебіг ХП ($r = 0,68$, $p = 0,002$).

При міжгруповому аналізі в I групі хворих виявлені очікувані залежності вживання алкоголю та зниження маси тіла ($r = 0,68$, $p = 0,002$), причому частіше в поєднанні з харчовими

навантаженнями ($r= 0,72$, $p=0,001$), стресом ($r= 0,5$, $p=0,004$). Посилення болю залежало від вживання алкоголю ($r= 0,63$, $p=0,005$), харчових перевантажень ($r= 0,61$, $p=0,007$), пов'язане зі стресами ($r= 0,55$, $p=0,017$). Іррадіація болю в різні ділянки живота, печія, астеноневротичні прояви мали прямий зв'язок зі вживанням алкоголю ($r= 0,74$, $0,7$, $0,77$, $p=0,009$, $0,033$, $0,025$, відповідно), харчовим навантаженням ($r= 0,77$, $0,68$, $0,77$, $p=0,005$, $0,02$, $0,025$, відповідно) та стресовими ситуаціями.

В I групі не виявлено кореляційного зв'язку показників вживання алкоголю з тютюнопалінням, що підтверджує інші етіологічні чинники розвитку обструктивного панкреатиту.

В II групі хворих встановлені кореляційні зв'язки, що показували негативний вплив алкоголю та тютюнопаління на перебіг ХП. Крім того виявлено, що важливе значення для розвитку ХП в цій групі хворих мали перенесені раніше операції на органах травлення, про що свідчить високий рівень прямого зв'язку ($r= 0,52$, $p=0,008$). Показник вживання алкоголю корелював з тютюнопалінням ($r= 0,54$, $p=0,001$).

В III групі зниження маси тіла хворого мало прямий зв'язок з вживанням алкоголю ($r= 0,52$, $p=0,018$), стресом ($r= 0,54$, $p=0,009$), посиленням больового синдрому ($r= - 0,53$, $p=0,003$). При харчових навантаженнях відзначали здуття живота ($r= 0,8$, $p=0,029$), свербіж, печію ($r=0,51$, $p=0,022$). Астеноневротичні прояви хвороби наростали зі збільшенням тривалості перебігу ХП ($r= 0,53$, $p=0,049$). Показник вживання алкоголю корелював з тютюнопалінням ($r= 0,52$, $p=0,001$).

В IV групі пацієнтів важливим етіологічним чинником за кореляційними зв'язками встановлено харчові перевантаження ($r= 0,51$, $p=0,03$), наявність в анамнезі ЖКХ ($r= 0,83$, $p=0,0001$), захворювання органів травлення у родичів ($r= 0,73$, $p=0,003$). В цій групі хворих виявлено найвищий рівень кореляції показника вживання алкоголю з тютюнопалінням ($r= 0,74$, $p=0,0001$), що може свідчити про найбільший негативний вплив алкоголю в поєднанні з курінням у цих пацієнтів.

Таким чином, у обстежених хворих клінічна картина характеризувалась больовим, диспепсичним та синдромом зовнішньосекреторної недостатності.

Для всіх хворих на ХП був характерним больовий синдром (94,3%), періодичний (51,0%) та постійний (43,3%). За вираженістю частіше визначався інтенсивний біль (40,0%), ніж тупий (24,3%) та ниючий (30,0%) ($p < 0,05$). Найбільш вираженим біль був у хворих I групи (помірний та інтенсивний складав 88,5%), в порівнянні з II (64,3%), III (69,3%) та IV (68,0%) групами ($p < 0,05$).

Диспепсичний синдром найчастіше спостерігався у хворих III групи, для яких більш характерними в порівнянні з I, II та IV групами були відрижка, відсутність апетиту, блювання та гіркота в роті, ($p < 0,05$). Також у пацієнтів III групи переважали нудота, метеоризм та збільшення частоти випорожнень ($p < 0,05$).

При вивченні факторів ризику, які б могли сприяти появі захворювання, до уваги були взяті аліментарні фактори, шкідливі звички, прийом медикаментів, захворювання гастродуоденальної зони й біліарної системи та спадковість (табл. 2).

Таблиця 2 – Характеристика чинників патології підшлункової залози.

Етіологічний фактор	Група							
	I (n=26)		II (n=56)		III (n=78)		IV (n=50)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
гострий панкреатит	2	7,7*	6	10,7*	6	7,7*	24	48,0
вживання алкоголю	13	50,0	39	69,6	44	56,4	25	50,0
куріння	11	42,3	24	42,9	28	35,9	15	30,0
вживання жирної їжі	4	15,4	6	10,7	16	20,5	6	12,0
біліарна патологія та патологія області ВДС	8	30,1	7	12,5	12	15,4	9	18,0
причина невідома (ідіопатичний панкреатит)	1	3,9	4	7,1	6	7,7	10	20,0**

Примітки:

- * – $p < 0,05$ – достовірна різниця у порівнянні з IV групою;
- ** – $p < 0,05$ – достовірна різниця у порівнянні з I групою.

Аналіз етіологічних чинників ХП показав, що вживання алкоголю відзначали 57,6% хворих, з них більшість (60,3%) вказували на помірне вживання та зловживання алкоголем. Причому в групі хворих на калькульозний панкреатит (II група) кількість пацієнтів, що вказала на помірне вживання та зловживання алкоголем (46,4%) була достовірно більша в порівнянні з III та IV групами (29,5% та 26,0%, відповідно, $p < 0,05$), а відносно I (30,8%) – вірогідно не відрізнялась. Тривалість алкогольного анамнезу у хворих склала в середньому ($19,1 \pm 1,9$) (від 5 до 28 років).

Скринінг зв'язку ХП зі зловживанням алкоголю показав, що FAST (Fast Alcohol Screen Test) був позитивним у 42,9% хворих II групи, що достовірно відрізнялось від I (19,2%), III (24,4%), IV (8,0%) груп.

При виявленні ранніх стадій алкоголізму або схильності до зловживання алкоголем за анкетною CAGE з додатковим питанням результат опитування становив ($1,94 \pm 0,91$) бала, що засвідчило відсутність потягу. При аналізі гендерних особливостей встановлено, що серед чоловіків результат складав ($2,95 \pm 0,67$), вказуючи на схильність до зловживання алкоголем або наявність початкових стадій алкоголізму в хворих на ХП чоловіків. Серед жінок позитивних відповідей не було. Такі розбіжності у визначенні ролі алкогольного чинника можна пояснити фактором замовчування пацієнтами цього чинника.

Тютюнопаління відзначали 37,1% хворих, причому у 89,7% з них воно поєднувалось з вживанням алкоголю. Тільки у 9,5% хворих встановлено фактор тютюнопаління без додаткового впливу алкоголю. Достовірних відмін частоти тютюнопаління по групам не виявлено.

Виникнення ХП було пов'язано з гострим панкреатитом у 18,1% пацієнтів, у яких в анамнезі мали місце його атаки різного ступеня вираженості, з приводу чого вони лікувалися в стаціонарних умовах.

Біліарна патологія та патологія ВДС встановлена в анамнезі у 17,1% хворих, причому достовірних розбіжностей частоти її за групами не виявлено.

На «зловживання» жирною їжею вказували 15,2% всіх пацієнтів, панкреотоксичні препарати були чинником ХП у 2,4%

випадків (у пацієнтів, що хворіють на гіпертонічну хворобу та тих, що перенесли туберкульоз), в 1,4% розвиток ХП спричинила тупа травма живота.

Про вплив спадкового фактору у 4,8% хворих на ХП свідчила наявність у найближчих родичів раку ПЗ. У 14,8% хворих в сімейному анамнезі встановлено ХП в одного родича, у 6,8% – двоє і більше членів сім'ї страждали на ХП.

Про вплив ішемічного фактора на розвиток ХП свідчили гіпертонічна хвороба у 18,1% хворих, ішемічна хвороба серця – у 17,1%. Також у 9,01% хворих виявляли медикаментозну алергію, алергічні риніти та прояви харчової алергії.

Таким чином, найбільш впливовими чинниками, за даними анамнестичного дослідження, є токсичний (алкоголь та тютюнопаління), наявність в анамнезі гострого панкреатиту, біліарної патології та харчові навантаження. Однак ці чинники часто діють у поєднанні, викликаючи хронічне ураження ПЗ, яке приводить до порушення функцій органу.

1. *Губергриц Н.Б.* Хронический панкреатит. Современные методы диагностики / *Н.Б. Губергриц* // Лікування та діагностика. – 2002. – № 4. – С. 47–58.
2. *Губергриц Н.Б.* Клиническая панкреатология / *Н.Б. Губергриц, Т.Н. Христинч.* – Донецк : Лебедь, 2000. – 416 с.
3. *Казюлин А.Н.* Хронический билиарнозависимый панкреатит : учебно-метод. пособие / *А.Н. Казюлин, Ю.А. Кучерявый* // М. : ГОУ ВУНМЦ МЗиСР, 2005. – 45 с.
4. *Харченко Н.В.* Гастроентерология / *Н.В. Харченко, О.Я. Бабак.* – К., 2007. – 720 с.
5. *Минушкин О.Н.* Хронический панкреатит: эпидемиология, этиология, классификация / *О.Н. Минушкин* // Фарматека. – 2007. – №2. – С. 53–56.
6. *Yakshe P.* Хронічний панкреатит / *P. Yakshe* // Медицина світу. – 2005. – № 2. – С. 77–87.
7. *Etemad B.* Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments / *B. Etemad, D.C. Whitcomb* // Gastroenterology. – 2001. – Vol.120. – P. 682–707.

8. Clinical manifestations of patients with chronic pancreatitis / *W.X. Chen, W.F. Zhang, B. Li, H.J. Lin* // *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* – 2006. – Vol. 5. – P. 133–7.

PECULIARITIES OF CLINICAL PICTURE AND RISK
FACTORS FOR VARIOUS FORMS OF CHRONIC PANCREATITIS

Yu. Stepanov, O. Krylova

SI «Institute of gastroenterology of NAMN » (Dnepropetrovsk)

210 patients with chronic pancreatitis were studied. A clinical data was characterized by a pain syndrome (94,3% patients), dyspepsia (61,4%), icteric syndrome (8,6%). The analysis of clinical data and causes of illness has shown that expressiveness of pathological changes of pancreas depends on duration of disease and influences on expressiveness of symptoms.

УДК 616.34:611.018.73.74.824-07-085.276

Визначення вмісту циклооксигенази 2-го
типу (ЦОГ-2) в слизовій оболонці шлунка та
дванадцятипалої кишки у хворих на НПЗП-
гастропатії

Ю.М. Степанов, Ю.С. Бреславець

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» (Дніпропетровськ)

Вважається, що термін «НПЗП–гастропатія» («NSAID–gastropathy») вперше запропонували Roth S. і Bennet в 1987 р. (за іншими даними у 1986 р.) для визначення патології слизової оболонки верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (ШКТ), яка виникає на фоні прийому нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) та характеризується розвитком ерозій і виразок [1, 2].

Найчастіше патологічні зміни спостерігаються в антральному відділі шлунка, рідше – у цибулині дванадцятипалої кишки (ДПК). За даними різних авторів, НПЗП зумовлюють 20% усіх побічних ефектів фармакотерапії в Англії, 25% – у США і понад 40% – в Україні; при цьому 90% становлять гастродуоденальні ускладнення [1, 3, 4].

Механізми ураження слизової оболонки ШКТ НПЗП до кінця не вивчені, однак на думку більшості науковців провідна роль в цьому патологічному процесі належить ферменту – циклооксигеназі (ЦОГ). Взаємодіючи практично з усіма мітохондріальними ферментами НПЗП найбільш впливають саме на ЦОГ, різко пригнічуючи її активність [1, 4].

Існують дві ізоформи ЦОГ – це ЦОГ-1 (конституційна) та ЦОГ-2 (індуцибельна). Згідно сучасному розумінню ЦОГ-1 регулює синтез простагландинів, що забезпечують фізіологічну активність шлункового слизу, тромбоцитів, ниркового епітелію. ЦОГ-2 приймає участь у продукції простагландинів безпосередньо у ділянці запалення. Інгібуючи конституційну ізоформу ЦОГ-1, НПЗП викликають дефіцит простагландинів I₂ і тромбоксану A₂, що в свою чергу призводить до порушення кровотоку у стінці шлунка; зниження синтезу простагландинів E₂ викликає зменшення секреції бікарбонатів та слизу, підвищення кислотопродукції, що в свою чергу посилює дисбаланс факторів захисту та агресії та, як наслідок – ульцерогенез (даному механізму властивий відстрочений розвиток) [5, 6, 7].

Щодо ролі інфекції *H. pylori*, як чинника ризику для розвитку ерозивно-виразкових уражень шлунка і дванадцятипалої кишки (ДПК) під час застосування НПЗП досі остаточно не з'ясовано і вимагає подальших досліджень. Імовірно інфікування *H. pylori* підвищує вірогідність розвитку НПЗП-індукованих виразок, ерозій, шлунково-кишкових кровотеч (ШКК). Однак НПЗП-гастропатія може виникати також у пацієнтів не інфікованих *H. pylori*. Автори окремих праць зазначають специфічні морфологічні риси *H. pylori* та НПЗП-індукованих уражень слизової оболонки ШКТ. Водночас більшість дослідників вважають неможливим на сучасному етапі

чітко диференціювати ураження, спричинені мікроорганізмом і застосуванням медикаментів [8].

Незважаючи на те, що значення ЦОГ, зокрема ЦОГ-2, у патогенезі розвитку НПЗП-індукованих гастропатій за рахунок пригнічення синтезу простагландинів, інгібування циклооксигеназного й ліпооксигеназного шляху обміну відома і не викликає сумнівів, залишається невирішене питання, щодо ролі цього ферменту у розвитку НПЗП-гастропатій, зокрема в залежності від селективності НПЗП.

Мета дослідження – вивчити вміст ферменту (ЦОГ-2) в слизовій оболонці шлунка та ДПК у хворих на НПЗП-гастропатії в залежності від селективності НПЗП та наявності *H.pylori*.

Матеріали та методи дослідження. Під наглядом знаходились 140 осіб, з них 120 хворих віком від 18 до 67 років із запальними та ерозивними ураженнями гастродуоденальної зони, виявлені ендоскопічно на тлі тривалого прийому НПЗП, які склали основну групу, та 20 осіб без ендоскопічно верифікованої патології ШКТ, що не приймали НПЗП (7 жінок та 13 чоловіків, віком від 18 до 67 років) – контрольна група. Обидві групи були порівняними за віком ($p > 0,20$) і статтю ($p > 0,30$).

В залежності від селективності НПЗП усіх пацієнтів було розділено на 2 групи: хворі I групи (67 пацієнтів) приймали неселективні НПЗП (аспірин, диклофенак), пацієнти II групи (53 особи) – селективні інгібітори ЦОГ-2 (німесулід, моваліс).

Ендоскопічне дослідження проводилось за допомогою фіброгастроскопа PENTAX – FG-29; виявлення інфекції *H.pylori* проводилось з використанням швидкого уреазного тесту (CLO-тест). Стан слизової оболонки оцінювали після отримання біопсійного матеріалу. Зрізи товщиною 3-5 мкм наносили на адгезивні предметні стекла SuperFrost Plus та депарафінізували відповідно до прийнятих протоколів. Для оцінки значення імуногістохімічних (ІГХ) маркерів при різних варіантах патології слизової оболонки шлунку та ДПК в якості первинних антитіл використовували спектр антитіл, який включав маркер COX-2 (клон SP21 (LabVision, США). Вторинні антитіла наносили

на зрізи та інкубували у вологих камерах протягом 30 хвилин з промиванням у ТРИС-буферному розчині між кожним етапом протягом 10 хвилин. Кількісні та якісні показники експресії маркерів вивчали як мінімум на 8-10 випадково обраних полях зору мікроскопа гістологічних зрізів при збільшенні $\times 400$ та $\times 1000$. Так, імунореактивність СОХ-2 оцінювалась сукупним показником інтенсивності забарвлення і площі позитивних міток відповідно до рекомендацій (Mgena et al., 2005). Інтенсивність забарвлення визначалась критеріями від 0 до 3 (0 - негативна реакція, 1 – слабе дифузне забарвлення, 2 – помірне гранулярне забарвлення, 3 – інтенсивне гранулярне), а площа – відсотком забарвлених клітин до всієї площі тканини (<10%, 10-89%, >90%). Таким чином, отримували сукупний показник 1(+) (інтенсивність 1, площа 10%-100% забарвлених клітин, або інтенсивність 2-3 до 10% забарвлених клітин), 2 (++) (у діапазоні інтенсивності 2 і більше 10% забарвлених клітин, до інтенсивності 3, з менш 90% забарвлених клітин), і сукупний показник 3 (+++) (інтенсивність 3 і більше 90% забарвлених клітин).

Статистична обробка матеріалів досліджень проводилась з використанням пакету програм Statistica® v.6.1. Для оцінки достовірності відмінностей середніх величин застосовано критерії Стьюдента, Манна-Уїтні, Вілкоксона. Для оцінки взаємозв'язку між окремими ознаками – коефіцієнт рангової кореляції Спірмена (r). Середні рівні показників представлено у вигляді середньої арифметичної (M), стандартної похибки середньої (m), медіани (Me), на рисунках – у вигляді M і 95% довірчого інтервалу. Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. Серед пацієнтів I та II груп особливих відмінностей у частоті виявлення катаральних змін не виявлено: 6 (9,5%) та 5 (10,5%) хворих, відповідно. Ерозивні зміни виявлено у 22 (34,9%) осіб I групи та в меншій кількості у хворих II групи – 15 (28,1%). Частота виявлення виразки ДПК серед хворих основних груп була більшою у пацієнтів, що приймали селективні НПЗП і визначалась у 13 (19,1%) та 18 (33,3%) серед пацієнтів I групи, тобто у співвідношені: 1:1,7 (рис. 1).

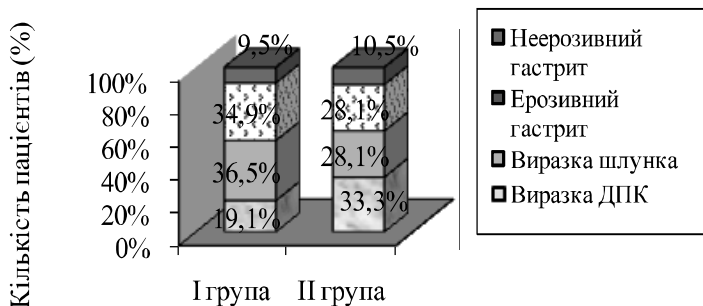
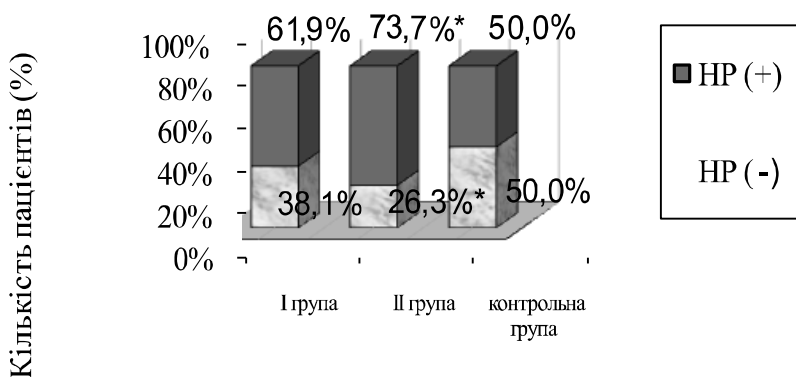


Рисунок 1 – Структура характеру уражень гастродуоденальної зони у хворих в залежності від селективності НПЗП.

В результаті проведеного уреазного тесту, інфекцію *H. pylori* було виявлено у 41 (61,9%) особи 1 групи та 39 (73,7%) хворих 2 групи. Щодо контрольної групи, інфікування *H. pylori* зафіксовано у 10 чоловік, що становить 50% від загальної кількості (рис. 2).



Примітка. * – $p < 0,05$ порівняно з контрольною групою.

Рисунок 2 – Інфікованість *H. pylori* за результатами швидкого уреазного тесту у хворих на НПЗП-гастропатії.

При обстеженні хворих на НПЗП–гастропатії (I та II групи) було виявлено, що в порівнянні з контрольною групою має місце підвищення вмісту фермента ЦОГ-2 у слизовій оболонці гастродуоденальної зони в 3,8 та 2,9 рази, відповідно (рис. 3).

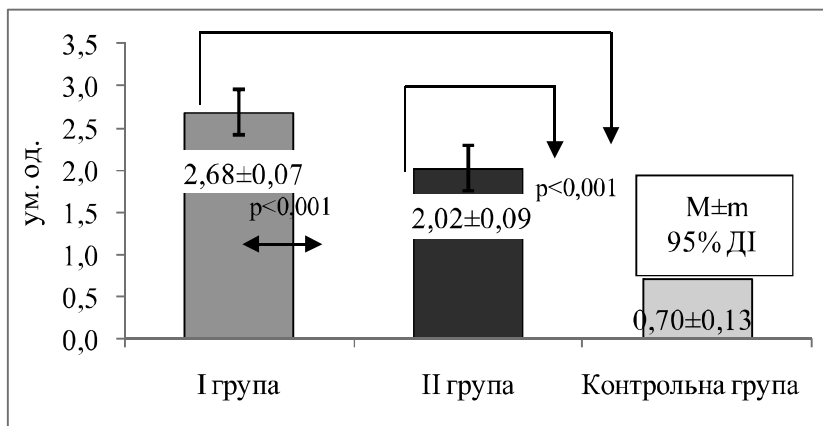


Рисунок 3 - Середні рівні інтенсивності ЦОГ-2 у хворих із запальними та ерозивними ураженнями гастродуоденальної зони.

Важливо зазначити, що більш підвищений рівень вмісту ЦОГ-2 спостерігався у пацієнтів, що приймали НПЗП (I група). Крім того реакція відбувалась безпосередньо у клітинах ураженої ділянки, що може свідчити про специфічність даного ферменту при патології ШКТ, зокрема НПЗП – гастропатіях.

Виражена реактивність (3 бали) ЦОГ-2 у слизовій оболонці ураженої ділянки в значно більшій кількості випадків спостерігалась у хворих, що приймали неселективні НПЗП – 45 (71,4%) в порівнянні з пацієнтами, які з терапевтичною метою застосовували селективні НПЗП – 14 (24,6%) ($p < 0,001$). Помірна імуногістохімічна реакція на ЦОГ-2 відзначалась 16 (25,0%) хворих I групи та 30 (52,6%) – II групи. Невиражену активність (1 бал) ЦОГ-2 серед I та II основних груп зафіксовано в кількості 2 (3,2%) і 13 (22,8%), відповідно.

Кореляційний аналіз взаємозв'язку між вмістом ЦОГ-2 у слизовій оболонці гастродуоденальної ділянки та ступенем селективності НПЗП у хворих на НПЗП-асоційовані гастропатії продемонстрував наявність негативного сильного зв'язку ($r=-0,49$, $p<0,001$).

Висновки.

Значно підвищений рівень вмісту ЦОГ-2 серед хворих на НПЗП-гастропатії у порівнянні з особами без ендоскопічно верифікованої патології ШКТ свідчить про безпосередню участь даного ферменту у розвитку патологічних змін слизової оболонки гастродуоденальної зони при НПЗП-індукованих гастропатіях. Крім того, враховуючи тенденцію до збільшення вмісту ЦОГ-2 у хворих, які приймали неселективні НПЗП, можна стверджувати, що існує наявність прямого взаємозв'язку між ступенем ураження слизової оболонки гастродуоденальної зони та селективністю НПЗП. Щодо інфікованості *H. pylori*: згідно результатів швидкого уреазного тесту відмічено, що даний показник значно не відрізнявся серед пацієнтів I та II основних груп, однак відмічалась тенденція до збільшення виявлення *H. pylori* у пацієнтів, що приймали неселективні НПЗП, що може свідчити про відсутність прямого зв'язку між селективністю НПЗП та ступенем обсіменіння *H. pylori* у хворих на НПЗП – гастропатії ($p<0,05$).

1. *Степанов Ю.М.* Оцінка вмісту циклооксигенази 2-го типу в слизовій оболонці гастродуоденальної зони у хворих на НПЗП-гастропатії / *Ю.М. Степанов, Ю.С. Бреславець* // Сучасна гастроентерологія. – 2010. – № 5(55). – С. 12–16.
2. *Orlando A.* Gastrointestinal lesions associated with spondyloarthropathies / *A. Orlando* // *World Gastroenterol.* – 2009. – №15(20). – P. 8.
3. *Alened D.* Is non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) enteropathy clinically more important than NSAID gastropathy? / *D. Alened* // *Postgrad Med J.* – 2006. – № 82. – P. 96.

4. Гастропатия, индуцированная НПВС, у больных остеоартрозом: роль некоторых факторов диффузной эндокринной системы желудка в ее возникновении / И.В. Козлова, Т.Е. Лунатова, Н.Г. Афонина, И.М. Кветной // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2006. – №1. – С. 47 – 52.
5. Звягинцева Г.Д. Сосудистый эндотелий в норме и при заболеваниях пищевого канала / Г.Д. Звягинцева, С.В. Гриднева // Сучасна гастроентерологія. – 2005. – № 2 (22). – С. 51 – 54.
6. Dickman A. For Discussion NSAIDs: gastroprotection or selective COX-2 inhibitor? / A. Dickman, J. Ellershaw // Palliative Medicine. – 2004. – № 8 (4). – P. 275 – 286.
7. Абсудаматова Д.З. Оценка повреждающего действия индометацина на слизистую желудка при совместном его применении с эналаприлом, омепразолом и фамотидином / Д.З. Абсудаматова, А.В. Якубов, Ш.А. Саидова // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2008. – № 2 (3). – С. 1.
8. Current concept in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report / P. Malfertheiner, F. Megraud, C. O'Morain [et al.] // Gut. – 2007. – Vol. 56. – P. 772–781.

THE LEVELS OF THE CYCLOOXYGENASE TYPE 2 IN GASTRIC AND DUODENAL MUCOSA IN PATIENTS WITH NSAIDS-GASTROPATHIES

Yu. M. Stepanov, Yu.S. Breslavets

SI “Institute of gastroenterology of the NAMS of Ukraine”
(Dnipropetrovsk)

The article presents results of immune' histochemical investigation of cyclooxygenase type 2 (COX-2) levels in 120 patients with NSAIDs'-induced gastropathy, who took non'steroidal anti'inflammatory drugs (aspirin, diclofenac, nimesulide, Movalis). To make the results more reliable, the study it included 20 people without endoscopically verified gastrointestinal pathology (GIP), which formed the control group. The mean COX-2 level in I and II groups was (2,68±0,07) and (2,02±0,09) conventional units, respectively, against (0,70±0,13) conventional units in the control group. The increase of the enzyme levels demonstrates the direct correlation between the development of lesions of gastroduodenal mucosa and NSAIDs intake (p<0,001).

Вивчення вмісту синтаз оксиду азоту в слизовій оболонці гастродуоденальної ділянки у хворих на НПЗП-асоційовані гастропатії

Ю.М. Степанов, Ю.С. Брєславець

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» (Дніпропетровськ)

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) мають незаперечне значення у практичній медицині, оскільки вже не одне століття їх застосовують лікарі різних галузей. На теперішній час НПЗП є найбільш використовуваною групою лікарських засобів.

Найбільш широке розповсюдження застосування НПЗП відзначається при патології кістково-м'язової системи. Для зменшення основних симптомів, які супроводжують вищевказані патологічні стани: болю, набряку та інтенсивності запального процесу найбільш часто застосовують саме їх. Важливість та необхідність застосування НПЗП у хворих саме з патологією опорно-рухового апарату, особливо при вираженому больовому синдромі продемонстровано серією досліджень тривалістю від 6 до 18 місяців (таких як VIGOR, CLASS, TARGET, PAIN, MEDAL) [1, 2, 3]. Так, остеоартроз складає 80% усієї патології суглобів. В Україні у 2002 році поширеність остеоартрозу складала 2200 випадків на 100 тис. населення. За період з 1997 по 2002 роки захворюваність на остеоартроз в Україні зросла вдвічі. Згідно даних рентгенологічних досліджень ознаки цього захворювання виявляються у 35% осіб молодше 30 років і майже у 100% – після 55 років. Остеоартроз зустрічається в будь-якому віці, але частіше за все після 45-50 років. Остеоартроз спричиняє тривалу непрацездатність і зумовлює близько 10% первинної інвалідності населення [1].

Однак, поряд із вираженою лікувальною дією, застосування цих медикаментів супроводжується широким спектром побічних реакцій, з яких найбільш частими є ураження шлунково–кишкового тракту (ШКТ). За деякими даними НПЗП зумовлюють 48,7% усіх побічних ефектів фармакотерапії, причому >90% їх становлять гастродуоденальні ускладнення. За іншими даними частка побічної дії “стандартних“ неселективних НПЗП складає 20-25% від усіх препаратів, серед них 52,5% є гастроінтестинальними [4, 5].

Вивченню патогенезу гастропатій, асоційованих з прийомом «нестероїдів», присвячена велика кількість досліджень. Безумовно, великий внесок для розуміння патогенезу НПЗП-індукованих гастропатій зробив Джон Вейн, який в 1971 році довів, що НПЗП знижують рівень тканинних простагландинів за рахунок пригнічення циклооксигенази (ЦОГ). Інгібування ЦОГ-1 призводить до низки патологічних реакцій, які викликають ураження слизової оболонки (СО) ШКТ у вигляді гіперемії, ерозії, виразок [1, 6, 7].

У літературі описано достатньо досліджень, присвячених вивченню ЦОГ у контексті патогенезу НПЗП-індукованих гастропатій, однак останнім часом науковців усього світу цікавить роль оксиду азоту (NO) у цьому патологічному процесі.

NO відіграє важливу роль у судинній мікроциркуляції, він є потужним вазодилататором. На даний час відомо, що синтази NO представлені не одним ферментом, а їх групою. Класифікуючи їх, виділили три типи ізоферменту, що кодуються різними генами: NOS1, NOS2, NOS3. Schmidt H. та співавтори (1995) запропонували гіпотетичну модель та функції NOS і визначили, що NOS1 (нейрональна), NOS3 (ендотеліальна) відносяться до конституціональних ізоформ синтаз та їх активність прямо пропорційно залежить від збільшення внутрішньоклітинного кальцію. NOS2 (макрофагальна) є індукційною формою синтаз, що практично не пов'язана з кальцієм та активується під впливом імуногенних та прозапальних стимулів, продукується в сотні тисяч разів в більш значній кількості в порівнянні з конститутивними формами [1, 8].

Участь NO в розвитку захворювань шлунка та дванадцятипалої кишки (ДПК) підтверджується низкою експериментальних і клінічних досліджень. Недостатність NO погіршує кровопостачання органу, що побічно позначається на секреторній функції шлунка і здатності його СО протистояти впливу чинників агресії [9, 10].

Незважаючи на низку досліджень, присвячених вивченню ролі NO в патогенезі захворювань шлунково-кишкового тракту, питання щодо впливу молекули NO на розвиток патологічного процесу у хворих на НПЗП– гастропатії, зокрема в залежності від селективності препарату, залишається невирішеним.

Мета дослідження: вивчити та оцінити вміст ферментів eNOS (ендотеліальної синтази оксиду азоту) та iNOS (індуцибельної синтази оксиду азоту) в слизовій оболонці гастродуоденальної зони при гастропатіях, індукованих НПЗП.

Матеріали та методи дослідження. Під спостереженням знаходились 140 осіб, з них 120 хворих із запальними та ерозивними ураженнями гастродуоденальної зони, виявлених ендоскопічно на тлі тривалого прийому з терапевтичною метою НПЗП (віком від 18 до 67 років), які склали основну групу, та 20 осіб без ендоскопічно верифікованої патології ШКТ, що не приймали НПЗП (7 жінок та 13 чоловіків, віком від 18 до 67 років) – контрольна група. Обидві групи були порівняні за віком і статтю.

В залежності від селективності НПЗП усіх пацієнтів основної групи було розділено на 2 підгрупи: хворі I підгрупи (67 пацієнтів) приймали неселективні НПЗП (аспірин, диклофенак), II підгрупи (53 пацієнти) – селективні інгібітори ЦОГ–2 (німесулід, моваліс).

Стан СО оцінювали після отримання біопсійного матеріалу. Ендоскопічне дослідження проводилось за допомогою фіброгастроскопа PENTAX – FG-29.

Оцінку вмісту eNOS та iNOS проводили імуногістохімічним методом, по шкалі від 0 до 3, відповідно до рекомендацій Lazaraki G. et al. (2008). Тонкошарові парафінові зрізи інкубували з первинними антитілами у вологих камерах при температурі 23-25 °C на протязі 30 хвилин. В якості первинних антитіл використовували спектр антитіл, який включав маркери eNOS (ендотеліальна синтаза оксиду азоту, LabVision, США), iNOS (індуцибельна синтаза оксиду азоту, LabVision, США).

Статистична обробка матеріалів досліджень проводилась з використанням пакету програм Statistica® v.6.1. Для оцінки достовірності відмінностей середніх величин застосовано критерій Стьюдента, Манна-Уїтні, Вілкоксона, відносних величин – критерій відповідності Хі-квадрат (χ^2), в тому числі з поправкою Йейтса; для оцінки взаємозв'язку між окремими ознаками – коефіцієнт рангової кореляції Спірмена (r). Середні рівні показників представлено у вигляді середньої арифметичної (M), стандартної похибки середньої (m), медіани (Me), на рисунках – у вигляді M і 95% довірчого інтервалу. Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. За результатами ФГДС виразкову хворобу шлунка виявлено у 24 (36,5%) хворих I підгрупи і 15 (28,1%) пацієнтів II підгрупи ($p > 0,40$); виразкову хворобу дванадцятипалої кишки – у 13 (19,1%) і 18 (33,3%) пацієнтів I і II підгруп відповідно ($p > 0,40$) (рис. 1).

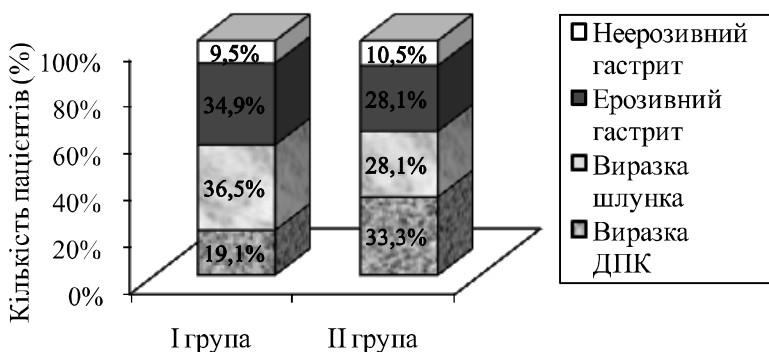


Рисунок 1 - Структура характеру уражень гастроудоденальної зони у хворих в залежності від селективності НПЗП.

Морфологічна картина в обох групах суттєво не відрізнялась. Щодо показників імунореактивності синтаз оксиду, зафіксовано наступні показники. В результаті проведення імуногістохімічних досліджень встановлено суттєве збільшення ($p < 0,001$) вмісту

iNOS та eNOS в слизовій оболонці гастродуоденальної ділянки у хворих на НПЗП, асоційовані гастропатії. Так, серед осіб I і II підгруп показник iNOS становив: $(2,30 \pm 0,09)$ та $(2,39 \pm 0,09)$ ум.од., в протизагу контрольній групі – $(0,20 \pm 0,09)$ ($p < 0,001$) (рис. 2.)

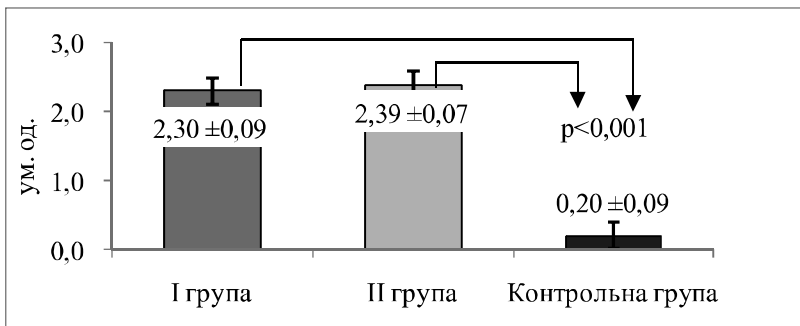


Рисунок 2 – Середні рівні інтенсивності iNOS у хворих із запальними та ерозивними ураженнями гастродуоденальної зони .

Щодо рівня eNOS, він також був значно вищим серед хворих I та II підгруп порівнянні з контрольною групою: $(2,10 \pm 0,09)$ ум.од. і $(2,02 \pm 0,09)$ ум.од. проти $(0,65 \pm 0,11)$ ум.од., відповідно, що може свідчити про безпосередню участь даного ферменту у патологічному процесі ($p < 0,001$) (рис. 3).

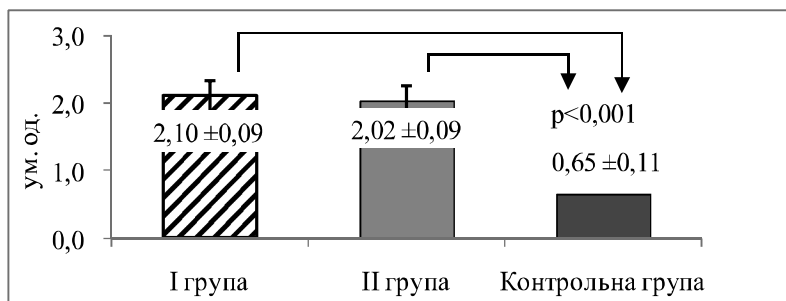


Рисунок 3 – Середні рівні інтенсивності eNOS у хворих із запальними та ерозивними ураженнями гастродуоденальної зони.

Таким чином, підвищений рівень вмісту синтаз оксиду азоту (eNOS, iNOS) у хворих на НПЗП-гастропатії у порівнянні з особами, що не мали ендоскопічно верифікованої патології ШКТ ($p < 0,001$) може свідчити про безпосередній вплив прийому «нестероїдів» на розвиток низки патологічних реакцій у слизовій оболонці гастродуоденальної ділянки.

1. *Степанов Ю.М.* Вміст синтаз оксиду азоту в слизовій оболонці шлунка та дванадцятипалої кишки у хворих на НПЗП-гастропатії / *Ю.М. Степанов, Ю.С. Бреславець* // Сучасна гастроентерологія. – 2010. – № 6 (56). – С. 11 – 15.
2. *Maiden. L.* A quantitative analysis of NSAID-induced small bowel pathology by capsule enteroscopy / *L. Maiden, B. Thjodleifsson, A. Theodors* // *Gastroenterology* – 2005 – № 128. – P. 1172 – 1178.
3. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), reduction in ulcer complications: randomised controlled trial / *T.J. Schnitzer, G.R. Burmester, E. Mysler [et al.]* // *Lancet*. – 2004 – № 364 – P. 665–674.
4. *Шварц Г.Я.* Анализ основных факторов риска гастротоксичности современных противовоспалительных препаратов / *Г.Я. Шварц* // *Укр. ревматол. журн.* – 2007. – №3. – С. 52–57.
5. *Sayaka N.* Usefulness of anti-ulcer drugs for the prevention and treatment of peptic ulcers induced by low doses of aspirin / *N. Sayaka* / *World J. of Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 14 – P. 727–731.
6. *Васильев Ю.В.* Нестероидная гастропатия / *Ю.В. Васильев* // *Международный медицинский журнал.* – 2006. – №3. – С. 58 – 62.
7. Efficacy of esomeprazole (20 mg once daily) for reducing the risk of gastroduodenal ulcers associated with continuous use of low-dose aspirin / *N. Yeomans., A. Lanas., J. Labenz [et al.]* // *Am. J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 103, N 10. – P. 2465–2473.

8. *Dyknuazen R.S.* Antimicrobial effect of nitric oxide on gut pathogens / *R.S. Dyknuazen* // *Antimicrob. Agents. Chemother.* – 2007. – Vol. 40. – P. 1522–1527.
9. Роль монооксиду нітрогену в розвитку гастродуоденальної патології (огляд літератури) / Т. М. Сорокман, Д. Р. Андрійчук, С. В. Сокольник, О. В. Макарова // *Буковинський медичний вісник.* – 2009. – Том 13. – №1 – С. 137–138.
10. *Lazaraki G.* Helicobacter pylori infection upregulates endothelial nitric oxide synthase expression and induces angiogenesis in gastric mucosa of dyspeptic patients / *G. Lazaraki* // *European journal of gastroenterology & hepatology* – 2008 – №5. – P. 441–449.

COMPARATIVE ASSESSMENT OF OXIDE SYNTHASES
CONTENT IN THE MUCOSA OF THE GASTRODUODENAL
ZONE IN PATIENTS WITH NSAID-GASTROPATHIES

Yu.M. Stepanov, Yu.S. Breslavets

SI “Institute of Gastroenterology of NAMS of Ukraine”
(Dnipropetrovsk)

The results of immunohistochemical studies on levels of inducible and endothelial nitric oxide synthase (iNOS and eNOS) in 120 patients with inflammatory and erosive lesions of the ventricularacres and duodenum against the long-term use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, as well as to the reliability of the results - 20 people without endoscopically verified pathology of gastroduodenal zone, the control group. The average level of iNOS and eNOS in patients with NSAIDs - gastropathy was (2,3±0,09) mustache, units and (2,1±0,09) conventional units respectively, in the control group - (0,4±0,10) conventional units. A direct correlation between the levels of iNOS, eNOS and defeats gastroduodenal mucosa in NSAID - gastropathy (p<0,001). These figures indicate neposredstennoy role of nitric oxide synthase in the chain of pathological reactions that occur in the stomach and duodenum in patients with NSAIDs – gastropathy.

Рівень активності індукцибельної NO-синтази слизової оболонки періульцерозної зони при експериментальному моделюванні хронічної кровоточивої виразки

М.В. Трофімов

ДЗ “Дніпропетровська медична академія МОЗ України”

Лікування кровоточивих виразок гастродуоденальної зони залишається актуальною проблемою в хірургії та ендоскопії. За даними різних авторів спостерігається постійне зростання числа випадків кровоточивої виразки від 7 до 12% [1-2]. В сучасній літературі відсутня інформація про характер патоморфологічних та патофізіологічних змін в зоні кровоточивого дефекту при активній кровотечі. Провести подібне дослідження можливо тільки в експерименті, так як у клініці виконання його небезпечно для хворого. Відомо, що адекватною моделлю кровоточивої гастродуоденальної виразки у людини можна вважати формування кровоточивої виразки у лабораторних тварин. Кровоточиву виразку моделюють в експерименті в шлунку щурів. Враховуючи високу стабільність відтворення і значний рівень однорідності морфогенезу виразок цього типу, багато дослідників використовують різні експериментальні моделі для дослідження патофізіологічних та патоморфологічних змін в організмі дослідної тварини. Характер змін слизової оболонки свідчить про перебіг патогенетичних механізмів утворення кровоточивої виразки та сприяють пошуку найбільш ефективних методів лікування цього грізного ускладнення.

Метою роботи є визначення біохімічних особливостей обміну оксиду азоту (NO) у щурів з кровоточивою виразкою в тісному зв'язку з морфологічним станом кровоточивого дефекту слизової оболонки верхніх відділів травного тракту.

Матеріали та методи досліджень. Експеримент був проведений на 80 білих щурах-самцях популяції Вістар, масою 180–220 г. При проведенні експерименту дотримувались міжнародних рекомендацій про проведення медико-біологічних досліджень з використанням тварин згідно Європейської конвенції [3]. У дослідях на тваринах використовується багато моделей, проте одні з них надто травматичні, супроводжуються суттєвим ураженням печінки, що ускладнює інтерпретацію біохімічних показників. Використовували модель кровоточивої виразки за Такаюшу та в модифікації дослідників Національного інституту фармакології України [4]. Запропонована модель утворення кровоточивої виразки не викликає труднощів при відтворенні, тривалість загоювання виразок не менше ніж 14 днів. Тварини були розподілені на дві групи. Щурам першої групи модулювали хронічну стресову виразку шляхом хронічного іммобілізаційного стресу за методом Сел'є [5, 6, 7]. Після доби голодування експериментальних тварин іммобілізували у положенні на спині протягом 6 годин. Іммобілізацію повторювали протягом 4 діб в різні проміжки часу. При цьому відбувалось формування хронічної стресової виразки. Весь час проведення експерименту тварини перебували у голодуванні. Після означеного проміжку часу щурам вводили внутрішньочеревинно серотонін у дозі 40 мг/кг маси для формування виразкової кровотечі.

Другій групі експериментальних тварин модулювали нестероїдну виразку. Після доби голодування щурам протягом чотирьох діб проводили внутрішньошлункове введення через зонд розчин ацетилсаліцилової кислоти в дозі 20 мг/кг маси. При цьому відбувалось формування медикаментозної виразки. Весь час проведення експерименту тварини перебували у голодуванні. Після вказаного проміжку часу щурам вводили внутрішньобрюшинно серотонін у дозі 40 мг/кг маси для формування виразкової кровотечі. Групою контролю були 10 інтактних щурів. Через годину після ін'єкції проводили евтаназію тварин шляхом декапітації під ефірним наркозом.

Шлунок тварин розтинали за великою кривизною та промивали ізотонічним розчином натрію хлориду при температурі 37 °С, проводили макроскопічну оцінку отриманого препарату

з визначенням глибини та площі дефекту слизової оболонки (виразковий індекс та виразковий ступінь). Для гістологічного дослідження матеріал брали з краю виразки або біля краю некрозу. Використовували фарбування зрізів гемотоксілін-еозіном за загальноприйнятими методиками, які дозволяють виявити м'язовий, сполучнотканинний та судинний компоненти стінки шлунка [8].

Нами проведено дослідження активності індукцйбельної NO-синтази (i-NOS) слизової оболонки періульцерозної зони при активній кровотечі, яке неможливо виконати в клінічних умовах. Для цього відібрана аутопсія інкубувалась при кімнатній температурі в рідині Бауена протягом 12 годин. Надалі проводили зневоднення морфологічного матеріалу, для чого відібрану слизову оболонку проводили через батарею спиртів висхідної концентрації, суміш спирту та хлороформу, хлороформ, парафінову кашу і заливали в парафін. Імунологічне забарвлення виконувалося на парафінових зрізах товщиною 3-4 мкм. Після депарафінізації та інактивації ендогенної пероксидази перекисом водню (3% р-р 30 хв) зрізи поміщали в гарячий (70-80 °С) водний розчин, що містить сліди неіоногенних детергентів «Твин-80» і «Тритон X-100» на 5-7 хвилин. Після промивки наносили первинні антитіла кролика проти індукцйбельної NO-синтази «Santa Cruz USA» в розведенні 1:100 на 12 годин при температурі 12 °С. Вторинні, мічені біотином, антикролячі антитіла вівці в розведенні 1:400 наносили на 15 хв. Після відмивки забуференим фізрозчином (рН 7.4) на зрізи наносили макромолекулярний комплекс стрептовідін-пероксидаза хрину (ABC Kit Elite Vectastaine, Vector Lab. Burlingame USA) в розведенні 1:400. Проявлення пероксидази хрину проводили за допомогою 3,3 діамінобензидіну тетрагідрохлориду та перекису водню. Ступінь імунопозитивності NO-синтази слизової оболонки розраховували відповідно підрахункам відсотка позитивно-забарвлених клітин в стромі слизової оболонки. Менше 2% – негативний результат (бал-0), 2-10% – незначна кількість (бал-1), 10-50% - помірна кількість позитивних клітин (бал-2), більше 50% – значна кількість імунопозитивних клітин (бал-3) [8]. Результати морфологічних досліджень консультовані завідувачем відділу патоморфології ДУ “Інститут гастроентерології НАМН України” д-р мед. наук Гайдаром Ю.А.

Статистичну обробку матеріалу проводили за допомогою стандартних комп'ютерних програм (Statistica 6.0. for Windows) [9].

Результати та їх обговорення. При дослідженні інтактних тварин товщина слизової оболонки шлунка поза складок була рівномірною. У залозах слизової оболонки добре визначались головні, парієнтальні та додаткові клітини, а також більш темні клітини фізіологічної регенерації. У тварин дослідних серій слизова оболонка шлунка була нерівномірно потовщена за рахунок набряку строми. У зоні ушкодження спостерігались некротичні зміни тканини та формування кров'яного згустку. Характерними ознаками оточуючих ділянок були набряк, гіперемія, чисельні геморагії. Величина виразкового ступеню складала у першій групі (іммобілізаційна виразка) 2,2 бали, у другій (індометацинова виразка) - 3,2 бали. У першій групі виразковий індекс складав 0,978 балів, а в другій - 0,968 балів.

При мікроскопічному дослідженні встановлений набряк клітин покривного епітелію у перифокальній зоні формування виразки. Епітеліоцити мали великі розміри, що може бути пов'язане з набряком самих клітин. Спостерігаються явища апоптозу клітин – відзначаються гіперхромні ядра та цитоплазма з гідропічною слизовою дистрофією. На рівні між'ямкових валиків спостерігається виражена поліморфно-клітинна інфільтрація з перевагою лімфоїдних елементів. У залозистому епітелії спостерігається значна кількість міжепітеліальних лімфоцитів, що розміщені на базальній мембрані епітелію. Під поверхневим епітелієм по всій товщі слизової оболонки спостерігається помірний набряк та виражена інфільтрація лейкоцитами, що свідчить про різке підвищення проникненості судин за рахунок пошкодження їх базальної мембрани. У підслизовому шарі спостерігається масивна лейкоцитарна інфільтрація, дилатація артеріол, розширення просвіту гемокапілярів, венул, а також локальне повнокров'я, множинні діапедезні крововиливи. Поряд з цим спостерігається переважання кількості міжепітеліальних лімфоцитів, розміщених в базальній частині плазматичних клітин, наявність множинних лімфатичних фолікулів (рис.1, рис. 2).

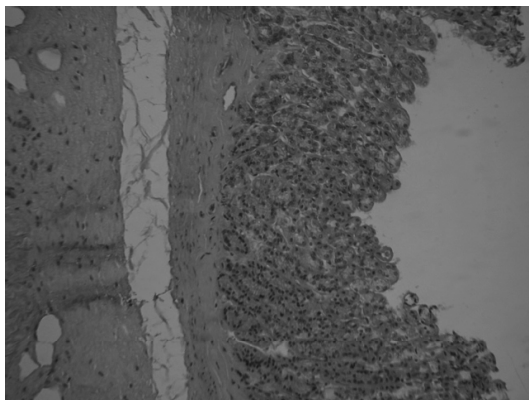


Рисунок 1 – Забарвлення гематоксилин-еозином. Зона виразкового дефекту. Дистрофічні зміни, апоптоз клітин. Дифузний еритродіapedез. Поліморфно-клітинна інфільтрація на рівні ямок та шийок залоз. 1x250.



Рисунок 2 – Специфічне імуногістохімічне забарвлення. Виражена дилатація судин періульцерозної зони. Виражена активність i-NOS гладенької мускулатури судин стінки шлунка. 2x250.

Виявлені зміни свідчать про асептичне запалення за імунним типом з дистрофічно-некротичними процесами в слизовій оболонці.

Аналізуючи дані імуногістохімічного дослідження активності i-NOS слизової оболонки періульцерозної зони в групі тварин як

з стресовим впливом так і з медикаментозним моделюванням виразкової кровотечі спостерігається виражена її активність у пограничній з виразкою ділянці (рис. 3, 4).

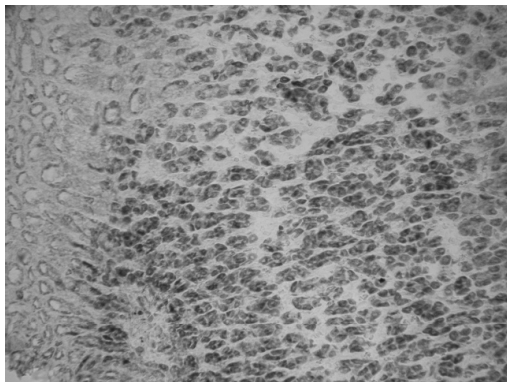


Рисунок 3 - Специфічне імуногістохімічне забарвлення. Погранична ділянка слизової оболонки до виразкового дефекту при стресовому моделюванні кровоточивої виразки. Виражена активність i-NOS. Більше 50% імунопозитивних клітин в полі зору. 2x250.

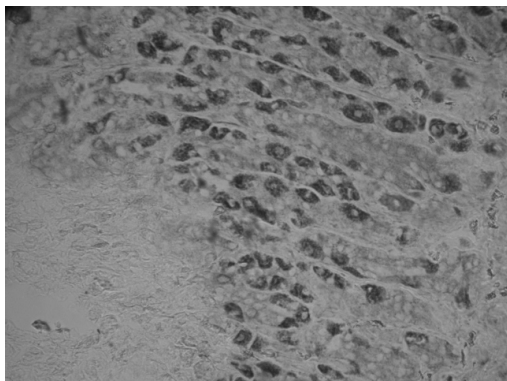


Рисунок 4 - Специфічне імуногістохімічне забарвлення. Зона виразкового ураження. Вплив ацетилсаліцилової кислоти. Відсутність активності i-NOS в зоні виразкового ураження при збереженні вираженої активності в пограничній до виразкового дефекту зоні. 2x200.

Виявлена виражена активність і-NOS в міозитах м'язової пластини слизової оболонки шлунка та гладенької мускулатури судин стінки шлунка, що призводить до їх вираженої дилатації. Цей факт можна пояснити вираженою лейкоцитарною інфільтрацією періульцерозної зони з переважанням лімфоцитарної ланки - і-NOS входить до циклооксигеназного механізму та активується цитокінами лімфоцитів. Підвищення активності і-NOS призводить до збільшення продукції оксиду азоту з амінокислоти L-аргініну.

При збільшенні продукції NO спостерігається виражена вазодилатація, блокування вазоконстрикції, пригнічення тромбоутворення. Ці зміни можуть сприяти розвитку кровотечі.

При моделюванні хронічної кровоточивої виразки виявлені патоморфологічні та патофізіологічні зміни слизової оболонки періульцерозної зони. Отримані дані можуть бути використані в подальшому дослідженні та оцінці ефективності різних методів лікування гастродуоденальної кровотечі.

Висновки.

Запропонована модель відтворення хронічної кровоточивої виразки є адекватною моделлю виникнення кровоточивої виразки у людини, не викликає труднощів в постановці експерименту та надає можливість дослідити зміни, які неможливо дослідити в клінічних умовах.

Зростання кількості міжепітеліальних лімфоцитів на тлі лейкоцитарної інфільтрації з формуванням множинних вогнищ лімфатичних фолікулів підтверджує наявність асептичного запалення в періульцерозній ділянці слизової оболонки шлунку при хронічній кровоточивій виразці.

При хронічній кровоточивій виразці в слизовій оболонці періульцерозної зони спостерігається виражена активність індукцйбельної NO-синтази наслідком чого є дилатація артеріол, розширення просвіту гемакапілярів, венул, локальне повнокров'я, множинні діapedезні крововиливи, що може сприяти подальшому розвитку кровотечі.

1. Тактика и результаты хирургического лечения гастродуоденальных язв, осложнённых острым кровотечением, в специализированном центре желудочно-кишечных кровотечений / *Е.Н. Шепетько, П.Д. Фомин, А.В. Заплавский [и др.]* // *Клінічна хірургія*. – 2007. – №5-6. – С. 88.
2. *Никишаев В.И.* Экспериментальное исследование эффективности различных методов эндоскопического гемостаза. / *В.И. Никишаев, С.Г. Гичка, В.В. Бойко* // *Український журнал малоінвазивної та ендоскопічної хірургії*. – 2005. – №1-2. – С. 6–11.
3. Рекомендації II національного конгресу України з біоетики (Київ, 29 вересня – 2 жовтня 2004 р.) // *Журнал АМН України*. – 2004. – Т.10, № 4. – С. 827–829.
4. *Стефанов А.В.* Оценка специфической фармакологической активности лекарственных средств / *А.В. Стефанов*. – Киев: Авиценна, 2002. – 567 с.
5. *Василишин Р.Й.* Морфологічні показники регенеративних процесів виразкового дефекту у слизовій оболонці шлунка шурів / *Р.Й. Василишин, М.Б. Щербинина, В.Д. Мішалов* // *Вісник проблем біології та медицини*. – 2002. – №2. – С. 50–54.
6. Модель ерозивно-виразкового ураження гастродуоденальної зони / *І.Ф. Мецинен, І.М. Яремій, О.І. Волошин, Н.П. Григор'єва* / *Експериментальна фізіологія та біологія*. – 2004. – №2. – С. 27–29.
7. *Подзорова А.В.* Методы экспериментального моделирования язв в разных отделах желудочно-кишечного тракта / *А.В. Подзорова* // *Вісник проблем біології та медицини*. – 1999. – №2. – С. 48–52.
8. *Аруин Л.И.* Морфологическая диагностика заболеваний желудка и кишечника / *Л.И. Аруин, Л.Л. Капуллер, В.А. Исаков*. – М.: Триада, 1998. – 483 с.
9. *Иванов Ю.И.* Статистическая обработка результатов медико-биологических исследований на микрокалькуляторах и по программам / *Ю.И. Иванов, О.Н. Погорелюк*. – М.: Медицина, 1996. – 221 с.

LEVEL I-NOS ACTIVITY'S OF PERIULCEROSIS AREA AT
THE EXPERIMENTAL MODEL OF CHRONICLE BLEEDING
ULCER

N.V. Trofimov

GU "Dnepropetrovsk medical academy of MZ of Ukraine"

The morphological analysis of pathomorphological processes in the mucous membrane of stomach in rats with an experimental ulcer for Takayashu is conducted. Histochemical research of the i-NOS activity is produced in a periulcerosis area mucous. In the mucous membrane of periulcerosis area is observed the phenomena of apoptosis cells, severe leucocitaris infiltration, dilatation of arterioles, capillaries and venules, diapedesis bleedings. Set the sharp increase of the i-NOS activity in the periulcerosis area of mucous and phenomena of increase of permeability of vessels. The reveled signs can be used in the further research of effective methods of treatment and prognosis of the gastroduodenal bleeding.

УДК 616.37-002.2:616.12-005.4]-085:577.115

Пероксидація ліпідів при хронічному панкреатиті
за супутньої ішемічної хвороби серця у динаміці
лікування

О.І. Федів, Д.О. Гонцарюк, Т.М. Христич, Я.М. Телекі, О.Ю. Оліник
Буковинський державний медичний університет (Чернівці)

Відомо, що патогенез як хронічного панкреатиту, так і атеросклерозу, ішемічної хвороби серця (ІХС) і, навіть серцевої недостатності, її стадія і функціональний клас залежать від генотипу конкретної особистості та впливу на неї факторів зовнішнього середовища. Доведено, що одним з перших бар'єрів на шляху реалізації впливу несприятливих факторів зовнішнього середовища є ендотелій [1, 2]. Впливаючі фактори ризику

зумовлюють виникнення його дисфункції, потовщення інтими, розвиток артеріальних стенозів, розрив бляшок і атеротромбоз, які формуються внаслідок порушень вивільнення ендотеліального фактору релаксації (за хімічною структурою – монооксиду азоту (NO)) й участі С-реактивного протеїну в процесах розвитку хронічної запальної відповіді як на місцевому рівні (судини, пухка сполучна тканина печінки, підшлункової залози), так і на системному [3, 4]. При тривалому перебігу хронічного запального процесу і постійній стимуляції синтезу NO індукційною NO-синтазою відбувається поступове виснаження субстрату для утворення необхідних рівнів монооксиду азоту (L-аргініну). Внаслідок цього знижується інтенсивність утворення NO і, відповідно, знижується потенціал фагоцитуючих клітин, що важливо для формування хронічного оксидативного стресу та фіброгенезу у хворих на хронічний панкреатит (ХП), тим більше з супутньою хронічною серцевою недостатністю (ХСН).

Встановлено, що роль NO в підтримці судинного гомеостазу зводиться до регуляції судинного тонуусу, проліферації та апоптозу, а також регуляції оксидативних процесів. Крім того, NO володіє ангіопротекторними властивостями та протизапальними ефектами, тобто впливає на спільні патогенетичні ланки прогресування як ХП, так і ХСН.

Тому використання L-аргініну, який є попередником оксиду азоту, теоретично і практично обґрунтовано в лікуванні не тільки серцево-судинних захворювань і їх ускладнень, але й при ХП.

Мета дослідження: вивчити особливості пероксидації ліпідів у хворих на хронічний панкреатит з хронічною серцевою недостатністю у динаміці лікування препаратом Тівортін – (L-аргініну гідрохлорид). Препарат застосовували у вигляді 4,2% розчину внутрішньовенно по 100 мл 1 раз на добу (6 днів) у подальшому з переходом на питну форму препарату (L-аргініну аспартат) по 7,5 мл 2-3 рази на добу впродовж 2-4 тижнів.

Матеріал і методи дослідження: клінічні (збір скарг, даних анамнезу, об'єктивні дані), біохімічні (показники продуктів пероксидного окиснення ліпідів) – малонового діальдегіду (МА) у плазмі крові та в еритроцитах за Ю.А. Владимировим, А.І. Арчаковим (1972) без ініціації і з ініціацією НАДФН₂ та аскорбатом [5].

Дослідження проведено у 21 пацієнта, які були розподілені на дві групи. Першу групу склали 10 хворих на ХП (чоловіків – 6 (60,0%), жінок – 4 (40,0%)). Другу групу – 11 хворих на хронічний панкреатит з супутньою серцевою недостатністю I, ПА-Б стадії II-III функціонального класу (чоловіків – 6 (54,5%), жінок – 5 (45,5%)). Вік пацієнтів коливався в межах від 31 до 69 років, середній вік хворих складав 50 років, тобто переважали особи середнього віку. Контрольну групу склали 10 практично здорових осіб (чоловіків – 5 (50,0%), жінок – 5 (50,0%), віком від 25 до 60 років. Отже, стать і вік здорових були порівняні зі статтю та віком хворих.

Результати досліджень та їх обговорення. Аналіз отриманих результатів показав, що у хворих при загостренні хронічного панкреатиту інтенсифікація пероксидного окиснення ліпідів (за даними МА без ініціалізації та МА з ініціацією НАДФН₂ та аскорбатом) значніша при коморбідному перебігу з ХСН ПА-Б стадії, II-III функціонального класу порівняно з хворими на ХП без такої супутньої патології (табл. 1). При цьому показники МА з ініціацією значно вищі за такі без ініціалізації, про що свідчить дефіцит НАДФН₂ та аскорбінової кислоти, які виснажуються, мабуть, у процесі компенсаторної реакції системи протиоксидантного захисту.

Таблиця 1 – Вміст МА діальдегіду в крові хворих різних груп в динаміці лікування (M±m).

Вміст МА	Контроль-на група, n=10	I група, n=10		II група, n=11	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
МА без ініціалізації, мкмоль/л	6,56±0,14	8,85±0,08	7,78±0,15*	9,03±0,09	7,29±0,18*
МА з ініціацією НАДФН ₂ , мкмоль/л	10,52±0,24	12,02±0,26	10,06±0,15*	13,24±0,25	12,06±0,14*
МА з ініціацією аскорбатом, мкмоль/л	8,46±0,14	10,65±0,08	9,47±0,14*	12,46±0,06	10,72±0,15*

Примітка. * - вірогідність відмінності (p<0,05) до та після лікування.

Аналізуючи результати курсового використання L-аргініну (Тівортину) у послідовній комбінації ін'єкційної та питної форми можна стверджувати, що в динаміці лікування пероксидація ліпідів достовірно знижується в групі хворих із коморбідною патологією: МА без ініціації на 23,9% ($p < 0,001$), з ініціацією НАДФН₂ на 9,8% ($p < 0,001$), а з ініціацією аскорбатом відповідно на 16,2% ($p < 0,001$). Тобто, зменшення проявів оксидативного стресу у цій групі суттєве і свідчить скоріш за все про вплив препарату на стан активності ендотеліальної NO-синтази, можливо, зменшення утворення пероксинітриду, що покращує клінічний перебіг, у той же час гальмуючи активність хронічної запальної реакції, від якої залежать процеси ангіогенезу і фіброзування підшлункової залози, серця, печінки, особливо при гіпоксичному стані при приєднанні синдрому хронічної серцевої недостатності.

Отже, у хворих із коморбідним перебігом (ХП з ХСН), процеси пероксидації ліпідів більш виражені ніж при ізольованому ХП, що необхідно враховувати в аналізі клінічного перебігу, його прогнозуванні та призначенні лікувальних, реабілітаційних і профілактичних заходів. Комбінована терапія L-аргініном у хворих на ХП сприяє вірогідному зниженню процесів неконтрольовань пероксидації ліпідів.

1. *George J.* L-arginine attenuates lymphocyte activation and anti-oxidized LDL antibody levels in patients undergoing angioplasty / *J. George, S.B. Shmuel, A. Roth [et al.]* // *Atherosclerosis*. – 2004. – Vol. 174(2). – P. 323–327.
2. *Целуйко В.Й.* Атеросклероз. Ч1 / *В.Й. Целуйко, Л.М. Яковлева* // *Ліки України*. – 2008. – №2 (118). – С. 13–20
3. *Головченко Ю.И.* Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции / *Ю.И. Головченко, М.А. Трещинская* // *Consilium medicum Ukraina*. – 2008. – №1. – С. 38–405.
4. *Alan T.* The Continuum of Risk Vascular Pathophysiology, Function, and Structure / *T. Alan, M.D Hirsch, R. Aaron, M.D. Folsom* // *Circulation*. – 2004. – Vol. 10. – P. 2774–2777.
5. *Владимиров Ю.А.* Перекисное окисление липидов в биологической мембране / *Ю.А. Владимиров, А.И. Арчаков* // *Тер. арх.* – 1999. – №6. – С. 62–65.

LIPIDS PEROXIDATION IN CHRONIC PANCREATITIS
COMBINED WITH ISCHEMIC HEART DISEASE IN THE
DYNAMICS OF TREATMENT

A.I. Fediv, D.A. Gontsaryuk, T.N. Khristich, J.M. Teleki,
O.J. Olinyk

Medical State University of Bukovina

In this research it would be told about the clinical signs of chronic pancreatitis while cardiac insufficiency, about the process of peroxidation of lipids in 21 patients, including the undergo a course of treatment with L-arginin (Tivortin “Uria Farm”). The authors have made a conclusion that the process of peroxidation is most viewed and expressed in the patients with cardiac insufficiency. In using the combine therapeutics with Tivortin – it promotes to take a controll of the process of lipids peroxidation and the most effective this process is going in the patients with disease pattern of pathologies.

УДК 616.37 – 002.2 – 053: 577.1

Показники оксидативного, карбонільного стресу,
антиоксидантного захисту і дисліпідемії в хворих
на хронічний панкреатит залежно від віку

Т.М. Христич

Буковинський державний медичний університет (Чернівці)

У патогенезі хронічного панкреатиту (ХП) в похилому віці значне місце відводиться активності оксидативного і карбонільного стресів [1], про що вказують і отримані деякими авторами дані [2]. Однак останнім часом значення надається гіпертригліцеридемії, особливо післяпрандіальній у хворих на ХП. Важливим для розуміння патогенезу ХП у таких хворих є механізм дисліпідемії, яка може бути викликана процесами формування атеросклерозу, або

виступати в якості самостійної ланки патогенезу. Високий рівень тригліцеридів (ТГ) сприяє утворенню модифікованих багатих на тригліцериди ЛПНГ (ліпопротеїдів низької густини) та ЛПВГ (ліпопротеїдів високої густини), порушенню вуглеводного обміну та активації тромбоутворення [3]. Поєднання гіпертригліцеридемії зі зниженням рівня ЛПВГ розглядається як предиктор цукрового діабету (особливо на тлі хронічного панкреатиту).

Мета дослідження: вивчити зміни показників малонового діальдегіду, відновленого глутатіону, інтенсивність ОМБ (за вмістом у сироватці крові альдегід- та кетоніоходних нейтрального характеру) та ліпідограми у хворих на ХП залежно від віку.

Матеріали і методи. Інтенсивність ОМБ вивчали за вмістом у сироватці крові альдегід- та кетоніоходних нейтрального характеру за методом О.Є. Дубініної, І.Ф. Мещишена (1998). Вмісту крові продуктів ПОЛ – малонового альдегіду плазми та еритроцитів – за Ю.А. Владимировим, А.І. Арчаковим (1972) [4]. Вміст у крові ГВ визначали за І.Ф. Мещишеним, І.В. Петровою (1983) [5].

Ліпідний спектр крові (рівні загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїдів високої густини (ХС ЛПВГ), тригліцериди (ТГ)) визначали фотоколориметричним способом за допомогою реактивів фірми «Lachema» (Чехія) методом Златікс-Зака. Рівень холестерину ліпопротеїдів дуже низької густини (ХС ЛПДНГ) розраховували за формулою $TG \times 2,29 / 5$ за умови, що концентрація ТГ не перевищувала 4,5 ммоль/л; визначення холестерину ліпопротеїдів низької густини (ХС ЛПНГ) проводили розрахунковим способом, використовуючи формулу: $ХС\ ЛПНГ = ЗХС - (ХС\ ЛПДНГ + ХС\ ЛПДВГ)$. Дослідження проведені у 61 пацієнта, серед них 30 – похилого віку і 31 – зрілого, чоловіків було 38, жінок – 23; групу практично здорових склали 10 осіб (чоловіків – 5 (50,0%), жінок – 5 (50,0%).

Результати досліджень та їх обговорення. У хворих похилого віку при загостренні хронічного панкреатиту інтенсифікація пероксидного окислення ліпідів більш виражена, ніж у хворих зрілого віку (за даними малонового альдегіду, МА з ініціацією НАДФН₂ та аскорбатом ((10,65±0,08) проти (8,46±0,14))). Встановлено, що показники МА з ініціацією значно вищі за

такі без ініціації, що засвідчує значніший дефіцит НАДФН₂ та аскорбінової кислоти, які виснажуються в процесі компенсаторної реакції системи антиоксидантного захисту, про що засвідчують показники відновленого глутатіону ((0,81±0,02) проти (1,10±0,04) ммоль/л у групі хворих зрілого віку).

При вивченні рівня ОМБ, спостерігалось вірогідне зростання альдегідо- та кетоніоїдних нейтрального характеру у хворих на хронічний панкреатит (ХП) у будь-якому віці порівняно із практично здоровими (p<0,001). Зростання продуктів ОМБ може бути зумовлене дезорганізацією структурних та транспортних білків, інактивацією ферментів та порушенням функціонування рецепторного апарату, що в подальшому підвищує проникність мембран та порушує гомеостаз в цілому, у тому числі і в групі хворих на ХП похилого віку.

Загальноприйнятим вважається, що оксидативний та карбонільний стреси, які в похилому віці мають хронічний перебіг впливають на стан ліпідного й вуглеводного обмінів.

Отримані результати надають можливість стверджувати, що в хворих похилого віку на ХП відбуваються зміни ліпідного спектру більш суттєві, ніж у хворих зрілого (можливо, за рахунок розвитку дисліпідемії). Встановлено достовірне (p>0,005) збільшення тригліцеридів ((2,62±0,33) проти (1,26±0,21) ммоль/л у групі зрілого віку), підвищення показників ЛПНГ, ЛПДНГ і значне зниження ЛПВГ (p>0,005), що засвідчує можливість вважати атеросклеротичний і атеротромботичний процеси важливою ланкою прогресування тяжкості ХП у хворих похилого і старшого віку, не зважаючи на помірний абдомінальний больовий синдром. Крім того, відомим фактом є властивість ліпопротеїдів низької густини знижувати продукцію інсуліну β-клітинами підшлункової залози (ПЗ) (як прояв ліпотоксичності), а властивість аполіпопротеїду В діяти контрінсулярно, конкуруючи з інсуліном за специфічні рецептори, що створює умови для розвитку в даній категорії хворих латентної інсулінорезистентності.

Висновок. Отже, у хворих на ХП похилого віку оксидативний та карбонільний стрес перебігає хронічно, що впливає на ліпідний обмін, створюючи умови для розвитку дисліпідемії, в

тому числі тригліцеридемії, яка має значення в прогресуванні ХП, фіброзуванні тканини підшлункової залози та формуванні латентної інсулінорезистентності.

1. *Кендзерська Т. Б.* Взаємозв'язок функціонального стану ПЗ з розвитком метаболічного синдрому у хворих похилого віку / *Т.Б. Кендзерська, Т.М. Христич, О.В. Каушанська* / XI конгрес СФУЛТ, 28-30 серпня, 2006 р. : тези доповідей. – Полтава ; Київ ; Чикаго, 2006. – С. 321.
2. *Христич Т. Н.* Хронический панкреатит: нерешенные проблемы / *Т. Н. Христич, В. П. Пишак, Т. Б. Кендзерская.* – Черновцы, 2006. – 280 с.
3. *Бондарчук О. Н.* Течение и лечение ишемической болезни сердца при сопутствующем хроническом панкреатите: автореф. дис. на соиск. науч. степени канд. мед наук / *О. Н. Бондарчук.* – К., 2005. – 20 с.
4. *Владимиров Ю.А.* Перекисное окисление липидов в биологической мембране / *Ю.А. Владимиров, А.И. Арчаков* // Тер. арх. – 1999. – Т.6. – С. 62-65.
5. *Мецишен И. Ф.* Окисление и восстановление глутатиона в органах крыс при введении этония / *И.Ф. Мецишен, И.В. Петрова* // Укр. бихом. журн. – 1983. – № 5, т. 55. – С. 571–573.

INDICATORS OF OXIDATIVE, CARBONYL STRESS,
ANTIOXIDANT DEFENSE AND DYSLIPIDEMIA IN PATIENTS
WITH CHRONIC PANCREATITIS ACCORDING TO AGE

T.M. Khristich

Bukovynian State Medical University

The article presents data that confirm the presence of chronic oxidative and carbonyl stress, which affect the development of dyslipidemia, particularly tryhlitseridemiyi.

Зміни біохімічних маркерів метаболізму кісткової тканини у хворих на поєднану патологію органів травлення

М.І. Швед, Т. В. Бойко, Г. В. Лихацька, В.О. Лихацька
Тернопільський державний медичний університет
ім. І.Я. Горбачевського

Однією з актуальних проблем охорони здоров'я України є зростання хвороб органів травлення, показник поширеності яких зріс за останні 10 років на 42,2%, зокрема, захворюваність на гастрити, дуоденіти зросла на 82,2%. Хворі на ХП в Україні складають 25,0% від числа всіх пацієнтів, що звертаються за допомогою до гастроентеролога. Статистика новітніх досліджень свідчить, що кожний четвертий мешкаець нашої планети має захворювання гепатобіліарної системи [1].

В останні десятиріччя все більше дослідників відмічають поєднану патологію органів травлення (ППОТ) [1]. ППОТ може бути причиною розвитку остеопенії, остеопорозу (ОП) [2].

На думку експертів ВООЗ, ОП займає третє місце після серцево-судинних захворювань і цукрового діабету в структурі основних медико-соціальних проблем сучасності [3-8].

Методи оцінки функціонального стану кісткової тканини, як відомо, ґрунтуються на характеристиці кальцій-фосфорного обміну, визначенні біохімічних маркерів кісткового метаболізму та деструкції сполучної тканини. Значення маркерів відображає швидкість кісткового метаболізму і визначає швидкість втрат кісткової маси [9].

Метою роботи було вивчити зміни біохімічних маркерів метаболізму кісткової тканини у хворих на ППОТ.

Для реалізації мети обстежено 136 хворих на ППОТ: 30 (22,1%) хворих на хронічний гастродуоденіт (ХГД); 44 (32,3%) - на ХГД у поєднанні з хронічним панкреатитом (ХП) і 62 (45,6%) – на ХГД у поєднанні з ХП на тлі хронічного гепатиту.

Серед хворих було 70 (51,5%) чоловіків і 66 (48,5%) жінок. Вік пацієнтів коливався від 20 до 73 років (середній вік - $(43,54 \pm 1,25)$ р.). Середній вік хворих на ХГД становив $(37,13 \pm 2,16)$ р.; на ХГД у поєднанні з ХП - $(47,43 \pm 2,28)$ р.; на ХГД у поєднанні з ХП і ХГ - $(43,81 \pm 1,81)$ р.

Серед хворих на ХГД переважали чоловіки - 17 (56,7%) пацієнтів, причому всі обстежені були у віці до 60 років; у групі хворих на ХГД і ХП також чоловіки - 24 (54,6%), в основному, зрілого віку; на ХГД і ХП на тлі ХГ – дещо більше було жінок - 33 (53,2%).

Крім загальноклінічних, у всіх хворих досліджували вміст кальцію, фосфору в крові, кістковий метаболізм (активність лужної фосфатази (ЛФ)), маркери деструкції сполучної тканини (оксипролін, румалонові антитіла (РМАт)). Активність процесів деструкції сполучної тканини оцінювали за визначенням вмісту оксипроліну в сироватці крові за В.В. Меншиковим (1987) та РМАт за Е.В. Бененсоном та співавт. (1992). Дослідження концентрації кальцію, фосфору і ЛФ в сироватці крові проводили за допомогою наборів фірми LACHEMA (Чехія). З метою кількісної оцінки МЦКТ застосовували двофотонний рентгенівський денситометр (DRXA) для осьового скелета фірми Lunar (США) [10].

Аналіз отриманих результатів показав, що у всіх обстежених відмічалася гіперпродукція оксипроліну та РМАт, порівняно зі здоровими особами. Рівень загального кальцію та фосфору сироватки крові змінювався незначно ($p > 0,05$). Показник кісткового метаболізму – активність лужної фосфатази – мала тенденцію до зростання у пацієнтів із ХГД і ХП на тлі ХГ (табл. 1).

Таблиця 1 – Маркери кісткового метаболізму, кальцій-фосфорного обміну та деструкції сполучної тканини у хворих на поєднану патологію органів травлення ($M \pm m$).

Нозологічна форма	Показник				
	оксипролін, мкмоль/л	РМАт, од.оптич. щільн.	кальцій, мкмоль/л	фосфор, мкмоль/л	активність лужної фосфатази, моль/(с·л)
Здорові, (n=20)	29,50± 1,50	16,53± 2,22	2,42± 0,03	1,09± 0,06	1,50± 0,06
ХГД, (n=30)	54,36± 1,39*	39,38± 1,16*	2,39± 0,02*	1,10± 0,03*	1,54± 0,05*
ХГД і ХП, (n=44)	60,14± 1,09***	45,60± 0,76***	2,34± 0,02*	1,14± 0,05*	1,52± 0,06*
ХГД і ХП на тлі ХГ, (n=62)	68,46± 0,87***	52,23± 0,76***	2,37± 0,02	1,12± 0,03	1,67± 0,06*

Примітки:

1. * – достовірність різниці між показниками хворих на поєднану патологію органів травлення і здоровими ($p < 0,05$);
2. ** – достовірність різниці між показниками хворих на ХГД та на ХГД у поєднанні з ХП ($p < 0,05$);
3. *** – достовірність різниці між показниками хворих на ХГД і ХП та на ХГД і ХП на тлі ХГ ($p < 0,05$).

Як видно з даних таблиці 1, у хворих при поєднанні захворювань органів травлення посилюється утворення оксипроліну та зростає антигеноспецифічна активація в присутності румалону. Так, у пацієнтів з поєднанням ХГД і ХП за умови наявності ХГ рівень оксипроліну був вищий на 25,9%, РМАт – на 32,6%, ніж у хворих на ХГД. Надмірне накопичення оксипроліну, вірогідно, вказує на активність запального процесу

в еластичному каркасі при вказаних захворюваннях і, зокрема, печінки.

Рівень загального кальцію та фосфору в сироватці крові суттєво не змінювався при ППОТ і, як правило, коливався в межах норми.

Аналіз активності ЛФ у хворих на ППОТ виявив незначну гіперактивність ферменту у хворих з ураженням печінки (група хворих на ХГД і ХП на тлі ХГ). Враховуючи підвищення активності маркера кісткового метаболізму - ЛФ сироватки крові у хворих на ППОТ за умови ураження печінки, ми провели аналіз цього маркера при різних ступенях остеопорозу (табл. 2).

Таблиця 2 - Активність лужної фосфатази у хворих на ХГД і ХП на тлі ХГ залежно від ступеня остеопорозу ($M \pm m$).

Група обстежених	Активність ЛФ, моль/(с·л)
контрольна група, (n=20)	1,50±0,06
хворі з нормальною МЩКТ, (n=7)	1,41±0,10
Хворі з остеопенією, (n=35)	1,59±0,07
Хворі з остеопорозом, (n=20)	1,89±0,09*

Примітка. * – достовірність різниці між показниками хворих з остеопорозом і хворих з нормальною МЩКТ, остеопенією та обстежених контрольної групи ($p < 0,05$).

Як видно з даних таблиці 2, у всіх хворих з ураженням печінки відмічено підвищення активності ЛФ, проте найвища активність ферменту була зафіксована у хворих з глибокими змінами КТ, що відповідають критеріям остеопорозу.

Враховуючи вагоме значення метаболізму сполучної тканини, кісткового метаболізму в ремодуляції КТ, ми провели порівняльний аналіз показників оксипроліну та РmАт у хворих на ППОТ залежно від ступеня остеопорозу за умов тієї чи іншої нозологічної форми (табл. 3).

Таблиця 3 - Маркери обміну сполучної тканини у хворих на поєднану патологію різного ступеня остеодифіциту ($M \pm m$).

Група обстежених		Оксипролін, мкмоль/л	РmАт, од. оптич. щільн.
Контрольна група, (n=20)		29,50±1,50	16,53±2,22
Хворі на ХГД	нормальна МЩКТ, (n=12)	48,73±1,41 *	35,28±1,10 *
	остеопенія, (n=18)	58,11±1,49	42,11±1,38
		p1<0,001	p1<0,001
	нормальна МЩКТ, (n=12)	53,09±1,13 *	41,40±0,93 *
Хворі на ХГД у поєднанні з ХП	остеопенія, (n=23)	61,63±1,20	45,45±0,73
		p1<0,001	p1<0,001
	остеопороз, (n=9)	65,74±1,20	51,47±0,75
		p2<0,05	p2<0,01
нормальна МЩКТ, (n=7)	58,67±1,54 *	46,32±1,19 *	
Хворі на ХГД і ХП на тлі ХГ	остеопенія, (n=35)	67,42±0,94	50,48±0,86
		p1<0,001	p1<0,01
	остеопороз, (n=20)	73,73±1,04	57,53±1,00
		p2<0,001	p2<0,001

Примітки:

- * – достовірність різниці між показниками хворих з нормальною МЩКТ і контрольною групою (здорові люди) ($p < 0,001$);
- p1 – достовірність різниці між показниками хворих з остеопенією та нормальною МЩКТ;
- p2 – достовірність різниці між показниками хворих з остеопенією та остеопорозом.

Як демонструють дані таблиці 3, у всіх обстежених хворих, незалежно від захворювання, при поглибленні остеодefіциту спостерігається збільшення рівня оксипроліну та РmAt ($p < 0,01$), що вказує на тісний зв'язок колагеноутворюючої функції сполучної тканини та МЦКТ.

Висновки.

1. При поєднанні хронічних запальних захворювань шлунка, дванадцятипалої кишки, підшлункової залози і печінки в крові хворих підвищується вміст маркерів оксипроліну та румалончутливих антитіл, що корелює з показниками мінеральної щільності кісткової тканини.

2. У хворих на хронічний гастродуоденіт з хронічним пакреатитом на тлі хронічного гепатиту відмічаються більш виражені зміни показників метаболізму кісткової тканини, ніж в інших групах.

1. *Бабінець Л.С.* Використання теравіту з метою корекції супутнього остеопенічного синдрому у хворих на хронічний панкреатит / *Л.С. Бабінець* // Гастроентерологія: міжвід. зб. – Дніпропетровськ : Журфонд, 2005. – Вип. 36. – С. 582–585.
2. *Коваленко В.Н., Поворознюк В.В.* Рекомендації з діагностики, профілактики та лікування системного остеопорозу у жінок в постменопаузальному періоді : методичні рекомендації / *В.Н. Коваленко, В.В. Поворознюк.* – Київ, 2010. – 50 с.
3. *Гловач І.Ю.* Метаболічні хвороби кісток / *І.Ю. Гловач* // Лікування та діагностика. – 2005. – № 1. – С. 30–42.
4. *Королюк І.П.* Остеопороз: современное состояние проблемы и методы лучевой диагностики / *И.П. Королюк, А.Г. Шехтман* // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2005. – № 1. – С. 48–55.
5. *Поворознюк В.В.* Препарати кальцію та вітаміну D у профілактиці та ліванні остеопорозу / *В.В. Поворознюк, Н.В. Григор'єва* // Журн. практичного лікаря. – 2005. – № 6. – С. 36–42.
6. *Рекалов Д.Г.* Розвиток системного остеопорозу та функціональної недостатності суглобів у хворих на ранній ревматоїдний артрит / *Д.Г. Рекалов* // Укр. мед. часопис. – 2011. – № 5. – С. 112–115.
7. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis / *D.M. Black, P.D. Delmas, Eastell R [et al.]* // N. Engl. J. Med. – 2007. – 356 (18): 1809–1822.

8. Higher 1,25-dihydroxyvitamin D3 concentrations associated with lower fall rates in older community-dwelling women / *K.A. Faulkner, J.A. Cauley, J.M. Zmuda [et al.]* // *Osteoporos Int.* – 2006. – 17(9): 1318–1328.
9. *Лесняк О.М.* Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение : клинические рекомендации / *О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленская.* – М. : ГЕОТАР–Медиа, 2009. – 272 с.
10. *Сміян С.І.* Місце денситометрії в діагностиці остеопорозу / *С.І. Сміян* // *Ліки України.* – 2006. – № 105. – С. 48–51.

THE CHANGE OF BIOCHEMICAL MARKERS OF BONE TISSUE METABOLISM IN PATIENTS WITH ASSOCIATED PATHOLOGY OF DIGESTIVE ORGANS

M.I. Shved , T.V. Boyko., G.V. Lykhatska., V.O. Lykhatska
Ternopil State Medical University bu I.Ya. Horbachevsky

It was studied changes in biochemical markers of bone metabolism in patients with combined pathology of the digestive system. it was determined that in the blood of patients with combined pathology of the digestive system increased levels of markers of hydroxyproline and rumalonsensitive antibodies, which correlates with indices of bone mineral density.

УДК 616.36-004/615-03-08

Динамика показателей фиброза у больных циррозом печени при лечении с применением урсодезоксихолевой кислоты

*В.Б. Ягмур, С.С. Ягмур, В.Е. Кудрявцева,
Л.Я. Мельниченко, Н.П. Дементий*

ГУ “Институт гастроэнтерологии НАМН Украины” (Днепропетровск)

Наиболее универсальной защитной реакцией организма на повреждение является фиброз; это своего рода защитный процесс направленный на капсуляцию пораженного участка [1].

Патология печени в морфологии рассматривается как пример фибротической реакции на повреждение тканей. Фиброз печени развивается в результате травмы, отравления, инфицирования вирусами гепатита на фоне иммунодефицита, иногда может быть быстро прогрессирующим, [2] но в большинстве случаев развивается в течение десятилетий. Затяжной характер фиброза печени в сравнении с более быстрой прогрессией в случаях болезней легких или почек, обычно приписывается уникальным регенераторным способностям печени, однако молекулярные основы этой способности остаются невыясненными [1].

Фиброгенез запускается активацией Купферовских клеток, которые в ответ на острое или хроническое повреждение печени начинают продуцировать большое количество цитокинов и хемокинов. Эти медиаторы, среди которых трансформирующий фактор роста β (TGF- β), тумор-некротизирующий фактор- α (TNF- α), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), вместе со свободными радикалами активизируют печеночные звездчатые клетки (перициты). Результатом является их переход из спокойного состояния (при котором основной их функцией является хранение ретинола) в активированное. Они теряют способность запасать витамин А, трансформируются в миофибробласты и начинают усиленно продуцировать компоненты экстрацеллюлярного матрикса: коллаген (преимущественно IV типа), ламинин, фибронектин, протеогликаны [3]. Вклад звездчатых клеток в патологию печени не ограничивается избыточной продукцией соединительной ткани. Пролиферация перицитов приводит к формированию новых кровеносных сосудов и ремоделированию синусоидов. Эти процессы – результат гипоксии и действия вазоактивных медиаторов и цитокинов: оксида азота, окиси углерода, эндотелиального фактора роста (VEGF) и PDGF [4]. Перициты, благодаря своему особенному строению – наличию отростков, способности использовать гладкомышечный актин после трансформирования их в миофибробласты, а также благодаря их тесной связи с эпителием синусоидов, могут участвовать в вазоконстрикции, тем самым, повышая сопротивление току крови, они усиливают печеночную гипертензию. Наряду с процессами

фибротизации синтезируются интерстициальные протеиназы, участвующие в деградации коллагена: металлопротеиназы (ММП) -1, 8 и 13. Регрессия экстрацеллюлярного матрикса происходит также благодаря апоптозу активированных звездчатых клеток. В последующем все зависит от того, прекращается ли действие повреждающего фактора (вирусов, аутоантител, токсинов и т.п.). Если патогенный фактор перестает действовать, то на фоне продолжающейся активности металлопротеиназ и апоптоза миофибробластов происходит деградация коллагена и печеночная ткань постепенно регенерирует. Такой вариант является благоприятным. Подобные наблюдения описаны у пациентов с синдромом перегрузки железом и медью, алкоголь-индуцированным поражением печени, хроническими вирусными гепатитами после элиминации вируса, неалкогольным стеатогепатитом, аутоиммунным гепатитом [5].

При продолжении действия повреждающего фактора накопление экстрацеллюлярного матрикса ведет сначала к замещению им паренхимы печени, подвергшейся коллапсу. Постепенное разрастание коллагена вызывает механическое повреждение оставшихся гепатоцитов, нарушение их кровоснабжения, снижение функциональных свойств печени.

Для неинвазивной оценки фиброза используются различные инструментальные методики и маркеры. Метод *непрямой* эластографии печени с использованием аппарата FibroScan (EchoSens, Франция) основан на ультразвуковом измерении скорости и распространении механических колебаний, искусственно создаваемых аппаратом, на ткань печени [6]. Использование ультразвуковой эластографии ограничено для больных с ожирением, так как сигнал проходит толщину ткани от 25 до 65 мм. В связи с этим возможны также затруднения при дифференцировке фиброза и стеатоза печени. Более высокую точность и специфичность продемонстрировала магнитно-резонансная эластография, которая по этим показателям сопоставима с биопсией печени. Магнитно-резонансная томография имеет диагностическую ценность и в отношении разграничения начальных проявлений фиброза от здоровой

печеночной ткани. Недостатком метода является дороговизна, что делает его использование недоступным для нашего населения [7].

Гиалуроновая кислота, тканевой ингибитор ММП (ТИМП-1 и ТИМП-2), ламинин, лептин, коллаген IV типа используются в качестве показателей, отражающих количество соединительной ткани [8]. Некоторые исследования показывают корреляцию уровня фактора роста гепатоцитов (HGF), PDGF, TNF- α , маркера апоптоза гепатоцитов – цитокератина 18 с выраженностью воспаления и фиброза [9]. Вместе с тем имеется ряд исследований, отрицающих ценность этих показателей в оценке фибротических изменений, в частности, при алкогольном гепатите и жировой болезни печени [10].

Подходы к лечению фиброза печени состоят в нивелировании действия этиологического фактора, индуцирующего фиброгенез, и воздействии на сам фиброгенез. Под нивелированием действия фактора подразумевается элиминация вирусов гепатита (при вирусных гепатитах), прекращение действия токсинов (при алкогольном и лекарственном гепатитах), коррекция инсулинорезистентности (при неалкогольной жировой болезни печени) и проч. Механизмы, лежащие в основе повреждения печени, фиброза, ключевые ступени патологического процесса – передача сигналов, активация и экспрессия генов в специфических клетках печени – являются мишенями для так называемой «молекулярной терапии». Это лечение включает ингибирование апоптоза гепатоцитов, ремоделирование соединительной ткани и антиоксидантную терапию.

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) обладает иммуномодулирующим, антифибротическим и антиапоптотическим действием. Антифибротическое действие УДХК подтверждалось исследованиями, доказывающими торможение развития фиброза у больных с I и II стадиями первичного билиарного цирроза. Риск развития варикозного расширения вен пищевода у этих пациентов был достоверно ниже и обратно коррелировал с длительностью приема препарата. Антиапоптотический эффект УДХК связан с блокированием сигналов апоптоза (через Fas-рецептор) и усилением сигналов, индуцирующих выживание

клеток. Кроме вытеснения гидрофобных желчных кислот, действие УДХК состоит также в снижении проницаемости мембраны митохондрий и уменьшении выделения ими цитохрома С с блокированием активации каспаз. Антиоксидантное действие препарата воплощается в препятствии пероксид-индуцированному поражению путем роста уровня γ -глутамилцистеинсинтазы мРНК и уровня редуцированного глутатиона. Иммуномодулирующее действие УДХК состоит в угнетении экспрессии патологического комплекса HLA-I гепатоцитов и патологического комплекса HLA-II эпителия желчных протоков, модуляции эффектов Т-киллеров и других субпопуляций лимфоцитов. УДХК тормозит излишнюю продукцию лимфоцитами воспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, TNF- α [11].

Цель исследования: определить действие лечебного комплекса, содержащего урсодезоксихолевую кислоту на показатели фиброгенеза и фибринолиза у больных криптогенным циррозом печени.

Объект и методы исследования. Наблюдались 28 больных криптогенным циррозом печени – класса А по Чайльд-Пью: 20 мужчин и 8 женщин в возрасте от 46 до 63 лет, в среднем $(49,4 \pm 10,9)$ лет с давностью установления диагноза от 5 до 13 лет – в среднем $(9,8 \pm 5,9)$ года. Критерии включения: сонографические признаки цирроза печени, признаки печеночной недостаточности и портальной гипертензии. Критерии исключения: вирусная и билиарная причины цирроза. Контрольную группу составили 11 здоровых лиц. Больные случайным образом были распределены на две группы. Первая группа (I) – 10 человек, получавшие базисную терапию, в состав которой входили эссенциальные фосфолипиды, витамины, дезинтоксикационные средства. Во вторую группу (II) вошли 18 пациентов, в лечении которых, помимо перечисленных препаратов, использовалась УДХК в дозе 10 мг/кг веса (препарат урсосан, PRO.MED.CS Praha). Предметом исследования были показатели, используемые в неинвазивной диагностике фиброза печени, отображающие образование и распад соединительной ткани. Анализировались изменения содержания маркера фиброгенеза – ламинина, маркера фибринолиза – ММП-

1 и маркера регенерации печени – HGF, которые определялись методом ИФА [12, 13]. Использовались наборы реактивов фирмы «R@D» для определения концентрации ММП-1, фирмы “Bender Medsystems” – для определения сывороточного ламинина и фирмы “Invitrogen” – для определения HGF. Исследования проводили соответственно инструкции для каждого тест-набора. Показатели определялись до лечения и через 2-3 месяца после лечения. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью стандартного пакета прикладных программ Statistica for Windows 6.0. При нормальном распределении данных использовались показатели параметрической статистики – среднее значение (M) и стандартное отклонение (m). Оценка достоверности отличий между группами до лечения проводилась с помощью t-критерия Стьюдента для независимых выборок. При сравнении результатов лечения использовался ранговый критерий Уилкоксона.

Результаты исследования. Как видно из представленных в табл. 1 данных, достоверных различий по возрасту, полу, длительности болезни между группами не было ($p>0,05$).

Таблица 1 - Распределение больных по полу, возрасту и длительности болезни.

Группа	Пол		Возраст	Длительность болезни
	мужской	женский		
I группа (n=10)	7 (70,0%)	3 (30,0%)	39,4±5,9	9,4±4,9
II группа (n=18)	14 (77,8%)	4 (22,2%)	39,4±5,9	10,1±5,2

У всех пациентов при сонографическом исследовании была диагностирована портальная гипертензия: увеличение диаметра портальной вены (dVP) – до (15,4±2,1) мм у 21 (75,0%) пациента, увеличение диаметра селезеночной вены (dVL) – до (8,8±1,5) мм у 25 (89,3%); спленомегалия была зарегистрирована у 26 (92,9%) больных. При эндоскопическом исследовании 18 (64,3%) больных имели варикозное расширенные вены пищевода (рис. 1).

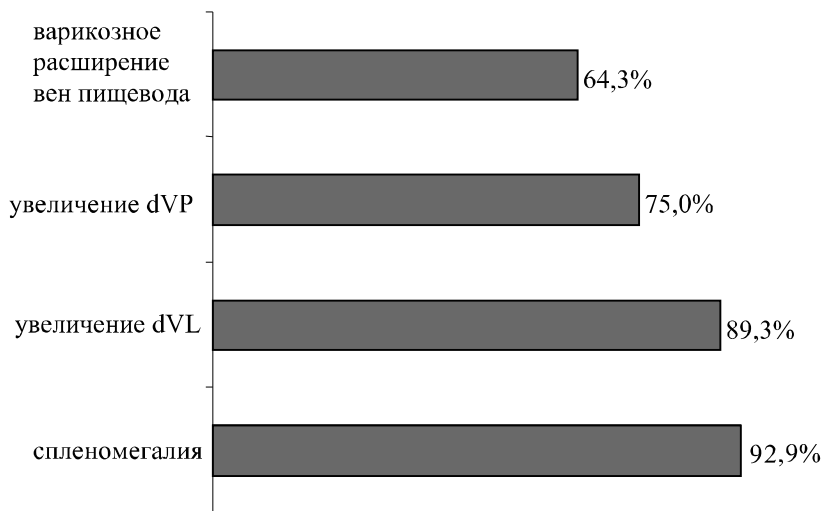


Рисунок 1 – Частота признаков портальной гипертензии по данным сонографического и эндоскопического исследований.

Печеночная недостаточность проявлялась снижением билирубин-выделительной функции печени – у 42,9% пациентов (уровни общего билирубина составили у этих больных $(39,6 \pm 5,8)$ мкмоль/л) и коагулопатией (у 46,4% был понижен ПТИ и составил в среднем $(70,2 \pm 4,4)\%$).

В таблице 2 представлены средние показатели маркеров фиброза, фибринолиза и регенерации гепатоцитов. Данные таблицы свидетельствуют об увеличенном содержания ламинина, уменьшении содержания ММР-1 в крови пациентов по сравнению с контрольной группой.

Уровни ламинина до и после лечения в первой группе составили $(15,98 \pm 1,43)$ ед./мл и $(14,54 \pm 3,48)$ ед./мл, во второй – $(14,92 \pm 2,13)$ ед./мл и $(9,03 \pm 3,28)$ ед./мл ($p < 0,02$) соответственно (рис. 2). Содержание ММП-1 в группе с базисной терапией было $(7786,0 \pm 251,17)$ пг/мл до лечения и $(8786,0 \pm 317,54)$ пг/мл – после лечения ($p < 0,02$). В группе, для лечения которой использовался урсосан, показатели были – $(7218,0 \pm 114,24)$ пг/мл и $(1198,0 \pm 218,32)$ пг/мл соответственно.

Таблица 2 - Показатели ламинина, MMP-1 и HGF пациентов и контрольной группы.

Показатель (единицы измерения)	Пациент	Контрольная группа
	M±m	M±m
ламинин, ед/л	15,2±1,2*	7,8±1,2
MMP-1 (пг/мл)	7585,1±532,6*	8419,8±532,6
HGF (пг/мл)	1238,2±162,5	1265,2±162,5

Примечание. * – достоверность отличий по сравнению с контрольной группой – $p < 0,001$.

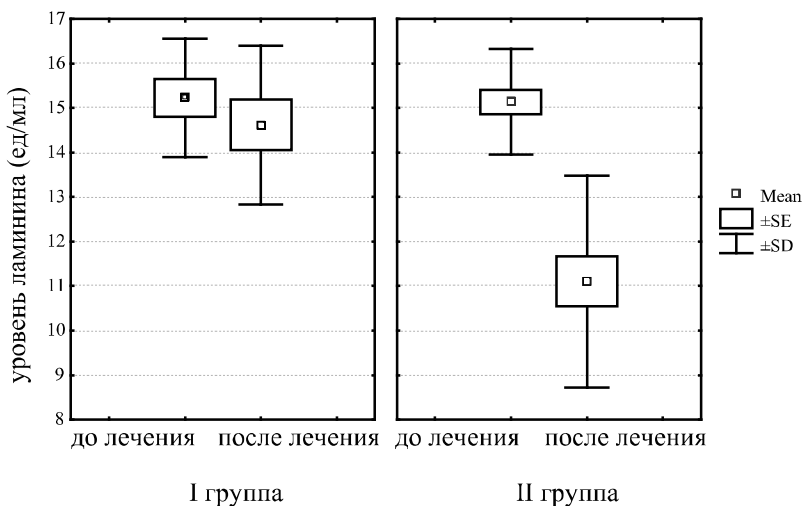


Рисунок 2 - Средние показатели уровней ламинина у больных до и после лечения.

В I группе до лечения содержание HGF было (1283,3±137,21) пг/мл, после лечения – (1212,3±218,27) пг/мл; во II группе этот показатель составил соответственно (1121,3±315,3) пг/мл и (1200,3±400,41) пг/мл ($p > 0,05$).

Таким образом, получена достоверная разница в показателях фиброгенеза и фибринолиза между группами, терапевтический комплекс которых отличался наличием урсосана. По-видимому антифибротическое действие урсодезоксихолевой кислоты

обусловлено торможением медиаторов воспаления – ИЛ-1, TNF- α , IFN γ , из-за чего не происходит трансформация звездчатых клеток печени в миофибробласты с одновременной активизацией фибринолиза.

Выводы. Под влиянием лечебного комплекса, содержащего урсосан, у больных криптогенным циррозом печени происходит замедление фиброгенеза и активизация фибринолиза. Об этом свидетельствует достоверное уменьшение активности ламинина и увеличение содержания металлопротеиназы-1.

1. *Scott L. Friedman Mechanisms of Hepatic Fibrogenesis / L. Scott Friedman // Gastroenterology. – 2008. – Vol. 134 [6]. – P. 1655–1669.*
2. Documented rapid course of hepatic fibrosis between two biopsies in patients coinfectd by HIV and HCV despite high CD4 cell count / *P. Bonnard, F.X. Lescure, C. Amiel [et al.] // J. Viral Hepat. – 2007. – Vol. 14 [11]. – P. 806–811.*
3. Molecular bases of hepatic fibrogenesis – genetic and therapeutical implications in chronic viral C hepatitis / *L. Rogoveanu, D.L. Sandulescu, D.I. Gheonea [et al.] // Romanian Journal of Morphology and Embryology. – 2008. – Vol. 49 [1]. – P. 21–25*
4. Don C. Current and Future anti-fibrotic therapies fot chronic liver disease / *C. Don, M.D. Rockey // Clin Liver Dis. – 2008. – Vol. 12 [4]. – 939 p.*
5. Ягмур В.Б. Неинвазивные методы диагностики фиброза печени / *В.Б.Ягмур // Новости медицины и фармации. – 2009. – № 279. – С. 30–35.*
6. Twelve potential fibrosis markers to differentiate mild liver fibrosis from cirrhosis in patients infected with chronic hepatitis C genotype 1 / *E.S. Andersen, M. Ruhwald, B. Moessner [et al.] // Eur J Clin Microbiol Infect Dis. – 2011. – Vol. 30 [6]. – P. 761–766.*
7. Оценка выраженности фиброза печени с помощью магнитно-резонансной эластографии / *Meng Yin, Javant A. Talwalkar, Kevin J. Glaser [et al] // Клиническая гастроэнтерология и гепатология (русское издание). – 2008. – № 8. – С. 92–98.*
8. Serum connective tissue markers as predictors of advanced fibrosis in patients with chronic hepatitis B and D / *G. Seven, S.C. Karatayli, S.K. Kose [et al.] / Turk J Gastroenterol. – 2011. – Vol. 22 [3]. – P. 305–314.*

9. Hepatocyte growth factor and chronic hepatitis C / *E. Marin-Serrano, C. Rodriguez-Ramos, F. Diaz-Garcia [et al.]* // *Rev Esp Enferm Dig.* – 2010. – Vol. 102 [6]. – P. 365–367.
10. Serum surrogate markers of liver fibrosis in primary biliary cirrhosis / *A. Voumtouraki, M. Koulentaki, G. Notas [et al.]* // *Eur J Intern Med.* – 2011. – Vol. 22 (1). P. 77–83.
11. *Андрейчин М.А.* Урсодезоксихолева кислота (“Урсохол”) в патогенетичній терапії хронічних захворювань печінки / *М.А. Андрейчин* // *Сучасні інфекції.* – 2007. – № 1. С. 12–15.

ДИНАМИКА ПОКАЗНИКІВ ФІБРОЗА У ХВОРИХ
ЦИРОЗОМ ПЕЧІНКИ ПРИ ЛІКУВАННІ З ВИКОРИСТАННЯМ
УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЇ КИСЛОТИ

В.Б. Ягмур, С.С. Ягмур, В.Е. Кудрявцева,
Л.Я. Мельниченко, Н.П. Дементий
ДУ “Інститут гастроентерології НАМН України”
(Дніпропетровськ)

Було обстежено 28 хворих на криптогенний цироз печінки. Спостерігалось підвищення рівня ламініну та зниження вмісту металопротеїнази-1 – маркерів фібротичних процесів у печінці – в порівнянні з контрольною групою. Включення урсосу в лікувальний комплекс сприяло покращенню лікувального ефекту: відбувалось більш значне зниження вмісту ламініну та підвищення рівня металопротеїнази-1 в групі пацієнтів, які отримували урсосан. Це свідчить про позитивний вплив урсосу на гальмування процесів фіброгенезу при захворюваннях печінки.

DYNAMICS OF FIBROSIS MARKERS IN PATIENTS
WITH LIVER CIRRHOSIS AFTER TREATMENT WITH
URSODEOXYCOLIC ACID

V.B. Yagmur, S.S. Yagmur, V.E. Kudryavceva,
L.Y. Melnichenko, N.P. Dementiy
SI “Institute of Gastroenterology of NAMS of Ukraine”
(Dnipropetrovsk)

Twenty eight patients with liver cirrhosis were studied. Three serum markers reflecting fibrogenesis, fibrolysis and regeneration of hepatocytis (laminin, matrix metalloproteinases-1 and hepatocyte growth factor) were analyzed. Level of laminin was higher, and the level of metalloproteinases lower in comparison with control group.

Depending on the therapy, patients were divided into two groups: first received basic treatment, the second - basic therapy and ursosan. After treatment identified reliable differences between groups: a significant reduction in the level of laminin and increase the level of matrix metalloproteinases-1 in the second group. Therefore ursosan has positive effects in treating hepatic fibrosis.

УДК 616.37-002.2-06/[612.015.39/546.46

Особенности нарушения обмена магния при хроническом панкреатите

Л.А. Ярошенко

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Без магния жизнь практически невозможна. Среди внутриклеточных катионов он по содержанию занимает второе место после калия, во внеклеточной жидкости - четвертое после кальция, калия, натрия. Чем выше метаболическая активность клетки, тем больше в ней содержится магния. В биологических жидкостях и тканях человека магний находится как в виде акваиона, так и в связанном с белками состоянии. Абсорбция магния происходит во всем кишечнике вплоть до сигмовидной кишки, но основная его часть всасывается в двенадцатиперстной кишке. Усвояемость магния увеличивается под влиянием витамина В6 и группы органических кислот (оротовой, аспарагиновой, молочной). Молоко и молочные продукты, содержащие казеин, способствуют увеличению всасывания магния. Еще около 400 мг магния всасывается ежедневно в кровь из кишечника, поступая туда в составе пищеварительных соков [1, 2].

Очень весомым фактором, который играет важную роль в патогенезе магниевых дефицита, является потребление алкоголя. Алкоголь сдерживает резорбцию магния, повышает его выведение, приводя, таким образом, к магниевой недостаточности. Дефициту

магния значительно способствуют многочисленные диеты с голоданием, стремительно приобретая своих поклонников благодаря растущему стремлению населения к похуданию. В этой ситуации необходима тщательная коррекция диеты, с учетом содержания магния в различных продуктах [2, 3].

Существенна роль дефицита магния как сопутствующего, усугубляющего или основного фактора при целом ряде заболеваний органов системы пищеварения. В силу превалирования сократительных движений мышц при гипомагниемии создаются условия для возникновения патологических процессов в брюшной полости, проявляющихся абдоминальными болями. Среди этих заболеваний пилороспазм с развитием в запущенных случаях клиники функционального пилоростеноза, гипокинетическая дискинезия желчного пузыря в сочетании со спазмом сфинктера Одди, создающим вместе с другими факторами предпосылки для развития острого и хронического панкреатитов (ХП), т.к. при этом нарушается эвакуация панкреатического секрета, повышается давление в вирсунговом протоке [4].

Магний является естественным антагонистом кальция. Повышение концентрации кальция в крови и его введение в двенадцатиперстную кишку усиливает секрецию всех панкреатических ферментов. При ХП концентрация кальция в панкреатическом соке снижается параллельно дебиту ферментов. Магний также выделяется в составе панкреатического сока параллельно кальцию, что свидетельствует о его важной роли в секреторном процессе поджелудочной железы (ПЖ). Состояние гипомагниемии способствует увеличению секреторной нагрузки ПЖ. Это состояние является причиной развития спастических желудочно-кишечных болей, будучи фоновым состоянием в отношении функциональной диспепсии и синдрома раздраженной кишки с запорами. Дефицит магния способствует развитию спастических запоров, через механизм доминирования сократительной активности мышц кишечника [5].

Вместе с тем, заболевания органов пищеварения сами усугубляют состояние гипомагниемии. Так, учитывая, что магний всасывается в тонкой кишке, преимущественно в

двенадцатиперстной, атрофические процессы в слизистой оболочке кишечника, безусловно, способствуют уменьшению абсорбции элемента из кишечного просвета [5].

Уменьшению содержания магния в организме способствуют многие диетические ограничения, необходимые на протяжении длительного времени для предотвращения рецидивов и обострений ХП и других гастроэнтерологических заболеваний. Выраженные рвота и потоотделение, сопровождающие острый панкреатит и острую атаку ХП, способствуют повышению потерь магния с развитием дефицита элемента в организме. Исследование Еигорас-2 (2005) показало сокращение на 30% сроков лечения при включении магния в комплексную терапию идиопатических ХП. Диарея, развивающаяся при выраженной экзокринной недостаточности ПЖ, энтеропатии, возникающие при ахлоргидрии и гипосекреторных состояниях, также способствуют развитию гипوماгнемии. Благодаря высокой потребности в магнии для участия в энергетических процессах и в биосинтезе белка дефицит элемента развивается при выраженных некровоспалительных заболеваниях, требующих мобилизации больших энергетических резервов и значительных объемов пластического, репаративного материала (при острых и хронических гепатитах, панкреатитах, а также активных циррозах печени) [4, 5].

Цель исследования: изучить содержание магния в крови и волосах у больных ХП и проанализировать связь показателей уровня магния с другими клиническими и лабораторно-инструментальными данными.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением находились 64 больных ХП в стадии обострения. Среди обследованных было 56 (87,5%) женщин и 8 (12,5%) мужчин. Возраст обследованных больных составил от 36 до 64 лет. В контрольную группу вошли 30 практически здоровых в возрасте от 35 до 62 лет, из них 26 (86,7%) женщин и 4 (13,3%) мужчин. Т. е. пол и возраст практически здоровых соответствовал полу и возрасту наших пациентов.

Выраженность жалоб и пальпаторной болезненности оценивали с помощью показателя средней степени тяжести (ССТ).

Для оценки феномена «уклонения» ферментов в кровь и состояния внешнесекреторной функции ПЖ изучали активность

α -амилазы крови и мочи, панкреатической изоамилазы (Р-изоамилазы) крови и мочи, липазы крови, оценивали дебиты уроамилазы - D1 (базальный), D2 (через 30 минут после приема стандартного завтрака), D3 (через 60 минут после приема того же завтрака), рассчитывали коэффициенты индукции эндогенного панкреозимина - K1 (через 30 минут после приема стандартного завтрака) и K2 (через 60 минут после приема того же завтрака).

Кроме того, у больных изучали показатели фекальной панкреатической эластазы-1.

Всем больным и здоровым определяли уровень магния в крови с помощью наборов Lachema (Чехия) на биохимическом фотометрически-кинетическом анализаторе АВХк-02-“NPP-TM” (Россия). Содержание магния в волосах определяли методом атомно-абсорбционной спектроскопии на анализаторе THERMO ELECTRON (США).

Все биохимические исследования проводили на анализаторе Vitalab Flexor-2000 (Нидерланды). Активность α -амилазы, Р-изоамилазы в крови, моче, дуоденальном содержимом исследовали на том же анализаторе с использованием наборов фирмы Lachema (Чехия). Активность липазы в крови и дуоденальном содержимом определяли на том же анализаторе с использованием наборов фирмы Sentinell (Италия).

Содержание панкреатической эластазы-1 в кале изучали на иммуноферментном анализаторе Sanofi (Франция) с использованием наборов фирмы Schebo (Германия). Сонографию ПЖ выполняли с помощью аппарата ALOKA SSD-630 (Япония).

Результаты. При анализе содержания магния в крови оказалось, что показатели обследованных больных не имеют достоверного отличия от соответствующих показателей здоровых. У больных уровень магния в крови составил $(0,85 \pm 0,14)$ моль/л, а у здоровых - $(0,82 \pm 0,11)$ моль/л ($p > 0,05$). Большую информацию мы получили при изучении содержания магния в волосах. У больных этот показатель был существенно снижен и составлял $(218,7 \pm 20,9)$ мкг/г, тогда как у здоровых - $(293,5 \pm 29,6)$ мкг/г ($p < 0,05$).

При проведении корреляционного анализа нам удалось выявить ряд взаимосвязей между содержанием магния в волосах и клиническими, лабораторно-инструментальными данными у

обследованных больных. Прежде всего, оказалось, что показатель магния в волосах при ХП положительно связан с уровнем фекальной эластазы-1, т. е. при снижении последнего показателя снижалось и содержание магния в волосах. Это, на наш взгляд, отражает нарушение усвоения магния при прогрессировании внешнесекреторной недостаточности ПЖ. Этому предположению соответствует отрицательная корреляция между показателем L ультразвуковой гистограммы в области головки ПЖ и содержанием магния в волосах пациентов с ХП. Вероятно, при большей степени фиброза железы снижалась ее внешняя секреция и поступление магния в ткани. При дефиците магния был больше выражен феномен «уклонения» ферментов в кровь, что выражалось в отрицательных корреляционных связях между содержанием магния в волосах и активностью липазы крови, Р-изоамилазы мочи. Учитывая отрицательные зависимости между уровнем магния в волосах и D3, K2, можно предположить, что при дефиците магния возникает склонность к спазму билиарных сфинктеров, в т. ч. сфинктера Одди. При этом затрудняется отток не только желчи, но и панкреатического секрета, в результате чего более выраженным становится «уклонение» ферментов в кровь. В клинической картине это выражалось в усилении абдоминальной боли, диспепсии и подтверждалось отрицательными корреляционными связями между содержанием магния в волосах больных и ССТ болевого и диспептического синдромов. Еще более выраженной была негативная корреляция между показателем магния в волосах и ССТ астении, что соответствует данным литературы о развитии астенического синдрома при дефиците магния.

Выводы. Дефицит магния, развивающийся при ХП, влечет за собой усугубление клинических проявлений заболевания. В то же время, дефицит магния, вероятно, является результатом внешнесекреторной недостаточности ПЖ.

Перспективы исследования состоят в разработке лечения, направленного на коррекцию нарушения обмена магния при ХП.

1. Ребров В. Г. Витамины, макро- и микроэлементы / В. Г. Ребров, О. А. Громова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 960 с.

2. Громова О. А. Мировой опыт применения цитрата магния и пиридоксина в медицине / О. А. Громова // Медицина. – 2012. – № 9. – С. 86–94.
3. Ревко О. П. Физиологическая роль и значение магния в терапии внутренних болезней / О. П. Ревко, Л. А. Ярошенко // Вестник клуба панкреатологов. – 2010. – № 2. – С. 62–66.
4. The Pancreas: An Integrated Textbook of Basic Science, Medicine and Surgery / Ed. : H. G. Beger [et al.]. – Malden [et al.]: Blackwell Publishing, 2008. – 1006 p.
5. Савустьяненко А. В. К вопросу о хроническом панкреатите : Срез знаний – 2011 / А. В. Савустьяненко // Новости медицины и фармации. – 2011. – № 18 (387). – С. 14–15.

ОСОБЛИВОСТІ ПОРУШЕННЯ ОБМІНУ МАГНІЮ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ПАНКРЕАТИТІ

Л.А. Ярошенко

Донецький національний медичний університет
ім. М. Горького

Обстежені 64 хворих з хронічним панкреатитом. Показано, що у них має місце нормальний рівень магнію в крові, але знижено його вміст у волоссі. За результатами кореляційного аналізу показано, що дефіцит магнію, що розвивається при хронічному панкреатиті, тягне за собою посилення клінічних проявів захворювання. У той же час, дефіцит магнію, ймовірно, є результатом зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози.

FEATURES OF MAGNESIUM METABOLISM IN CHRONIC PANCREATITIS

L.A. Yaroshenko

Donetsk National Medical University n.a. M. Gorky

A total of 64 patients with chronic pancreatitis were examined. It is shown that they have the normal level of magnesium in blood, but its content in the hair is decreased. According to the results of correlation analysis that was shown that magnesium deficiency which develops in chronic pancreatitis, causes aggravation of the disease clinical manifestations. At the same time, magnesium deficiency is probably a result of exocrine pancreatic insufficiency.

КЛІНІКА І ДІАГНОСТИКА

УДК 616-003.8-02/616.37-002.2[+616-056.56

Структурные изменения поджелудочной железы при хроническом панкреатите на фоне ожирения

О.А. Бондаренко

Львовский национальный медицинский университет им. Д. Галицкого

Связь ожирения с заболеваниями поджелудочной железы (ПЖ), в т. ч. с хроническим панкреатитом (ХП), изучена недостаточно. Этой проблеме посвящены лишь единичные работы, результаты которых противоречивы [1, 2]. В то же время, в литературе активно обсуждается вопрос о влиянии адипоцитокинов на ПЖ, дискутируются другие возможные механизмы повреждения железы, развития аденокарциномы ПЖ при ожирении [3, 4]. Лечение ХП, протекающего на фоне ожирения, не разработано.

Цель исследования: изучить структурные изменения ПЖ у больных с ХП на фоне ожирения по результатам сонографии и ультразвуковой гистографии.

Материалы и методы. Мы наблюдали и обследовали 362 больных с ХП на фоне ожирения. В исследование вошли также 82 больных ХП без ожирения (группа сравнения). Больные с ХП в сочетании с ожирением были разделены на 2 группы. В первую группу вошли 206 (56,9%) больных с гиноидным (женским) типом ожирения. В этой группе преобладали женщины - их было 182 (88,3% от всех пациентов первой группы). Кроме того, в эту группу вошли 24 (11,7%) мужчины. Вторая группа состояла из 156 (43,1%) пациентов с ХП на фоне висцерального (мужского) типа ожирения, из них 114 (73,1%) мужчин и 42 (26,9%) женщины.

Больным выполняли сонографию ПЖ (аппарат ALOKA SSD-630, Япония). Выполняли также ультразвуковую гистографию головки ПЖ с определением показателей L (наиболее характерного для данной области уровня серого), N (показателя однородности), Kgst (гистографического коэффициента) [5].

В контрольную группу вошли 30 практически здоровых лиц.

Результаты. У больных первой группы увеличение всей ПЖ или ее части имело место у 112 (54,4%) пациентов, во второй группе – у 41 (26,3%) пациента. Т.е., при ХП на фоне гиноидного типа ожирения увеличение ПЖ или преимущественно ее головки развивается в 2,07 раза чаще, чем при ХП на фоне абдоминального типа ожирения. В группе сравнения – у больных с ХП без ожирения частота этого сонографического симптома составила 35,4% (29 больных). Этот показатель оказался промежуточным, т.е., увеличение ПЖ или ее части у больных ХП без ожирения развивается чаще, чем при ХП на фоне абдоминального типа ожирения, но реже, чем при ХП на фоне гиноидного типа ожирения.

Неровность контуров ПЖ определялась в первой группе у 198 (96,1%) больных, во второй группе – у 147 (94,2%) больных, в группе сравнения – у 78 (95,1%) больных. Следует отметить, что зубчатый контур ПЖ также определялся с одинаковой частотой в трех группах: соответственно у 118 (57,3%), 93 (59,6%) и у 49 (59,7%) больных. Волнистый контур ПЖ выявлялся реже, но также со сходной частотой во всех группах. При ХП на фоне женского типа ожирения волнистый контур ПЖ определялся у 80 (38,8%) больных, при ХП на фоне абдоминального – у 54 (34,6%) больных, в группе сравнения – у 29 (35,4%) больных. Следовательно, наличие неровного, в т.ч. зубчатого или волнистого контура ПЖ, вероятно является симптомом ХП независимо от того, развилось ли заболевание на фоне ожирения или у пациента с нормальной массой тела, а также независимо от типа ожирения.

Изменения эхогенности ткани ПЖ определялось у всех больных, вошедших в наше исследование. Однако, различалась частота вариантов изменения эхогенности ПЖ у больных всех групп. Так, у больных первой группы преобладало снижение

эхогенности ПЖ, которое было выявлено у 121 (58,7%) пациентов этой группы. Этот симптом реже определялся у больных второй группы — у 53 (34,0%) пациентов. В группе сравнения частота снижения эхогенности ПЖ составила 54,9% (у 45 больных). Следовательно, у больных с ХП на фоне гиноидного типа ожирения частота снижения эхогенности ПЖ в 1,73 раза выше, чем при ХП на фоне абдоминального ожирения, тогда как при ХП у больных с нормальной массой тела частота снижения эхогенности ПЖ сходна с частотой этого симптома в первой группе. В отношении частоты повышения эхогенности ПЖ мы получили обратную ситуацию у больных первой и второй групп. Т.е., частота этого симптома была в 1,60 раза выше при абдоминальном типе ожирения. Он определялся у 85 (41,3%) больных первой группы, у 103 (66,0%) больных второй группы и у 37 (45,1%) больных группы сравнения. Обращает на себя внимание тот факт, что частота повышения эхогенности ПЖ при ХП у больных с нормальной массой тела сходна с частотой определения этого симптома у больных с ХП на фоне гиноидного ожирения.

Неоднородная структура ПЖ также определялась у всех обследованных больных, причем частота выявления мелкозернистой, крупнозернистой структуры ПЖ, а также сочетания мелкозернистой структуры с участками сниженной и повышенной эхогенности, крупнозернистой структуры с участками различной эхогенности была сходной у больных всех трех обследованных групп.

Тяжистость структуры ПЖ определялась у 122 (59,2%) больных первой группы, у 108 (69,2%) больных второй группы и у 42 (51,2%) больных группы сравнения. Следовательно, этот симптом был более характерен для ХП на фоне абдоминального ожирения, так как в этом случае он определялся в 1,17 раз чаще, чем во второй группе. Тяжистость структуры ПЖ с элементами фиброза чаще (1,92 раза) была выявлена также у больных с ХП на фоне абдоминального ожирения – в 18,6% случаев (у 29 больных), тогда как в первой группе – в 9,7% случаев (у 20 больных). В группе сравнения частота определения тяжистости структуры ПЖ с элементами фиброза составила 11,0% (у 9 больных).

Расширение вирсунгианового протока определялось у 63 (30,6%) больных первой группы, у 28 (17,9%) больных второй группы. При ХП у больных с нормальной массой тела частота этого симптома составила 19,5% (у 16 больных). В отношении этого симптома мы получили данные о том, что он формируется в 1,71 раза чаще у больных с гиноидным, чем с абдоминальным типом ожирения. Важно, что расширение главного протока ПЖ развивается при ХП на фоне женского типа ожирения также в 1,57 раза чаще, чем при ХП у больных с нормальной массой тела.

Кальцификация ПЖ была выявлена у 25 (12,1%) больных первой группы, у 29 (21,8%) больных второй группы и у 14 (17,1%) больных группы сравнения.

Псевдокисты ПЖ выявлены у 14 (11,7%) больных первой группы, у 11 (7,1%) больных второй группы и у 8 (9,8%) больных группы сравнения.

Показатель L в области головки ПЖ у больных первой группы был снижен до $(14,3 \pm 0,4)$ (норма $(17,3 \pm 0,5)$; $p < 0,05$), у больных второй группы повышен до $(32,9 \pm 0,2)$ ($p < 0,05$), у больных группы сравнения повышен до $(29,3 \pm 0,3)$ ($p < 0,05$). Причем, различия показателя L были достоверны между данными больных первой и второй группы ($p < 0,05$). Показатель однородности N был снижен в первой группе до $(3,28 \pm 0,05)\%$, во второй группе - до $(3,36 \pm 0,07)\%$, в группе сравнения - до $(3,41 \pm 0,06)\%$ (норма $(15,20 \pm 0,05)\%$; во всех случаях $p < 0,05$). Показатель N не отличался достоверно в трех группах больных. Показатель Kgst у здоровых составил $122,4 \pm 12,3$, у больных первой группы - $(46,2 \pm 5,8)$, у больных второй группы - $(31,1 \pm 4,8)$, у больных группы сравнения - $(32,8 \pm 8,1)$. У больных всех трех групп Kgst был существенно ниже ($p < 0,05$), чем у здоровых. Что касается различия Kgst между группами, то оно было достоверным только между показателями первой и второй группы ($p < 0,05$).

Выводы.

1. При ХП на фоне ожирения имеют место характерные для панкреатита сонографические изменения ПЖ, частота которых различается в зависимости от типа ожирения. При гиноидном типе ожирения чаще, чем при абдоминальном типе у больных

ХП определяются увеличение ПЖ или ее части, повышение эхогенности железы, расширение главного панкреатического протока, формирование псевдокист. При абдоминальном типе ожирения чаще наблюдаются повышение эхогенности ПЖ, ее кальцификация, тяжесть ткани железы, в т.ч. с элементами фиброза.

2. Результаты ультразвуковой гистографии при ХП на фоне ожирения достоверно изменяются: отмечается снижение показателей N и Kgst. Показатель L при ХП на фоне гиноидного типа ожирения снижен, а на фоне абдоминального ожирения повышен.

Перспективы исследования состоят в изучении динамики результатов сонографии и гистографии ПЖ при ХП на фоне ожирения под влиянием лечения.

1. *Свиридюк В. З.* Корекція розладів внутрішньоклітинного травлення і дисліпідемії при хронічному панкреатиті, поєднаному з метаболічним синдромом, ліпосомними фосфоліпідами / *В. З. Свиридюк* // *Практ. медицина.* – 2006. – Т. 12, № 3. – С. 90–100.
2. *Юрьева А. В.* Корреляционные связи между клиническими, лабораторными и инструментальными данными у больных хроническим панкреатитом на фоне постхолецистэктомического синдрома и повышенной массы тела / *А. В. Юрьева* // *Укр. мед. альманах.* – 2008. – № 4. – С. 199–203.
3. Ожирение и болезни поджелудочной железы / *И. В. Маев, А. Б. Москалёва, Е. А. Сальникова, Ю. А. Кучерявый* // *Consilium medicum.* – 2008. – Прилож. Гастроэнтерология, № 1. – С. 24–29.
4. *Передерий В. Г.* Возможные механизмы развития неалкогольной жировой болезни поджелудочной железы / *В. Г. Передерий, С. М. Ткач* // *Вестн. клуба панкреатологов.* – 2011. – № 1. – С. 50–54.
5. *Беляева Н. В.* Результаты сонографии и возможности ее оптимизации при хроническом билиарном панкреатите на фоне ожирения / *Н. В. Беляева* // *Гастроэнтерология.* – Дніпропетровськ, 2009. – Вип. 42. – С. 162–168.

ОСОБЛИВОСТІ СОНОГРАФІЧНИХ ДАНИХ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ НА ТЛІ ОЖИРІННЯ

О.О. Бондаренко

Львівський національний медичний університет
ім. Д. Галицького

Автор обстежила 362 хворих із хронічним панкреатитом на тлі ожиріння, а також 82 хворих із хронічним панкреатитом і нормальною вагою тіла. Виявлено розбіжності результатів сонографії та ультразвукової гістографії підшлункової залози залежно від того, який тип ожиріння мав місце у пацієнтів.

PECULIARITIES OF SONOGRAPHIC DATES IN PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS ON BACKGROUND OF OBESITY

O.A. Bondarenko

Lviv National Medical University n.a. D. Galitsky

The author examined 362 patients with chronic pancreatitis with obesity and although 82 patients with chronic pancreatitis and normal weight. There are differences in the results of sonography and ultrasound hystography of pancreas depending on type of obesity in patients.

УДК 616-072.1+576.2:616.12-008.331.1+616.36-004

Ендоскопічні та морфологічні прояви порталльної гіпертензійної гастропатії у хворих на цироз печінки

Ю.А. Гайдар, Л.Я. Мельниченко, О.В. Сімонова, Н.Ю. Ошмянська
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» (Дніпропетровськ)

Слизова оболонка (СО) гастродуоденальної зони дуже чутлива до мікроциркуляторних змін, які часто ставлять під загрозу її цілісність і підвищують її чутливість до пошкоджень. На

сьогодні особливості СО гастродуоденальної зони при хронічних дифузних захворюваннях печінки вивчені недостатньо.

Існує ряд досліджень, які описують зв'язок хронічних дифузних захворювань печінки з розвитком патології шлунка (Ш) та дванадцятипалої кишки та об'єднують зміни СО шлунка у хворих з портальною гіпертензією у синдром портальної гіпертензійної гастропатії (ПГГ) [1].

Мікроскопічними ознаками ПГГ є ектазія судин слизової і підслизової оболонки з незначними ознаками запалення. Її поширеність серед хворих на цироз печінки становить від 7% до 41% [1], а в деяких дослідженнях навіть до 80% [2].

Механізми, що беруть участь в патогенезі ПГГ, не повністю з'ясовані, але хронічне збільшення портального тиску вважається необхідною умовою для її розвитку [3]. Декілька факторів з різним ступенем залученості беруть участь у розвитку ПГГ, наприклад, нейрогуморальні або паракринні речовини, гіперволемія, режим і характер харчування, тканинна гіпоксія, а в деяких випадках - гепатоцелюлярна недостатність [4].

Мета роботи: провести співставлення ендоскопічних та морфологічних проявів портальної гіпертензії у СОШ, уточнити критерії гістологічної діагностики.

Матеріали та методи. У дослідження включено 20 хворих на цироз печінки, віком від 26 до 69 років, з них 11 жінок та 9 чоловіків, які проходили лікування у захворювань печінки та підшлункової залози ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України».

Проведено езофагогастродуоденоскопію (ЕГДС) з біопсією (антральний відділ, тіло Ш). Для ендоскопічної діагностики ПГГ використовувалася класифікація Північного Італійського ендоскопічного Клубу (North Italian Endoscopic Club - NIEC) [2].

Для гістологічних досліджень біоптати фіксували в 10,0 % розчині нейтрального забуференого формаліну, зневоднювали в спиртах висхідної концентрації та заливали в парафін. Гістологічні зрізи товщиною 3-5 мкм забарвлювали гематоксиліном та еозином, ставили PAS-реакцію.

В обстежених хворих проведено оцінку ступеня атрофії та запалення в СО антрального відділу та тіла Ш з послідуною

детермінацією інтегральних показників – стадії та ступеня хронічного гастриту за системою OLGA (2005 р). Згідно з цією системою атрофія та запальна інфільтрація (нейтрофільні лейкоцити, мононуклеарні клітини) були виражені в балах: відсутність – 0 балів, слабка – 1 бал, помірна – 2 бали, тяжка – 3 бали [4].

На сьогоднішній день немає класифікації ПГГ, яка б приймала до уваги морфологічні зміни у СО Ш. Відомо, що при портальній гіпертензії порушуються процеси ангиогенезу, тому нами оцінювалися зміни, що стосуються судинного русла - ектазія капілярів, збільшення щільності капілярної мережі, дилатація підслизових вен і підслизовий набряк, поява у венах морфологічних ознак артеріалізації, наявність потовщених стінок з проліферацією ендотелію в підслизових артеріолах.

Судинний ендотеліальний фактор, пусковим механізмом продукції якого є гіпоксія, сприяє новоутворенню судин СО Ш. [5]

Для підтвердження факту активної проліферації ендотелію нами використовувалась непряма імунопероксидазна реакція з антитілами до маркера ядерного антигену проліферуючих клітин (PCNA).

Проводили порівняння гістологічних змін (атрофія, запалення, мікроциркуляторні зміни) в залежності від наявності ПГГ.

Результати дослідження та їх обговорення. При ендоскопічному дослідженні у 55% хворих виявлено ендоскопічні ознаки різних типів ПГГ.

При гістологічному дослідженні ознаки атрофії СО фундального і антрального відділів Ш були відсутні майже у третини усіх хворих (31,2 та 40,0% відповідно), в 25,0-30,0% випадків зафіксована мінімальна вираженість атрофії СО.

Запальна інфільтрація в фундальному відділі була переважно слабка (43,8%), а в антральному – помірна (55,0%).

При порівнянні ступеня атрофії та запалення на гістологічному рівні не виявлено достовірної різниці показників між хворими груп, які вивчались (табл. 1).

Таблиця 1 – Оцінка гістоструктури слизової оболонки шлунка у хворих на цироз печінки за системою OLGA (%).

Морфологічна ознака	Ступінь ознаки	Хворі з ендоскопічними ознаками ПГГ		Без ендоскопічних ознак ПГГ	
		фундальний відділ (n=11)	антральний відділ (n=11)	фундальний відділ (n=4)	антральний відділ (n=9)
атрофія слизової оболонки	0	27,3	45,4	25	33,3
	1	18,1	18,2	50	44,4
	2	27,3	36,4	25	22,2
	3	27,3	0	0	0
хронічне запалення	0	0	9,1	0	11,1
	1	27,2	36,4	75	33,3
	2	26,4	54,5	25	55,6
	3	26,4	0	0	0

При вивченні мікроциркуляторних змін СО Ш в залежності від наявності ПГГ були виявлені наступні особливості (табл. 2).

Таблиця 2 – Мікроциркуляторні зміни слизової оболонки шлунка у хворих на цироз печінки в залежності від наявності ПГГ (%).

Морфологічна ознака	Хворі з ендоскопічними ознаками ПГГ		Без ендоскопічних ознак ПГГ	
	фундальний відділ (n=11)	антральний відділ (n=11)	фундальний відділ (n=4)	антральний відділ (n=9)
ектазія капілярів	90,1*	72,7	25,0	44,4

Морфологічна ознака	Хворі з ендоскопічними ознаками ПГГ		Без ендоскопічних ознак ПГГ	
	фундальний відділ (n=11)	антральний відділ (n=11)	фундальний відділ (n=4)	антральний відділ (n=9)
збільшення щільності капілярної мережі	81,8	90,9*	50,0	33,3
підслизовий набряк	90,1	81,8	50,0	77,8

Примітка. * – $p < 0,05$ – достовірна різниця показників у хворих на ЦП з і без ПГГ.

З 11 хворих, у яких на ЕГДС виявлено ПГГ, у 81,8% випадків спостерігалось поєднання наявності ектазії капілярів, збільшення щільності капілярної мережі та дилатації підслизових вен в фундальному відділі Ш, та в 72,7% – в антральному.

В кулеподібних ядрах епітеліальних клітин було виявлено PCNA, що є безумовною ознакою активного ангиогенезу. Поодинокі прояви однієї з цих ознак спостерігались у 100% хворих, найчастіше за все – ектазія капілярів та підслизовий набряк (90,1% випадків) (табл. 2).

Висновки. Оцінка ступеню атрофії та запалення СО Ш на мікроскопічному рівні не показала достовірної різниці показників в залежності від наявності ознак ПГГ, виявлених при ендоскопічному дослідженні, що дозволяє вважати їх неспецифічними ознаками пошкодження СО Ш, не пов'язаними з перебігом ПГГ.

У хворих на цироз печінки з ендоскопічно діагностованою ПГГ у порівнянні з хворими без ендоскопічних ознак ПГГ при морфологічному дослідженні частота змін СО Ш, обумовлених патологічним ангиогенезом (ектазія капілярів у фундальному та збільшення щільності капілярної мережі в антральному відділах) була суттєво вищою.

Таким чином, у хворих на ЦП з портальною гіпертензією для виявлення ознак ПГГ мікроскопічна оцінка СО Ш потребує аналізу більшої кількості показників, в першу чергу – пов'язаних з судинним фактором.

1. *Toyonaga A. Portal hypertensive gastropathy / A. Toyonaga, T. Iwao // Gastroenterol Hepatol. -1998. - №13. – С. 865–877.*
2. Natural history of portal hypertensive gastropathy in patients with liver cirrhosis. The new Italian endoscopic club for the study and treatment of esophageal varices (NIEC) / *M. Primignani, L. Carpinelli, P. Preatoni [et al.] // Gastroenterology. - 2000. - №119. – С. 181-187.*
3. Gastric lesions in portal hypertension: inflammatory gastritis or congestive gastropathy? / *T.T. McCormack, J. Sims, I. Eyre-Brook [et al.] // Gut. – 1985. – №26. – С. 1226–1232.*
4. *Свинцицкий А.С. Гастрит: старые и новые классификации / А.С. Свинцицкий, Г.А. Соловьева // Укр. мед. часопис. – 2001. – № 3. – С. 96–100.*
5. Pathogenesis of portal hypertensive gastropathy: a clinical and experimental review / *M. Ohta [et al.] // Surgery. – 2002. – № 131. – С. 165–170.*
6. *Bosch J. Current management of portal hypertension / J. Bosch, J. Abraldes, R. Groszmann // Journal of hepatology. – 2003. – №38 – С. 554–568.*

COMPARISON OF ENDOSCOPIC AND MORPHOLOGICAL
MANIFESTATIONS OF PORTAL HYPERTENSIVE
GASTROPATHY IN PATIENTS WITH CIRRHOSIS

Y.A. Gaidar, L. Y. Melnichenko, A.V. Simonova,
N.Y. Oshmyanska

SI “Institute of Gastroenterology of NAMS of Ukraine”
(Dnipropetrovsk)

Portal Hypertensive Gastropathy (PHG) diagnosed in 57,1% patients by upper gastrointestinal endoscopy and was compared with histological findings of gastric biopsies taken from gastric body and antrum.

In all patients the degree of atrophy and inflammation did not show significant difference, which may indicate a nonspecific damage of gastric mucosa not related to the PHG.

In patients with cirrhosis (endoscopically diagnosed with PHG) there were morphological changes caused by pathological angiogenesis - first of all, ectasia of capillaries (91.6% in the gastric body and 72.7% in antrum) and capillary congestion (83.3% in the gastric body and 90.9% in antrum).

Thus, in patients with portal hypertension, morphological analysis of gastric mucosa requires more parameters, primarily associated with vascular factor.

УДК 616.37-002+576.72:616.37+616-006.327

Гістометричне вивчення фіброзу та незідіогенезу підшлункової залози при ускладнених формах хронічного панкреатиту

Ю.А. Гайдар, Н.Ю. Ошмянська, А.П. Галенко
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» (Дніпропетровськ)

Хронічний панкреатит (ХП) – це запалення підшлункової залози (ПЗ), яке характеризується постійним ураженням головних анатомічних структур і їх функціональним дефіцитом, навіть коли причина ліквідована. ХП супроводжується зниженням екзокринної та ендокринної функції ПЗ.

Згідно Марсельсько-Римської класифікації 1988 р. ХП – це хронічне запальне захворювання ПЗ, яке характеризується незворотною деструкцією екзокринної паренхіми і фіброзом, що на пізніх стадіях завершується деструкцією ендокринної тканини залози. За останні 30 років спостерігається збільшення захворюваності гострим і ХП більше ніж удвічі [1].

Доведено, що активовані зірчасті клітини (ЗК) відіграють ключову роль у розвитку фіброзу ПЗ. У відповідь на травму або запалення, ЗК трансформуються (активуються) в mioфібробласто-подібні клітини, з експресією гладком'язового актину (α -sma).

Активовані ЗК проліферують, мігрують, продукують екстрацелюлярний матрикс, такий як колаген, та секретують цитокіни та хемокіни. ЗК активуються постійно, протягом усього часу, коли діє фактор пошкодження та запалення, і результатом цих процесів є фіброз ПЗ.

Таким чином, фіброз ПЗ може бути описаний, як зміни екстрацелюлярного матриксу в кількості і якості, внаслідок багаторазової активації ЗК [2].

В умовах повної атрофії ацинарної тканини при IV ступені фіброзу резидуальні ендокринні островці розташовуються у товщині рихлої фіброзної тканини, групами (кластерами), внаслідок "агрегації островців" [3]. В деяких островцях спостерігається проліферація ендокринних клітин. Агрегація островців відрізняється від істинної гіперплазії, яка розпізнається морфометрично. Кластери островців в зонах грубої атрофії можуть нагадувати пухлиноподібний процес. Індивідуальні островці можуть проникати в перигландулярну жирову тканину, симулюючи інвазію.

Фокуси агрегації островців, на відміну від ендокринної неоплазії, не завжди можливо відрізнити під час звичайного гістологічного дослідження. Імуногістохімічне виявлення специфічних пептидів усуває цю проблему [4].

Мета дослідження: на основі гістометричного вивчення ступеню фіброзу та співвідношення об'ємних часток ПЗ при ХП сформулювати умови новоутворення ендокринних островців (незидіогенезу) при цьому захворюванні.

Матеріал та методи дослідження. Обстежено 11 хворих на ХП, віком від 40 до 54 років, з них 3 жінки та 8 чоловіків, які проходили лікування у відділенні хірургії органів травлення ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України».

Біоптати ПЗ забирали під час планових операцій з приводу ускладнених форм ХП. Тканьовий матеріал фіксували в рідині Bouin або в 10% нейтральному формаліні, проводили через ряд

спиртів, заключали в парафін. Гістологічні зрізи товщиною 3-5 мкм фарбували гематоксиліном і еозином, а також по Маллорі-Слінченко і Масону-Вейгерту. Особливості гістоструктури ПЗ оцінювали згідно Stolt (1987).

Імуногістохімічне типування інсуліну, колагену I типу, нем'язового міозину (BT-567), рецепторів соматостатину, ядер клітин, ДНК-ази I типу проводили на депарафінованих гістологічних зрізах ПЗ.

Вивчали співвідношення об'ємної долі фіброзної тканини та ступеня фіброзу, а також об'ємні долі екзокринної, ендокринної частин та протоків за допомогою світлового мікроскопу XSP-139TP, морфометрію здійснювали за допомогою програми Image Pro Plus version 3.0.00.00.

Результати та їх обговорення.

Дані комп'ютерної морфометрії показують, що об'ємна доля фіброзної та жирової тканини з першим ступенем фіброзу складає від 5 до 25%, з другим ступенем – від 26 до 50%, з третім ступенем – від 51 до 75% і з четвертим ступенем – від 75 до 90% (рис. 1).

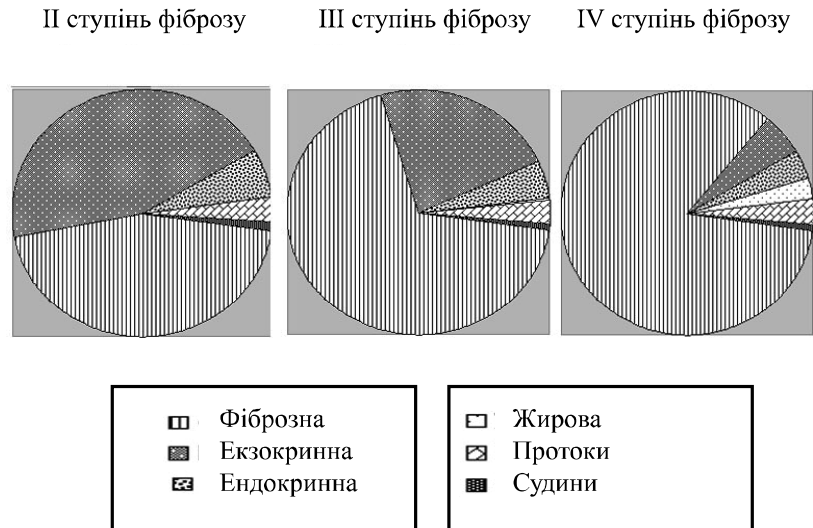


Рисунок 1 – Об'ємна доля фіброзної та жирової тканини у хворих на ХП.

Виконані вимірювання довели справедливість теоретичного розділення ступеней фіброзу на 4 ступеня з практичним визначенням ступеней фіброзу при ХП. Морфометрія таким чином дозволяє об'єктивізувати показники фіброзу при ХП.

В умовах III-IV ступенях фіброзу ПЗ в більшості випадків (72,0%) спостерігалась гіперплазія епітелію міжчасткових та магістральних протоків. На відміну від нормального кубовидного епітелію гіперпластичний епітелій призматичний, з ядрами, що налягають одне на одне. Навколопротоковий фіброз при цьому рихлий, в активному створенні фіброзної тканини приймають участь міофібробласти, а також колаген I типу, який складає позаклітинну основу.

При III-IV ступеню фіброзу, в умовах часткової або повної атрофії ацинарної тканини в окремих ділянках проліферуючих внутрішньочасткових протоків у 3 хворих (27,3%) спостерігалось новоутворення ендокринних острівців з епітелію протоків за участю NgN3+ стовбурових клітин, т.з. “тубуло-інсулярних комплексів”. Ці островці побудовані з інсулінпродукуючих клітин, але, в порівнянні з конституційними, мають у своєму складі явний дефіцит β -клітин.

Висновки.

1. Гістометричне вивчення фібротичних змін основних топографічних зон (голова, тіло, хвіст) дозволяє діагностувати ступінь та розповсюдженість фіброзу ПЗ при ХП, що важливо для вибору способу хірургічного лікування його ускладнених форм.

2. У хворих з III ступенем фіброзу фіброзна тканина складає 68,2-76,4%, екзокринна тканина 16,2-24,8%, а при IV ступені фіброзу фіброзна тканина займає 79,5-95,5% площини ПЗ, а екзокринна тканина 2,3-10,8% .

3. На III-IV стадіях фіброзного ХП, в умовах повної атрофії ацинарної тканини та регенерації протоків, з епітелію внутрішньочасткових протоків ПЗ здійснюється доброякісне, адаптаційне новоутворення ендокринних острівців (незидіогенез) за участю NgN3+ стовбурових клітин.

1. Некоторые вопросы эпидемиологии хронического панкреатита / *И.В. Маев, А.Н. Казюлин, Ю.А. Кучерявый [и др.]* // Клинико–эпидемиологические и этно–экологические проблемы заболеваний органов пищеварения : материалы Третьей Восточно–Сибирской гастроэнтерологической конференции / под ред. проф. В.В. Цуканова. – Красноярск. – 2003. – С. 9–52.
2. Fate of nerves in chronic pancreatitis: Neural remodeling and pancreatic neuropathy / *GO Ceyhan, IE Demir, M Maak [et al.]* // Best Pract Res Clin Gastroenterol. – 2010. – №24(3). – С. 311–22.
3. Histopathology and immunohistochemistry of pancreatic islets in fibrocalculous pancreatic diabetes / *M Govindarajan, V Mohan, R Deepa [et al.]* // Diabetes Res Clin Pract. – 2001. – №51 – С. 29–38.
4. Correlation of histopathology, islet yield, and islet graft function after islet autotransplantation in chronic pancreatitis / *T Kobayashi, JC Manivel, AM Carlson [et al.]* // Pancreas. – 2011. – № 40. – С. 193–199.

MORPHOMETRIC ANALYSIS OF FIBROSIS AND
NESIDIOGENESIS IN PANCREAS OF PATIENTS WITH
CHRONIC PANCREATITIS

YA Gaidar, NY Oshmyanska, AP Galenko

SI “Institute of Gastroenterology of NAMS of Ukraine”
(Dnepropetrovsk)

Morphometric analysis of pancreas major topographic zones (head, body, tail) provides the knowledge of degree and prevalence of fibrosis in pancreas, which is important for the choice of treatment.

We demonstrated that in patients with degree III fibrosis volume fraction of fibrous tissue ranged from 68,2 to 76,4%, and pancreatic acini tissue from 16,2 to 24,8%, while in degree IV fibrosis volume fraction of fibrous tissue ranged from 79,5 to 95,5% and pancreatic acini tissue from 2,3 to 10,8%.

In the III-IV stages of chronic pancreatitis fibrous leads to development of total acinar atrophy. Under this circumstances, from pancreatic duct epithelium, adaptive endocrine neogenesis(nesidiogenesis) involving NgN3+ stem cells begins.

Особенности сроков эвакуации из желудка при хроническом панкреатите

В.А. Гирман

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Показатели уровня распространённости патологии желудочно-кишечного тракта среди населения Украины в 3–4 раза превышают таковые в странах Европы [1, 2], причём частота этой патологии и смертность от гастроэнтерологических заболеваний продолжают нарастать. Особую тревогу вызывает рост заболеваний поджелудочной железы (ПЖ) как во всём мире, так и в нашей стране [3, 4, 5]. В последние годы прослеживается ряд характерных особенностей в отношении эпидемиологии этих заболеваний: увеличение частоты случаев первично хронического течения панкреатита с частыми обострениями, высокая частота сочетанной патологии, а также случаев медикаментозной резистентности [6]. За последнее десятилетие показатели распространённости и заболеваемости болезнями ПЖ значительно повысились, а их удельный вес в общей структуре болезней органов пищеварения (10,5%) определяет их клиническое и социальное значение [6].

Основными причинами такой ситуации считают некачественное питание, алиментарную недостаточность по основным нутриентам, злоупотребление алкоголем, неправильное лечение, психологические факторы, стрессы, проблемы на работе, снижение жизненного уровня семьи, сопутствующие хронические заболевания и др. [6].

Медико-социальное значение заболеваний ПЖ и особенно хронического панкреатита (ХП) определяется также тем, что это заболевание в последние годы стали диагностировать не только у пожилых пациентов, но преимущественно у лиц трудоспособного возраста и даже у детей и подростков [7].

ХП приводит к значительному ухудшению качества жизни, что обусловлено как тяжестью клинических проявлений

заболевания, снижением функционального состояния ПЖ, так и повышенным риском трансформации в онкологическую патологию [9].

При ХП высока частота осложнений, которые нередко приводят к летальному исходу [9].

Существенной причиной снижения качества жизни больных ХП является внешнесекреторная недостаточность ПЖ, которая клинически проявляется, прежде всего, симптомами желудочной и кишечной диспепсии [10].

Цель исследования: Изучить сроки эвакуации из желудка у больных ХП с панкреатической недостаточностью.

Материалы и методы. В исследование включены 62 больных ХП с внешнесекреторной недостаточностью ПЖ. Обследованы 30 практически здоровых человек, которые были сопоставимы с больными по полу и возрасту (контрольная группа).

Внешнесекреторную недостаточность ПЖ диагностировали до лечения по результатам фекального эластазного теста. Показатели фекальной панкреатической эластазы-1 изучали с помощью наборов «Schebo» (Германия) на иммуноферментном анализаторе «Sanofi» (Франция) [2].

Для оценки скорости эвакуации из желудка выполняли ¹³С-октаноевый дыхательный тест до и после лечения. Методика выполнения теста следующая. Оно выполняется натощак. После получения исходной дыхательной пробы пациент съедает тестовый завтрак — яичницу-болтунью, в которой растворено 75 мг ¹³С-октаноевой кислоты. Кроме того, в тестовый завтрак входят пшеничный хлеб с маргарином и 200 мл минеральной воды без газа. После приема завтрака дыхательные пробы берут через каждые 15 мин. в течение 4 часов. Анализ проб проводили на инфракрасном газовом анализаторе IRIS (Германия).

Результаты. Тяжелая внешнесекреторная недостаточность ПЖ встречалась редко, что было подтверждено данными исследования показателей фекальной панкреатической эластазы-1. Так, результаты менее 100 мкг/г были выявлены только у 4 (6,5%) больных. Таким совпадением данных копроскопии и фекального эластазного теста подтверждается высокая чувствительность последнего в диагностике именно тяжелой панкреатической

недостаточности [8]. Умеренное снижение внешней секреции ПЖ выявлено у 17 (27,4%) больных, легкое – у 25 (40,3%) больных. У остальных 16 (25,8%) больных показатели эластазного теста оказались нормальными, т. е. внешнесекреторная функция ПЖ у них была сохранена.

По данным 13С-октанового дыхательного теста у здоровых во всех случаях коэффициент желудочного опорожнения от твердой пищи был более 3,1, а время полувыведения содержимого из желудка – менее 130 мин. У больных с ХП в 66,1% случаев (у 41 пациента) отмечено умеренное снижение скорости опорожнения желудка (коэффициент опорожнения 3,1–2,5); в 19,4% случаев (у 12 пациентов) выявлено выраженное снижение скорости опорожнения желудка (коэффициент опорожнения > 2,5); только в 14,5% случаев (у 9 пациентов) скорость опорожнения была нормальной. Результаты исследования времени полувыведения содержимого желудка у больных были соответствующими. Так, период полувыведения менее 130 мин. определялся у 9 больных и всех здоровых, умеренное снижение периода полувыведения – у 41 больного, выраженное снижение – у 12 больных.

Важно, что период полувыведения тестового завтрака из желудка обратно коррелировал с показателями фекальной эластазы-1 (коэффициент прямой корреляции составил 0,52).

Вывод. У больных с ХП имеет место замедление эвакуации из желудка, степень которого зависит от тяжести внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы.

Перспективы исследования состоят в разработке эффективного терапевтического комплекса для коррекции сроков эвакуации из желудка при ХП, что будет способствовать уменьшению выраженности клинических проявлений.

1. Циммерман Я. С. Хронический панкреатит: современные проблемы. Ч 1. Дефиниция, распространенность, вопросы этиологии и патогенеза / Я. С. Циммерман // Клиническая медицина. – 2007. – Т. 85, № 1. – С. 16–20.
2. The Pancreas: An Integrated Textbook of Basic Science, Medicine and Surgery / Ed. : H. G. Beger [et al.]. – Malden [et al.]: Blackwell Publishing, 2008. – 1006 p.

3. Гриднев А. Е. Хронический панкреатит: диагностические и терапевтические возможности / А. Е. Гриднев // Мистецтво лікування. – 2006. – № 8. – С. 34–41.
4. Христич Т. Н. Хронический панкреатит: что в имени твоём..? / Т. Н. Христич, Т. Б. Кендзерская // Укр. мед. газета. – 2007. – № 1. – С. 32–34 ; № 2. – С. 12–14.
5. Ali-El-Wafa A. Chronic pancreatitis / A. Ali-El-Wafa, P. Maerten, M. A. Ortner // Rev. Med. Suisse. – 2007. – Vol. 3, No 95. – P. 224–228, 230.
6. Щербаков П. Л. К вопросу о панкреатите / П. Л. Щербаков // Лечащий врач. – 2011. – № 7. – С. 20–24.
7. Антупкін Ю. Г. Корекція порушень функціонального стану підшлункової залози у дітей з панкреатитом / Ю. Г. Антупкін, А. Г. Ципкун, І. С. Лембрик // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2011. – № 6. – С. 7–10.
8. Маев И. В. Болезни поджелудочной железы : т. 2 / И. В. Маев, Ю. А. Кучерявый. — М. : Медицина, 2008. — 560 с.
9. Савустьяненко А. В. К вопросу о хроническом панкреатите : Срез знаний – 2011 / А. В. Савустьяненко // Новости медицины и фармации. – 2011. – № 18 (387). – С. 14–15.
10. Ткач С. М. Диагностическая и терапевтическая эффективность высокодозированной ферментной терапии / С. М. Ткач // Здоров'я України. – 2011. – № 4. – С. 3–4.

ОСОБЛИВОСТІ СТРОКІВ ЕВАКУАЦІЇ ЗІ ШЛУНКА ПРИ ХРОНІЧНОМУ ПАНКРЕАТИТІ

В. А. Гірман

Донецький національний медичний університет
ім. М. Горького

Автор обстежив 62 хворих на хронічний панкреатит із зовнішньосекреторною недостатністю підшлункової залози. Хворим проведені фекальний еластазний тест і ¹³C–октаносвий дихальний тест для оцінки термінів евакуації зі шлунка. Показано, що при хронічному панкреатиті має місце уповільнення евакуації зі шлунка, ступінь якого залежить від тяжкості зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози.

FEATURES OF EVACUATION FROM THE STOMACH TIMING IN CHRONIC PANCREATITIS

V. A. Girman

Donetsk National Medical University n.a. M. Gorky

The author examined 62 patients with chronic pancreatitis with exocrine pancreatic insufficiency. Fecal elastase test and ¹³C-octanoic breath test were performed in patients to evaluate the timing of the evacuation from stomach. It is shown that in chronic pancreatitis there is a delayed evacuation of the stomach, which degree depends on the severity of exocrine pancreatic insufficiency.

УДК 616.136-073.43/.75-053.9]616.366-002.2+616.34-008.14/.15

Діагностичне значення сонографії та
доплерографії черевної аорти та її гілок у
хворих похилого та старечого віку із хронічним
холециститом та функціональними закрепами

Н.Б. Губерґріц, К.О. Воронін

Донецький національний медичний університет ім. М. Горького

Поширеність гастроентерологічної патології постійно збільшується в усьому світі, в тому числі в Україні. На теперішній час цей показник у нашій країні перевищує 18 тис. на 100 тис. населення, причому за останні 10 років він виріс на 47%. Вагомий внесок у збільшення поширеності захворювань органів травлення вносять такі фактори, як нераціональне та незбалансоване харчування, погіршення екологічної ситуації, психоемоційні перевантаження. Особливо суттєво збільшилася поширеність хронічних дифузних захворювань печінки, жовчовивідних шляхів, патології підшлункової залози. В структурі поширеності

всіх захворювань в українській популяції гастроентерологічна патологія посідає третє місце та, за прогнозами, незабаром наблизиться за епідеміологічними показниками до серцево-судинних захворювань. В останні роки найвища питома вага серед хвороб органів травлення в Україні припадає на хвороби жовчного міхура та жовчовивідних шляхів. Крім того, зросла частота захворювань кишечника, в тому числі функціональних. Як патологія жовчовивідних шляхів, так і кишкові дисфункції впливають не тільки на фізичний стан пацієнта, але й на психологію його поведінки, емоційні реакції, змінюють його місце в соціальному житті, впливають на якість життя. Особливості перебігу, діагностики та лікування захворювань жовчного міхура та кишечника в похилому та старечому віці не вивчені. В той же час відомо, що дисфункції жовчного міхура, хронічні закрепи, які є характерними для таких хворих, без правильного і своєчасного лікування призводять до підвищення ризику формування жовчнокам'яної хвороби, ішемічного коліту. А ця патологія, в свою чергу, тягне за собою розвиток ускладнень, потребує хірургічних втручань [1, 2, 3].

Особливої уваги в геріатричній практиці заслуговує проблема поліморбідності. І хоча початок захворювань, що формують синдром поліморбідності, та їх хронізація приходяться переважно на середній вік, результат їх сумарного накопичення, тобто період яскравої демонстрації клініки, починає проявлятися саме в літньому віці. Поліморбідність у літніх людей призводить до складного переплетіння багатьох симптомів, знижує їхню діагностичну цінність, а різні прояви патології можуть потенціювати один одного та вибірково погіршують перебіг одного із захворювань [3, 4, 5].

Мета дослідження: проаналізувати результати сонографії та доплерографії черевної аорти та її гілок у хворих похилого та старечого віку із хронічним холециститом та функціональними закрепами.

Матеріали і методи. Нами обстежено 120 хворих із сполученням хронічного холециститу та функціональних закрепів на тлі абдомінального ішемічного синдрому (АІС), пов'язаного з атеросклерозом черевного відділу аорти (ЧВА) та мезентеріальних артерій. Усі хворі обстежувалися та лікувалися в гастроентерологічному відділенні клініки внутрішніх хвороб ім. О.

Я. Губерґріца Донецького національного медичного університету ім. М. Горького.

Вік хворих коливався в інтервалі від 50 до 80 років, але частіше вік обстежених був у межах від 60 до 70 років.

Обстежено 30 осіб, які увійшли до контрольної групи. Серед них було 19 (63,3%) практично здорових та 11 (36,7%) хворих на ІХС і гіпертонічну хворобу, у яких захворювання знаходились у стабільній фазі, а хворі не отримували спеціального лікування. Причому стать і вік цих обстежених були порівняні із статтю і віком хворих. Вік осіб, які склали контрольну групу, коливався від 50 до 65 років.

Усім хворим проводили ультразвукове дослідження (УЗД) ЧВА, черевного стовбура (ЧС).

Одним із основних методів для діагностики АІС служило доплерівське дослідження. Допплерографію виконували на апараті „Philips En Visor” (Голландія). Визначали пікову систолічну швидкість кровотоку (V_{ps}), кінцеву діастолічну швидкість кровотоку (V_{cd}), індекс резистентності (IR) та пульсаційний індекс (PI) у ЧВА, ЧС й верхній мезентеріальній артерії (ВМА). Кожне дослідження полягало у проведенні доплерографії натщесерце й через 30–45 хвилин після прийому розчину 50 г глюкози у 200 мл теплої кип'яченої води.

Результати. При УЗД черевної аорти у 76 (63,3%) пацієнтів виявлені атеросклеротичні бляшки різного розміру, у 5 (4,2%) - аневризми черевної аорти, в 1 (0,8%) пацієнта - розшарувальна аневризма черевної аорти, в 1 (0,8%) пацієнта — стеноз ЧС, в 1 (0,8%) пацієнта - додаткова судина ЧВА. Четверо хворих з нерозшарувальними аневризмами черевної аорти і стенозом ЧС в цей час перебувають під спостереженням судинного хірурга, а хворий із розшарувальною аневризмою черевної аорти був прооперований – видалена аневризма із протезуванням ділянки аорти.

Безумовно, найважливіше значення для діагностики АІС мало доплерівське дослідження ЧВА, ЧС й ВМА. При аналізі показників доплерографії до навантаження виявилось, що від норми відрізняються тільки PI черевної аорти (підвищений), V_{ps} ВМА (знижений), IR й PI ВМА (знижені). Значно

інформативнішими були показники після навантаження глюкозою: всі вони (за винятком V_{ed} черевної аорти) істотно відрізнялися від норми. Причому у хворих на АІС після навантаження в порівнянні з показниками контрольної групи були знижені тільки V_{ed} ЧС й ВМА, а інші показники, отримані після навантаження із глюкозою, були вірогідно вищими, ніж в контролі.

Ми провели порівняння показників доплерографії до й після навантаження. Виявилося, що V_{ps} й у черевній аорті, і в ЧС, і у ВМА під впливом навантаження зростає більшою мірою, ніж у здорових. Це свідчить про посилення кровотоку до органів травлення при АІС в умовах меншого діаметра й більшої ригідності стінок великих артерій черевної порожнини. V_{ed} у результаті навантаження глюкозою у хворих на АІС зростала хоча й вірогідно, але менш виражено, ніж у здорових. Можливо, це пояснюється тим, що на показник менше впливає серцевий викид. V_{ed} більше залежить від тонуусу судин, ніж V_{ps} . Тому у хворих на АІС після навантаження V_{ed} змінюється менше, ніж у контрольної групи.

IR у ЧВА, ЧС й ВМА при АІС після навантаження вірогідно зростає. У осіб контрольної групи цей показник після навантаження в ЧВА й ВМА знижувався вірогідно, у ЧС мав недостовірну спрямованість до зниження. Тобто, динаміка IR під впливом навантаження глюкозою може служити діагностичним критерієм АІС. Також діагностичне значення має й PI, що після навантаження у всіх трьох судинах вірогідно збільшувався. У осіб контрольної групи PI після навантаження в черевній аорті й ЧС мав тенденцію до зниження, а у ВМА зменшувався вірогідно.

Таким чином, на користь діагнозу АІС свідчить збільшення IR, PI після навантаження, значніше зростання V_{ps} під впливом навантаження, ніж у осіб контрольної групи. Менше значення для діагностики АІС має не настільки виразне зростання V_{ed} під впливом навантаження, ніж у осіб контрольної групи.

Висновок.

У хворих похилого та старечого віку із хронічним холециститом та функціональними закрепами на тлі АІС в переважній частині випадків за допомогою УЗД можна діагностувати атеросклероз ЧВА та його гілок, у деяких випадках виявляються аневризми ЧВА. При доплерографії ЧВА та його

гілок, визначаються збільшення IR, PI після навантаження, суттєве збільшення V_{ps} після харчового навантаження.

Перспективи дослідження складаються в розробці ефективного лікування сполученої патології.

1. *Філіппов Ю. О.* Динаміка поширеності і захворюваності основними хворобами органів травлення в Україні за 10 останніх років (1997–2006 рр.) / *Ю. О. Філіппов, І. Ю. Скурда* // Гастроентерологія : міжвід. зб. – Д. : Журфонд, 2008. – Вип. 40. – С. 3–10.
2. *Харченко Н. В.* На пути серьезных преобразований гастроэнтерологической службы в Украине / *Н. В. Харченко* // Здоров'я України. – 2008. – № 19. – С. 7.
3. *Chandra A.* Chronic mesenteric ischemia: how to select patients for invasive treatment / *A. Chandra, W. J. Quinones-Baldrich* // *Semin. Vasc. Surg.* – 2010. – Vol. 23, No 1. – P. 21–28.
4. *Брискин Б. С.* Гериатрические аспекты хирургии / *Б. С. Брискин* // *Клин. хирургия. Нац. рук.* – М. : [б. и.], 2008. – Т. 1. – С. 467–477.
5. *Брискин Б. С.* Полиморбидность пожилых и хирургические проблемы / *Б. С. Брискин* // *Клин. геронтология.* – 2007. – Т. 13, № 5. – С. 3–7.

DIAGNOSTIC VALUE OF SONOGRAPHY AND DOPPLEROGRAPHY OF ABDOMINAL AORTA AND ITS BRANCHES IN ELDERLY PATIENTS WITH CHRONIC CHOLECYSTITIS AND FUNCTIONAL CONSTIPATION

N. B. Gubergrits, K. A. Voronin

Donetsk National Medical University n.a. M. Gorky

The authors analyzed the results of sonography and dopplerography of abdominal aorta and its branches in 120 elderly patients with chronic cholecystitis in combination with functional constipation. It is shown that in most cases atherosclerosis of the abdominal aorta and its branches could be diagnosed with ultrasound and in some cases aneurysm could be revealed. Increase in resistance index, pulsation index, a significant increase in peak systolic blood flow velocity after the food load are determined with dopplerography of abdominal aorta and its branches.

Можливості діагностики порушень біліарної системи на догоспітальному етапі

*Є.Я. Ніколенко, О.В. Сокруто, І.В. Бокова, К.В. Вовк,
Н.І. Питецька*, І.В. Летік*, Н.К. Александрова**
Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна,
Харківський національний медичний університет*

За рекомендаціями Всесвітньої організації охорони здоров'я, що підготовлені на основі кращого світового досвіду, лише розвиток первинної медико-санітарної допомоги на засадах сімейної медицини дасть змогу істотно вплинути на поліпшення демографічної ситуації. Первинна медико-санітарна допомога є на сьогодні частиною спеціалізованої амбулаторної допомоги, що надається пацієнтам на догоспітальному етапі лікування.

Обсяг роботи сімейного лікаря включає діагностику, лікування, багатофакторну первинну і вторинну профілактику захворювань внутрішніх органів, що не потребують лікування в умовах спеціалізованого (в тому числі гастроентерологічного) стаціонару. Ця робота поширюється за рахунок спеціалізованої допомоги, яку сімейний лікар здійснює самостійно без залучення «вузьких» спеціалістів.

Останнім часом відзначається істотне зростання кількості захворювань системи органів травлення. За статистикою гастроентерологічні захворювання займають друге місце в нашій країні після серцево-судинних захворювань. Приблизно половина населення країни має ті чи інші відхилення в роботі травної системи. Все частіше зустрічаються функціональні розлади, для яких не характерне виявлення патологічних змін в органах. Але при цьому хворого турбують різні, досить неприємні симптоми (здуття та гурчання в животі, печія, дискомфорт в епігастрії, нестабільність випорожнень і т.д.), які суттєво погіршують якість життя. Подібних захворювань зустрічається біля 30% від загальної кількості звернень до дільничних (сімейних) лікарів.

Діагностика та лікування захворювань травного тракту утруднена через часте поєднання патології різних органів, які не тільки анатомічно, але й функціонально пов'язані між собою. Тому захворювання одного органу травлення часто супроводжується спочатку порушенням функції, а потім і органічними змінами інших органів. Виникає цілий «букет» скарг, змін лабораторних та інструментальних даних. В таких умовах лікарю важко зрозуміти з чого починати лікування. Треба максимально впливати на первинне захворювання, бо вторинні захворювання будуть давати виражені прояви [1].

Захворювання біліарної системи є однією з провідних проблем у гастроентерології. Літературні дані свідчать про широке розповсюдження та постійне збільшення у всьому світі таких захворювань, як жовчнокам'яна хвороба (ЖКХ), хронічний холецистит (ХХ), дисфункції жовчного міхура (ЖМ). Крім того, функціональні захворювання ЖВС, що існують досить тривалий термін, сприяють розвитку органічних захворювань ЖМ [2].

Велике значення в розвитку патології біліарного тракту надають порушенням у системі нейрогуморальної регуляції, ролі гастроінтестинальних пептидних гормонів (холецистокінін-панкреозимін (ХЦК-ПЗ), гастрин, секретин, глюкагон, бомбезин та ін.) і нейротрансмітерів (оксид азоту, нейропептид V, нейротензин) [3]. Поряд із скороченням ЖМ ХЦК-ПЗ сприяє розслабленню сфінктера Одді. У здорової людини ХЦК-ПЗ призводить до зменшення об'єму ЖМ на 30-80% (їжа з високим вмістом жирів сприяє зменшенню об'єму ЖМ до 80%). Гормональні стимули на моторику ЖМ впливають більше, ніж нервові. Оскільки ХЦК-ПЗ, поряд з іншими гастроінтестинальними гормонами, може виступати як нейротрансмітер, часто буває неможливим відокремити його нейрогенні та гормональні ефекти [4].

Біліарний тракт є складною системою жовчовиділення. Напрямок руху жовчі визначається за рахунок взаємодії печінкової секреції, ритмічної діяльності сфінктеру термінального відділу загальної жовчної протоки, сфінктера ЖМ, клапана міхурової протоки, всмоктувальної функції слизової оболонки ЖМ та усіх проток, що складають градієнт тиску. З печінкових проток та загальної жовчної протоки жовч поступає до ЖМ в момент закриття

сфінктера Одді. Сфінктер Одді поза травленням закритий не завжди і невеликі порції жовчі постійно надходять до дванадцятипалої кишки (ДПК). Після закінчення травної фази жовч надходить до ЖМ протягом трьох та більше годин. У фізіологічних умовах жовч у ЖМ неоднорідна, що утворює феномен «верстуватої» жовчі. Більшість дослідників вважають, що позапечінкові жовчні шляхи ніколи не знаходяться в стані спокою і їх активна перистальтика розглядається з точки зору регуляції току жовчі. Тонус ДПК впливає на вихід жовчі, причому встановлено, що надходження кислого хімусу та подразнення великого дуоденального соска можуть визвати його спазм на 4-10 та більше хвилин. Рухова реакція ЖМ та сфінктера Одді суттєво залежить від кількості та якості їжі, а також від емоційного впливу [6].

Опираючись на сучасний високотехнологічний рівень, в клінічну практику ввійшли принципово нові та значно удосконалені традиційні методи діагностики порушень жовчоутворення, жовчовиділення та моторики біліарного тракту.

Мета роботи: оцінити діагностичні можливості розладів у біліарній системі на догоспітальному етапі.

Матеріал і методи дослідження. Проведений аналіз інформативності діагностичних методів дослідження 172 хворих, які мали клінічні ознаки біліарної дисфункції. Для оцінки функціональної здатності ЖМ досліджували його об'єм за методом визначення суми циліндрів. Скорочувальну функцію ЖМ оцінювали за коефіцієнтом випорожнення $KV = (V_0 - V\phi / V_0 \times 100\%)$ та індексом скоротності ($IC = V_{max} / V_{min}$). Після жовчогінного сніданку (2 яєчних жовтка або 20 мг сорбіту в 50-100 мл теплої води) виконували сканування через певні проміжки часу та визначали кількість залишкової жовчі.

Результати. Під час УЗД, яка була виконана 42 хворим у 28,6% виявлена гіпертонічна форма дискінезії ЖМ, що проявлялось посиленням випорожнення ЖП під дією їжі. Тонус міхура був підвищеним. Гіпотонічна дискінезія спостерігалась в 2,5 рази частіше ($\chi^2=5,05$; $p=0,02$), при цьому випорожнення ЖМ було ослабленим з великою кількістю залишкової жовчі.

УЗД є найбільш сприятливим методом виявлення конкрементів. Із 172 хворих, яким виконувалось це дослідження

конкременти виявлені у 37,2%. Діагноз підтверджений під час оперативного втручання у 98,4% випадків.

Певну діагностичну значимість може мати дуоденографія, яка здійснюється в різних модифікаціях. Рентгенологічне дослідження ДПК є важливим допоміжним методом діагностики патологічних змін загальної жовчної протоки та великого дуоденального пиптика (ВДП). Більш чітко патологічний процес вдається виявити при проведенні рентгенологічного дослідження ДПК в умовах релаксації – релаксаційна дуоденографія [7].

Найінформативнішим методом на сьогоднішній день є комп'ютерна томографія (КТ). Вона дозволяє обстежити як печінку, так і всі органи, що її оточують, розрізнити щільні утворення та порожнини. При цьому дослідження біліарної системи не потребує спеціальної підготовки. При КТ необхідно звернути увагу на форму органу, його структуру, контури. При КТ завжди є можливість отримати зображення ЖМ та виявити рентгенконтрастні конкременти розміром до 1 мм [8]. При захворюваннях біліарної системи діагностична точність складає 92-96%.

Велике клінічне значення має радіометричне дослідження поглинально-видільної функції печінки та печінково-паренхиматозного кліренсу крові з використанням міченої ¹³¹I бенгальської троянди. Результати оцінюються за часом напівелемінації фарби, а також часу половинного поглинання препарату печінкою (в нормі – 8-15 хвилин). Час виведення половинної кількості фарби із печінки у ЖМ та тонку кишку коливається між 60 та 115 хвилин [9].

Для більш детального вивчення структури паренхіми печінки використовується сканування на основі радіоактивних ізотопів, що селективно поглинаються. Гепатосканограми дають інформацію щодо величини, форми печінки, розподілу ізотопу. Виявляються вогнищеві ураження у вигляді дефектів накопичення, визначається активність всієї ретикулоендотеліальної системи та функція мезенхіми печінки і селезінки.

Практично єдиним методом дослідження, за допомогою якого можна діагностувати ранні, субклінічні стадії ЖКХ і навіть передзахворювання на рівні біохімічних досліджень, є багатомоментне дуоденальне зондування (БДЗ) з наступним

лабораторним фізико-хімічним, біохімічним, мікроскопічним та бактеріологічним дослідженням отриманої жовчі [10].

Поряд з цим більшість авторів вважає БДЗ найважливішим методом діагностики порушень жовчоутворювальної та жовчовидільної функції печінки і моторної функції біліарного тракту.

Цей метод дозволяє графічно реєструвати жовчовиділення, верифікувати літогенну жовч, об'єктивізувати процеси запалення, визначати кількісний вміст інгредієнтів жовчі, їх дебіт за певний проміжок часу.

В сучасній клінічній практиці широко використовується хроматичне БДЗ (ХБДЗ), яке дозволяє отримати також детальну картину функціонального стану сфінктерного апарату біліарного тракту [11]. Метиленову синь в желатиновій капсулі (0,15 г) приймають натщесерце за 14 годин до початку дослідження. Після введення зонду в ДПК (можливий рентгеноскопічний контроль місця знаходження зонду) з інтервалом в 5 хвилин вимірюють кількість жовчі, яка виділяється. Цей процес відображають графічно у вигляді кольорових діаграм: за віссю абсцис відкладають час жовчовиділення, за ординатою – кількість виділеної жовчі [12].

Розрізняють шість етапів жовчовиділення.

I етап – «етап базальної жовчі», який відображає динаміку виділення жовчі, що накопичилась в жовчних протоках та секреторний тиск печінки поза травленням, а також функціональний стан сфінктера Одді. Тривалість етапу складає в нормі 18-22 хвилин, об'єм жовчі, що виділилась – 26-34 мл

II етап – «етап латентного періоду жовчовиділення», що характеризує холестатичний тиск в біліарному тракті, готовність ЖМ до випорожнення та його тонус. В нормі тривалість цього етапу складає 5-7 хвилин. У випадках надходження жовчі до пробірки зразу або впродовж 2 хвилин після розв'язування дуоденального зонду можна говорити про гіпертонічну дискінезію ЖМ та ЖВШ. Якщо протягом 6 хвилин жовч (міхурова або печінкова) до пробірки не виділяється, то це свідчить про гіпертонус сфінктера Одді або механічну перешкоду в дистальному відділі загальної жовчної протоки.

III етап – «етап сфінктера Люткенса та загальної жовчної протоки» – також відноситься до латентного періоду жовчовиділення. У здорових осіб тривалість етапу 1-4 хвилини, об'єм виділеної з загальної жовчної протоки жовчі – 1-5 мл. Відсутність появи міхурової жовчі в пробірці понад 7 хвилин вказує на гіпертонус сфінктера Люткенса або на гіпо-/атонічну дискінезію ЖМ. Про гіпотонію або атонію ЖМ можна говорити тільки після співзвіставлення даних про III та IV етапи. Після холецистектомії при відсутності ЖМ цей етап характеризує функцію загальної жовчної протоки.

Всі три етапи складають класичну порцію «А» дуоденального дослідження.

IV етап – «етап ЖМ», порція «В», характеризує напруження секретії міхурової жовчі, величина якої розкриває евакуаторну функцію ЖМ та дозволяє точно визначити гіпо-/атонічну або гіпертонічну дискінезію. Випорожнення ЖМ спочатку проходить досить інтенсивно – до 4 мл за 1 хвилину, а потім поступово зменшується. Переривчасте виділення міхурової жовчі вказує на диссинергізм сфінктерів Люткенса та Одді. Тривалість цього етапу в нормі складає 30-36 хвилин, за цей період виділяється 57-71 мл синьо-зеленої міхурової жовчі.

V етап – «етап зовнішньої секретії жовчі». Він починається з моменту появи жовчі жовтуватого кольору (печінкової) і характеризує зовнішньосекреторну функцію та секреторний тиск печінки після введення подразника (фаза травлення). Перші 15 хвилин печінкова жовч виділяється інтенсивно (більше 1 мл/хв), в подальшому крива виділення печінкової жовчі набуває монотонний вигляд з виділенням до 1 мл/хв. В нормі тривалість етапу в середньому 22-26 хвилин, об'єм виділеної печінкової жовчі 29-39 мл. У здорових осіб печінкова жовч виділяється безперервно, монотонно, тривало. Переривчасте виділення жовчі протягом години вказує на диссинергізм сфінктерів Міріцці та Одді. Доцільно збирати порцію «С» протягом години та більше, спостерігаючи та вивчаючи динаміку її секретії, намагатися отримати залишкову міхурову жовч без повторного подразника.

VI етап – «етап «залишкової» міхурової жовчі». Даний етап визначити вдається не завжди через те, що повторне самостійне

скорочення ЖМ в нормі у здорової людини відбувається через 2-3 години після надання подразника. У здорових осіб тривалість цього етапу складає 5-12 хвилин і за цей період часу виділяється 10-15 мл синьо-зеленої міхурової жовчі [13].

Отримані графічні відображення процесу жовчовиділення дозволяють детально дослідити роботу сфінктерного апарату біліарного тракту. Швидкість (напруження) жовчовиділення розраховується за формулою (1).

$$H=V/T \quad (1)$$

де H – напруга секретії жовчі,

V – об'єм жовчі, що виділилась в мл,

T – час виділення жовчі в хвилинах.

Розрахунок цього показника дозволяє оцінити швидкість руху жовчі, яка залежить від стану сфінктерів Міріцці та Одді на першому етапі, скорочувальної сили ЖМ та сфінктера Люткенса на IV етапі, секреторного тиску печінки на V етапі. Оцінку холерезу рекомендується проводити за результатами годинного напруження печінкової жовчі.

Мікроскопічне дослідження отриманої жовчі включає вивчення клітинних елементів, кристалічних утворень, а також виявлення паразитів та бактерій [14].

Фізико-колоїдні властивості жовчі визначають за показниками щільності у всіх порціях, рН, в'язкості та прозорості.

В залежності від порції розрізняється колір, прозорість, реакція та відносна щільність жовчі. Так, в порції «А» жовч у нормі прозора, янтарного кольору, нейтральної або слабко лужної реакції, з відносною щільністю 1008-1012. В порції «В» – густа, темно-жовтого або оливкового кольору, з відносною щільністю 1016-1034. В порції «С» – янтарно-жовтого кольору, світліша, ніж в порції «А», з відносною щільністю 1007-1010. Більшість авторів вважає, що вивчення жовчовиділення з урахуванням часу, ритму та хвилинного об'єму випорожнення ЖМ мають велике діагностичне значення [13].

При біохімічному дослідженні жовчі визначають вміст білірубіну, холестерину (ХС), суму жовчних кислот (ЖК) та їх спектр: холеву (ХК), дезоксихолеву (ДХК), таурохолеву

(ТХК), глікохолеву (ГХК) та суму глікохенодезоксихолевої+ глікодезоксихолевої (ГХДХ+ГДХ) кислот, також визначають вміст індикаторів запалення: С-реактивного протеїну (СРП), сіалових кислот, білка в жовчі.

Вивчення фізико-колоїдних властивостей жовчі. Визначають зміни відносної щільності жовчі та рН. Зниження щільності міхурової жовчі вказує на зниження концентраційної властивості ЖМ, зазвичай в результаті запалення. Підвищення щільності свідчить про згущення жовчі, частіше при латентній стадії ЖКХ або застійному ЖМ.

Біохімічне дослідження жовчі. При обстеженні нами 28 здорових осіб вміст ХК складав в порції «В», $(0,17 \pm 0,01)$ ммоль/л, в порції «С», – $(0,08 \pm 0,01)$ ммоль/л; ДХК відповідно – $(0,24 \pm 0,01)$ ммоль/л та $(0,16 \pm 0,01)$ ммоль/л; ТХК відповідно – $(1,19 \pm 0,10)$ ммоль/л і $(0,92 \pm 0,09)$ ммоль/л; ГХК відповідно – $(1,76 \pm 0,11)$ ммоль/л і $(1,20 \pm 0,09)$ ммоль/л. Холато-холестериновий коефіцієнт (ХХК) дорівнював у міхуровій жовчі $(9,05 \pm 0,34)$, в печінковій – $(8,94 \pm 0,47)$ [15].

При наявності ХХ з дискінетичними змінами спостерігались різні біохімічні порушення у складі жовчі. Так, гіпертонічно-гіперкінетична дискінезія ЖМ супроводжувалась зростанням вмісту сіалових кислот в міхуровій порції жовчі, появи СРП, що свідчило про наявність запального процесу в ЖМ. Поряд з цим порушувався баланс ЖК за рахунок зростання вмісту ХК та ДХК при значному зниженні рівня ТХК.

У хворих з гіпотонічно-гіперкінетичним типом дискінезії ЖМ типовим був синдром ареактивності ЖМ – відсутність виділення міхурової жовчі у відповідь на введення стандартних холекінетиків. При мікроскопії жовчі виявлялися ознаки підвищеного літогенезу міхурової жовчі: гранули білірубінату кальцію, кристали ХС і карбонату кальцію. Спостерігався синдром ацидифікації жовчі, який є одним з маркерів запального процесу в ЖМ. При біохімічному дослідженні жовчі відзначалося зниження вмісту білірубину в міхуровій порції жовчі, суми ЖК і ХХК.

При наявності гіпотонічно-гіпокінетичної дискінезії виявлялося виражене підвищення вмісту ХК та ДХК ЖК і зниження рівня ТХК у міхуровій і печінковій жовчі. При цьому підвищувався індекс ДХК/ХК.

При бактеріологічному дослідження отриманої при БДЗ жовч хворих на ХХ може висіватися кишкова паличка, стрептококи, стафілококи, протей, рідше – клебсієлла, ентеробактерії та гриби *Candida albicans*.

Таким чином, на догоспітальному етапі діагностичний комплекс повинен включати аналіз результатів променевиx методів дослідження, ультразвукових, різних модифікацій дуоденального зондування з наступною мікроскопією та біохімічними аналізами отриманого матеріалу.

Раціональне поєднання сучасних методів діагностики дозволяє своєчасно виявити порушення жовчоутворюючої та жовчовидільної функції печінки, моторної функції біліарного тракту та визначити основні ланки в лікуванні та профілактиці цих патологічних станів.

1. *Цуканов В.В.* Критерии диагностики бескаменных заболеваний желчевыводящих путей / *В.В. Цуканов, Ю.Л. Тонких* // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2001. – № 5. – С. 38–42.
2. *Barie P.S.* Chronic acalculous cholecystitis / *P.S. Barie* // J. Am. Coll. Surg. – 2005. – Vol. 180. – № 2. – P. 232–244.
3. *Friedman G.* Gastrointestinal pharmacology and therapeutics / *G. Friedman, E. Jacobson, R. McCallum* // Philadelphia: Lippincott – Rowen Publishers. – 2007 – 578 p.
4. New insights into the molecular mechanisms underlying the effects of estrogen on cholesterol gallstone formation / *H. H. Wang, M. Liu, D.J. Cless [et al.]* // Biochimica et Biophysica Acta. – 2009. – V. 15. – P. 1037–1047.
5. *Лемешко З.А.* Стандартные протоколы ультразвукового исследования желчного пузыря и внепеченочных желчных протоков / *З.А. Лемешко* // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2001. – № 2. – С. 88 – 90.
6. *Зайцева Е.И.* Клиническое значение дифференциации дисмоторики желчного пузыря / *Е.И. Зайцева* // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии – 2006. – Т.ХІ. – № 5. – С. 92.

7. *Tsai C.J.* Long chain saturated fatty acids consumption and risk of gallstone disease among men / *C.J. Tsai, M.F. Leitzmann, W.C. Willet* // *Annals of Surgery*. – 2008. – Vol. 247. – N I. – P. 95–103.
8. *Barcia J.J.* Histologic analysis of chronic inflammatory patterns in the gallbladder: Diagnostic criteria for reporting cholecystitis / *J.J. Barcia* // *Ann Diagn Pathol*. – 2003. – Vol. 7. – P. 147–153.
9. *Tuduka J.* The important of total biliary protein concentration and other factors / *J. Tuduka, W. Kratzer, K. Kuhn* // *Hep.-Gastr*. – 2006. – Vol. 42. – № 5. – P. 638–644.
10. *Lee S.P.* Role of gallbladder mucos hypersecretion in the evolution of cholesterol gallstones / *S.P. Lee, J.T. La Mont, M.C. Carey* // *J. Clin. Invest*. – 2004. – Vol. 67. – P. 1712–1723.
11. *Stremmel W.* Hepatic transport and bile secretion // *Physiology and pathophysiology* / *W. Stremmel*. – New York: Raven Press. – 2007. – P. 225–234.
12. *Erlinder S.* Do intracellular organelles have any role in transport of bile acid by the hepatocytes / *S. Erlinder* // *Hepatology*. – 2007. – Vol. 24. – P. 88–93.
13. *Fromm H.* Bile acids – cholestasis – gall stones: Advances in basic and clinical bile acid reserach / *H. Fromm, U. Leuschner* // *Kluwer Academic Publishers*. – 2006. – P. 329–341.
14. *Youff I.F.* Diagnosis and management of cholecystitis and cholangitis / *I.F. Youff, J.S. Barkun, A.N. Barkun* // *Gastroenterology Clinics of North America*. – 2003. – Vol. 32. – P. 1145–1168.
15. *Lammert F.* *Nature Clinical Practice* / *F. Lammert, T. Sauerbach* // *Gasteroenterology and Hepataology*. – 2005. – Vol. 2. – P. 423–433.

DIAGNOSTICS OF THE BILIARY SYSTEM DISORDERS AT THE PREHOSPITAL STAGE

J. Nikolenko, O. Sokruto, I. Bokova, K. Vovk, N. Pytetska*,
I. Letik*, N. Alexandrova*

V.N. Karazin Kharkiv National University
Kharkiv National Medical University*

The biliary tract disorders are among the most topical problems of gastroenterology. The functional diseases of the bile-excretory system, which last for a long time promote the origin of organic diseases of the gallbladder. Diseases of the biliary system are often accompanied

by functional disorders of gastroduodenal area. The investigation complex includes ray methods of research, imaging and invasive methods with ability of taking a bioptate, different modifications of duodenal probe with further microscopic and biochemical research of the material. Rational combination of morden research methods allows to reveal disorder of bile-forming and bile-excreting functions of liver, bile-releasing function of the biliary tract and determine approach in prevention and treatment of these pathologic state.

УДК 616.36-004+616-072.1:616-02+616.3

Состояние верхних отделов желудочно-кишечного тракта по данным эндоскопического исследования у больных с циррозами печени разной этиологии

Е.В. Симонова, Л.Я. Мельниченко, С.С. Ягмур, В.Б. Ягмур
ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины» (Днепропетровск)

В Украине, как и во всем мире, отмечается существенный рост заболеваемости циррозом печени (ЦП) – патологии, которая характеризуется высокой частотой осложнений. Среди неопухолевых заболеваний органов пищеварения ЦП относится к наиболее частым причинам летальности: почти у трети пациентов с портальной гипертензией возникают пищеводно-желудочные кровотечения, смертность при которых составляет 40-50% [1, 2, 3].

Хронические диффузные заболевания печени (ХДЗП) достаточно часто сочетаются с воспалительными и дегенеративно-дистрофическими изменениями СО верхних отделов ЖКТ [1, 2, 4, 5, 6, 7].

Одним из следствий ЦП является портальная гипертензия. К ее характерным эндоскопическим проявлениям относятся: портальная гастропатия (портальная гипертензивная гастропатия)

(ПГ), GAVE-синдром, варикозное расширение вен (ВРВ) пищевода и желудка. Наряду с ними имеются сочетанные изменения СО [1, 8].

ПГ – вторичное изменение СО и подслизистого слоя желудка на фоне ЦП любой этиологии и сопутствующей ему портальной гипертензии. Распространенность ПГ колеблется от 9,1 до 80,0%, в среднем около 65,0% больных с ЦП и сопутствующей портальной гипертензией имеют признаки ПГ [1, 5].

Наличие ПГ является достоверным предиктором развития острого или хронического кровотечения даже без наличия варикозно измененных сосудов пищевода или желудка (Ж) – на долю не варикозного кровотечения при ПГ приходится более 30% всех «верхних» кровотечений, обусловленных портальной гипертензией и около 8% случаев кровотечений у больных с ЦП. При наличии портальной гипертензии и ПГ вероятность развития летальных кровотечений из верхних отделов ЖКТ возрастает до 12,5%, возможность появления рецидивирующих желудочно-кишечных кровотечений повышается до 62-75% [1, 3, 4, 5].

Вероятность развития ПГ повышается при длительном анамнезе, наличии ВРВ пищевода. Развитие ПГ коррелирует со степенью компенсации цирроза; у больных, отнесенных к группе С по Child-Pugh, частота выявления ПГ составляет 87%, в то время как у пациентов с более легким течением цирроза (группа А по Child-Pugh) вероятность развития ПГ не превышает 13%.

Патогенетические механизмы развития ПГ окончательно не изучены. Считают, что патогенез ПГ связан с изменениями СО и подслизистого слоя Ж сосудистой природы. Нарушение гемодинамики в портальной системе ведет к образованию множества анастомозов между микрососудистым руслом СО и расширенными венами и прекапиллярами пищевода, Ж и кишечника; в СО Ж при этом развивается характерная картина, совокупность макроскопических проявлений которой описывают как портальную гипертензивную гастропатию [1].

Клиническое течение ПГ в большинстве случаев является бессимптомным. У части пациентов могут иметь место неспецифические проявления (болевые ощущения давящего, ноющего характера в животе, тошнота, рвота, чувство тяжести в эпигастрии, снижение массы тела) [5, 6, 7].

Золотым стандартом диагностики ПГ является эндоскопическое исследование верхних отделов ЖКТ. В соответствии с классификацией Северного Итальянского эндоскопического клуба (North Italian Endoscopic Club - NIEC), принятой в 1988 году, выделяют 4 степени тяжести вторичного поражения СО Ж на фоне портальной гипертензии: I – скарлатиноподобный тип, II – мозаичный тип, III – тип вишнево-красных пятен, IV – тип красно-коричневых пятен. Первые два варианта изменений считают более легкими, последние два – более тяжелыми. Максимальные изменения обычно выявляют в теле Ж, хотя их наличие возможно в любом отделе органа [1, 5, 9].

При гистологическом исследовании характерным является увеличение подслизистых артериовенозных соединений под мышечной пластинкой СО Ж, расширение капилляров и вен, утолщение стенок подслизистых артериол, распространенный подслизистый отек, отсутствие или незначительная воспалительная инфильтрация СО Ж. Выраженность гистологических признаков может изменяться в зависимости от степени тяжести портальной гипертензии. Из-за отсутствия классических гистологических критериев диагноз выставляется, в первую очередь, на основании результатов эндоскопического исследования [1, 5, 6].

GAVE-синдром (gastric antral venous ectasia) – эктазия вен в антральном отделе Ж, наблюдается при портальной гипертензии («слизистая по типу арбуза»). При этом визуализируется линейная эритема на складках, расходящихся от привратника. Гистологически выявляют эктазию поверхностных сосудов, атрофию СО Ж. [1, 5, 8].

Одним из проявлений портальной гипертензии является ВРВ пищевода и Ж. Наиболее известна классификация ВРВ N.Soehendra, K.Binmoeller (по диаметру вен) (1997) и классификация ОМЕД (по степени расширения вен относительно просвета пищевода) [5, 9, 10]. Распределение ВРВ по степени позволяет сравнивать результаты лечения и проводить динамический контроль.

Нередко при ЦП развивается рефлюкс-эзофагит, в том числе – эрозивный [1, 6].

К проявлениям портальной гипертензии относят: острые или хронические язвы Ж или двенадцатиперстной кишки (ДПК), гастрит, дуоденит, нарушение моторики с формированием

гастроэзофагеального и дуоденогастрального рефлюксов [1]. Частота развития гастродуоденальных «гепатогенных язв» при хронических диффузных заболеваниях печени колеблется от 5,5 до 24,0%, в 2-6 раз превышая распространенность язвенной болезни среди населения. Наиболее часто (в 60% наблюдений) язва локализуется в антральном отделе Ж, реже (в 10%) – в ампуле ДПК [1, 3, 4, 5, 6].

Таким образом, сочетание ЦП с патологией верхних отделов ЖКТ является достаточно частым явлением. При этом, в литературе не освещены частота и особенности проявлений портальной гипертензии со стороны верхних отделов ЖКТ в зависимости от типа ЦП.

Цель работы – изучить состояние слизистой оболочки пищевода, Ж и ДПК у больных с циррозами печени различной этиологии.

Материалы и методы. Обследованы 35 больных с ЦП: 18 женщин, 17 мужчин, в возрасте 26–69 лет. В зависимости от типа ЦП больные были разделены на следующие группы: ЦП, ассоциированный с вирусом «С» (ЦПС) (20 пациентов), криптогенный цирроз (ЦПК) (8), и первичный билиарный ЦП (ПБЦ) (7).

Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) выполнялась по общепринятой методике. При эндоскопическом исследовании фиксировали наличие функциональных и структурных изменений СО пищевода, Ж и ДПК: воспаление, атрофия СО, наличие дефектов СО, полиповидных изменений и т.д. Воспалительные и атрофические изменения СО выражали полуколичественно, по степеням: 0 – отсутствие признака, 1 – минимальная степень выраженности, 2 – умеренная степень, 3 – выраженная. Степень рефлюкс-эзофагита оценивали по классификации G.N.J. Tytgat (1990) [11]. Выраженность дуодено-гастрального рефлюкса (ДГР) определяли визуально и оценивали как отсутствие, слабая выраженность, умеренная, значительная. Тип ПГ определяли по классификации Северного Итальянского эндоскопического клуба (North Italian Endoscopic Club - NIEC) [5]. Для определения выраженности варикозного расширения вен пищевода использовали классификацию N. Soehendra, K. Binmoeller (1997) [10].

Проводили общеклинические исследования, биохимическое исследование крови, морфологию СО Ж, многофакторный корреляционный анализ полученных данных.

Результаты. При эндоскопическом исследовании пищевода у определенного количества больных с различными типами ЦП были выявлены изменения, характерные для гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (недостаточность нижнего пищеводного сфинктера (НПС), грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД), рефлюкс-эзофагит), и в значительном количестве случаев – ВРВ пищевода – один из признаков портальной гипертензии (табл. 1).

Таблица 1 – Частота эндоскопических изменений пищевода у больных с циррозами печени разного генеза (%).

Эндоскопический признак	Циррозы печени (n=35)	Цирроз, ассоциированный с вирусом «С» (n=20)	Криптогенный цирроз (n=8)	ПБЦ (n=7)
недостаточность НПС	22,9	20,0	37,5	14,3
ГПОД	5,7	0	12,5	14,3
эрозии СО пищевода	8,6	10,0	0	14,3
рефлюкс-эзофагит: всего	22,9	30,0	12,5	14,3
I ст.	14,3	20,0	12,5	0
II ст.	5,7	5,0	0	14,3
III ст.	2,9	5,0	0	0
ВРВ пищевода: всего	54,3	50,0	62,5	57,1
I ст.	37,1	35,0	37,5	42,9
II ст.	11,4	5,0	25,0	14,3
III ст.	5,7	10,0	0	0

Недостаточность НПС, выявленная в 22,9% случаев, преобладала у больных с криптогенным циррозом печени ($p>0,05$). Признаки ГПОД выявлены у 12,5% пациентов с ЦПК и 14,3% – с ПБЦ. Частота рефлюкс-эзофагита практически в два раза больше была при ЦП, ассоциированном с вирусом С ($p>0,05$). Эрозивный рефлюкс-эзофагит выявлен только у больных с ЦПС и ПБЦ, при этом III ст. рефлюкс-эзофагита имела место только у пациентов с ЦПС.

ВРВ пищевода выявлялось больше, чем у половины больных (54,3%), одинаково часто в изучаемых группах. При всех типах ЦП преобладала минимальная выраженность ВРВ пищевода; максимальная выраженность ВРВ (III степень) была диагностирована только у больных с ЦПС ($p>0,05$).

При изучении состояния СО Ж выявлены следующие особенности. У трети обследованных определялось увеличение размеров складок Ж. У всех пациентов наблюдалась выраженная эритема СО Ж (табл. 2). У подавляющего большинства эритема была диффузной, интенсивность ее, как правило, была максимальной в верхних отделах Ж, в отличие от гастритов, которые протекают самостоятельно – эритематозные изменения у них начинаются и более выражены в антральном отделе.

Таблица 2 – Частота эндоскопических изменений желудка больных с циррозами печени разного генеза (%).

Эндоскопический признак	Циррозы печени (n=35)	Цирроз, ассоциированный с вирусом «С» (n=20)	Криптогенный цирроз (n=8)	ПБЦ (n=7)
эритема СО Ж:	100,0	100,0	100,0	100,0
всего	2,9	0	12,5	0
- антрум	14,3	15,0	12,5	14,3
- антрум+тело	82,9	85,0	75,0	85,7
- антрум+тело+кардия	0	0	0	0
атрофия СО Ж:				
всего	8,6	0	0	42,9**
- антрального отдела	5,7	0	0	28,6
- диффузная	2,9	0	0	14,3
геморрагии СО Ж:				
всего	28,6	40,0*	0	28,6
- антрум	8,6	10,0	0	14,3
- кардия+тело	8,6	10,0	0	14,3
- диффузно	11,4	20,0	0	0

Продолжение таблицы 2.

Эндоскопический признак	Циррозы печени (n=35)	Цирроз, ассоциированный с вирусом «С» (n=20)	Криптогенный цирроз (n=8)	ПБЦ (n=7)
эрозии СО Ж:				
всего	40,0	50,0	25,0	28,6
- острые	25,7	25,0	25,0	28,6
- хронические	14,3	25,0	0	0
гиперплазии СО Ж	2,9	0	12,5	0
полипы Ж	2,9	0	0	14,3
портальная гастропатия	62,9	70,0	75,0	28,6** ***
ВРВ Ж	2,9	5,0	0	0
контактная ранимость СО Ж	17,1	30,0* ***	0	0
ДГР	17,1	25,0*	0	14,3

Примечания:

1. * – $p < 0,05$ – достоверная разница показателей при ЦПС и ЦПК;
2. ** – $p < 0,05$ – достоверная разница показателей ЦПС и ПБЦ групп;
3. *** – $p < 0,05$ – достоверная разница показателей ЦПК и ПБЦ групп.

Макроскопические признаки атрофии СО Ж с преимущественной локализацией в антральном отделе были зафиксированы у незначительного числа больных и только при ПБЦ (8,6%). Визуальные проявления атрофии во многих случаях могли быть нивелированы за счет застойного вида СО и увеличения размеров складок Ж.

Почти у трети больных диагностированы геморрагии СО Ж, которые достоверно чаще были выявлены при ЦПС (40,0%), и, как правило, локализовались в различных отделах Ж. Эрозии СО Ж были выявлены у больных всех исследуемых групп, чаще – при ЦПС (50,0%), а при ЦПК и ПБЦ – у каждого четвертого пациента. При ЦПС с одинаковой частотой диагностированы острые и хронические эрозии, при других ЦП – только острые эрозии. У подавляющего числа больных эрозии локализовались

в антральном отделе Ж. У трети пациентов с ЦПС выявлена контактная ранимость СО Ж, что во всех случаях сочеталось с наличием геморрагий, а в единичных случаях – с наличием эрозий СО Ж.

Полиповидные образования СО Ж (гиперплазии, полипы) выявлены у 12,5% больных с ЦПК и 14,3% – с ПБЦ.

На основании характерных эндоскопических изменений в 62,9% случаев была диагностирована портальная гастропатия, которая значительно чаще имела место у пациентов с ЦПС и ЦПК (70,0 и 75,0% соответственно). При ПБЦ (при котором портальная гипертензия развивается в более поздней стадии заболевания), ПГ выявлялась существенно реже – в 28,6% случаев ($p < 0,05$). Выявлялись: scarлатиноподобный, мозаичный типы ПГ и тип вишнево-красных пятен. Во всех группах чаще определяли scarлатиноподобный тип ПГ. В 1 случае (2,9%) выявлено ВРВ Ж (кардиальный отдел, свод Ж), что ассоциировалось с ВРВ пищевода. Все случаи ВРВ пищевода и Ж сочетались с наличием ПГ.

ДГР значительно чаще диагностирован при ЦПС ($p < 0,05$).

При эндоскопическом исследовании ДПК были выявлены следующие изменения (табл. 3).

Таблица 3 – Частота эндоскопических изменений ДПК больных с циррозами печени разного генеза (%).

Эндоскопический признак	Циррозы печени (n=35)	Цирроз, ассоциированный с вирусом «С» (n=20)	Криптогенный цирроз (n=8)	ПБЦ (n=7)
рубцовая деформация ДПК	25,7	35,0	12,5	14,3
язва ДПК	2,9	5,0	0	0
эритема СО ДПК	74,3	75,0	75,0	71,4
геморрагии СО ДПК	14,3	15,0	12,5	14,3
эрозии СО ДПК	14,3	10,0	12,5	14,3

Практически четверть пациентов с ЦП страдали язвенной болезнью ДПК, о чем свидетельствует рубцовая деформация луковицы ДПК (25,7%), которая чаще была диагностирована у больных с ЦПС ($p > 0,05$). Активная язва ЛДПК диагностирована у 1 пациента с ЦПС (2,9%). У большинства обследованных (74,3%) выявлены эритематозные изменения СО ДПК, чаще ограниченные луковицей. Геморрагии и эрозии СО луковицы ДПК диагностированы в 14,3% и 11,4% соответственно. При разных видах циррозов частота эритемы, геморрагий и эрозий была практически одинаковой.

При многофакторном корреляционном анализе изучаемых показателей было зафиксировано наличие взаимосвязи между степенью ВРВ пищевода и уровнем прямого билирубина ($r = 0,75$, $p < 0,008$), наличием асцита ($r = 0,5$, $p < 0,003$), обратная взаимосвязь с уровнем холестерина ($r = -0,45$, $p < 0,05$), β -липопротеинов ($r = -0,45$, $p < 0,05$), гамма-глобулинов ($r = -0,63$, $p < 0,008$), желчных кислот ($r = -0,51$, $p < 0,02$). То есть прогрессирование изменений в печени, о чем свидетельствует повышение уровня β -липопротеидов, гамма-глобулинов, развитие асцита и др., ассоциировалось с усилением выраженности изменений верхних отделов ЖКТ, характерных для портальной гипертензии (в частности, ВРВ пищевода).

Не выявлена взаимосвязь между интенсивностью эритемы СО Ж при эндоскопическом исследовании и выраженностью воспаления на микроскопическом уровне.

Выводы: У больных с ЦП разной этиологии были выявлены изменения, обусловленные портальной гипертензией (ВРВ пищевода и Ж, ПГ), и сочетанные изменения (рефлюкс-эзофагит, эрозии, геморрагии СО Ж, гиперплазии, язвенная болезнь ДПК и т.д.).

ВРВ пищевода диагностировано с одинаковой частотой при ЦП различной этиологии. Портальная гастропатия достоверно чаще выявлялась у больных с ЦПС и ЦПК.

Особенностью гастропатий при ЦП (в отличие от гастропатий, протекающих самостоятельно), являлись большая интенсивность и распространенность эритематозных изменений СО. Корреляция с изменениями на микроскопическом уровне отсутствовала.

Особенностью макроскопических изменений СО гастродуоденальной зоны при ЦПС было увеличение частоты геморагий и контактной ранимости СО Ж ($p < 0,05$).

Таким образом, ЦП различной этиологии достаточно часто сочетаются с патологией верхних отделов ЖКТ, поэтому для предотвращения развития ее осложнений актуальным является своевременное выявление патологических изменений этих органов.

1. *Бабак О.Я.* Цирроз печени и его осложнения / *О.Я. Бабак, Е.В. Колесникова.* – К., 2011. – 576 с.
2. *Москаль О.М.* Гепатогенні ерозивно–виразкові ураження шлунка: клініко–біохімічне, імунологічне та мікробіологічне обґрунтування лікування : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.36 «Гастроентерологія» / *О.М. Москаль.* – Дніпропетровськ, 2008. – 20 с.
3. *Паліброда Н.М.* Патогенетичне обґрунтування диференційованого лікування уражень слизової оболонки шлунка у хворих на цироз печінки: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.36 «Гастроентерологія» / *Н.М. Паліброда.* – Івано–Франківськ, 2007. – 20 с.
4. *Сірчак Є.С.* Клініко–патогенетичні особливості гастропатій у хворих на цироз печінки та їх лікування: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.36 «Гастроентерологія» / *Є.С. Сірчак.* – Дніпропетровськ, 2006. – 20 с.
5. *Губергриц Н.Б.* Гепатогенные гастропатии и гепатогенные язвы: старая история, которая остается вечно новой / *Н.Б. Губергриц, Г.М. Лукашевич, Ю.А. Загоренко* // Мистецтво лікування. – 2005. – №3. – С. 12–17.
6. *Свінцицький А.С.* Системні прояви цирозу печінки вірусної етіології / *А.С. Свінцицький* // Здоров'я України. – 2007. – №7/1 (додаток). – С. 24–26.
7. *Свінцицький А.С.* Особливості діагностики та лікування гепатогенних гастродуоденальних виразок / *А.С. Свінцицький, Г.А. Соловійова* // Здоров'я України. – 2007. – №7/1 (додаток). – С. 21–22.

8. *Блок Б.* Гастроскопия : учебн. пособие / *Б. Блок, Г. Шахшаль, Г. Шмидт* ; пер. с нем. : под общ. ред. *И.В. Маева, С.И. Емельянова*. – М. : МЕДпресс–информ, 2007. – 216 с.
9. *Кімакович В.Й.* Діагностична і лікувальна ендоскопія травного каналу / *В.Й. Кімакович, В.В. Грубнік, Ю.А. Мельниченко*. – Львів : Мс., 2003. – 186 с.
10. *Никишаев В.И.* Эндоскопические классификации и комментарии к ним / *В.И. Никишаев, Е.О. Врублевская, И.И. Лемко*. – К. : Гамма Колір, 2004. – 32 с.
11. *Титгат Г.* Эндоскопическое исследование при ГЭРБ // *Титгат Г.* // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2004. – № 5. – С. 29–31.

СТАН ВЕРХНІХ ВІДДІЛІВ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО
ТРАКТУ ЗА ДАНИМИ ЕНДОСКОПІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ У
ХВОРИХ НА ЦИРОЗИ ПЕЧІНКИ РІЗНОЇ ЕТІОЛОГІЇ

О.В. Сімонова, Л.Я. Мельниченко, С.С. Ягмур, В.Б. Ягмур
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»
(Дніпропетровськ)

Представлено дані про стан слизової оболонки стравоходу, шлунка та дванадцятипалої кишки у хворих на цирози печінки різної етіології (асоційований з вірусом С, криптогенний, первинний біліарний). Виявлено зміни, що обумовлені портальною гіпертензією (варикозне розширення вен стравоходу і шлунка, портальна гастропатія) і зміни, асоційовані з хронічними дифузними запальними захворюваннями печінки (ознаки рефлюксної хвороби, ерозивні і геморагічні зміни слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки). Особливістю гастропатій при цирозах печінки, на відміну від гастропатій, які протікають самостійно, були більш виражені інтенсивність і розповсюдженість у шлунку еритематозних змін, що не корелює з вираженістю запалення на мікроскопічному рівні. Цироз печінки, асоційований с вірусом С, характеризується збільшенням частоти геморагічних уражень (геморагій, контактної ранимості слизової).

PECULIARITIES OF UPPER GASTROINTESTINAL
TRACT IN PATIENTS WITH DIFFERENT ETHIOLOGY OF
LIVER CIRRHOSIS

E.V. Simonova, L.Y. Melnichenko, S.S. Yagmur,
V.B. Yagmur

SI "Institute of Gastroenterology of NAMS of Ukraine"
(Dnipropetrovsk)

The condition of esophagus, gastric and duodenal mucosa in patients with liver cirrhosis of different etiology was studied. The changes, caused portal hypertension (esophagus and gastric varicose veins, portal gastropathy), and combined changes (sign of gastroesophageal reflux disease, stomach and duodenal erosions and petechias) were revealed. Peculiarity of stomach mucosa in patients with liver cirrhosis was the marked and diffuse erythema that doesn't depended from inflammation degree on microscopy level. Liver cirrhosis, associated with virus C, is accompanied by more frequency of mucosa haemorrhagic changes (petechias, contact haemorrhagia).

УДК 616.3+616.992.282:616.9

Макроскопічний стан верхнього відділу шлунково-
кишкового тракту у пацієнтів з кандидною
інфекцією

Ю.М. Степанов, Л.М. Мосійчук, О.О. Крилова, О.П. Петішко
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» (Дніпропетровськ)

Кандидоз стравоходу (КС), що є проявом вісцерального кандидозу, займає важливе місце серед інфекційних уражень стравоходу [1]. В останні роки простежується тенденція наростання частоти КС, особливо у пацієнтів з порушенням імунітету [2]. Зростання кандидозної інфекції в значній мірі обумовлене

збільшенням кількості хворих з ВІЛ-інфекцією, успіхами у трансплантології та імуносупресивній терапії, безконтрольним використанням антибіотиків. КС зустрічається у 0,7-1,5% хворих гастроентерологічного профілю [3].

Патологічні прояви КС різноманітні [4]. Спочатку уражені ділянки стравоходу мають вигляд окремих білуватих або жовтуватих вогнищ, піднятих над слизовою оболонкою. Пізніше ці вогнища можуть зливатися, утворюючи щільні нальоти з впровадженням гриба в підслизову оболонку або псевдомембранозні накладення з проникненням гриба в м'язову оболонку і судини. Плівки, що утворюються на слизовій стравоходу в особливо важких випадках, можуть майже повністю закривати просвіт стравоходу. Наліт складається зі злущених епітеліальних клітин, які змішуються з грибами, клітинами запалення і бактеріями. Істинне виразкоутворення спостерігається нечасто і в більшості випадків відзначається у імуносупресивних хворих з гранулоцитопенією. Іноді виникає некроз стінки стравоходу і розвивається флегмонозне запалення стравоходу і середостіння, що може стати однією з причин смерті хворого.

Показаннями для ендоскопічного дослідження з метою виключення кандидозу стравоходу є: група ризику, клінічні ознаки езофагіту і верифікований кандидоз інших локалізацій (орофарингеальний, кандидоз уrogenітальної системи, дисемінований кандидоз) [5].

На сьогодні ендоскопічне дослідження стравоходу залишається достатньо чутливим і специфічним методом діагностики стравохідного кандидозу [6]. Проте схожі ендоскопічні зміни можуть спостерігатися при рефлюкс-езофагіті, стравоході Барретта, герпес-езофагіті, плоских лейкоплакіях, червоному плоскому лишаї, опіку або пухлинах стравоходу. Тому діагностика кандидозу стравоходу за допомогою ендоскопічного дослідження вимагає ретельного визначення всіх особливостей стану слизової оболонки органів верхнього відділу травного каналу.

Мета роботи: вивчити особливості стану слизової оболонки езофагогастроуденальної зони (ЕГДЗ) на макроскопічному рівні в залежності від наявності кандидозного ураження органів верхнього відділу шлунково-кишкового тракту.

Матеріал і методи дослідження. Ендоскопічне обстеження проведено у 77 хворих з кандидозним інфікуванням верхнього відділу шлунково-кишкового тракту віком ($50,8 \pm 1,55$) років.

В залежності від наявності та локалізації кандидозного ураження пацієнти були розподілені на 2 групи: I група – 35 хворих (45,5%) віком ($47,0 \pm 2,2$) років, у яких виявлено кандидоз орофарингеальний різного ступеня вираженості; II – 30 осіб (39,0%) віком ($53,8 \pm 2,5$) років, у яких орофарингеальний кандидоз поєднувався з КС чи кандидозом шлунка (КШ).

Ендоскопічні дослідження проводили з використанням фіброгастроуденоскопу “Olympus”, Японія. Для стандартизації результатів ендоскопічного дослідження органів ЕГДЗ використовували „Минимальную стандартную терминологию в эндоскопии пищеварительной системы”, яка рекомендована для використання Всесвітньою організацією ендоскопії травної системи [7]. При аналізі даних враховували наявність макроскопічних ознак кандидозного ураження слизової оболонки, запалення (гіперемію, набряк) оцінювали за ступенями: 0 – відсутність ознаки, 1 – мінімальний ступінь, 2 – помірний і 3 – виражений. Ступінь кандидозного ураження визначали за класифікацією Всесвітньої організації ендоскопії травної системи [8]: 1 ст. – декілька припіднятих білуватих бляшок, розміром до 2 мм в діаметрі, з гіперемією, але без набряку та виразок; 2 ст. – множинні припідняті бляшки, розміром більш 2 мм, з набряком та гіперемією, без утворення виразки; 3 ст. – зливні лінійні та вузлуваті випуклі налети з гіперемією, інколи з виразками; 4 ст. – ознаки, характерні для III ступеня, плюс рихлість (хрупкість) слизової оболонки, що інколи асоціюється зі звуженням просвіту.

Для статистичного аналізу даних використовували методи варіаційної статистики [9], реалізовані стандартним пакетом прикладних програм SPSS 13.0 for Windows. Для порівняння розподілу часток двох змінних використовували χ^2 -тест. Різниця вважалася достовірною, якщо досягнутий рівень значущості (p) був нижчим за 0,05.

Результати дослідження. При аналізі стану сфінктерного апарату і його моторних порушень візуально оцінена замикальна здатність кардіального та пілоричного сфінктерів і частота та вираженість рефлюксів.

Таблиця 1 – Частота виявлення ендоскопічних ознак моторно-евакуаторних змін езофагогастроуденальної зони.

Група хворих	Ендоскопічна ознака (%)		
	неповне змикання кардії	ШСР	ДГР
I група (n=35)	8,6	17,1	74,3
II група (n=30)	10,0	10,0	76,7

Встановлено, що частота виявлення недостатності замикальної функції нижнього стравохідного сфінктеру та дуоденогастрального рефлюксу (ДГР) по групах достовірно не відрізнялась. В той час як в I групі шлунково-стравохідний рефлюкс (ШСР) визначався в 1,7 рази частіше порівняно з пацієнтами II групи. Слід відзначити, що у пацієнтів обох груп виражений ступінь ДГР визначався майже з однаковою частотою (22,2% і 28,6%, відповідно), а помірний ступінь мав місце в 2,3 рази частіше у хворих з орофарингеальним кандидозом (33,3% проти 14,3%). Крім того, у хворих, в яких орофарингеальний кандидоз поєднувався з КС чи кандидозом шлунка (КШ), ДГР у 2,6 рази частіше, ніж у пацієнтів I групи супроводжувався зянням пілоричного сфінктеру (28,6% проти 11,1%).

В I групі по одному випадку виявлено стравохід Барретта та ознаки киля стравохідного отвору діафрагми; в II – поліп нижнього стравохідного сфінктеру та ахалазію кардії.

При вивченні стану слизової стравоходу в I групі виявлено кандидозне ураження стравоходу у 6 хворих (17,1%) (табл. 2), причому у більшості з них (83,3%) вираженість його була 1 ступеня.

Таблиця 2 – Частота та ступінь вираженості макроскопічних змін слизової оболонки стравоходу.

Ендоскопічна ознака	I група (n=35)		II група (n=30)	
	n	%	n	%
кандидозне ураження:	6	17,1	14	46,7*
1 ступінь	5	83,3	8	57,1

Ендоскопічна ознака	І група (n=35)		ІІ група (n=30)	
	n	%	n	%
2 ступінь	1	16,7	5	35,7
3 ступінь	0	0	1	7,1
запалення:	24	68,6	23	76,7
1 ступінь	18	75,0	18	78,3
2 ступінь	5	21,7	4	22,2
3 ступінь, в т.ч. ерозування	1 3	4,3 13,0	1 0	5,5 0

Примітка. * – достовірна різниця показників І і ІІ групи ($p < 0,05$).

В ІІ групі кандидозне ураження стравоходу визначали у 2,7 рази частіше, ніж в І групі ($\chi^2=5,30$, $p=0,021$). Ознаки його встановлені майже у половини хворих 14 (46,7%) та вираженість була переважно 1 ступеня (57,1%), коли визначались декілька припіднятих білуватих бляшок, розміром до 2 мм в діаметрі, з гіперемією. Поряд з цим 2 ступінь вираженості з наявністю множинних припіднятих бляшок, біло-жовтого кольору, розміром більш 2 мм, з набряком та гіперемією визначався у 35,7% випадків, що в 2,1 рази частіше, ніж в І групі, а 3 ступінь – у вигляді зливних лінійних та вузлуватих випуклих нальотів з гіперемією – у одного хворого, що становило 7,1%, в той час, як в І групі максимальної вираженості кандидозного ураження не виявлено.

Запалення СО стравоходу виявляли на 13,0% частіше у пацієнтів ІІ групи, вираженість його в обох групах була переважно мінімального ступеня (75,0% і 78,3%, відповідно). В І групі езофагіт 3 ступеня вираженості сполучався з ерозуванням дистального відділу стравоходу, що трактували як ерозивний рефлюкс-езофагіт (13,0%).

Встановлена пряма залежність вираженості запалення СО стравоходу від наявності кандидозного ураження ($r=0,56$; $p < 0,05$) та ДГР ($r=0,90$; $p < 0,05$).

При аналізі частоти ендоскопічних ознак СО шлунка встановлено, що запальні зміни виявлялись у 57,1% хворих І та

66,7% – II групи, причому тіло його уражалось достовірно рідше, ніж антральний відділ (в 2,8 ($\chi^2=8,68$, $p=0,003$) і 2,3 ($\chi^2=15,63$, $p<0,001$) рази, відповідно) (рис. 1).

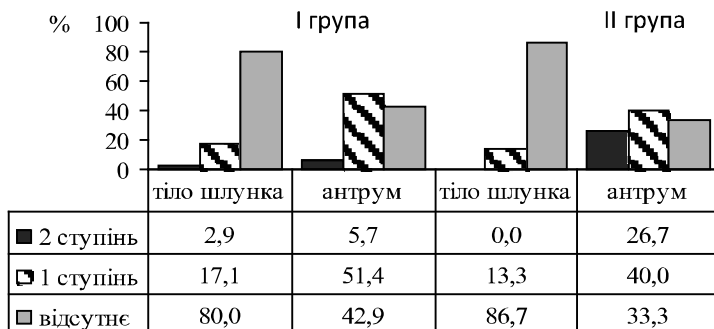


Рисунок 1 – Частота і вираженість запалення СО шлунка.

Поряд з цим в II групі у чверті пацієнтів відзначені запальні зміни СО антрального відділу (АВ) шлунка 2 ступеня вираженості, що в 4,7 рази переважало частоту спостереження цього показника в I групі ($\chi^2=3,96$, $p=0,047$). Ерозування СО АВ шлунка також в 2 рази частіше виявлялося у хворих II групи (табл. 3). Крім того, атрофія СО тіла шлунка теж спостерігалася лише у пацієнтів II групи (13,3% випадків).

Таблиця 3 – Частота ендоскопічних ознак СО шлунка.

Показник	I група (n=35)		II група (n=30)	
	n	%	n	%
атрофія СО тіла шлунка	0	0	4	13,3
атрофія СО АВ шлунка	15	42,9	16	53,3
ерозування СО АВ шлунка	2	10,0	4	20,0
антральна гастропатія	20	57,1	20	66,7
дифузна гастропатія	7	20,0	4	13,3

Аналізуючи макроскопічний стан СО ДПК встановлено, що запальні зміни були виявлені в 2,9 рази частіше у хворих II

групи, переважно 1 ступеня вираженості (рис. 2). Крім того, у пацієнтів, у яких орофарингеальний кандидоз поєднувався з КС чи КШ запалення цибулини ДПК в 40,0% випадків сполучалося з ерозуванням СО, що свідчило про більш значну його вираженість.

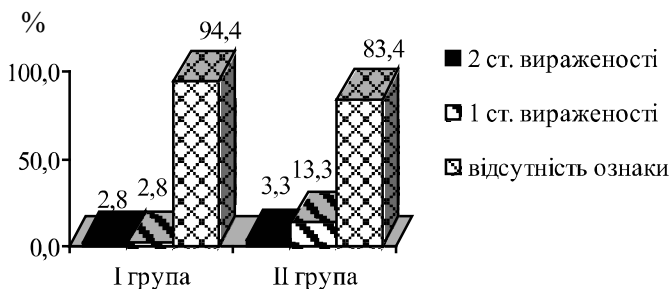


Рисунок 2 – Частота і вираженість запалення СО ДПК.

Рубцева деформація бульбарного чи пілоробульбарного відділу визначалася також в 2,3 рази частіше у хворих при сполученні орофарингеального кандидозу з КС чи КШ (5,7% – I група та 13,3% – II група).

Таким чином, встановлено збільшення частоти та вираженості ендоскопічних ознак СО верхнього відділу шлунково-кишкового тракту з поширенням та посиленням кандидозного ураження.

Висновки.

1. ДГР визначався в обох групах майже з однаковою частотою, проте у хворих при поєднанні орофарингеального кандидозу з КС чи КШ ДГР у 2,6 рази частіше, ніж у пацієнтів I групи супроводжувався зянням пілоричного сфінктеру.

2. В II групі частіше, ніж в I групі визначали кандидозне ураження стравоходу в 2,7 рази ($\chi^2=5,30$, $p=0,021$).

3. Частота виявлення запалення органів верхнього відділу травного каналу переважала при більш глибокому ураженні кандидною інфекцією: СО стравоходу – на 13,0%, СО АВ шлунка – в 4,7 рази ($\chi^2=3,96$, $p=0,047$), СО ДПК – майже в 3 рази

4. Ерозування СО з більшою частотою відзначалося при поєднанні орофарингеального кандидозу з КС чи КШ: СО АВ шлунка – 20,0% проти 10,0%, СО ДПК – 40,0% проти 0% в I групі.

1. *Шевяков М. А.* Кандидоз пищевода / *М. А. Шевяков* // Лечащий врач. – 2008. – № 9. – С. 16–18.
2. *Златкина А. Р.* Кандидоз кишечника как новая проблема гастроэнтерологии / *А. Р. Златкина, В. А. Исаков, И. О. Иваников* // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2001. – № 6. – С. 33–38.
3. *Бурова С. А.* Современные представления о кандидозе пищеварительного тракта / *С. А. Бурова* // Успехи медицинской микологии. – М. : Национальная академия микологии. – 2006. – Т. 8 (6). – С. 113–116.
4. *Зиатдинова Н. В.* Клинические и эндоскопические особенности течения у детей хронических гастродуоденитов, осложненных висцеральным кандидозом / *Н. В. Зиатдинова, Т. Г. Маланичева, Р. Х. Нарыков* // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2010. – № 1. – С. 155.
5. *Шевяков М. А.* Диагностика и лечение кандидоза пищевода / *М. А. Шевяков* // Фарматека. – 2005. – № 7 (102). – С. 60–63.
6. *Климко Н. Н.* Диагностика и лечение оппортунистических микозов [учебное пособие] / *Н. Н. Климко*. – СПб, 2008. – 196 с.
7. Минимальная стандартная терминология в эндоскопии пищеварительной системы : [пособие для врачей] / *Е. Д. Федоров, С. Ю. Орлов, П. Л. Чернякевич [и др.]*. – М. : Интел-Синтез, 2001. – 80 с.
8. *Никишаев В. И.* Эндоскопические классификации и комментарии к ним / *В. И. Никишаев, Е. О. Врублевская, И. И. Лемко*. – К. : Гама колір, 2004. – 32 с.
9. *Петри А.* Наглядная статистика в медицине / *А. Петри, К. Сэбин*. – М. : ГЭОТАР-МЕД, 2003. – 143 с.

MACROSCOPIC STATE OF THE UPPER GASTROINTESTINAL TRACT IN PATIENTS WITH CANDIDA INFECTION

Yu. Stepanov, L. Mosiychuk, O. Krylova, O. Petishko
SI “Institute of Gastroenterology of NAMS of Ukraine”
(Dnipropetrovsk)

77 patients with candida lesions of the upper gastrointestinal tract were studied. It was shown the increase in frequency and severity of endoscopic signs of mucosal inflammation in patients with with advanced lesions by Candida.

Эндоскопические особенности слизистой оболочки пищевода при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

С.И. Феценко, Л.В. Демешкина, Е.В. Симонова
ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины» (Днепропетровск)

Проблема гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) в настоящее время остается актуальной. При выполнении эндоскопических исследований нами замечено, что далеко не всегда эрозивно-язвенные поражения пищевода встречаются на фоне воспаленной слизистой оболочки (СО), часто они наблюдаются на фоне бледной СО.

Химический раздражитель СО пищевода – это содержимое желудка, которое, чаще всего, имеет кислую реакцию $\text{pH} < 4,0$ при гастроэзофагеальном рефлюксе (ГЭР), или щелочную $\text{pH} > 7,0$ при дуоденогастрозофагеальном рефлюксе (ДГЭР), что при длительном воздействии приводит к повреждению СО пищевода. СО пищевода, по сравнению со СО желудка, не имеет таких средств защиты от повреждающего воздействия желудочного и дуоденального сока, как желудок и двенадцатиперстная кишка (ДПК).

Диагностика ГЭРБ представляет определенные трудности, т.к. существует значительное число пациентов, не имеющих явных симптомов этого заболевания. В таких случаях одним из основных методов диагностики является рН-мониторинг пищевода. Однако, данное исследование не всегда возможно провести, прежде всего, по техническим причинам (отсутствие аппаратуры на местах, трудоемкость исследования и т.д.). В связи с этим при эндоскопическом исследовании важно обнаружить ранние признаки этого заболевания, в том числе и при бессимптомной ГЭРБ.

Патологический ГЭР (число рефлюксов больше 50) может развиваться после следующих, наиболее часто выполняемых операций и манипуляций: кардиомиотомия по Геллеру, баллонная дилатация кардии, резекция нижней или средней трети пищевода, проксимальная резекция желудка, резекция 2/3 желудка и субтотальная резекция желудка, гастрэктомия.

Для развития ГЭРБ необходимо не только наличие стойкого ГЭР и ДГЭР, но и ослабление защитных механизмов: 1) пищеводного клиренса, 2) поступления слюны, 3) секреции слизи железами пищевода 4) регенерации СО, 5) кровоснабжения пищевода [1-4].

При патологическом ГЭР эндоскопически наблюдаются различные изменения СО пищевода: очаговая гиперемия, эрозии, язвы. Нами замечено, что одним из первых изменений СО пищевода является бледность и утолщение, а не очаговая гиперемия; в то же время эрозивные изменения СО пищевода практически всегда присутствуют на фоне бледной и утолщенной СО пищевода, что не подчеркивается ранее в литературе.

Цель исследования: изучить частоту эндоскопических изменений СО пищевода у больных с различной гастродуоденальной патологией.

Материалы и методы исследования. Обследовано 378 больных с различной гастроэнтерологической патологией, которые находились на лечении в клинике ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», из них 204 женщины и 174 мужчин, в возрасте от 25 до 67 (средний возраст $46,3 \pm 2,6$) лет). У всех больных имелись клинические проявления ГЭРБ различной степени выраженности.

Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) проводилась с помощью эндоскопа фирмы «Olympus» (Япония). Во время эндоскопического исследования проводили детальную оценку состояния СО пищевода, изучали функциональное состояние желудочно – пищеводного перехода (ЖПП), наличие ГЭР и ДГЭР, проводили биопсию СО нижней трети пищевода. Для определения эндоскопической степени эрозивного рефлюкс-эзофагита использовали Лос-Анджелесскую классификацию. У

73 пациентов с эндоскопическим и клиническим подозрением на грыжу пищеводного отверстия диафрагмы (ПОД) было выполнено рентгенологическое исследование пищевода.

Гистологическое исследование СО нижней трети пищевода с окраской по Романовскому-Гимзе проведено у 84 больных.

Результаты. В результате эндоскопического исследования больных с различной гастроэнтерологической патологией (n=378) утолщение, бледность СО разной степени выраженности, отсутствие визуализации папиллярных сосудов выявлены в 62,4% случаев (табл.1). По нашему мнению, эти изменения являются одними из наиболее ранних и достоверных признаков ГЭР. Также у 21,4% пациентов были выявлены эрозивные изменения СО пищевода различной выраженности, которые всегда наблюдались на фоне бледной, утолщенной СО.

Помимо этого зафиксированы различные изменения: нарушение моторно-эвакуаторной функции желудка и ДПК выявлены у 42,8% всех пациентов, ГЭР – у 40,2%; ДГЭР – у 36,7%; расширение ПОД - у 20,3%; нарушение замыкательной функции ЖПП – у 16,6% обследованных больных, Наиболее часто (81,1%) бледность и утолщение СО нижней трети пищевода наблюдалось при стенозах выходного отдела желудка (101 больной), что сопровождалось нарушениями моторно-эвакуаторной функции желудка, отмеченных при этом в 62,3% случаев; ГЭР – в 44,5%; ДГЭР – в 10,8%; нарушения замыкательной функции ЖПП – в 17,8% случаев.

При грыжах ПОД (68 больных) бледность и утолщение СО нижней трети пищевода наблюдалась у 69,1% больных. Эти изменения сочетались с наличием эрозивных изменений (29,4%), ГЭР (55,8%), нарушениями замыкательной функции ЖПП (27,9%) и моторно-эвакуаторной функции желудка и ДПК (10,2%).

При патологии гепатопанкреатобилиарной системы (хронические гепатиты, холециститы, панкреатиты) бледность и утолщение СО нижней трети пищевода выявлены у 31 пациента (46,9%), из них эрозивные изменения отмечены у 5 (7,6%), ДГЭР - у 43 пациентов (65,1%), ГЭР - у 27 пациентов (40,9%). Нарушение

Таблица 1 – Частота встречаемости ряда эндоскопических изменений при различных заболеваниях гастродуоденальной зоны.

№ п / п	Эндоскопические изменения на ЭГДС	Заболевания, способствующие развитию ГЭРБ (n=378)						Итого
		грыжа ПОД (n=68)	гастро-дуоденопатии (n=35)	гепатопанкреатобилиарная патология (n=66)	язвенная болезнь желудка и ДПК (n=62)	стеноз выходного отдела желудка и ДПК (n=101)	дуоденостаз (n=46)	
1.	нарушение замыкательной функции ЖПП	19 (27,9%)	4 (11,4%)	6 (9,0%)	13 (20,9%)	18 (17,8%)	3 (6,5%)	63 (16,6%)
2.	нарушение моторно-эвакуаторной функции желудка и ДПК	7 (10,2%)	17 (48,5%)	26 (39,3%)	15 (24,1%)	63 (62,3%)	34 (73,9%)	162 (42,8%)
3.	расширение ПОД	39 (57,3%)	8 (22,8%)	5 (7,5%)	7 (11,2%)	10 (9,9%)	8 (17,3%)	77 (20,3%)
4.	гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР)	38 (55,8%)	14 (40,0%)	27 (40,9%)	19 (30,6%)	45 (44,5%)	9 (19,5%)	152 (40,2%)
5.	дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс (ДГЭР)	17 (25,0%)	12 (34,2%)	43 (65,1%)	18 (29,0%)	11 (10,8%)	38 (82,6%)	139 (36,7%)
6.	бледность и утолщение СО пищевода	47 (69,1%)	15 (42,8%)	31 (46,9%)	34 (54,8%)	82 (81,1%)	27 (58,6%)	236 (62,4%)
7.	эрозивные изменения пищевода	20 (29,4%)	5 (14,3%)	5 (7,6%)	14 (22,6%)	55 (54,5%)	2 (4,3%)	81 (21,4%)

моторно-эвакуаторной функции желудка и ДПК, чаще по типу гипомоторных дискинезий, отмечено у 26 пациентов (39,3%).

Бледность и утолщение СО пищевода наблюдалась у 15 больных (42,8%) с гастродуоденопатиями, преимущественно, эрозивно-геморрагические формы. При этом данные изменения сопровождались нарушением моторики желудка и ДПК чаще по типу гипомоторной дискинезии – у 17 (48,5%), ГЭР – у 14 (40%); ДГЭР – у 12 (34,2%); нарушением замыкательной функции ЖПП – у 4 (11,4%) наблюдаемых больных.

У пациентов с установленным диагнозом дуоденостаз довольно часто эндоскопически определялось побледнение СО пищевода выявлено (n=27, 58,6%), также отмечались следующие изменения: ДГЭР (n=38, 82,6%), нарушение моторики ДПК (n=34, 73,9%); реже наблюдали ГЭР (n=9, 19,5%); расширение ПОД (n=8, 17,3%); нарушение замыкательной функции ЖПП (n=3, 6,5%) и эрозивные поражения СО пищевода (n=2, 4,3%).

При изучении морфологического материала (n=84), взятого в участках бледной и утолщенной СО пищевода в 70,2% случаев (n=59) были выявлены признаки гиперкератоза. Это дает основание предположить, что длительный заброс содержимого желудка в пищевод вызывает защитное утолщение слоя эпителия, которое эндоскопически проявляется бледностью и утолщением СО нижней трети пищевода.

Выводы.

Бледность и утолщение СО нижней трети пищевода, являющиеся, по нашему мнению, одними из начальных эндоскопических признаков ГЭРБ, выявлены у 62,4% пациентов с различной гастроэнтерологической патологией. На фоне забросов кислого желудочного или щелочного дуоденального содержимого в 70,2% случаев происходит изменение СО пищевода по типу гиперкератоза, которое эндоскопически проявляется бледностью и утолщением СО нижней трети пищевода. Этот факт может рассматриваться как один из ранних признаков ГЭРБ и быть подспорьем в эндоскопической диагностике.

1. *Передерий В.Г.* Изжога. Опасно ли это? / *В.Г. Передерий, В.В. Чернявский.* - Луганск, 2004. -170 с.
2. *Пучков К.В.* Грыжи пищеводного отверстия диафрагмы : монография / *К.В. Пучков, В.В. Филимонов.* – М.: Медпрактика, 2003. – 171 с.
3. *Окороков А.Н.* Диагностика болезней внутренних органов / *А.Н. Окороков.* – М.: Медицинская литература, 2002. – Т.1. – 560 с.
4. Неопухолевые заболевания пищевода : монография / *П.Д. Фомин [и др.].* - Киев, 2008. - 303 с.

ЕНДОСКОПІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ СТРАВОХОДУ ПРИ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНІЙ РЕФЛЮКСНІЙ ХВОРОБИ

С.І. Фещенко, Л.В. Демешкіна, О.В. Сімонова
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»
(Дніпропетровськ)

У 236 хворих з різною гастроентерологічною патологією вивчена частота ендоскопічних змін слизової оболонки стравоходу. Блідість та потовщення СО в нижній третині стравоходу виявлені у 62,4% обстежених пацієнтів. При цьому в 70,2% (n=59) випадків спостерігаються морфологічні зміни по типу гиперкератоза в біоптатах. Даний факт може розглядатися як один з ранніх проявів гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та бути підмогою в ендоскопічній діагностиці.

ENDOSCOPIC PECULIARITIES OF ESOPHAGEAL MUCOSA IN PATIENTS WITH GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

S. Feshchenko, L. Demeshkina, O. Simonova
SI "Institute of Gastroenterology of NAMS of Ukraine"
(Dnipropetrovsk)

The frequency of endoscopic changes in esophageal mucosa was studied in 236 patients. Pale and thickening of mucosa at the lower third of the esophagus were found in 62.4% of the examined patients. In 59 cases (70.2%), hyperkeratosis was observed in biopsy specimens of esophageal mucosa.

This fact can be considered as one of the earliest manifestations of gastroesophageal reflux disease and to help in endoscopic diagnosis.

Морфо-функціональний стан підшлункової залози при експериментальному хронічному панкреатиті

Б.Ф. Шевченко, О.М. Бабій, О.О. Галінський,

І.А. Кленіна, А.І. Руденко

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» (Дніпропетровськ)

Останніми роками значно розширилися уявлення про роль оксиду азоту (NO), який представляє собою унікальний за своєю природою та механізмами дії вторинний месенджер у більшості клітин організму. NO бере участь в реалізації важливих фізіологічних функцій, зокрема, таких як вазодилатація, нейротрансмісія, зниження агрегації тромбоцитів, реакція імунної системи, регуляція тонууса гладеньких м'язів, стану пам'яті та ін., а також деяких патологічних процесів, серед них запальні та дегенеративні зміни підшлункової залози (ПЗ) [1-5].

Залишається відкритим питання щодо впливу рівня концентрації NO в організмі на формування патологічних процесів, які викликають функціональне та структурне пошкодження органів травлення, зокрема, ПЗ [6, 7].

Мета дослідження. Встановити зміни функціонального та морфологічного стану ПЗ при моделюванні хронічного панкреатиту (ХП) із застосуванням неселективного блокатора NO-синтаз.

Об'єкт і методи дослідження. Дослідження проводили на 34 білих лабораторних щурах-самцях популяції Вістар, вагою 190-240 г., яких утримували на стандартному раціоні віварію. Моделювання ХП проводили згідно патенту на корисну модель [8]. Проведено дві серії досліджень: I – моделювання ХП шляхом внутрішньочеревинного введення неселективного блокатора NO-синтаз – N^G-нітро-L-аргініну (L-NNA) в дозі 40 мг/кг протягом 6 та 12 діб; II – тваринам внутрішньочеревинно вводили ізотонічний розчин NaCl в дозі 1 мл. В якості анестетика використовували розчин кетаміна

гідрохлориду (110 мг/кг), для виведення тварин з експерименту через 6 та 12 діб моделювання патології ПЗ вводили летальну дозу анестетика.

Оцінку зовнішньосекреторної функції ПЗ проводили шляхом визначення в сироватці крові активності ферментів а-амілази («Філісіт»), трипсину (метод Ерлангера в модифікації Шатернікова) та ліпази за Тітцом [9]; ступеню фіброзування ПЗ – шляхом визначення оксипроліну білковозв'язаного (ОП_{б/зв}) [10].

Проводили гістологічне дослідження тканини ПЗ. За стандартною методикою ПЗ виділяли та відразу фіксували в середовищі 10% нейтрального розчину формаліну, проводили через ряд спиртів, заключали в парафін. Гістологічні зрізи тканини ПЗ товщиною 5 мкм фарбували гематоксилін-еозином і за Маллорі-Слінченко.

Запис міоелектричної активності (МЕА) гладеньких м'язів ДПК здійснювали за допомогою біполярних платинових голкових електродів, які фіксували під час лапаротомії до ДПК на відстані 5-7 мм від пілоричного сфінктера. Реєстрацію МЕА здійснювали за допомогою поліграф-комп'ютера на базі RM-86 "Nihon Kohden". МЕА оцінювали за моторним індексом (МІ) та фазами (I – фаза спокою, II – фаза активності) [11].

Дослідження проводили, дотримуючись нормативів Конвенції з біоетики Ради Європи (1997 р.), Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових досліджень, загальних етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених Першим національним конгресом України з біоетики (2001р.) [12].

Усі вихідні дані, отримані при виконанні роботи для математичної обробки вводилися у базу даних, побудовану за допомогою електронних таблиць Microsoft Excel 2010 та Origin Lab OriginPro v7.5. Отриманий числовий матеріал оброблявся за допомогою стандартних методів математичної статистики з визначенням середніх величин, їх стандартних помилок та інтервалів вірогідності за t-критерієм Стьюдента. Відмінності, отримані за методом парних порівнянь, вважали вірогідними при $p < 0,05$.

Дана робота є фрагментом науково-дослідної теми «Вивчити механізми розвитку фібротичних процесів при хронічному

панкреатиті та удосконалити технології їх хірургічної корекції з застосуванням нових технологій” (клініко-експериментальне дослідження), шифр ВН. 25.01.001.11, номер держреєстрації 0111U 001065.

Результати досліджень.

Під час проведення експериментальних досліджень не було зафіксовано летальних випадків серед піддослідних тварин. При внутрішньочеревинному введенні L-NNA протягом 6 діб загальний стан тварин не погіршувався, тоді як у подальшому, спостерігалось його пригнічення. Поведінка щурів в умовах звичайного середовища перебування (у клітці), ставала більш пасивною відносно будь-якого пересування, що також було виявлено в наших попередніх дослідженнях поведінкових реакцій з використанням методики «відкритого поля». У піддослідних тварин на 12 добу відмічалось вірогідне зменшення ваги тіла на $(8,0 \pm 2,1)$ г.

На 6 добу при внутрішньочеревинному введенні L-NNA МЕА ДПК мала слабо виражений фазний характер, при цьому визначити фази було досить складно.

Тривалість фази спокою ДПК протягом запису зменшилось до $(55,4 \pm 7,1)$ хв (інтактні показники – $(80,0 \pm 3,48)$ хв), переважали активні фази роботи ДПК – перехід між I та II фазами. МІ ДПК (табл. 1) збільшився в 1,3 рази ($p < 0,05$) по відношенню до контрольних значень, насамперед, за рахунок підвищення амплітуди першого висхідного коліна повільної хвилі основного електричного ритму, так як період базального ритму ДПК не мав вірогідних відхилень в порівнянні з контролем.

Таблиця 1 – Показники МІ ДПК при внутрішньочеревинному введенні L-NNA.

Показник	Контрольна група (n=4)	L-NNA	
		6 доба (n=4)	12 доба (n=4)
Моторний індекс, мкВ/с2	$4,55 \pm 0,14$	$6,00 \pm 0,21^*$	$2,60 \pm 1,16^*$

Примітка. * – $p < 0,05$ – вірогідність змін між показниками у порівнянні з контрольною групою.

На 12 добу при внутрішньочеревинному введенні L-NNA відбувалось зникнення фази спокою зі зменшенням амплітуди коливань базального ритму ДПК, електродуоденомограма втрачала чіткість періоду коливань. Мі ДПК знизився в 1,7 рази ($p < 0,05$), що свідчило про дезадаптацію та підвищення тонуусу гладеньких м'язів ДПК.

На 6 добу при внутрішньочеревинному введенні L-NNA активність α -амілази зросла в 1,7 рази ($p < 0,01$), ліпази – в 1,3 рази ($p < 0,01$), тоді як активність трипсину вірогідно не змінювалась, але спостерігалась тенденція до зниження в порівнянні з контрольною групою (табл. 2). Концентрація в крові маркеру анаболізму сполучної тканини – $OP_{6/3B}$ мала тенденцію до збільшення.

На 12 добу активність α -амілази зросла в 2,3 рази ($p < 0,01$), ліпази – в 1,4 рази ($p < 0,01$), тоді як активність трипсину вірогідно не змінювалась. Концентрація в крові $OP_{6/3B}$ вірогідно збільшилась в 1,4 рази ($p < 0,01$).

Таблиця 2 – Активність ферментів ПЗ та вміст $OP_{6/3B}$ в крові щурів при внутрішньочеревинному введенні L-NNA.

Показник	Контрольна група (n=10)	L-NNA	
		6 доба (n=6)	12 доба (n=6)
α -амілаза, мг/с·л	62,55±4,20	110,70±4,40**	155,83±8,05**
Трипсин, мкмоль/мл·хв	8,34±1,60	5,54±1,50	12,21±1,49
Ліпаза, мл нМоль/сл	2,01±0,02	2,56±0,12**	2,78±0,16**
$OP_{6/3B}$ мкмоль/л	177,84±12,00	196,59±15,10	254,45±6,38**

Примітка. ** – $p < 0,01$ – вірогідність змін між показниками у порівнянні з контрольною групою.

При морфологічному дослідженні на 6 добу при введенні L-NNA у лабораторних щурів спостерігалися прояви ХП зі стазом формених елементів крові у судинах та вогнищевим накопиченням лейкоцитів в паренхімі ПЗ (рис. 1).

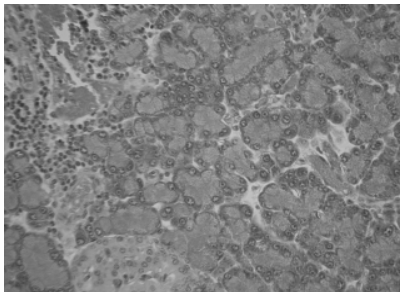


Рисунок 1 – ПЗ щура-самця на 6 добу після введення L-NNA. Стаз формених елементів крові в судинах та накопичення лейкоцитів в паренхімі ПЗ. Фарбування за Маллорі-Слінченко. X 200.

На 12 добу при внутрішньочеревинному введенні L-NNA в окремих часточках ПЗ з зонами атрофії ацинарної тканини формувалася ніжний фіброз (рис. 2).

У контрольних тварин морфо-функціональних змін ПЗ не спостерігалось.

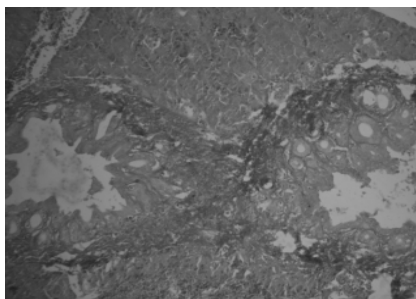


Рисунок 2 – ПЗ щура-самця на 12 добу при введенні L-NNA. Ознаки атрофії ацинарних клітин, формування ніжного фіброзу. Фарбування за Маллорі-Слінченко. X 200.

Таким чином, дефіцит NO запускає патологічні процеси в ПЗ, які обумовлені підвищенням тонуусу гладеньких м'язів ДПК, спазмом сфінктеру Одді, підсиленням ферментативної активності з формування морфологічних змін, характерних для хронічного запалення, атрофії ацинарного апарату та формування фіброзу.

Перспективи подальших досліджень. Будуть продовжені дослідження для уточнення строків хронізації патологічного процесу в ПЗ. Будуть з'ясовані кореляційні взаємовідношення біохімічних та морфо-функціональних змін в ПЗ, встановлені залежності стадій розвитку ХП та ступенів фіброзу ПЗ від тривалості моделювання ХП, що потребує подальшого дослідження шляхом подовження термінів моделювання.

1. *Ивашкин В.Т.* Клиническое значение оксида азота и белков теплового шока / *В.Т. Ивашкин, О.М. Драпкина.* - М. : Гэотар-Медиа, 2001. – 84 с.
2. Роль оксида азота в регуляции электрической и сократительной активности гладких мышц / *И.В. Ковалев, М.Б. Баскаков, Л.В. Капилевич [и др.]* // Бюл. Сиб. Мед. – 2004. – Т.1, №1. – С. 7–26.
3. *Лазебник Л.Б.* Роль оксида азота (NO) в патогенезе некоторых заболеваний органов пищеварения / *Л.Б. Лазебник, В.Н. Дроздов, Е.Н. Барышников* // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2005. – № 2. – С. 4–11.
4. Механизмы NO-индуцированного расслабления гладких мышц сосудов / *А.Г. Попов, А.А. Панов, Ю.Л. Бородин [и др.]* // Актуальные вопросы кардиологии : межд. конф., 2000 г. : тезисы докл. – Томск, 2000. – С. 252.
5. Diagnosis and treatment of pancreatic pseudocysts in chronic pancreatitis / *A. Aghdassi, J. Mayerle, M. Kraft [et al.]* // *Pancreas.* – 2008. – Vol. 36, № 2. – P. 105–112.
6. *Bohus E.* Temporal metabolic modeling of L-arginine induced exocrine pancreatitis / *E. Bohus, M. Coen, H. C. Keun* // *J. Proteom Res.* – 2008. – Vol. 7 (10). – P. 4435–4445.
7. Pancreatitis induced in rats by repetitive administration of L-arginine / *S.B. Fredstrom, J. Jessurun, D.D. Gallaher* // *Pancreas.* – 2009. – Vol. 38, № 3. – P. 344–345.

8. Пат. 61631 Україна, МПК G09B№23/00 Спосіб моделювання панкреатиту в експерименті [Текст] / *О.О. Крилова, А.І. Руденко, Ю.А. Гайдар [та ін.]*; заявник і патентовласник ДУ «ІГ НАМН України». - № 201015739 ; заявл. 27.12.2010 ; опубл. 25.07.11, Бюл. №14. - 3 с.
9. *Горячковський О.М.* Клінічна біохімія : довідковий посіб. / *О.М. Горячковський.* - Вид. 2-е, вип. і доп. – Одеса : Астропринт, 1998. – 608 с.
10. *Логинов А.С.* Скрининг-метод определения общей липолитической активности крови / *А.С. Логинов, К.Ю. Асташенкова* // Лаб. дело. – 1986. – № 8. – С. 463–466.
11. *Трушенко О.С.* Міоелектрична активність шлунка та дванадцятипалої кишки при ушкодженні гастродуоденальної ділянки : матеріали 17-го з'їзду Укр. фізіол. тов. з міжнар. участю (Чернівці, 18–20 травня 2006 р.) / *О.С. Трушенко, О.Б. Мурзін, А.І. Руденко* // Фізіологічний журнал. – 2006. – Т.52, № 2. – С. 169.
12. *Покровский В.И.* Биомедицинская этика / *В.И. Покровский.* – М., 1997. – 224 с.

MORPHOLOGICAL AND FUNCTIONAL STATE
OF PANCREAS IN CASE OF EXPERIMENTAL CHRONIC
PANCREATITIS

B. Shevchenko, A. Babiy, A. Galinsky,
I. Klenina, A. Rudenko

SI “Institute of Gastroenterology of NAMS of Ukraine”
(Dnepropetrovsk)

There were performed the modeling of chronic pancreatitis introducing by intraperitoneal unselective blocker of NO-synthase – N^G-nitro-L-arginine to ratt-male during 6 and 12 days. There was established that NO deficiency led to pathological process in pancreas due to increase of smooth duodenum muscles tone, spasm of sphincter Oddi, increase of enzyme activity with formation of morphological changes, which are typical for chronic inflammation, atrophy of acinar apparatus and formation of fibrosis.

Клінічні прояви та сонографічні показники у хворих з ураженням печінки вірусом гепатиту С

*С.С. Ягмур, Н.П. Дементій, В.Б. Ягмур, Л.Я. Мельниченко,
Н.В. Недзвецька, Н.О. Скуднава **

ДУ “Інститут гастроентерології НАМН України” (Дніпропетровськ),
КЗ «Міська поліклініка №3»*

Хронічний гепатит С (ХГС) – одне з найбільш розповсюджених хронічних дифузних захворювань печінки (ХДЗП) прогресує до цирозу печінки (ЦПС) приблизно в 15% випадків на протязі 10–20 років та може призвести до гепатоцелюлярної карциноми [1]. Однією з рис патології є скудність клінічних проявів, що стає причиною підчас пізньої діагностики: нерідко діагноз ставиться тільки при появі симптомів декомпенсації [2]. У зв'язку з цим актуальним залишається питання своєчасної діагностики ХГС та ЦПС, що може запобігти формуванню фібротичних процесів, прогресуванню патології.

Із клінічних проявів втомлюваність – одна з самих загальних скарг пацієнтів на ХГС та ЦПС [3]. В дослідженні J.J. Gutteling та ін. (2006 р.) показано, що якість життя хворих на ХДЗП детермінована наявністю болю, депресією, зниженням апетиту, втомлюваністю [4]. Астенічні прояви пов'язують з підвищеним розходженням енергії з жирової тканини завдяки гіперметаболічному стану, що існує при хронічних гепатитах. [5].

Перебіг ХГС повільний та підступний. Перші ознаки хвороби маніфестують пізно: на кінцевих стадіях приєднується біль, жовтяниця, асцит, прогноз стає несприятливим [6]. Тому велике значення має обстеження пацієнта ще на стадії «малих симптомів» – при скаргах на астенічні прояви.

Широке розповсюдження в діагностиці захворювань печінки у зв'язку з доступністю, неінвазивністю, відсутністю променевих

навантажень має ультразвукове дослідження (УЗД). Але питання діагностичної цінності даного методу при ХДЗП залишається відкритим [7]. При УЗД оцінюють розміри, стан паренхіми печінки та селезінки, судин портального тракту, швидкість портального кровотоку [8].

Мета роботи: визначити відмітні особливості клінічних проявів та показників сонографічного дослідження у хворих на хронічний гепатит та цироз печінки вірусного (С) походження.

Матеріал та методи дослідження. Обстежені 50 пацієнтів з ХДЗП: 26 хворих на ХГС, та 24 – на ЦПС. Співставляли скарги, анамнез захворювання та життя, наявність сполученої та супутньої патології, проводили оцінку трофологічного статусу, фізикальний огляд.

УЗД проводили на апараті SH-2000 HONDA ELECTRONICS в реальному масштабі часу, натще. Аналіз структурних змін органів містив оцінку розмірів, контурів, акустичної структури та ехогеності стану гепатобіліарної системи, судин портального тракту за загальноприйнятим методом [9, 10].

Статистична обробка результатів здійснювалась за допомогою стандартного пакету прикладних програм Statistica for Windows 6.0. При нормальному розподіленні даних використовувались показники параметричної статистики – середнє значення, стандартне відхилення, помилка середнього. Оцінка достовірності відмінностей між групами проводилась за допомогою t-критерію Ст'юдента для незалежних вибірок. При відсутності нормального розподілення використовувався аналіз за ранговим критерієм Манна-Уїтні. При порівнянні якісних показників використовувався критерій згоди χ^2 .

Результати дослідження. За віком хворі на ХГС та ЦПС не відрізнялися між собою: $(46,80 \pm 8,38)$ та $(51,36 \pm 11,05)$ років відповідно ($p > 0,05$). За антропометричними показниками (ріст, вага, індекс маси тіла) суттєвих розходжень між цими хворими також не спостерігалось ($p > 0,05$).

Скарги на біль у лівому підребер'ї, епігастрію та кишечнику були притаманні значній більшості пацієнтів з ХГС і ЦПС та незначно частішими ($p > 0,05$) у хворих на ЦПС. Частота скарг на біль та відчуття важкості в правому підребер'ї теж суттєво

не відрізнялись між групами ($p>0,05$). На диспепсичні розлади: сухість у роті скаржились 26,9% хворих на ХГС та 54,2% – на ЦПС; на здуття живота: 50,0% та 70,8% пацієнтів відповідно; відрижку – 42,3% та 70,8% хворих, зниження апетиту – 11,5% хворих на ХГС та 45,8% – на ЦПС схуднення – 15,4% та 33,3% хворих відповідно ($p>0,05$). Тобто існувала тенденція до погіршення самопочуття з розвитком процесу до ЦПС. Свербїж шкіри, слабкість, біль у суглобах, головний біль теж не були відмінними ознаками ЦПС, цим хворим були більш притаманні скарги на поганий сон, дратівливість та кровоточивість з ясен та носу: 69,2% проти 34,6%; 70,8% та 34,6%; 29,2% та 11,5%, відповідно ($p<0,05$).

Як правило, найчастіше хворі вперше зверталися до лікаря зі скаргами на біль та диспепсичні розлади, прояви астенії. При обстеженні практично у всіх хворих виявлялася патологія органів травлення (табл. 1).

Таблиця 1 – Сполучена гастроентерологічна патологія у хворих на ХГС та ЦПС.

Діагноз		Група			
		ХГС (n=26)		ЦПС (n=24)	
		n	%	n	%
поліпоз ЖМ		2	7,7	1	4,2
жовчнокам'яна хвороба		1	3,8	3	12,5
хронічний безкам'яний холецистит		20	76,9	18	75,0
ПХЕС		3	11,5	1	4,2
хронічний панкреатит		20	76,9	20	83,3
ГЕРХ, рефлюкс-езофагіт		7	26,9	8	33,3
хронічний гастродуоденіт		10	38,5	14	58,3
хронічний гастрит		11	42,3	15	62,5
виразкова хвороба дванадцятипалої кишки	неактивна фаза	5	19,2	4	16,7
	активна фаза	0	0	5	20,8
хронічний коліт		15	57,7	12	50,0

Захворювання жовчовивідних шляхів майже завжди були супутніми при ХГС та ЦПС. ЖКХ при ЦПС виявлялась незначно частіше, ніж при ХГС ($p>0,05$). Хронічний панкреатит діагностували майже у 80,0% хворих на ХГС та частіше за 80,0% при ЦПС ($p>0,05$).

Захворювання саме печінки не в усіх хворих були виявлені при зверненні до лікаря вперше (табл. 2).

Таблиця 2 – Строки встановлення діагнозів ХГС та ЦПС.

Група	Строки встановлення діагнозу							
	відразу		до 10 років		більше за 10 років		всього	
	n	%	n	%	n	%	n	%
ХГС (n=26)	15	57,7	8	30,8	3	11,5	26	100,0
ЦПС (n=24)	16	66,7	4	16,7	4	16,6	24	100,0

Діагноз ХГС був встановлений при першому зверненні до лікаря у 57,0%, діагноз ЦПС – у 66,7% хворих ($p>0,05$). В багатьох випадках з упевненістю можна було вважати реальність існування ЦПС (як і ХГС) раніше, ніж ці діагнози були встановлені. Тобто, розпізнавання ХДЗП не було своєчасним.

Значному числу хворих як на ХГС, так і на ЦПС, виконувались різні оперативні втручання (деколи – не одне): це могло бути підставою для внесення цих пацієнтів до групи ризику вірусного ураження печінки (табл. 3).

Таблиця 3 – Оперативні втручання у хворих на ХГС та ЦПС.

Захворювання та оперативне втручання	Група			
	ХГС (n=26)		ЦПС (n=24)	
	n	%	n	%
гістеректомія	5	19,2	2	8,2
апендектомія	7	26,9	4	16,4
тонзилектомія	2	7,7	4	16,4
вузловий зоб	3	11,5	2	8,3
тиреоектомія	1	3,8	1	4,2
всього	18	69,2	13	54,1

Частота здійснених оперативних втручань (як можлива причина ураження вірусом С) не відрізнялась проміж хворих цих двох груп: у 69,2% та 54,1% випадків відповідно ($p>0,05$). Проведення досліджень з метою виявлення маркерів вірусного ураження печінки хворим, яким виконувалось оперативне лікування, має бути включено у стандарти обстеження при першому зверненні хворого.

При огляді пацієнтів болісність в підребер'ях, епігастрію та по кишечнику була практично однаковою в обох групах хворих. Збільшення печінки виявлялося у 100% хворих на ЦПС та 80,8% хворих на ХГС ($p>0,05$), а селезінки – значно частішим при ЦПС, ніж при ХГС ($p<0,05$). Частота визначення жовтяничності склер та шкіри, що підтверджувалось показниками підвищеного рівня білірубіну сироватки крові, не відрізнялась по групах: у 19,2% хворих на ХГС та у 29,2% пацієнтів з ЦПС ($p>0,05$).

При дослідженні загального аналізу крові суттєва різниця виявлялась в показниках гемоглобіну ($p<0,02$) та кількості тромбоцитів ($p<0,02$). Це дає підставу для обов'язкового призначення дослідження стану печінки хворим з такими показниками.

При ультразвуковому дослідженні за показниками розмірів правої долі печінки: товщина (152,28±15,53) та (156,45±21,08) мм при ХГС та ЦПС відповідно ($p>0,05$); краніо-каудальний розмір – (158,21±16,70) мм та (164,08±20,79) мм та об'єм (1539,65±495,18) (1687,19±627,51) мм³ ($p>0,05$) розбіжностей не виявлено.

Що стосується розмірів лівої частки печінки: (75,40±12,63) мм при ХГС та (86,13±15,25) мм при ЦПС відповідно ($p<0,02$); краніо-каудальний розмір лівої частки печінки теж був більшим при ЦПС ($p<0,02$), також, як і об'єм цієї частки ($p<0,02$). Товщина хвостатої (26,19±6,30) мм і (33,38±7,41) мм та квадратної (30,93±6,38) мм і (35,04±7,26) мм долею теж була суттєво більшою при ЦПС ($p<0,05$) Тобто, можливо припустити, що у процесі формування цирозу печінки в першу чергу збільшується розмір лівої, хвостатої, квадратної часток печінки.

Кут нижнього краю правої частки печінки більше за 75° визначався у хворих на ЦПС частіше, ніж у хворих на ХГС (77,3% та 52,0% випадків відповідно). Кут нижнього краю більше за 45° лівої частки печінки спостерігався у 90,9% хворих на ЦПС і в 42,9%

– на ХГС. Індекс затухання звуку правої і лівої часток печінки у хворих на ЦПС дещо перевищував значення цього показника у хворих на ХГС ($p > 0,05$).

Неоднорідність структури печінки спостерігали при УЗД у хворих обох груп. Але при ХГС в правій частці печінки дифузно-вогнищева неоднорідність спостерігалась лише в 8,0% випадків, тоді, як у хворих на ЦПС відзначалось значне збільшення частоти цих проявів: – до 63,6% випадків. Це стосувалось також і УЗ змін при огляді лівої частки печінки хворих на ЦПС: частота виявлення дифузно-вогнищевої неоднорідності значно перевищувала таку у хворих на ХГС (63,6% та 4,0% випадків відповідно). Ці прояви є особливістю сонографічних ознак ЦПС.

Сонографічні характеристики селезінки – її товщина та довжина відповідно були суттєво ($p < 0,03$) та ($p = 0,000001$) більшими за норму та при ЦПС, ніж при ХГС. Селезінкова вена була ширшою в області воріт та в області злиття з судиною брижи ($p = 0,00005$) ($p = 0,000005$), відповідно за подібну при нормі та при ЦПС, ніж при ХГС.

При УЗД жовчовивідних шляхів суттєвої різниці між діаметром та висотою жовчного міхура не визначалось, але товщина стінки міхура пацієнтів на ЦПС була більшою за норму та ніж у хворих на ХГС ($P < 0,01$). Ширина холедоху при ХГС не відрізнялась від цього показника у хворих на ЦПС ($p > 0,05$), але товщина стінки холедоху при ЦПС була більшою, ніж при ХГС ($p < 0,001$)

Товщина голівки та хвоста підшлункової залози в обох групах не відрізнялись між собою; товщина тіла залози була більшою при ЦПС ($p < 0,01$).

При обстеженні судин більш виражені зміни відмічені у хворих на ЦПС, ніж ХГС. Діаметр воротної вени у хворих на ХГС визначався близько 11 мм, у хворих на ЦПС він був більшим за 13 мм. Товщина стінки вени і її щільність були теж більшими у пацієнтів з ЦПС ($p < 0,05$).

Печінкові вени хворих на ЦПС були вужчими, покрученими і стінки їх були потовщеними і щільними. Коллатералі в воротах печінки виявлені у 18,2% хворих II групи. Отже, у хворих на ЦПС, за результатами УЗД, була ширшою воротна вена, вужчими печінкові вени, з більш щільними потовщеними стінками.

Таким чином, у багаточисельної групи хворих на ХГС та ЦПС діагноз не був встановлений своєчасно, тому, що не приймався до уваги анамнез – значному числу пацієнтів виконувались з різних приводів оперативні втручання, інколи – не одне, що мало бути підставою для внесення їх до групи ризику та проведення обстеження з метою виключення вірусного ураження печінки.

Прояви астенії, частіше – дратівливість та поганий сон, більш характерні для хворих на ЦПС, ніж на ХГС ($P < 0,05$); ці пацієнти теж потребують обстеження на наявність вірусу гепатиту С.

При наявності анемії та тромбоцитопенії в програму обстеження хворих необхідно вносити дослідження маркерів вірусного гепатиту С.

Відмінними ознаками ЦПС від ХГС, за результатами УЗД, були: більша ширина воротної вени, більш звужені печінкові вени з більш щільними та потовщеними стінками. Товщина хвостатої та квадратної долей печінки була суттєво більшою при ЦПС ($p < 0,05$). Характерними ознаками ЦПС були більш виражені прояви дифузно-вогнищевої неоднорідності структури печінки та збільшення нижнього кута лівої та правої часток печінки.

Розміри селезінки: товщина та довжина визначались більшими, відповідно ($p < 0,03$) та ($p = 0,000001$), ніж в нормі та при ЦПС, ніж при ХГС. В області воріт та в області злиття з судиною брижи ($p = 0,00005$) ($p = 0,000005$) селезінкова вена була ширшою при ЦПС, також, як і товщина стінок жовчного міхура та холедоуху ($p < 0,01$).

1. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis / *M. Friedrich-Rust, M.F. Ong, S. Martens [et al.]* // *Gastroenterology*. – 2008. – № 134. – P. 960–974.
2. Symptom prevalence and clustering of symptoms in people living with chronic hepatitis C infection / *C.C. Lang, S. Conrad, L. Garrett [et al.]* // *J Pain Symptom Manage*. – 2006. – № 31. – P. 335–344.
3. The case for hepatitis C arthritis / *I. Rosner, M. Rozenbaum, E. Toubi [et al.]* // *Semin Arthritis Rheum*. – 2004. – № 33. – P. 375–387.
4. Gutteling J. Determinants of quality of life in chronic liver patients / *J.J. Gutteling, R.A.De Man, S.M. Van [et al.]* // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. – 2006. – Vol. 23 [11]. – P. 1629–1635.

5. *Shaheen A.A.* FibroTest and FibroScan for the Prediction of Hepatitis C-Related Fibrosis A Systematic Review of Diagnostic Test Accuracy / *A.A. Shaheen, A.F. Wan, R.P. Myers* // *Am J Gastroenterol.* – 2007. – № 102. – P. 2589–2600.
6. Impact of hepatitis C on health-related quality of life: a systematic review and quantitative assessment / *B.M. Spiegel, Z.M. Younossi, R.D. Hays [et al.]* // *Hepatology.* – 2005. – № 41. – P. 790–800.
7. *Бондарев Л.С.* Эхосканирование – метод выявления хронизации процесса при хронических гепатитах // *Л.С. Бондарев, О.Н. Домашенко, Ю.П. Сотник* // *Врачебное дело.* – 1988. – № 12. – С. 98–100.
8. Дифференциально-диагностический алгоритм печеночно-воротного кровотока у больных хроническими диффузными заболеваниями печени / *А.Е. Тюрютиков, Б.Н. Левитан, Б.А. Гринберг, И.А. Воробьева* // *Современное состояние методов неинвазивной диагностики в медицине : тезисы докладов.* – Сочи, 2002. – С. 191–192.
9. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике : в 2 т. / *под ред. В.В. Митькова.* – М. : Видар, 1996. – Т. 1. – 335 с.
10. *Пальмера П.Е.С.* Руководство по ультразвуковой диагностике / *под ред. П.Е.С. Пальмера.* – Всемирная ОЗО. – Женева, 2000. – 334 с.

THE CLINICAL PRESENTATION AND SONOGRAPHIC FEATURES OF PATIENTS WITH VIRAL HEPATITIS C AND LIVER CIRRHOSIS C

S.S. Yagmur, N.P. Dementiy, V.B. Yagmur, L.Y. Melnichenko,
N.V. Nedzvecka, N.O. Skudnova*

SI “Institute of Gastroenterology of NAMS of Ukraine”
(Dnipropetrovsk), KZ «City polyclinic №3»*

The clinical presentation and sonographic features of patients with viral hepatitis C and liver cirrhosis C has been studied. The viral disease has not been established to half of patients with viral hepatitis C and to thirds of patients with liver cirrhosis at the initial visit. Distinctive sonographic attributes at the patients with liver cirrhosis are described.

Thus, it is necessary to exclude a virus defeat of a liver at the patients with the complaints on asthenia with a pathology biliary system.

ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКА

УДК 616.37-002-036.2

Шляхи корекції дисбіозу товстої кишки при хронічному панкреатиті

*Л.С. Бабінець, Ю.Я. Коцаба, І.В. Кузьменко,
О.Б. Кучмак, І.В. Боровик, О.В. Гецько*
Тернопільський державний медичний університет
ім. І.Я. Горбачевського

Серед чинників, які ускладнюють перебіг хронічного панкреатиту (ХП) і сприяють поглибленню трофологічних розладів, доцільно розглядати наявність дисбіозу кишечника (ДБК), який виникає при ХП вторинно до зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози (ЗСН ПЗ). ДБК в хворих на ХП є проявом ентеропанкреатичного синдрому, який включає в себе також порушення кишкової моторики та випорожнення, метеоризм, мальдигестію та мальабсорбцію, які розвиваються при ЗСН ПЗ [1].

Важливу роль у життєдіяльності організму відіграє мікробіоценоз кишечника (МБК) - симбіотичні мікроорганізми, що створюють бактерійний захист слизової оболонки проти агресивних бактерій, активують пристінкове травлення, беруть участь у кінцевому гідролізі їжі, володіють імуномодельною дією, активуючи фактори гуморального та клітинного імунітету, регулюють всмоктування рідини у просвіті кишки, мають неабияку роль у обміні речовин [2]. Основну частину мікробної популяції (95-98%) складають анаероби (біфідумбактерії, бактероїди, фузобактерії, анаеробні коки, клостридії та інші). В аеробному спектрі переважає кишкова паличка (*Esherichia coli*) та лактобактерії. Зустрічаються також стрептококи (в тому числі

Str. faecium), стафілококи, клебсієли, цитро- та кампілобактерії, сарцини, дріжджоподібні гриби, протей [2, 3, 4].

При наявності дисбіотичних змін у хворих на ХП ферментативна активність мікрофлори кишечника є одним із важливих патогенетичних чинників порушення всмоктування і розвитку діареї. Це ускладнює клінічний перебіг ХП, погіршує засвоєння харчових речовин, провокує формування трофологічних розладів [3, 5].

Мета дослідження: вивчення стану МБК у хворих на ХП, його вплив на клінічний перебіг захворювання і глибину трофологічних розладів, а також запропонувати програму корекції виявлених порушень.

Матеріали та методи досліджень. Впродовж дослідження було обстежено 35 хворих на ХП, серед яких було 18 жінок і 17 чоловіків. Вік хворих становив від 25 до 76 років. Діагноз ХП верифікували згідно із загальноприйнятими в клініці критеріями [6, 7]. Всім обстеженим проводили дослідження копрокультури на ДБК із кількісним визначенням колоній біфідо- і лактобактерій, кишкової палички, умовно-патогенної мікрофлори (УПМ), гемолітичних та інших патологічних мікроорганізмів (дріжджові грибки, стафілококи та ін.) за методикою Р.В. Епштейн-Литвак і Ф.Л. Вільшанської (1977). Ступінь тяжкості ДБК встановлювали згідно із загальноприйнятою класифікацією (Г.І. Кузнецова 1975, І.Б. Кураєва, К.С. Ладо 1991). Група контролю – 20 здорових людей.

Пацієнтів із ХП поділили на наступні групи порівняння за дієвістю запропонованих програм корекції. І (18 хворих) - отримувала загальноприйняте лікування (ЗЛ). ЗЛ включало базисну терапію - регулятори моторики(спазмолітики та/або про кінетики), антисекреторні засоби (М-холінолітик, блокатор H_2 -гістамінових рецепторів та/або інгібітор протонної помпи), ферменти, антациди за необхідністю [6, 8]. Препарати у комплексі ЗЛ призначали у режимі «за вимогою», оскільки пацієнти на ХП перебували у фазі нестійкої або стійкої ремісії.

ІІ група (17 хворих) отримувала ЗЛ комплекс, посилений використанням синбіотика Біфіформ Комплекс по 1 таблетці двічі на добу під час або після їжі протягом місяця. Пробиотична частина препарату складається з трьох штамів мікроорганізмів сапрофітної

цукролітичної мікрофлори. Препіотик інулін забезпечує біфідогенний ефект, що сприяє зміцненню захисних сил організму; оптимізує роботу ШКТ і покращує травлення; стимулює ріст й активність біфідо- й лактобактерій; підвищує рівень засвоєння кальцію у товстій кишці.

Результати та їх обговорення. У табл. 1 наводимо отримані дані дослідження копрокультури на ДБК у хворих на ХП.

Таблиця 1 – Показники МБК товстої кишки хворих на ХП.

Показник МБК	Група дослідження	
	гонтрольна група (n=20)	хворі на ХП із ДБК (n=35)
Біфідобактерії, Ig КУО/г	8,16±0,05	6,72±0,05*
Лактобактерії, Ig КУО/г	8,52±0,15	6,38±0,07*
Кишкова паличка, IgКУО/г	7,42±0,14	6,02±0,17*
Гемолізуюча кишкова паличка, Ig КУО/г	0	2,16±0,02
Золотистий стафілокок, Ig КУО/г	2,15±0,13	3,47±0,11*
Гемолізуючий стафілокок, Ig КУО/г	0	0
Гриби роду Кандіда, Ig КУО/г	2,47±0,18	3,92±0,21*
Протей, Ig КУО/г	0	0
Ентерококи, Ig КУО/г	0	4,56±0,32
Клостридії, Ig КУО/г	0	0
Сарцини, Ig КУО/г	0	3,45±0,07
Мораксела, Ig КУО/г	0	1,15±0,07

Примітка. * – $p < 0,05$ – достовірна відмінність стосовно групи контролю.

Аналізуючи отримані дані, було виявлено, що у пацієнтів з ХП відмічалась тенденція до зниження показників позитивної сапрофітної флори і підвищення УПІМ більше допустимої норми. А також було виявлено незначне зменшення цукролітичної флори, а саме лакто- та біфідобактерій, кишкової палички.

Серед обстежених пацієнтів було виявлено у 31,4% ДБК I ст., у 40,0% ДБК II ст. і 28,6% хворих ДБК III ст.

Наступним етапом було вивчення дієвості запропонованих лікувальних програм на предмет корекції ДБК і пов'язаних клінічних і трофологічних проявів.

В табл. 2 наведені отримані дані впливу лікувальних програм на клінічні симптоми та синдроми ХП. В результаті лікування у хворих на ХП II групи констатовано більш значиму позитивну динаміку елімінації проаналізованих клінічних проявів, ніж у хворих I групи: в середньому з 69,0% пацієнтів до 11,1% в II групі і, відповідно, з 74,1% пацієнтів і до 30,2% після лікування в I групі хворих на ХП.

Таблиця 2 – Динаміка клінічних проявів під впливом ЗЛ і програми із включенням Біфіформу Комплекс.

Клінічний прояв	Кількість хворих			
	I група (n=18)		II група (n=17)	
	до	після	до	після
більовий с-ом, абс. к-сть (%)	18 (100,0)	5 (27,8)*	17 (100,0)	3 (17,6)
диспептичний с-ом, абс. к-сть (%)	17 (94,4)	5 (27,8)	16 (94,1)	0 (0)
стеаторея, абс. к-сть (%)	15 (83,3)	2 (11,1)	13 (76,4)	1 (5,9)
схуднення, абс. к-сть (%)	11 (61,1)	7 (38,8)	9 (52,9)	1 (5,9)
анемія, абс. к-сть (%)	11 (61,1)	8 (44,4)	8 (47,1)	2 (11,8)
гіпо-вітамінози, абс. к-сть (%)	15 (83,3)	5 (27,8)	13 (76,4)	3 (17,6)
гіпотонія, абс. к-сть (%)	10 (55,5)	5 (27,8)	8 (47,1)	4 (23,5)
дисбактеріоз, абс. к-сть (%)	13 (72,2)	8 (44,4)	12 (70,5)	2 (11,8)
алергічний с-ом, абс. к-сть (%)	10 (55,5)	4 (22,2)	9 (52,9)	1 (5,9)

Примітка. * – клінічний прояв після лікування вважали наявним за відсутності значимої позитивної динаміки.

Висновки.

1. У копрокультурі хворих на ХП спостерігалось зниження росту лакто- та біфідобактерій, підвищення росту умовно патогенних мікроорганізмів, патогенної флори. Серед обстежених пацієнтів було виявлено у 31,4% ДБК I ст., у 40,0% ДБК II ст. і у 28,6% хворих ДБК III ст.

2. За отриманими даними, дисбіоз товстої кишки ускладнював перебіг ХП і зумовлював поглиблення трофологічних і клінічних проявів.

3. Було констатовано вищу ефективність комплексного лікування ХП із включенням синбіотика Біфіформ Комплекс по елімінації проаналізованих клінічних і трофологічних проявів (анемія, схуднення, диспепсичний та алергічний синдроми, гіповітамінози, гіпотонія та ін.) у порівнянні із загальноприйнятою терапією: в середньому з 69% до 11% та з 74% пацієнтів до 30%, відповідно.

4. Для корекції виявлених дисбіотичних порушень і пов'язаних із ними трофологічних проявів у хворих на ХП доцільним є призначення таблеток синбіотика Біфіформ Комплекс по 1 таблетці двічі на добу під час або після їжі протягом місяця в комплексі із ЗЛ.

Перспективи подальших досліджень - вважаємо за доцільне дослідити вплив порушення мікрофлори кишечника у хворих із ХП на інші ланки трофологічного статусу.

1. *Beglinger C.* Chronic pancreatitis: diagnosis / *C. Beglinger* // *Ther. Umsch.* – 2006. – Vol. 53, No 5. – P. 354–358.
2. *Фадєєнко Г.Д.* Дисбіотичні порушення кишечника / *Г.Д. Фадєєнко* // *Сучасна гастроентерологія.* – 2006. – №2. – С. 30–33.
3. *Дегтярева И.И.* Лечение заболеваний желчного пузыря и поджелудочной железы с сопутствующим дисбактериозом кишечника : зб. наук. праць. – *И.И. Дегтярева, Г.В. Оседло, И.Н. Скрыпник* // *КМАПО.* – 2000. – Вип. 9, кн.4. – С. 639–644.

4. *Савицкая К.И.* Оценка микробиологии содержимого толстого кишечника у больных хроническим панкреатитом / *К.И. Савицкая, Е.Р. Мельникова, А.А. Воробьев* // Вестник Рос. Акад. мед. наук. – 2002. – №4. – С. 20–23.
5. *Бабінець Л.С.* Дисбактеріоз кишечника як предиктор ускладнення клінічного перебігу хронічного панкреатиту / *Л.С. Бабінець, Д.В. Гаврилюк* // Архів клінічної медицини. – 2005. – № 1. – С. 25–27.
6. Сучасні класифікації та стандарти лікування розповсюджених захворювань внутрішніх органів / за ред. *Ю.М. Мостового*. – 11-е вид. доп. і перероб. – Вінниця, 2011. – 511с.
7. Chronic pancreatitis natural course: Pain, exocrine and endocrine pancreatic insufficiency and prognosis of the disease / *P.G. Lankisch, A. Lohrhappe, J. Otto, W. Creutfeldt* // Digestion. – 2003. – Vol. 54, No 3. – P. 148–155.
8. *Губерґріц Н.Б.* Лікування хронічного панкреатиту / *Н.Б. Губерґріц* // Сучасна гастроентерологія. – 2003. – №4 (14). – С. 25–35.

WAYS OF CORRECTION OF INTESTINAL DYSBIOSIS AT THE CHRONIC PANCREATITIS

L.S. Babinets, Yu.Ya. Kotsaba, I.V. Kuzmenko, O.B. Kuchmak,
I.V. Borovyk, O.V. Gecko

Ternopil State Medical University by I.Ya. Horbachevskyy

After the research of R.V. Epstein-Litvak and F.L. Olshanskaya's copra-culture technique it was found out that the patients with chronic pancreatitis had the reduction of lacto- and bifidobacteria growth and also the increasing growth of opportunistic microorganisms, pathogenic flora. Dysbiotic changes complicated the main course of underlying disease. But it was also definitely stated the increasing effectiveness of including the Bifiform Complex synbiotic into the main course of treatment of chronic pancreatitis in comparing with the conventional therapy: the average percent- from 69% to 11% comparing with the same one - from 74% to 30%. УДК 616.992.282+616.329.002.2

Орофарингеальний кандидоз у хворих на патологію езофагогастродуоденальної зони

Т.В. Бондаренко

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» (Дніпропетровськ)

Сьогодні людство переживає епідемію опортуністичних інфекцій серед яких мікозам належить одне з провідних місць. Частіше збудниками мікозів є представники роду *Candida*. За даними міжнародного дослідження SENTRY гриби цього роду є четвертими за значущістю серед збудників інфекцій у США. Їх випереджають тільки коагулазонегативні та золотисті стафілококи та ентерококи [1]. Кандидоз слизових оболонок органів травлення є однією з найбільш частих мікотичних інфекцій у людей різних вікових категорій [2].

Рід *Candida* нараховує 163 види, але основну роль в патологічних станах людини відіграє обмежена їх кількість: *C. tropicalis*, *C. parapsilosi*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. albicans*, з значним домінуванням останньої [3]. Гриби роду *Candida* є компонентом нормальної мікрофлори кишечника та ротової порожнини людини. Так, при посівах калу вони виявляються приблизно у половини популяції при однократному дослідженні, а при вивченні посівів з ротової порожнини - у 1/3 практично здорових осіб [4]. В цілому слизові оболонки (СО) ротової порожнини людини є «відкритими системами», які контактують із зовнішньою середою, де досить широко розповсюджені кандиди, які можуть контамінувати почву, воду, продукти харчування, поверхні предметів та ін. [5]. Це може сприяти екзогенному шляху інфікування макроорганізму.

Для кандидозу слизових оболонок необхідний диференційний діагноз кандидоносійства та кандидозу (10-25% населення є транзитними носіями *Candida spp.* в ротовій порожнині і 65-80% – в кишечнику) [6]. Справжня захворюваність оральним кандидозом в Україні невідома, оскільки він офіційно не реєструється, тому публікації з цієї проблеми у вітчизняній літературі нечисленні.

Відомо, що однією з головних умов розвитку кандидозу є зниження активності мікробіологічної і імунологічної ланок системи антифунгальної резистентності внаслідок дисбалансу між факторами агресії і патогенності грибів *Candida* та специфічними і неспецифічними факторами резистентності макроорганізму [7].

За даними Єлінова Н.П. [7] розвиток мікозів, в т.ч. кандидозів, може виникнути під впливом різних факторів, які слід поділити на 4 групи:

1. Захворювання: ендокринопатії (цукровий діабет, зоб, гіпотиреоз, ожиріння, поліендокринний синдром та інші), аутоімунні і алергічні захворювання (ревматоїдний артрит, СЧВ, гломерулонефрит, бронхіальна астма), гематологічні (лейкемія), інші злоякісні пухлини, бактеріальні інфекції, імунодефіцитні стани, враховуючи СНІД.

2. Ятрогенні фактори: імуносупресивна, кортикостероїдна, цитостатична, антибіотикотерапія, інтенсивна терапія, тривала катетеризація, об'ємні хірургічні втручання на серці, черевній порожнині, трансплантація органів и тканин, виправлення діагностичних помилок.

3. Вікові: недоношені і новонароджені діти, люди похилого віку.

4. Інші: вагітність, лактація, об'ємні травматичні ушкодження, опіки, недостатнє й неповноцінне харчування, несприятливе навколишнє середовище.

Облік загальних факторів ризику – важливий критерій будь-якої форми кандидозу органів травлення. Також необхідно враховувати вплив місцевих факторів ризику. Для орофарингеального кандидозу (ОФК) це зубні протези, інгаляції кортикостероїдів, червоний плоский лишай, ксеростомія, довготривала інтубація. У практиці при кандидозі, як правило, доводиться спостерігати поєднання декількох (загальних і місцевих) факторів ризику [8].

З'ясування факторів ризику ОФК при захворюваннях верхніх відділів ШКТ дозволить здійснювати профілактичні заходи та проводити корекцію цих порушень, що буде сприяти покращенню якості життя пацієнта.

Мета дослідження: встановити провідні фактори ризику розвитку орофарингеального кандидозу при захворюваннях верхніх відділів системи органів травлення.

Матеріал та методи досліджень. До дослідження було залучено 171 пацієнтів з гастроентерологічною патологією верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, що перебували на стаціонарному лікуванні в клініці ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України». Серед обстежених було 105 жінок (61,4%) і 66 чоловіків (38,6%), вік пацієнтів коливався від 18 до 72 років, середній вік склав $(47,34 \pm 1,04)$. Співвідношення чоловіків і жінок – 1:1,62.

Серед обстежених хворих у 79 (46,2%) було виявлено хронічний гастродуоденіт зі збереженою секрецією, у 15 (8,8%) – хронічний гастродуоденіт з явищами атрофії та гіпоацидними станами, у 39 (22,8%) – запальні зміни шлунка та дванадцятипалої кишки (ДПК) у поєднанні з гастроєзофагеальною рефлексною хворобою (ерозивною та неерозивною формою), у 11 (6,4%) – виразкову хворобу шлунка, у 21 (12,4%) – виразкову хворобу ДПК. Сполучена патологія спостерігалася майже у всіх пацієнтів – 168 (98,3%).

Згідно з метою дослідження пацієнтам виконано зішкріб з язика, мікробіологічне дослідження отриманого матеріалу за загальноприйнятою методикою та проведено анкетування. Критеріями відбору хворих були специфічні скарги (29,8%), наліт або виразки на язичку (19,3%), наявність кандидозу кишечника (7,0%) та в більшості (43,3%) – випадковий (скрінінг). Анкетування проводилося за допомогою анкети, яка вміщувала 10 питань, спрямованих на виявлення факторів ризику ОФК.

Після отримання результатів зішкріба з язика пацієнти були поділені на 3 клінічні групи. До I групи увійшли пацієнти без кандидозної інфекції. II групу склали пацієнти з 1 і 2 ступенем обсіменіння, що розцінюється як кандидоносійство (варіант фізіологічної норми). До III групи віднесені хворі з 3 і 4 ступенем кандидозного обсіменіння, що вважається клінічно значущим та розцінюється як ОФК.

Отримані результати анкетування були занесені до бази даних, побудованої за допомогою електронних таблиць Microsoft Excel та статистично оброблені методами варіаційної статистики, реалізованими стандартним пакетом прикладних програм SPSS 13.0 for Windows.

Результати досліджень. Результати мікробіологічного дослідження зішкребу з язика показали наявність кандидозної мікрофлори у 135 (78,9%) хворих. З них обсіменіння 1 ступеня виявлено у 34 (19,9%) хворих, 2 ступеня – у 20 (11,7%), 3 ступеня – у 30 (17,5%), 4 ступеня – у 51 (29,8%) (табл. 1). Отже, до I групи увійшло 36 пацієнтів, до II групи – 54. III групу склала найбільша кількість пацієнтів – 81, що вказує на значне перевищення частоти виявлення ОФК у обстежених порівняно з загальною популяцією. Групи були співставленні за віком. У кожній з них переважали жінки, але в III групі їх було достовірно більше ($\chi^2=2,29$; $p<0,05$). Цей факт співпадає з даними літератури про те, що кандидозом ШКТ, у т.ч. ОФК, частіше страждають саме жінки. З метою виявлення ознак ОФК у пацієнтів проведено вивчення скарг та об'єктивних даних (табл. 2).

Таблиця 1 – Характеристика клінічних груп.

Група	Кількість хворих		Середній вік	Чоловіки/жінки	Ступінь обсіменіння	Кількість хворих	
	п	%				п	%
I	36	21,1	47,83±1,98	15/21	0	36	21,1
II	54	31,6	44,42±1,90	26/28	1	34	19,9
					2	20	11,7
III	81	47,3	49,04±1,54	24/56*	3	30	17,5
					4	51	29,8
Всього	171	100,0	47,34±1,04	65/105		171	100,0

Примітка. * – $p<0,05$ – достовірна різниця порівняно з I та II групами разом.

Як видно з таблиці, для хворих III групи були притаманні сухість ($p<0,01$ у порівнянні з I і II групами) та печіння язика ($p<0,01$ у порівнянні з II групою та $p<0,05$ у порівнянні з I). Інші скарги не виявили специфічності та достовірних відмінностей по групах, через що діагностика кандидозу, особливо у хворих з гастроентерологічною патологією, за допомогою тільки клінічних методів утруднена. Отримані дані закономірно співпадають з

даними проведення кореляційного аналізу, який показав, що з підвищенням ступеня кандидозного обсіменіння зростає частота сухості ($r=0,34$; $p<0,02$) та печіння ($r=0,21$; $p<0,05$) язика. Отже, наявність прямого кореляційного зв'язку дає змогу вважати вищеперераховані ознаки маркерами ОФК.

Таблиця 2 – Характеристика клінічної картини у обстежених хворих.

Симптом	I група (n=36)		II група (n=54)		III група (n=81)		Достовірність різниці порівняно з III групою	
	n	%	n	%	n	%	χ^2	p
неприємний смак	15	41,7	19	35,2	42	51,9	0,67	0,41
сухість язика	7	19,4*	9	16,7*	32	39,5	6,70	0,009
печіння язика	4	11,1	2	3,7*	20	24,7	7,98	0,008
наліт язика	14	38,9	22	40,7	40	49,4	0,72	0,40
виразки язика	2	5,6	6	11,1	8	9,9	0,17	0,68
відчуття збільшення язика	2	5,6	3	5,6	4	4,9	0,801	0,75
діарея	4	11,1	14	25,9	15	18,5	0,84	0,50
запор	7	19,4	15	27,8	22	27,2	0,44	0,51

Для виявлення провідних факторів ризику ОФК, які б могли сприяти його розвитку, було проведено аналіз щодо їх зустрічаємості в кожній групі. Результати обчислення представлені в таблиці 3.

Тенденція до зростання виявлення ОФК була відмічена у хворих, які приймали антибактеріальні та антисекреторні препарати та з наявністю супутньої патології – цукрового діабету (зустрічався в 6 раз частіше, ніж у хворих без ОФК).

Достовірну значущість серед факторів ризику набули такі, як місцевий – носіння зубних протезів ($p < 0,02$), та загальний – прийом антибактеріальних препаратів без антифунгальної терапії ($p < 0,05$) (табл. 3).

Таблиця 3 – Питома вага факторів ризику орофарингеального кандидозу.

Фактор ризику	I група (n=36)		II група (n=54)		III група (n=81)		Достовірність різниці порівняно з III групою	
	n	%	n	%	n	%	χ^2	p
часті застуди	11	30,6	18	33,3	16	19,8	1,09	0,30
прийом медикаментів:								
антибіотиків:	8	22,2	14	25,9	38	46,9	0,44	0,51
-без проти-грибкової терапії;	3	8,3*	4	7,4*	21	32,1	3,71	0,05
-з проти-грибковою терапією	6	16,7	10	18,5	12	14,8	0,005	0,84
антисекреторних препаратів:	15	41,7	24	44,4	47	58,0	0,37	0,55
-H ₂ -блокаторів;	5	13,9	7	13,0	17	21,0	0,42	0,52
- ІПП;	10	28,2	17	31,5	30	34,6	0,66	0,42
глюкокортико-стероїдів	1	2,8	3	5,6	2	2,5	0,29	0,59
цукровий діабет	1	2,8	1	1,9	6	7,4	1,54	0,21

Фактор ризику	I група (n=36)		II група (n=54)		III група (n=81)		Достовір- ність різниці порівняно з III групою	
	n	%	n	%	n	%	χ^2	p
патологія щитоподібної залози	6	16,7	8	14,8	21	25,9	0,74	0,39
анемія	4	11,1	3	5,6	14	18,3	0,33	0,56
паління	5	13,9	8	14,8	13	16,0	1,79	0,09
наявність зубних протезів	3	8,3*	7	13,0*	25	30,9	5,77	0,02
середня кількість факторів ризику	0,92± 0,26		1,12± 0,34		2,46± 0,62		t=2,18	<0,05

Паління, як інтегральний фактор, мало значення тільки серед чоловіків ($p < 0,05$). Інші фактори ризику не мали явного впливу на розвиток ОФК у обстежених хворих.

Окрім виявлення кожного фактора у групі ми провели аналіз середньої їх кількості. Так, в I групі цей показник склав ($0,92 \pm 0,26$), у II – ($1,12 \pm 0,34$), а в III – ($2,46 \pm 0,62$). Проведення статистичної обробки дозволило зробити висновок про те, що достовірно ($t = 2,18$; $p < 0,05$) зі зростанням кількості несприятливих факторів підвищується ризик розвитку ОФК. Це співпадає з думкою деяких авторів, які вважають, що на розвиток ОФК впливає не стільки окремий фактор, скільки їх сполучення.

Цікаві дані були отримані й при проведенні факторного аналізу. У хворих I та II груп фактори ризику розвитку ОФК першої та другої значущості виявлені не були. Для пацієнтів III групи

на перший план ($F1=3,04$) виступив прийом кислотознижуючих препаратів (0,74), а саме інгібіторів протонної помпи (0,76). Фактором ризику третього порядку ($F3=2,60$) для цієї групи став прийом антибактеріальних препаратів (0,73). Враховуючи те, що значну частку захворювань верхніх відділів ШКТ складають кислотозалежні, та саме вони вимагають прийому хворими антисекреторних засобів, а у разі хелікобактерної інфекції – антибактеріальних препаратів, цей факт є дуже важливим.

Висновки.

1. Частота ОФК у хворих на гастроентерологічну патологію значно перевищує таку в загальній популяції (за літературними даними). Кількість жінок з цим станом достовірно більша, ніж чоловіків.

2. Майже всі традиційні фактори ризику зустрічалися у хворих з ОФК частіше, ніж у групі хворих без кандидозного обсіменіння. Проте достовірно відмінними виявилися такі, як носіння зубних протезів, прийом антибактеріальних препаратів без супутньої антифунгальної терапії та табакопаління серед чоловіків.

3. Зі зростанням кількості несприятливих факторів достовірно підвищується ризик розвитку ОФК.

4. Факторний аналіз показав, що у хворих на захворювання верхніх відділів шлунково-кишкового тракту найбільш важливу роль у розвитку ОФК відіграє прийом антисекреторних препаратів, а саме інгібіторів протонної помпи, та антибіотиків. Зважаючи на те, що саме ці препарати найчастіше використовуються у зазначеній категорії хворих, можна пояснити достатньо високу частоту виявлення у них ОФК.

І. Бориц С.К. Комбіноване застосування протигрибкових засобів і пробіотиків у комбустіології для лікування та профілактики кандидозів і синдрому подразненого кишечника / *С.К. Бориц, Т.Р. Масляк* // Сучасна гастроентерологія. – 2011. – №4. – С. 30–39.

2. *Ильина Н.А.* Кандидозная инфекция / *Н.А. Ильина, Е.А. Найденова, Е.П. Тарабрина* // Успехи современного естествознания. – 2007. – № 12. – С. 443–444.
3. *Лесовой В.С.* Кандидоз ротовой полости / *В.С. Лесовой, А.В. Липницкий, О.М. Очкурова* // Проблемы медицинской микологии. – 2003. – Т.5. – №1. – С.46 – 53.
4. *Степанов Ю.М.* Клініко-мікробіологічне та імунологічне обґрунтування антимікотичного лікування кандидозу товстої кишки / *Ю.М. Степанов, О.М. Власова* // Гастроентерологія : міжвід. зб. – Вип. 42. – Дніпропетровськ, 2009. – С. 344–354.
5. *Шевяков М.А.* Кандидоз пищевода / *М.А. Шевяков* // Лечащий врач. – 2008. – № 9. – С. 16–18.
6. *Лукашевич А.В.* Кандидозы / *А.В. Лукашевич* // Семейная медицина. – 2006. – № 1. – С. 42–45.
7. *Елинов Н.П.* Место и значение медицинской микологии в пяду микробиологических, гигиенических и клинических дисциплин / *Н.П. Елинов, Н.В. Васильева* // Микробиология в гигиене и клинической медицине. – СПб., СПбМАПО. – 2000. – С.56 – 61.
8. *Левончук Е.А.* Кандидозы слизистых оболочек полости рта / *Е.А. Левончук* // Современная стоматология. – 2006. – № 3. – С. 27–32.

OROPHYNGEAL CANDIDIASIS IN PATIENTS WITH PATHOLOGY OF ESOPHAGOGASTRODUODENAL ZONE

Т. Bondarenko

SI “Institute of Gastroenterology of NAMS of Ukraine”
(Dnipropetrovsk)

The 171 patients with pathology of esophagogastroduodenal zone were examined. The high frequency of oropharyngeal candidiasis in patients was determined. The different traditional risk factors were determined in this patients. But intake of antisekretory medicines is the most important risk factor.

Поєднане застосування гепатопротектора і імуномодулятора у хворих на хронічний гелікобактерний ерозивний гастрит з урахуванням функціонального стану печінки

Н.С. Гаврилюк, Н.Г. Вірстюк, М.В. Близнюк,

І.В. Тимків, О.З. Венгрович

Івано-Франківський національний медичний університет

Стан здоров'я, проблема старіння і довголіття, виникнення захворювань напряму пов'язані з функціонуванням антиоксидантних систем організму. Цей факт є науково доведеним і не підлягає сумніву. Антиоксидантна система протистоїть ушкоджувальному ефекту вільних радикалів, що безперервно утворюються в організмі людини [1]. Крім цього, у функціонуванні систем організму і в регуляції більшості біохімічних процесів важливе значення відіграє макро- і мікроелементний баланс організму. Серед найбільш поширених порушень мікроелементного статусу людини значна роль відводиться дефіциту цинку, при якому спостерігається схильність до захворюваності, погане ранозагоєння. Будучи компонентом більш, ніж 300 металоферментів, цинк відіграє значну роль в клітинному метаболізмі та функціонуванні системи імунітету, має мембраностабілізуючу дію [2]. Активація процесів пероксидації відбувається при дестабілізації ендогенних заліза і міді [3].

Виходячи з цього, актуальним є підвищення антиоксидантного захисту організму не тільки шляхом застосування медичних препаратів, але й за допомогою нетрадиційних засобів з нутритивної корекції окисного стресу, зокрема біологічно активних добавок [4, 5].

Метою роботи було порівняти ефективність застосування цитраргініну та цигапану при хронічних ерозивних ураженнях шлунка з супутніми функціональними порушеннями печінки.

Матеріали та методи. Обстежено і проліковано 2 групи хворих на хронічний гелікобактерний ерозивний гастрит (ХГЕГ) середнім віком (42,64±1,44) роки з порушенням функціонального стану печінки у вигляді мінімально вираженого цитолітичного і холестатичного синдрому, який визначали за активністю аспартатамінотрансферази (АсАТ), аланінамінотрансферази (АлАТ), вмістом білірубину. У І групу ввійшли 22 хворих, які на фоні антигелікобактерної терапії приймали цитраргінін по 1 ампулі (10 мл) перорально двічі на добу впродовж 15 днів. У ІІ групу ввійшли 20 хворих, які додатково до антигелікобактерної терапії приймали цигапан по одній капсулі двічі на добу до їди впродовж 15 днів.

Цитраргінін є сумішшю двох природних амінокислот аргініну та бетаїну. L-аргінін, напіввезамінна амінокислота, підвищує дезінтоксикаційну функцію печінки за рахунок утворення сечовини, сприяє накопиченню енергії в гепатоцитах за рахунок синтезу креатину і АТФ, як донатор оксиду азоту і ендотелійрелаксуючого фактору, нормалізує пероксидацію ліпідів, покращує мікроциркуляцію, зменшує гіпоксію та запалення, нормалізує рівень холестерину, зменшує холестаза. Бетаїн (ліпотропний агент) має мембранопротективний ефект за рахунок відновлення фосfolіпідної структури мембрани, нормалізує окислення жирів і зменшує апоптоз, має доведену антифібротичну дію при стеатогепатиті [6].

Пріоритетом біологічно-активної добавки «Цигапан» є її виготовлення із «стиглих» окостенілих рогів північного оленя – антелерів, що містять велику кількість біологічно активних речовин, що включають амінокислоти, пептиди, ліпіди, унікальний склад вітамінів, стероїдні гормони, а також велику кількість макро- і мікроелементів, які сприяють підвищенню загальних імунобіологічних і захисних сил організму. У результаті дослідження, проведеного в інституті біо- та аналітичної хімії ім. Вернадського, у складі «Цигапана» виявлена наявність 58 макро- і мікроелементів, що відіграють важливу роль в підтримці нормального рівня обміну в організмі. Це дозволяє використовувати «Цигапан» в клінічній практиці для профілактики і корекції патологічних станів, що супроводжуються дефіцитом мікроелементів [7].

Оцінювали вираженість інтоксикаційного синдрому – за активністю глутаматдегідрогенази (ГДГ) і гаммаглутамілтранспептидази (ГГТП), стан пероксидації ліпідів за вмістом активних продуктів тіобарбітурової кислоти (ТБК-АП), білків – за вмістом 2,4-дифегілгідразону (2,4-ДФГ), антиоксидантного захисту – за активністю каталази і церулоплазміну, насичення трансферину залізом (НТФ). Вивчали вміст медіатора запальної відповіді інтерлейкіну-1 β (ІЛ-1 β) в крові, а також вміст цинку, заліза, міді і марганцю в еритроцитарній масі.

Результати та їх обговорення. Після проведеного лікування в обох групах мало місце покращення загального самопочуття хворих і переносимості антигелікобактерної терапії за рахунок зменшення диспепсичних проявів, а також зменшення інтоксикаційного синдрому і покращення функціонального стану печінки (табл. 1).

Таблиця 1 – Динаміка показників функціонального стану печінки у хворих на хронічний ерозивний гастрит залежно від ураження печінки, (M \pm m).

Показник	Здорові (n=20)	І група (n=22)		ІІ група (n=20)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
білірубін, мкМ/л	13,64 \pm 1,05	23,76 \pm 2,14###	16,66 \pm 1,62**	20,80 \pm 1,61###	19,33 \pm 1,63
АсАТ, од/л	22,10 \pm 1,65	37,93 \pm 3,01###	29,37 \pm 1,33###**	36,41 \pm 2,92###	31,00 \pm 2,10###*
АлАТ, од/л	24,30 \pm 1,40	47,16 \pm 4,53###	33,29 \pm 1,34###**	45,62 \pm 4,48###	35,50 \pm 1,81###*
ГГТП, мМ/год:л	2,15 \pm 0,17	6,14 \pm 0,37###	2,56 \pm 0,25***	5,85 \pm 0,49###	3,29 \pm 0,30**
ГДГ, од/л	4,90 \pm 0,20	10,68 \pm 1,02###	5,15 \pm 0,23***	10,83 \pm 0,56###	5,77 \pm 0,53**

Примітки:

1. # – вірогідність відмінності показників відносно групи здорових (# – p<0,05, ## – p<0,01, ### – p<0,001);

2. * – відносно показників до лікування (* – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001).

За даними медичної літератури, гепатотропні ефекти антибіотиків у складі антигелікобактерної терапії створюють умови для виникнення внутріпечінкового холестазу [8]. Оцінюючи вплив лікування на функціональний стан печінки за показником білірубіну, достовірне зниження його на 29,9% ($p < 0,01$) спостерігалось лише в I групі. Результати дослідження підтверджують виразний позитивний вплив донаторів азоту, зокрема цитраргініну, на жовчовиділення і відсутність холеретичного ефекту у цигапану.

Обидва препарати мають виражену антиоксидантну дію, зменшуючи пероксидацію ліпідів – після лікування зниження концентрації ТБК-АП становило 39,3% ($p < 0,001$) і 39,7% ($p < 0,001$) відповідно, що узгоджується з даними літератури [7, 9]. Відповідно вміст нітротирозину знизився на 27,2% ($p < 0,01$) і 22,8% ($p < 0,01$), 2,4-ДФГ – на 65,5% ($p < 0,001$) і 61,9% ($p < 0,001$) відповідно (табл. 2).

Таблиця 2 – Динаміка показників вільнорадикального окислення ліпідів і білків у крові хворих на хронічний ерозивний гастрит залежно від ураження печінки, ($M \pm m$).

Показник	Здорові (n=20)	I група (n=22)		II група (n=20)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ТБК-АП, нМ/мл	3,69 ±0,14	6,00± 0,38###	3,64± 0,16***	5,83± 0,45###	3,51± 0,21***
2,4ДФГ, мМ/мл (530 нм)	0,035 ±0,003	0,203± 0,010###	0,070± 0,006# ##***	0,210± 0,010###	0,080± 0,002## #***
Нітротирозин, нМ/мл	8,80 ±0,77	11,67± 0,94#	8,50± 0,75**	9,58± 0,81#	7,40± 0,60*

Примітки:

1. # – вірогідність відмінності показників відносно здорових ($\# - p < 0,05$, $\#\# - p < 0,01$, $\#\#\# - p < 0,001$);

2.* – вірогідність відмінності показників після лікування (* – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$).

Комплексне лікування із застосуванням цитраргініну і цигапану у хворих на хронічний ерозивний гастрит із супутнім

ураженням печінки сприяло зменшенню недостатності антиоксидантного захисту з нормалізацією активності церулоплазміну і НТФ у II групі ($p < 0,05$) (табл. 3).

Відповідно застосування цигапану в комплексній терапії було більш ефективним щодо впливу на мікроелементний спектр крові (табл. 4).

Таблиця 3 – Динаміка показників металоферментів антиоксидантного захисту у хворих на хронічний ерозивний гастрит залежно від ураженням печінки, ($M \pm m$).

Показник	Здорові (n=20)	I група (n=22)		II група (n=20)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
НТФ, ум.од.	0,215± 0,016	0,165± 0,005####	0,217± 0,005***	0,160± 0,01###	0,235± 0,007***
каталаза, мгН ₂ О ₂ /мл	11,18± 0,56	5,83± 0,58###	8,79± 0,42# #***	5,64± 0,54###	8,30± 0,56##***
церулоплазмін, ум.од.	27,74± 0,55	24,16± 0,62###	25,76± 0,34###*	24,50± 0,01###	27,48± 0,68*

Примітки:

1. # – вірогідність відмінності показників відносно здорових (# – $p < 0,05$, ## – $p < 0,01$, ### – $p < 0,001$);

2.* – вірогідність відмінності показників після лікування (* – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$).

Таблиця 4 – Зміни мікроелементного складу крові у хворих на хронічний ерозивний гастрит з ураженням печінки під впливом лікування, ($M \pm m$).

Показник	Здорові (n=20)	I (n=22)		II (n=20)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
залізо, мМ/л	27,3± 1,01	21,55± 2,45#	24,44± 1,36	22,30± 1,81#	29,01± 1,85

Показник	Здорові (n=20)	I (n=22)		II (n=20)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
мідь, мкМ/л	20,2± 1,67	18,51± 1,32	16,98± 1,10	17,30± 1,78	20,50± 1,66
цинк, мкМ/л	75,3± 3,55	45,17± 3,06 ###	65,98± 4,95***	41,31± 3,73###	72,50± 5,03***
марганець, мкМ/л	2,92± 0,27	1,96± 0,19#	2,67± 0,22 **	1,65± 0,14#	3,10± 0,30***

Примітки:

1. # – вірогідність відмінності показників відносно здорових (# – $p < 0,05$, ## – $p < 0,01$, ### – $p < 0,001$);

2. * – вірогідність відмінності показників після лікування (* – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$).

Застосування цигапану дозволило нормалізувати вміст цинку порівняно з цитраглініном ($p < 0,05$). Вміст міді у хворих I групи знизився на відміну від хворих II групи, що безумовно пояснюється додатковим вмістом у ньому цього мікроелемента. Цигапан, який додатково до аргініну містить у своєму складі мікроелементи, виявився ефективнішим щодо нормалізуючого впливу на обмін заліза порівняно з донатором оксиду азоту цитраглініном. Отримані результати дають підстави думати, що донатори оксиду азоту здійснюють свій регулюючий вплив на обмін заліза опосередковано через церулоплазмін, який виконує транспортну роль в обміні міді та одночасно каталізує процеси утилізації заліза [10]. Оскільки мідь є компонентом жовчі і незамінним активатором церулоплазміну [8, 10], можна вважати, що спостережуване до лікування зниження активності церулоплазміну на тлі концентрації міді в межах норми відбувається за рахунок зниження її включення в молекулу церулоплазміну крові, що може зумовити накопичення міді в гепатоцитах у вигляді депозитів з подальшим розвитком холестазу. Це припущення пояснює часте поєднання хронічного ерозивного гастриту з супутнім ураженням печінки та жовчовивідних шляхів. У зв'язку з цим в світлі потенційної можливості розвитку холестазу при хронічному ерозивному гастриті застосування цигапану при

даній патології може бути пов'язане, як нам здається, з деякими обмеженнями, особливо у пацієнтів старших вікових груп, оскільки з віком має місце тенденція до підвищення вмісту міді [3, 10]. Спостережуваний після застосування цитрагініну спад концентрації міді на тлі підвищення активності церулоплазміну можна пояснити посиленням жовчовиділення і підвищенням синтезу цього білка в печінці під впливом лікування, чим досягається компенсація в системі антиоксидантного захисту і профілактика холестазу.

Застосування в комплексній терапії цитрагініну і цигапану сприяло підвищенню ефективності лікування щодо зменшення інтенсивності системної запальної реакції за вмістом ІЛ-1 β у крові хворих на хронічний ерозивний гастрит з наближенням показника в обох групах до такого у здорових, що є, на нашу думку, сприятливим чинником розвитку стійкої ремісії захворювання (рис. 1).



Примітки:

– вірогідність відмінності показників після лікування відносно здорових (# - $p < 0,05$);

* – вірогідність відмінності відносно показників до лікування (** - $p < 0,001$).

Рисунок 1 – Вплив лікування на вміст інтерлейкіну-1 β у крові хворих на хронічний ерозивний гастрит за ураження печінки.

Відповідно загострень хронічного ерозивного гастриту через 6 місяців у хворих обох груп не спостерігалось.

Висновки. Призначення до антигелікобактерної терапії донатора оксиду азоту цитрагініну і цигапану підвищує

антиоксидантні резерви організму, посилює резистентність та дезінтоксикаційний потенціал печінки в комплексному лікуванні хронічного ерозивного гелікобактерного гастриту. Цигапан володіє слабшими порівнянно з цитрагініном гепатопротекторними властивостями донатора ендogenous синтезу оксиду азоту, але переважає цитрагінін за впливом на мікроелементний баланс організму. Враховуючи неоднозначний вплив цигапану на пігментний обмін, його можна рекомендувати у відновній терапії після завершення курсу ерадикаційної терапії.

Перспектива подальших досліджень. В світлі проведеного дослідження видається перспективним проведення аналізу динаміки морфо-функціональних змін слизової оболонки шлунка під впливом лікування.

1. *Казимирко В.К.* Антиоксидантная система и ее функционирование в организме человека / *В.К. Казимирко, В.И. Мальцев* // *Здоров'я України.* – 2004. – № 98. – С. 34–36.
2. *Пикуза О.И.* Современные взгляды на биологическую роль цинка в сохранении ресурсов здоровья человека / *О.И. Пикуза, А.М. Такирова* // *Российский педиатрический журнал.* – 2002. – №4. – С. 39–41.
3. Микроэлементы человека. Этиология, классификация, органопатология / [*А.П. Авцын, А.А. Жаворонков, М.А. Риш, Л.С. Строчкова*]. – М. : Медицина, 1991. – 496 с.
4. *Ключников С.О.* Проблемы и перспективы применения биологически активных добавок в педиатрии / *С.О. Ключников* // *Вопросы детской диетологии.* – 2004. – Т 2. – №1. – С. 45-49.
5. *Мнушко З.Н.* Рынок биологически активных добавок: насыщенность, динамика цен, потребительские предпочтения, виды рисков и пути их минимизации / *З. Н. Мнушко, Н. В. Сотникова, Е. Н. Евтушенко* // *Провизор.* – 2004. – №22. – С. 68–73.
6. *Харченко В.В.* Природні біоантиоксиданти та печінка / *В.В. Харченко* // *Сучасна гастроентерологія.* – 2007. – №6 (38). – С. 79–85.

7. Эффективность БАД «Цыгапан» в клинической практике. Доклад на VII конференции по биологически активным добавкам // Рынок БАД. – 2002. – №1(3). – Режим доступа до журн.: http://www.farosplus.ru/index.htm?/bad/bad_1_3/zygapan.htm
8. *Бабак О.Я.* Медикаментозные токсические поражения печени: пути фармакологической коррекции / *О.Я. Бабак* // Здоров'я України. – 2008. – №19/1. – С. 26.
9. *Демиденко В.А.* Полиоксидоний и цыгапан в послеоперационной иммунорабилизации пациенток с осложненным хроническим сальпингоофоритом / В.А. Демиденко, А.А. Конопля, В.П. Гаврилюк // *Фундаментальные исследования*. – 2007. – №12. – С. 22–30.
10. *Бабенко Г.О.* Біосфера, антропогенез і здоров'я / *Г.О. Бабенко*. – Івано-Франківськ: Українська Академія Наук національного прогресу, 1999. – 204 с.

USE OF HEPATOPROTECTOR AND IMMUNOMODULATOR IN PATIENTS WITH CHRONIC HP-ASSOCIATED EROSIIVE GASTRITIS WITH CONSIDERATION OF LIVER FUNCTION

N.S. Havrylyuk, N. H. Virstyuk, M.V. Blyznjuk,
I.V. Tymkiv, O.Z. Vengrovich

Ivano-Frankivsk National Medical University

Citrarginine and cigapan have been applied during anti-Helicobacter treatment of the patients with chronic Hp-associated erosive gastritis with liver function disorders such as mild cytolytic and cholestatic syndrome. The comparative analysis of the complex citrarginine and cigapan use efficiency has revealed evident hepatoprotective detoxicating antioxidative effect of both. It has also shown a positive impact of citrarginine on biliary excretion and absence of choleric effect in cigapan. Unlike citrarginine, cigapan proved more effective in normalizing the trace element content of the blood, especially of iron and zinc.

Ефективність комплексного застосування противірусної терапії, мінеральної води та віброакустичної терапії у хворих на хронічний вірусний гепатит С

*Н.В. Драгомирецька, Г.М. Іжа, І.Б. Заболотна,
М.В. Калініченко, Н.О. Шевченко*
Український НДІ медичної реабілітації та курортології (Одеса)

Проблема хронічного вірусного гепатита С (ХВГС) є однією з найактуальніших у сучасній медицині. Від часу ідентифікації вірусу (1988) спостерігається постійне зростання захворюваності на вірусний гепатит С. У світі інфіковано ХВГС понад 800 млн. чоловік, що становить 10% усієї популяції. На теперішній час кількість інфікованих ХВГС серед дорослого населення перевищує число носіїв австралійського антигену більше, ніж у 3 рази. У недалекому майбутньому розповсюдженість ХВГС збільшиться у десятки разів, а мільйони носіїв ХВГС у найближчі 20-30 років стануть тяжкохворими, що призведе до значного збільшення смертності від гепатиту С, цирозу печінки, гепатоцелюлярної карциноми в 3-4 рази [1].

Широка розповсюдженість ХВГС та особливості самого вірусу породжують велику кількість медико-соціальних проблем – недосконалість діагностики, відсутність засобів ефективної вакцинації, висока вартість етіотропного лікування [2, 3].

На сьогодні «золотим стандартом» лікування ХВГС у всьому світі залишається специфічна противірусна терапія (ПВТ), яка включає пегільовані чи лінійні інтерферони у комбінації з рибавірином. Однак, з одного боку, існує проблема недоступності лікування для більшості пацієнтів з приводу його високої вартості, а з другого, – виникнення низки побічних ефектів від його застосування (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, аутоімунні реакції, депресія, випадіння волосся) [4, 5].

Встановлено, що комбінація інтерферону і рибавіріну призводить до елімінації вірусу в 40-45% випадків [6, 7]. У решти хворих стійкої вірусологічної відповіді не спостерігається. При цьому питома вага таких «нон-респондентів» постійно зростає, що, імовірно, пов'язано із збільшенням кількості резистентних штамів HCV [8, 9].

Узагальнюючи вищевикладене, можна сказати, що незважаючи на існування стандартів лікування ХВГС, результативність такої терапії далека від бажаної, що спонукає до подальшого пошуку засобів етіопатогенетичного впливу.

Залучення природних і преформованих фізичних чинників до комплексного медикаментозного лікування хворих на ХВГС, що отримують стандартну ПВТ, є одними з ефективних шляхів підвищення ефективності терапії даної категорії пацієнтів [10, 11].

Протягом 2001-2011 років нами було проведено дослідження щодо застосування мінеральних вод різного хімічного складу і мінералізації у хворих з патологією гепатопанкреатобіліарної системи, в тому числі і у хворих на хронічні вірусні гепатити. Клінічними дослідженнями підтверджена терапевтична ефективність мінеральної води (МВ) «Вознесенська» у хворих із патологією гепатобіліарної системи за рахунок поліпшення фізико-хімічних властивостей жовчі, моторно-секреторної функції жовчного міхура, функціонального стану печінки (відновлення функції гепатоцитів, поліпшення білкового та ліпідного обмінів) [12, 13, 14].

Щодо фізіотерапевтичного методу лікування, нами була обрана віброакустична терапія (апарат Вітафон ІК). Основний механізм дії віброакустичної терапії полягає у можливості мікрівібраційних хвиль знижувати гідродинамічний опір судин. За рахунок цього посилюється осмотичний рух рідини та поліпшуються реологічні властивості крові, що призводить до внутрішньоорганного збільшення капілярного кровотоку та лімфоток у радіусі 7-10 см від центру віброфона. Посилення капілярно- та лімфоток в уражених органах і тканинах є необхідним та важливим напрямком терапії при хронічних запальних захворюваннях, у тому числі при ХВГС, і має за мету досягнення розсмоктування запального набряку та реваскуляризації тканин, а

також поліпшення доставки лікарських засобів (медикаментозної противірусної терапії) до вогнища запалення [15].

Таким чином, метою нашої роботи було вивчення ефективності поєднаного застосування стандартної ПВТ, маломінералізованої гідрокарбонатно-сульфатно-хлоридної натрієвої МВ «Вознесенська» та віброакустичної терапії у хворих на ХВГС.

Матеріали і методи дослідження.

Нами було обстежено 72 хворих на ХВГС (генотип 1b) у фазі реплікації, які знаходилися під спостереженням у клініці відновлювального лікування хворих гастроентерологічного профілю ДУ «Український НДІ МР та К МОЗ України».

У дослідженні використовувалися такі методи, як анамнестичний, клінічний (гастроентерологічний огляд при якому оцінювався ступінь виразності больового, диспепсичного, астеничного синдромів на основі вивчення суб'єктивних та об'єктивних ознак захворювання), параклінічні методи (включали дослідження загальноклінічних, біохімічних показників крові, серологічних маркерів вірусного гепатиту С, РНК ХВГС ПЛР (якісне та кількісне визначення, генотипування), дослідження показників перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та антиоксидантної системи (АОС), кількісне визначення ендogenous сумарного α -інтерферону (α -ІФН) у сироватці крові, ультрасонографічне дослідження органів травлення із залученням доплерографічного методу дослідження судин печінки та селезінки), статистичні методи.

Діагноз ХВГС і ступінь його активності встановлювали згідно до Міжнародної класифікації хронічних гепатитів (Лос-Анджелес, 1994).

На початку дослідження нами було сформовано 3 групи хворих на ХВГС (генотип 1 b). Всім хворим призначали базисний комплекс лікування — дієтичне харчування (дієта № 5, дрібна) та противірусну терапію (інтерферон альфа – 2 b та рібавірін у стандартних режимах дозування) впродовж 12 місяців.

Хворі, що приймали тільки базисний комплекс лікування, утворили I (контрольну) групу - 22 пацієнта. Друга група хворих (25 осіб) одержувала базисний комплекс лікування у сполученні

з внутрішнім прийомом маломінералізованої гідрокарбонатно-сульфатно-хлоридно натрієвої МВ «Вознесенська». МВ «Вознесенська» призначалася по 150-200 мл 3 рази на день за 30-40-60 хвилин до їжі (виходячи зі стану вихідної кислотоутворюючої функції шлунка), температурою – 38-40 °С, протягом 2 місяців. Третя група хворих (25 осіб), окрім базисного комплексу лікування та внутрішнього прийому МВ отримувала процедури віброакустичної терапії (апарат «Вітафон ІК»). Курс віброакустичної терапії складав 6 місяців.

Оцінка ефективності лікування проводилася через 1, 3, 6 місяців від початку лікування.

Результати проведених досліджень оброблялися загальноприйнятими засобами варіаційної статистики, розраховували середні абсолютних та відносних величин, їх помилки, критерій певності Фішера-Ст'юдента.

Вік пацієнтів на ХВГС коливався від 18 до 59 років та в середньому складав $(43,15 \pm 11,32)\%$ роки. Співвідношення за статтю було приблизно однаковим: жінок – 51,4%, а чоловіків – 48,6% обстежених.

В залежності від строків давності основного захворювання пацієнти були розподілені наступним чином: у 21 особи 29,2% тривалість захворювання становила менше 5 років, більше половини хворих – 59,7% осіб мала давність патологічного процесу у печінці від 5 до 10-ти років, та понад 10 років на ХВГС страждало лише – 11,1% пацієнтів.

Супутня патологія органів травлення в хворих на ХВГС в головному була представлена патологією панкреатобіліарної системи – хронічний панкреатит було визначено у 73,6% обстежених, хронічний некалькульозний холецистит діагностовано у 59,7% пацієнтів, лише 13 хворих страждали на хронічний гастрит.

До початку лікування у хворих визначалися різного ступеню виразності – астеничний 95,8%, диспепсичний 73,6%, больовий абдомінальний 68,1% та артралгічний 34,7% синдроми. При об'єктивному обстеженні найчастіше визначався біль при пальпації у правому підребер'ї 66,7% та гепатомегалія 52,8% випадків.

Дослідження загального аналізу крові визначило ознаки гіпохромної анемії у 26,4% хворих, лейкоцитопенії у 29,2% пацієнтів, тромбоцитопенії у ¼ обстежених. У 13,9% хворих було визначено підвищення рівня ШОЕ.

При проведенні біохімічного дослідження сироватки крові на початку лікування у більшості хворих було виявлено порушення функціонального стану печінки. Серед обстежених хворих домінували ознаки цитолітичного 63,9%, холестатичного 34,7% синдромів та підвищення рівня тимолової проби 37,50% випадків.

Вивчення стану показників ПОЛ та АОС у хворих на ХВГС визначило суттєве переважання процесів перекисного окислення ліпідів, що виражалось у підвищення рівня дієнового кон'югату (ДК) та малонового діальдегіду (МДА) (середні показники дорівнювали – $(1,17 \pm 0,06)$ ум. од. та $(6,37 \pm 0,06)$ мкмоль/л та зниженні загальної антиоксидантної активності.

Аналіз вихідного рівня ендogenous α -ІФН визначив його суттєве зниження у всіх обстежених, так середній показник складав – $(1,57 \pm 0,24)$ пкг/мл.

Ультразвукове дослідження (УЗД), проведене на початку лікування визначило наступні зміни: у 45 пацієнтів 62,5% була визначена гепатомегалія, у 63 хворих 87,5% виявлено підвищення ехогенності печінки. У більшості обстежених 63,9% структура печінки була дрібнозернистою. У 54,2% осіб спостерігалась наявність негомогенного вмісту у жовчному міхурі на тлі потовщення його стінок у 55,5% хворих. У 51,4% обстежених спостерігали нерівні та нечіткі контури підшлункової залози, зміни ехогенності та неоднорідність її ехоструктури, у 12,5% випадках було визначено збільшення розмірів підшлункової залози.

Вивчення даних доплерографічного дослідження органів черевної порожнини не визначило суттєвих порушень гемодинаміки судин печінки та селезінки.

Аналіз отриманих результатів через 1 місяць від початку лікування продемонстрував визначні переваги додаткового використання природних та преформованих фізичних чинників у комплексі запропонованої терапії. Так, у пацієнтів II групи, що

одержували курсовий внутрішній прийом маломінералізованої гідрокарбонатно-сульфатно-хлоридної натрієвої МВ спостерігалася тенденція до зменшення астеничного та больового синдромів, вірогідна динаміка ($p_1 < 0,05$) синдрому шлункової та кишкової диспепсії, відновлення кислотоутворюючої функції шлунку ($p_1 < 0,01$).

Додаткове залучення віброакустичної терапії (ІІІ група) призводило до зникнення астеничного ($p_1 < 0,05$) та больового ($p_1 < 0,05$) синдромів вже через 1 місяць від початку терапії, чого не спостерігалася у хворих групи контролю, де не відбувалося вірогідної динаміки аналогічних показників.

Побічні реакції ПВТ у вигляді грипоподібного синдрому однаково часто спостерігалися у хворих І та ІІ груп, хоча у ІІ групі він був менш вираженим та нівелювався вже після 3-5 ін'єкцій реальдирону. При використанні МВ та віброакустичної терапії у поєднанні з ПВТ (ІІІ група) грипоподібного синдрому не спостерігалася в жодному випадку ($p_1 < 0,05$).

Поява лейко- та тромбоцитопенії реєструвалася відповідно у 50,0% та 45,4% осіб групи контролю та була співставлена з цитопенічним синдромом у ІІ групі спостереження. На відміну від цього, додаткове залучення віброакустичної терапії дозволило уникнути розвитку цитопенії під впливом ПВТ: зниження кількості лейкоцитів та тромбоцитів спостерігалася лише у 12,0% пацієнтів ІІІ групи ($p_1 < 0,003$).

Суттєвих змін функціонального стану печінки через 1 місяць після початку лікування в усіх трьох групах не спостерігалася.

Дослідження рівня ендogenousого α -ІНФ свідчило про виражений стимулюючий вплив віброакустичної терапії вже через 1 місяць лікування, що виражалася у нормалізації рівня ендogenousого α -ІНФ у 84,0% хворих ($p_1 < 0,05$), на відміну від хворих контрольної групи, де нормалізація інтерфероногенезу спостерігалася у 68,2% випадках.

Швидка вірусологічна відповідь (через 1 місяць від початку терапії) відбувалася у 31,8%, 32,0% та 32,0% осіб відповідно у хворих І, ІІ та ІІІ груп.

Через 1 місяць після початку лікування, згідно даним УЗД, ми не відмічали вірогідного зменшення розмірів печінки, зменшення

ознак запального процесу у гепатопанкреатобіліарній системі в трьох групах спостереження.

Оцінка результатів через 3 місяці продемонструвала зберігання позитивних ефектів у хворих II та III груп спостереження щодо клінічного перебігу захворювання та функціонального стану органів травлення, натомість в групі контролю тільки через 3 місяці вдалося досягти вірогідних зсувів основних клінічних показників.

Через 3 місяці після початку лікування у групі контролю та у групі, пацієнти якої додатково приймали МВ, спостерігалось посилення цитопенічного синдрому (лейко- та тромбоцитопенія реєструвалися у 63,64% хворих). На відміну від цього, подальше застосування віброакустичної терапії дозволило зберегти стабільність показників гемограми, адже тільки в 8,00% випадках відбувалося подальше зниження кількості лейкоцитів ($p_2 < 0,003$).

У той же період лікування спостерігали покращення функціональних проб печінки ($p_2 < 0,05$) в усіх трьох групах.

Рання вірусологічна відповідь (через 3 місяці від початку лікування) реєструвалася ще у 9,1%, 8,0% та 20,0% випадків відповідно у пацієнтів I, II та III груп, що свідчить на користь залучення віброакустичної терапії до стандартного противірусного лікування.

Вивчення стану інтерфероногенезу через 3 місяці лікування продемонструвало подальшу стимуляцію ендogenous α -ІФН у хворих III групи, що являє собою адекватну відповідь на персистуючу віремію та доводить патогенетичний вплив запропонованого методу. Між тим, у хворих I та II груп аналогічного ефекту не спостерігалось.

Аналіз результатів лікування через 3 місяці обумовив наступні зміни ультрасонографічної картини – вірогідною ($p_3 < 0,05$) була динаміка щодо нормалізації розмірів та ехогенності печінки та підшлункової залози, функціонального стану жовчного міхура у більшості хворих II та III груп. На відміну від цього у пацієнтів контрольної групи було визначено відновлення ехогенності печінки у половини обстежених, спостерігалася тенденція ($p_3 > 0,05$) до її зменшення розмірів поряд із зберіганням запального процесу у жовчному міхурі та підшлунковій залозі.

Контрольне спостереження через 6 місяців лікування в III групі хворих свідчило про зберігання позитивних ефектів щодо клінічного перебігу захворювання, стабільності показників гемограми та функціонального стану печінки, відновлення стану системи ендogenous α -ІФН.

Також у дані строки відбувалося урівноваження стану системи ПОЛ та АОС, чого не спостерігалось при контрольних дослідженнях через 1 та 3 місяці лікування. На відміну від цього, в хворих I та II груп зберігалися ознаки цитопенічного синдрому, біохімічна відповідь досягалася повільніше ($p_3 > 0,05$), була відсутньою адекватна відповідь системи ендogenous α -ІФН на персистуючу віремію, спостерігалось переважання процесів ПОЛ над системою антиоксидантного захисту.

Досягнення повільної вірусологічної відповіді через 6 місяців від початку лікування визначали ще у 9,1%, 12,0% та 4,0% хворих відповідно I, II та III групі осіб.

Отже, через 6 місяців від початку лікування негативний результат визначення РНК ПЛР HCV спостерігався у 56,0% хворих III групи проти 50,0% осіб групи контролю та 52,0% пацієнтів II групи.

Аналіз даних УЗД, проведений через 6 місяців від початку лікування визначив нормалізацію розмірів печінки та її ехогенності майже у всіх хворих I, II та III груп спостереження. Також спостерігалась подальша нівеляція ультразвукових ознак патологічного процесу у панкреатобіліарній системі у пацієнтів II та III груп, на відміну від пацієнтів контрольної групи де було визначено зберігання ознак запалення у жовчному міхурі та підшлунковій залозі.

Таким чином, представлені результати можуть бути використані у комплексному лікуванні хворих на ХВГС на етапі стаціонару, курорту та поліклініки з метою зниження частоти виникнення та виразності побічних ефектів стандартної ПВТ (грипоподібний синдром, лейкоцито- та тромбоцитопенія), прискорення отримання біохімічної відповіді, стимуляція α -інтерферону, чим пояснюється досягнення більш переважних результатів вірусологічної відповіді, врівноваження системи ПОЛ та АОС, відновлення функціонального стану органів травлення

у хворих із супутньою патологією, що суттєво не впливає на фармакоекономічну складову лікування.

Висновки.

1. У хворих на ХВГС (генотип 1b, фаза реплікації) до початку лікування найчастіше визначаються клінічні ознаки астеничного (95,8%) та диспепсичного (73,6%) синдромів, порушення функціонального стану печінки (наявність цитолітичного (63,9%), мезенхімально-запального (37,5%), холестатичного (34,7%) синдромів) поряд із змінами даних УЗД — підвищенням ехогенності печінки (87,5%) та гепатомегалією (62,5%). У всіх обстежених визначено зниження рівня ендогенного α -ІФН поряд із переважанням процесів вільнорадикального окислення ліпідів та зниженням антиоксидантної активності.

2. Застосування стандартної ПВТ сприяє вірогідному ($p_3 < 0,05$) зменшенню клінічних ознак астеничного та больового синдромів, цитолітичного ($p_3 < 0,001$), мезенхімально-запального ($p_3 < 0,02$) синдромів, вірогідній нормалізації розмірів печінки ($p_3 < 0,001$) та відновленню її ехоструктури, стимуляції інтерферогенезу ($p_3 < 0,001$), тенденції до обмеження ПОЛ ($p_3 > 0,05$), що дозволило отримати вірусологічну відповідь у 50,0% хворих даної групи через 6 місяців лікування.

3. Застосування стандартної ПВТ у поєднанні з внутрішнім прийомом МВ та віброакустичною терапією сприяє вірогідному зменшенню всіх клінічних ознак захворювання ($p_3 < 0,001$), нівеляції грипоподібного та цитопенічного синдромів поряд із відновленням функціонального стану органів травлення у хворих на ХВГС із супутньою патологією ШКТ, нормалізації функціонального стану печінки ($p_3 < 0,001$), відновленню її ехоструктури, виразній стимуляції інтерферогенезу, відновленню рівноваги у системі ПОЛ та АОС, що дозволило отримати вірусологічну відповідь у 56,0% хворих даної групи через 6 місяців лікування.

1. Скрипник І.М. Клінічна гематологія : навчальний посібник / І.М. Скрипник, Т.В. Мельник, М.М. Потяженко. – Полтава : Дивосвіт, 2007. – 424 с.
2. Возианова Ж.И. Вирусные гепатиты в структуре хронической патологии печени / Ж.И. Возианова // Сучасні інфекції. – 2007. – № 4 – С. 22–26.

3. Гепатиты. Рациональная диагностика и терапия / *под. ред. М. Фукса ; пер. с нем. под. ред. А.О. Буеверова.* – М.: GEOTAR-MEDIA, 2010. – 240 с.
4. Hepatitis C viral infection and depression терапия / *G. Lengyel, Z. Aszalos, Z. Tulassay [et al.] // Orv. Hetil.* – 2007. – Vol. 148, №1. – P. 11–15.
5. ITPA gene variants protect against anaemia in patients treated for chronic hepatitis C / *Fellay J, Thompson AJ, Ge D, [et al.] // Nature* – 2010 – 464:405–408.
6. *Федорченко С.В.* Хроническая HCV-инфекция: монография / *С.В. Федорченко.* – К. : Медицина, 2010. – 272 с.
7. *Pawlotsky JM.* Mechanisms of antiviral treatment efficacy and failure in chronic hepatitis C / *JM. Pawlotsky // Antiviral Res* – 2003 – 59:1–11.
8. Оптимизация «золотого стандарта» в лечении больных хроническим гепатитом С (контрольно-сравнительное многоцентровое пострегистрационное исследование) / *Сологуб Т.В., Баранова И.П., Коваленко С.Н. [и др.] // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. Сеченова.* – 2006. – № 4. – С. 124–130.
9. «Тройная» терапия хронического вирусного гепатита С у пациентов с генотипом 1 b / *М.Н. Романцов, Т.В. Сологуб, Н.А. Гуренкова [и др.] // Врач.* – 2006. – № 7 – С. 1–5.
10. Feasibility of combined use of antiviral therapy and health resort factors in patients with chronic hepatitis C / *N.V. Dragomiretskaya, I.B. Zabolotnaya, A.N. Izha [et al.] // Journal of Health Sciences – Vol. 1. – № 3. – 2011. – P. 135–136.*
11. Современные возможности и перспективы лечения больных хроническим вирусным гепатитом С / *Н.В. Драгомирецкая, И.Б. Заболотная, Т.И. Малыхина [и др.] // Медицинская реабилитация, курортология, физиотерапия – № 3. – 2011. – С. 34 – 36.*

12. Драгомирецька Н.В. Применение маломинерализованной минеральной воды и цитрагенина в комплексном лечении больных хроническим гепатитом С / Н.В. Драгомирецька, Т.И. Малихина, А.Н. Ижа // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2005. – № 1. – С. 11.
13. Драгомирецька Н.В. Ефективність застосування мінеральної води «Вознесенська» та препарату Урсофальк у хворих на цукровий діабет типу II із супутні неалкогольним стеатогепатитом / Н.В. Драгомирецька, І.Б. Заболотна, Т.І. Малихіна [и др.] // Медицина реабілітація, курортологія, фізіотерапія. – 2011. – №2(66). – С. 11–15.
14. Драгомирецька Н.В. Медико-біологічна оцінка якості та цінності фасованої мінеральної води «Вознесенська» (свр. № 674) м. Вознесенськ Миколаївської області / Н.В. Драгомирецька, Т.І. Малихіна, Н.О. Шевченко [и др.] / Медицина реабілітація, курортологія, фізіотерапія. – 2011. – №4(64). – С. 32–33.
15. Ковеленов А.Ю. Применение аппарата «Витафон-ИК» в комплексной терапии больных хроническими вирусными гепатитами В и С / А.Ю. Ковеленов // Виброакустика в медицине : междунар. конф., 2004 р. : тезисы докл. – С.Пб., 2004. – С. 244.

EFFECTIVE OF COMPLEX APPLICATION OF ANTIVIRAL
THERAPY, MINERAL WATER AND VIBROACOUSTIC
THERAPY FOR PATIENTS OF CHRONIC HEPATITIS TYPE C

N.V. Dragomiretska, G.M. Izha, I.B. Zabolotnaya, N.V.
Kalinichenko, N.A. Shevchenko

Ukrainian Research Institute for Medical Rehabilitation
(Odessa)

Patients of chronic hepatitis type C efficiency of holiatry is shown with the use of standard antiviral therapy, low-mineralized of mineral water «Voznesenskaya» and vibroacoustic therapy, that was characterized of the reliable decline of frequency of origin of side effects of antiviral therapy, improvement of the functional state of organs of the hepatobiliarum system, stimulation of α -interferon.

Ефективність внутрішнього застосування фасованої маломінералізованої гідрокарбонатно-сульфатно-хлоридно-кальцієво-магнієвої мінеральної води у хворих на хронічний атрофічний гастрит

Н.В. Драгомирецька, Г.М. Іжа, Д.Л. Бабенко

ДУ «Український науково дослідний інститут медичної реабілітації та курортології МОЗ України» (Одеса),

Клінічний санаторій «Аркадія» Державної прикордонної служби України (Одеса)

У сучасній гастроентерології існує ряд невирішених питань щодо терапевтичної тактики при хронічному гастриті з секреторною недостатністю, у тому числі при хронічному атрофічному гастриті (ХАГ). Це пов'язане, по-перше, з невеликим арсеналом препаратів щодо лікування даного захворювання, а по-друге, лікування хронічного атрофічного гастриту має бути тривалим. По-третє, у частини хворих на ХАГ зі зниженою кислотністю у зв'язку з тривалим перебігом захворювання спостерігається недостатність ефекту від терапевтичних заходів. Все це свідчить про необхідність подальшого вдосконалення терапії ХАГ та пошуку нових підходів до лікування цієї патології. Відомо, що стандартна антихелікобактерна терапія тільки у частини хворих і тільки через 1–2 року призводить до оновлення слизової оболонки шлунка (СОШ) і зовсім не впливає на кислотоутворюючу функцію шлунка [1, 2].

У зв'язку з цим велике значення при хронічному гастриті зі зниженою секреторною функцією, в тому числі атрофічному, набувають природні та преформовані фізичні чинники. Вирішальним фактором саногенезу у хворих на гастрит зі зниженою секрецією, в тому числі ХАГ, є збільшення секреторної і кислотоутворюючої функцій шлунка, тому що тільки в умовах

нормального функціонування парістальної клітини можливе відновлення процесів клітинного оновлення в слизовій оболонці шлунка (СОШ). Природні та преформовані фізичні фактори мають можливість стимулювати секреторну та кислотоутворюючу функції шлунка, сприяючи тим самим відновленню основних функцій і часто роз'єднаних у хворих на ХАГ рефлекторних зв'язків між різними органами системи травлення – шлунком, гепатобіліарною системою, підшлунковою залозою, кишечником. При стимуляції секреції і кислотоутворення поліпшується шлункове і кишкове травлення, стимулюється виділення кишкових і панкреатичних ферментів [2].

Питний прийом мінеральної води (МВ) благодійно впливає не тільки на функції, але й на морфологію гастродуоденальної слизової оболонки - стимулює процеси репарації та регенерації в ній, позитивно впливає на метаболічні процеси в СОШ. Згідно з літературними даними, стимулюють кислотоутворюючу функцію шлунка МВ хлоридно-натрієвого, гідрокарбонатно-хлоридно-натрієвого, сульфатно-натрієво-кальцієвого складу [3, 4, 5, 6].

З метою збільшення можливостей терапевтичного лікування ХАГ нами було проведено дослідження ефективності внутрішнього застосування маломінералізованої гідрокарбонатно-сульфатно-хлоридно-кальцієво-магнієвої МВ у хворих на ХАГ.

Матеріали і методи дослідження.

На базі клінічного госпіталю Державної прикордонної служби України та у клініці гастроентерології ДУ «Український НДІ медичної реабілітації та курортології» МОЗ України проведено дослідження 39 пацієнтів у віці 35–65 років (середній вік становив $(50,34 \pm 10,6)$ років), у яких було діагностовано хронічний атрофічний гастрит. Давність захворювання складала від 3 до 5 років. Серед хворих було 17 чоловіків та 22 жінок. Усім пацієнтам було проведено обстеження у динаміці (включало в себе збір анамнезу, клінічний огляд, результати загально-клінічних та біохімічних досліджень, загальноклінічний аналіз крові та сечі, білірубін, АЛТ, АСТ, амілаза, тимолова проба), рівень гастрину-17 у крові проводили за допомогою тестової панелі «GastroPanel» (Biohit, Фінляндія), засноване на сендвіч-методі ІФА; інструментальних

методів дослідження: езофагогастроуденофіброскопія (ЕГДФС), комп'ютерна внутрішньошлункова рН-метрія (за методом В.М. Чорнобрового).

Усі хворі було рандомізовано розподілено на 2 групи. Пацієнти основної (24 особи) та контрольної груп (15 осіб) отримували антихелікобактерну терапію, а саме - ППП 20 мг 2 рази на добу + амоксицилін 1000 мг 2 рази на добу + кларітроміцин 500 мг 2 рази на добу. Хворим основної групи після проведення курсу антихелікобактерної терапії додатково призначали внутрішнє застосування фасованої маломінералізованої гідрокарбонатно-сульфатно-хлоридно-кальцієво-магнієвої мінеральної води (МВ «Нафтуса»). Вода приймалась в залежності від стану кислотоутворюючої функції шлунка по 200 мл 3 рази на добу до їжі. Курс відновлювального лікування становив 21 день.

Результати дослідження та їх обговорення.

Перед початком лікування при опитуванні пацієнтів домінували скарги, які характеризують диспепсичний синдром. Так, найбільш характерними для пацієнтів були скарги на метеоризм та здуття животу (91,7%), відриг повітрям чи їжею (70,8%), гіркоту у роті (50,0%), значно рідше хворі свідчили про наявність сухості у роті (29,1%), зниженого апетиту – (20,8% хворих). Серед проявів больового синдрому найбільш характерними більш чим у половини хворих були скарги на важкість у шлунку після їжі, біль у правому підребер'ї (50,0 % хворих), біль у лівому підребер'ї (8,3% хворих). Порушення моторно-евакуаторної функції кишечника проявлялося наявністю закріпів у (16,7% хворих) та схильністю до проносів у (20,8% хворих). Скарги, що характеризують астеничний синдром (загальна слабкість, сонливість), були нечастими та непокоїли всього (8,3% хворих).

При об'єктивному обстеженні найчастіше у переважній кількості спостережень, виявлялася обкладеність язика (79,2% хворих), болісність при пальпації пілородуоденальної зони (50,0% хворих). Декілька рідше визначалася болісність у правому підребер'ї (20,8% хворих) та позитивний симптом Ортнера – (29,2% хворих). Про пальпаторну болісність відділів товстої кишки свідчило 1/5 оглянутих осіб, причому найчастіше болісність визначалася при пальпації сліпої кишки (20,8% осіб).

Проведене лікування сприяло тому, що прояви диспепсичного синдрому у вигляді нудоти, метеоризму, сухості у роті зникли в усіх обстежених хворих основної групи; почуття важкості у шлунку після їжі, гіркота у роті залишилися лише у 4,1% пацієнтів основної групи ($p < 0,003$). Що стосується проявів больового синдрому, то після лікування хворих основної групи відмічали повну відсутність скарг на важкість у шлунку після їжі, болю у правому та лівому підребер'ях.

Проведене лікування сприяло зникненню чи зменшенню суб'єктивних ознак захворювання у більшості пацієнтів основної групи. Також відмічена нормалізація випорожнень кишечника у 12 хворих. На відміну від основної групи у хворих контрольної групи навіть збільшилось число хворих з проносами.

При аналізі результатів ЕГДФС в хворих основної групи тільки у 9 пацієнтів діагноз атрофічного гастриту був виставлений ендоскопістом, в інших випадках при ендоскопії спостерігалось лише запалення слизової оболонки гастродуоденальної зони (ГДЗ) різної локалізації та виразності, порушення моторно-евакуаторної функції ГДЗ у вигляді гастроєзофагеального рефлюксу (37,5% хворих) та недостатності кардії (20,8% хворих). В 5 хворих було визначено катаральний езофагіт.

Вельми суттєво, що запально-дистрофічні ураження гастродуоденальної зони тільки у ((91,67±5,64)%) випадків були асоційовані з хелікобактеріозом різного ступеню.

Згідно результатам ендоскопічного дослідження, проведене лікування із застосуванням МВ характеризувалося позитивною динамікою стану ГДЗ щодо її функціональних та органічних показників. При цьому відмічено відсутність явищ езофагіту, відсутність недостатності кардії, гастроєзофагеального рефлюксу у всіх (100%) хворих. Ліквідація запального процесу у СОШ та ДПК спостерігалася наприкінці лікування майже у третини пацієнтів основної групи, в інших випадках спостерігалось чи їх значне зменшення до поверхневого запалення, чи тільки наявність поверхневого бульбіту у 50,0% хворих основної групи. Слід відмітити, що під впливом тільки стандартної терапії у 2 (13,3%) хворих контрольної групи спостерігали зникнення недостатності розетки кардії, дуоденогастрального рефлюксу, ознак запального

процесу у ДПК. Однак явища атрофії у вигляді осередкових чи дифузних змін СОШ залишалися.

Порівняльний аналіз свідчить, що протягом лікування із застосуванням досліджуваної МВ у хворих основної групи відбувалася вірогідна стимуляція кислотоутворюючої функції шлунка, перш за все, у хворих з вираженою тотальною гіпоацидністю, а також у хворих з гіпоацидністю помірною. У хворих з нормоацидним станом кислотоутворюючої функції шлунка ніяких змін під впливом МВ не відбувалось. Слід відмітити, що під впливом тільки стандартної терапії (контрольна група) достовірних змін кислотоутворюючої функції шлунка не сталося ($p > 0,05$).

Рівень гастрину-17 у хворих основної групи у переважній більшості хворих (79,2%) був більшим за норму та в середньому складав ($32,00 \pm 3,10$) пмоль/л, що свідчить про наявність процесів атрофії у СО тіла шлунка. Втім, у 3 (12,5%) хворих середній рівень гастрину-17 становив ($1,68 \pm 0,36$) пмоль/л, тобто був низьким проти нормальних значень, а ще в трьох хворих (12,5%) рівень гастрину не виходив за мережі нормальних значень. Слід відмітити, що найбільш значні морфологічні зміни СОШ у вигляді метаплазії та дисплазії спостерігалися в хворих з високим рівнем гастрину-17, наявністю НР та вираженою тотальною гіпоацидністю, що було характерним для ураження тіла шлунка.

Наприкінці лікування в пацієнтів з вихідними підвищеними показниками спостерігалось зниження рівня гастрину-17 крові, середній показник складав – ($14,73 \pm 3,23$) ммоль/л, але вірогідних змін при цьому досягнуто не було ($p < 0,05$). У пацієнтів з нормальними та зниженими значеннями гастрину-17 наприкінці лікування цей показник продовжував залишатися у первісних межах.

Вивчення функціонального стану печінки в хворих на ХАГ на початку лікування виявило незначне підвищення рівню білірубину, холестерину та амілази сироватки крові в одній третині пацієнтів. Після лікування відмічена вірогідна нормалізація рівня білірубину, холестерину, амілази крові в усіх хворих основної групи, які мали первинне підвищення цих показників ($p < 0,05$). Слід відмітити, що стандартне лікування у хворих контрольної групи не сприяло нормалізації вказаних показників.

При аналізі результатів лікування одержані наступні дані: з оцінкою «значне поліпшення» закінчили лікування 16,7% хворих основної групи, «поліпшення» – 70,8% хворих, «без змін» – 12,5% осіб. Сумарний позитивний терапевтичний ефект у хворих основної групи склав (87,5%), а у пацієнтів контрольної групи – 73,3%. Отримані результати вказують на ефективність курсового прийому мінеральної води у хворих на хронічний атрофічний гастрит, одержана позитивна динаміка реалізується за рахунок протизапального впливу на стан шлунково-кишкового тракту.

Висновки.

Внутрішній прийом маломінералізованої гідрокарбонатно-сульфатно-хлоридно-кальцієво-магнієвої мінеральної води сприяє ліквідації чи значному зменшенню суб'єктивних та об'єктивних ознак захворювання, ліквідації та зменшенню запального процесу у СОШ та ДПК, незначним морфологічним змінам у СОШ, невірогідному зменшенню рівня гастрину-17, вірогідній стимуляції кислотоутворення, вірогідній нормалізації функціонального стану печінки, що дозволяє використовувати її у хворих на хронічний атрофічний гастрит після проведення курсу антихелікобактерної терапії як профілактичний та лікувальний засіб попередження розвитку атрофічних змін слизової оболонки шлунку.

1. Лікування хронічного гастриту з секреторною недостатністю / *Ю. М. Степанов, І. Я. Будзак, І. М. Кононов, С. В. Косинська* // Сучасна гастроентерологія. – 2004. – № 2. – С. 4–7.
2. *Драгомирецька Н. В.* Рання курортна реабілітація та відновлювальне лікування в гастроентерології / *Н.В. Драгомирецька*. – Одеса, ОРІДУ НАУУ, 2007. – 176 с.
3. *Королёв Ю. Н.* Действие питьевых минеральных вод на процессы репаративной регенерации в желудке / *Ю. Н. Королёв* // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. – 1998. – № 4. – С. 48–51.
4. *Горбунов А. Ю.* Опыт лечения больных желчнокаменной болезнью с сопутствующим хроническим гастритом сульфатной натриево-кальциевой минеральной водой / *А. Ю. Горбунов* // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2010. – № 6. – С. 21–23.

5. Углекислая мышьяковистая минеральная вода Чвижепсинского месторождения и перспективы ее использования в реабилитации больных с гастродуоденальными заболеваниями на курорте Сочи: обзор / С. Н. Мамшиев, К. А. Георгиади–Авдиенко, Л. С. Ходасевич [и др.] // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2006. – № 3. – С. 39–41.
6. Ищенко Н. В. Эффективность применения хлоридно-сульфатной кальциево-натриевой минеральной воды больными хроническим гастритом с повышенным кислотообразованием / Н. В. Ищенко, А. В. Никитин, В. А. Вериковский // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2007. – № 6. – С. 29–30.

THE EFFECTIVENESS OF ORAL ADMINISTRATION OF
PACKED MINERAL WATER «NAFTUSYA» IN PATIENTS WITH
CHRONIC ATROPHIC GASTRITIS

N.V. Dragomiretskaya, A. M. Yizha, D.L. Babenko
SI “Ukrainian Scientific Research Institute of Medical
Rehabilitation and Balneology of Health Ministry of Ukraine (Odesa),
Clinical sanatorium «Arcadia» of Government boundary service of
Ukraine (Odesa)

At the stage of sanatorium treatment the 39 patients with chronic atrophic gastritis were examined in the dynamics, which was the efficacy of internal application of packaged mineral water «Naftusya» The results indicate the effectiveness of a course taking packaged mineral water «Naftusya» in patients with chronic atrophic gastritis. The resulting positive dynamics is implemented by anti-inflammatory influence on the gastrointestinal tract. Internal mineral water «Naftusya» promoted normalization of acid in patients with chronic atrophic gastritis, i.e. depending on initial intragastric pH. Positive impact on the clinical course of chronic atrophic gastritis expressed in the disappearance and decrease severity of pain and dyspeptic syndromes, reducing the objective evidence of disease, allowing the use of mineral water «Naftusya» in patients with chronic atrophic gastritis after a course antihelicobacter therapy as prophylactic and therapeutic means of preventing the development of atrophic changes of gastric mucosa.

Сучасні уявлення про діагностику та лікування діабетичної гепатопатії

*Л.В. Журавльова., О.В. Лахно, О.І. Цівенко, Ю.О. Горюшко**

Харківський національний медичний університет,
КЗОЗ «ОКЛ – ЦЕМД та МК»* (Харків)

Цукровий діабет (ЦД) 1 типу є однією з важливих медично-соціальних проблем сучасності. Описані основні форми діабетичних гепатопатій (ДГП), серед яких найбільш поширеними є діабетична гепатомегалія (ДГМ) та жирова дистрофія печінки (ЖДП) [1]. Існувала думка, що ДГП мало впливають на перебіг ЦД 1 типу. Однак фундаментальні дослідження свідчать про наявність взаємозв'язку між функціональним станом печінки та різноманітними метаболічними порушеннями при експериментальному ЦД 1 типу [2-7].

Мета дослідження. З'ясування взаємовпливів між станом гепатобіліарної системи (ГБС) та перебігом ЦД 1 типу, розвитком неврологічних та судинних ускладнень. Безпосередніми задачами були вирішення проблеми ранньої діагностики основних форм ДГП, і виявлення факторів ризику їх формування у хворих на ЦД 1 типу.

Матеріали та методи дослідження. До групи обстеження включали хворих на ЦД 1 типу молодого та середнього віку, що лікувалися в ендокринологічному відділенні Комунального Закладу Охорони Здоров'я «Обласна клінічна лікарня – Центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф» м. Харкова, які не мали супутніх нефропатій та ожиріння. Всього було обстежено 64 пацієнта. З них ЦД 1 типу середньої тяжкості мали 43 хворих, тяжкий – 21. Верифікація діагнозу здійснювалась згідно з класифікацією МКХ-10, класифікацією ЦД за даними ВООЗ (1999). При призначенні діагностичних і лікувальних заходів

користувалися наказом МОЗ України №356 від 12.05.2009 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ендокринологія». Контрольну групу становили 20 практично здорових осіб аналогічної вікової категорії.

Програма обстеження включала ультразвукове дослідження (УЗД) печінки з допомогою апарату «Siemens S-450» з лінійним здавачем. Частині хворих (n=9) виконувалась пункційна біопсія печінки під контролем ехолокації з наступним морфо-цитохімічним дослідженням. Біохімічні тести включали визначення АсАТ, АлАТ, тимолової проби, білірубіну і його фракцій, білкових фракцій сироватки, холестерину (ХС), бета-ліпопротеїдів (β -ЛП), жовчних кислот (ЖК), малонового діальдегіду (МДА) та ферментів системи антиоксидантного захисту – каталази та церулоплазміну. Визначали протромбіновий індекс та фібриноген плазми. Для оцінки контролю вуглеводного обміну досліджували добові глікемічні профілі з визначенням рівня глюкози о 6⁰⁰, 8⁰⁰, 11⁰⁰, 14⁰⁰, 18⁰⁰, 21⁰⁰ та 24⁰⁰ годині, визначали вміст глікозильованого гемоглобіну (Hb A1c) та кетонових тіл у сечі. Визначали питому потребу в інсуліні (добова доза інсуліну/вага).

Статистичну обробку результатів досліджень здійснювали за допомогою дисперсійного аналізу з використанням пакетів ліцензійних програм Microsoft Office 97 і Statistica 8.

Результати дослідження. Ознак ураження печінки не було виявлено у 14 хворих. Топографія та структура печінки за даними УЗД були нормальними.

Діабетичну гепатомегалію (ДГМ) було діагностовано у 26 хворих. Пальпаторно гепатомегалія визначалась у 68,0% з них. При ехоскопії виявлене збільшення вертикального та сагітального розмірів печінки на 1-2 см при її незмінній ехоструктурі. Морфогістохімічна характеристика біоптатів печінки дозволяла судити про мутне набухання, вакуолізацію та балонну дистрофію паренхіми печінки з вогнищевим дрібно крапельним ожирінням. Відмічалось підвищення активності сукцинатдегідрогенази та зниження вмісту глікогену у гепатоцитах.

Жирова дистрофія печінки (ЖДП) була виявлена у 24 пацієнтів. Гепатомегалія при пальпації мала місце у 96,0% хворих, при цьому поверхня печінки була гладенька,

край гострий або заокруглений. Болючість при пальпації печінки спостерігалася у 12,0% хворих. Ехоскопічно визначали збільшення вертикального та сагітального розмірів печінки на 2-4 см у поєднанні з гіперехогенністю, неоднорідністю структури паренхіми печінки. Морфологічні зміни печінки характеризувалися поширеною білковою та вогнищевою дистрофією печінки, початковими явищами проліферації печінкової стромы, незначним періваскулярним склерозом. В гепатоцитах спостерігалися дрібно-, середньо- та крупно крапельні включення ліпідів, значне зниження активності сукцинатдегідрогенази та вмісту глікогену.

При аналізі антропометричних та клінічних характеристик у досліджених групах виявлені такі закономірності. Вік пацієнтів з ДГМ вірогідно більший, ніж у хворих з інтактною печінкою ((37,5±2,7) р., $p<0,05$), а у пацієнтів з ЖДП більший, ніж у хворих з ДГМ ((41,2±3,2) р., $p<0,05$). Мінімальний стаж ЦД 1 типу спостерігався в групі хворих без ураження печінки ((3,7±0,7), $p<0,05$), максимальний – у групі пацієнтів із ЖДП ((10,2±2,3), $p<0,05$). Питома потреба в інсуліні була більшою у пацієнтів з ЖДП ((0,68±0,16) од./кг, $p<0,05$), ніж у таких з ДГМ ((0,52±0,12) од./кг, $p<0,05$). Індекс маси тіла в групах суттєво не відрізнявся. Ускладнення ЦД 1 типу (нейропатії, ангіопатії) були виявлені у всіх хворих із ЖДП та у більшості пацієнтів з ДГМ. ЦД 1 типу без ДГП відзначався мінімальною частотою ускладнень. Для переважної більшості хворих з ДГМ (90,0%) та ЖДП (82,0%) характерний субклінічний, безбольовий перебіг ДГП. Більш поширені були симптоми, неспецифічні для ураження ГБС – гіркота у роті, метеоризм, астенія.

З біохімічних маркерів ураження печінки у пацієнтів з ДГМ спостерігалось тільки ізольоване порушення балансу у крові первинних ЖК (холової ((9,21±0,38) мкмоль/л, $p<0,05$) та дезоксихолевої ((12,04±0,52) мкмоль/л, $p<0,05$) та їх кон'югатів з таурином ((11,45±0,54) мкмоль/л, $p<0,05$) і гліцином ((6,34±0,43) мкмоль/л, $p<0,05$).

У пацієнтів з ЖДП показники рутинних гепатоіндикаторних тестів (АлАТ, АсАТ, білірубін та його фракції) відповідали коливанням фізіологічної норми. У цій групі знижувався рівень альбумінів ((47,33±2,10)%, $p<0,05$). Найбільш значущим

біохімічним синдромом у пацієнтів з ЖДП було підвищення вмісту ЖК у крові, як первинних ЖК (холової ((12,33±0,88) мкмоль/л, $p<0,05$) та дезоксихолової ((19,27±0,84) мкмоль/л, $p<0,05$), так і їх кон'югатів з таурином ((15,23±0,94) мкмоль/л, $p<0,05$) і гліцином ((9,34±0,57) мкмоль/л, $p<0,05$).

Хворі з ЖДП мали гірші показники контролю ЦД 1 типу: більш частими були епізоди кетоацидозу, більше амплітуда добових коливань глікемії ((6,34±1,20) ммоль/л, $p<0,05$) і більш високим показником глікозильованого гемоглобіну ((9,81±0,74)%, $p<0,05$). Корекція інсулінотерапії в умовах стаціонару не дозволяла досягти стійкої компенсації вуглеводного та ліпідного балансу – типовими були підвищення рівня β -ЛП ((68,33±0,45) ммоль/л, $p<0,05$) та загального ХС сироватки ((6,33±0,45) ммоль/л, $p<0,05$). У групі хворих з ЖДП спостерігались ознаки активації процесів вільнорадикального окислення ліпідів – підвищувався рівень вторинного продукту ліпопероксидації МДА ((2,13±0,21) мкмоль/л, $p<0,05$), знижувалась активність ферментів з антиоксидантами властивостями: каталази ((12,2±0,40) мг/л, $p<0,05$) та церулоплазміну ((0,74±0,07) мкмоль/л, $p<0,05$). В даній групі були ознаки коагулопатії – підвищувався протромбіновий індекс ((102,4±0,50)%, $p<0,05$) та фібриноген плазми ((4,45±0,80) г/л, $p<0,05$).

Оскільки специфічна інсулінотерапія не забезпечує цілковитої нормалізації змін метаболізму у хворих на ЦД 1 типу з ЖДП, додатково призначалися гепатопротектори. Пацієнти з ДГМ отримували есенціальні фосфоліпіди (енерлів) 1200 мг на добу. Корекція ДЖП дозволила підвищити ефективність лікування ЦД 1 типу: нормалізувались показники вуглеводного та ліпідного обмінів, знизився рівень МДА, нормалізувались показники системи зсідання крові.

Дефіцит інсуліну викликає порушення інсулінзалежних синтетичних процесів у печінці, знижує здатність гепатоцитів до реабсорбції ЖК. Дефіцит глікогену в печінці різко збільшує вірогідність гіпоглікемій. Значні коливання глікемії викликають оксидативний стрес, що призводить до формування діабетичних ангіопатій. Мізерність суб'єктивних проявів ЖДП у хворих на ЦД

1 типу, вірогідно, обумовлена ураженням сенсорних закінчень та порушенням вегетативної іннервації печінки.

Висновки.

Факторами ризику формування ДГП є вік та чоловіча стать пацієнта, значний стаж захворювання, велика питома потреба в інсуліні. ДГП визначають імовірність досягнення стійкої корекції метаболічних зрушень та формування ускладнень ЦД 1 типу (ангіопатій та нейропатій). Досліджуються ураження печінки при ЦД 1 типу – діабетична гепатомегалія та жирова дистрофія печінки. Для гепатопатій характерний субклінічний безбольовий перебіг. Найбільш інформативними біохімічними маркерами ураження печінки є показники обміну жовчних кислот. Жирова дистрофія печінки супроводжується активацією ліпопероксидації, сприяє лабільному перебігу ЦД 1 типу та формуванню ускладнень (нейропатій та ангіопатій). Рекомендується включати антиоксиданти, гепатопротектори та ентеросорбенти до сучасної технології антидіабетичного лікування.

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. *И.И. Дедова, М.В. Шестаковой.* – М., 2009. – 103 с.
2. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease / *S. Bellentani, F. Scaglioli, M. Marino, G. Bedogni* // *Dig Dis.* – 2010. – Vol. 28. – P. 155–161.
3. *Драпкина О.М.* Неалкогольная жировая болезнь печени как компонент метаболического синдрома. / *О.М. Драпкина, Д.С. Гацולהва, В.Т. Ивашкин* // *Российские медицинские вести.* – 2010. – №2. – С. 72–78.
4. *Targer G.* Risk of Cardiovascular Disease in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. / *G. Targer, P.D. Day, E.N. Bonora* // *Engl J Med.* – 2010. – Vol.363. – P. 1341–50.
5. Relationship between nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome / *S.H. Chen, F. He, H.L. Zhou, H.R. Wu, C. Xia, Y.M. Li* // *Journal of Digestive Diseases.* – 2011. – Vol. 12 – P. 125–130 .
6. *Михальчук Л.М.* Неалкогольна жирова хвороба печінки [Текст] / *Л.М. Михальчук, А.С. Ефімов* // *Международ. эндокринолог. журн.* – 2010. – № 2 (26). – С. 71–82.

7. *Souza O.* Association of polymorphisms of glutamate–cystein ligase and microsomal triglyceride transfer protein genes in non–alcoholic fatty liver disease / *O. Souza, S. Tadeu, A. Cavaleiro* // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 2010. – Vol. 25. – P. 357–361.

CONTEMPORARY REPRESENTATION OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF DIABETIC HEPATOPATHY

L.V. Zhyravlyova, J.V. Lahno, J.I. Tsivenko,
Y.A. Goryushko*

Kharkov National Medical University, Kharkov Regional
Clinical Hospital*

64 patients with diabetes mellitus type 1 of moderate and severe clinical course were examined. The interrelation between hepatobiliary system state and clinical course of DM type 1, as well as complications development were established in this article. The reasonability of early diagnostics of diabetic hepatopathy main forms was proven, the risk factors were revealed, and the schemes of correcting therapy were developed.

УДК 616.37-002+612.014.461:616.37

Вплив хлоридно-натрієвої мінеральної води на функціональний стан підшлункової залози у хворих на хронічний панкреатит

Н.Г. Заїченко

ДУ «Інститут гастроентерології НАМНУ» (Дніпропетровськ)

Хронічний панкреатит (ХП) є однією з найбільш актуальних проблем в сучасній гастроентерології, лікування якого представляє значні труднощі через свою малу ефективність, що призводить до зниження якості життя, соціального статусу пацієнтів найбільш працездатного віку [1-3].

Різноманіття етіологічних причин ХП і недостатність розробки питань первинної та вторинної профілактики захворювання мотивує до більш глибокого вивчення причин та механізмів розвитку ХП, а також до розробки нових підходів до профілактики, лікування та реабілітації. На нашу думку, з метою покращення ефективності лікування цієї категорії хворих, лікувальні програми повинні включати обов'язковий санаторно-курортний етап.

Для клінічної практики важливо домогтися гальмування запального процесу, попередження частоти загострень. Цьому повинно сприяти проведення реабілітаційного лікування в умовах санаторію з відповідним лікувальним режимом, дієтичним харчуванням та використанням таких природних засобів як мінеральна вода (МВ).

На думку багатьох дослідників [2, 4, 5], комплексне лікування з використанням питних мінеральних вод сприяє усуненню гіпоксії гепатоцитів, покращуючи їх функцію, збільшуючи жовчоутворення та жовчовиділення, нормалізуючи фізико-хімічний склад жовчі, зменшуючи запальний процес у жовчних шляхах, що має велике значення для профілактики рецидиву холелітазу та загострень ХП. Експериментальними й клінічними роботами встановлено, що МВ впливають на секреторну й моторну функції шлунково-кишкового тракту (ШКТ), завдяки реалізації порожнинного ефекту, зв'язаного з хімічним, фізичним і механічним подразненнями слизової, стимуляцією вироблення гастроінтестинальних гормонів, з впливовістю на органи – мішені, центральну нервову та ендокринну системи. За результатом повторюваності цих ефектів часто спостерігали формування не лише короткострокових, але й довгострокових адаптаційних реакцій, які виводять органи ШКТ на новий рівень функціонування, що є наближеним до фізіологічного, так мінеральна вода виступає в якості ремодулятора та адаптогену [2-10].

Не зважаючи на численні роботи в області курортології в Україні і Дніпропетровському регіоні, до теперішнього часу мінеральна вода «Новомосковська» (МВН) не вивчалася. Тому виключно важливим і актуальним питанням для розвитку курортології регіону є обґрунтування та розробка методів

використання хлоридно-натрієвої мінеральної води «Новомосковська» в рамках програми реабілітації пацієнтів хворих на хронічний панкреатит, обумовлений біліарною дисфункцією.

Мета: дослідити вплив мінеральної води «Новомосковська» на клінічні прояви, функціональний стан ПЗ та розробити способи її використання в реабілітаційному лікуванні ХП біліарного генезу в умовах санаторію.

Матеріал та методи. Для виконання поставленого завдання взята група хворих на ХП біліарного генезу, що надійшли на реабілітаційне лікування після проведеного лікування загострення ХП в умовах стаціонару, а також після ендоскопічної холецистектомії з приводу ЖКХ. Всього під спостереженням було 180 осіб, з них 130 жінок (72,2%), 50 чоловіків (28,8%). Середній вік хворих складав ($50,76 \pm 0,81$) років та перебував в межах 20-72 років. Більша частина пацієнтів, що перебували на реабілітаційному лікуванні, мали 30-60 років (78,8%). Пацієнти були розподілені на три групи.

До I групи входило 67 пацієнтів, хворих на ХП у фазі ремісії, яким на фоні дієти 5 п по Певзнеру була призначена мінеральна вода «Новомосковська» у кількості 2 мл/ кг маси тіла тричі на добу. При гіпоацидності та нормоцидності шлунка МВН приймали за 20-30 хвилин, а при гіперацидності за 45 хвилин до прийому їжі, за температурою 38 °С. В перші 2 дні доза була знижена на половину.

II групу складали 88 хворих на ХП у фазі нестійкої ремісії, в цій групі в доповнення до дієти та МВН, яку приймали у дозі 2 мл/ кг маси тіла тричі за 20-30 або 45 хвилин до їжі, в залежності від рівня шлункової секреції, призначали міотропний спазмолітик - дротаверин (Но-шпа) у дозі 40-80 мг двічі на добу та ферментний препарат (Панкреатин 8000) по 1-2 таблетки тричі на добу під час їжі.

До III групи (порівняння) входили 25 хворих на ХП, яким призначали тільки дієту 5 п по Певзнеру.

До дослідження була залучена контрольна група, яку склали 11 волонтерів віком від 27 до 60 років з метою визначення діапазону нормальних показників ФЕ-1 та СС, з них 6 жінок (54,5%), 5 чоловіків (45,5%), які не мали патології шлунково-кишкового тракту (ШКТ).

За основними показниками (стать, вік, тривалість захворювання, лабораторні та інструментальні показники) групи були репрезентативні, що дало змогу зіставлення та достовірної оцінки результатів спеціальних досліджень та лікування.

Мінеральна вода «Новомосковська», яка використовувалась в реабілітаційному лікуванні, відноситься до слабо лужних хлоридно-натрієвих вод середньої мінералізації та має таку формулу:

$$M_{6,2} = \frac{Cl91HCO_3,5SO_4,4}{(Na + K)89Ca8Mg4}$$

Наявність іонів кальцію, магнію і калію у кількостях, здатних надавати лікувальний ефект, а так само наявність бромю (5,2 мг/дм³), йоду (0,46 мг/дм³), метакремнієвої кислоти (23,7 мг/дм³) створює сприятливий ефект на функцію підшлункової залози та біліарної системи.

За багатьма літературними джерелами, сульфат–аніони (SO₄) у мінеральній воді при її вживанні сприяють гальмуванню фіброзу як основного фактора патологічного процесу, що призводить до атрофії й секреторної недостатності ПЗ.

У всіх досліджених осіб вивчали скарги, анамнез захворювання, проводили фізикальні, загальноклінічні лабораторні та інструментальні дослідження. В перший та останній день перебування у санаторію у 25 хворих на ХП та 11 волонтерів вивчали зовнішньосекреторну функцію ПЗ. Рівень ФЕ-1 оцінювали за методом імуноферментного аналізу ELISA з використанням двох моноклональних антитіл до людської еластази (тест-набір для імуноферментного аналізу «Біотех АГ», Німеччина).

Рівень СС досліджували також за методом ІФА(тест-набір для імуноферментного аналізу «Біотех АГ», Німеччина). Сонографічні зміни в ПЗ та біліарному тракті оцінювали за допомогою УЗД апарата «Сономед-400». Рівень шлункової секреції - за даними експрес рН – метрії шлунка (метод Чорнобрового). Обробка результатів досліджень здійснювалася методами варіаційної статистики [6], реалізованими стандартним пакетом прикладних програм SPSS 13.0 for Windows. Для

статистичного аналізу даних використовували дескриптивну статистику; порівняння середніх значень змінних здійснювали за допомогою параметричних методів (t-критерію Стьюдента) за нормального розподілу даних ознак, що виражені в інтервальній шкалі. Відповідність виду розподілу ознак закону нормального розподілення перевіряли за допомогою методу Шапіто-Уїлка. В інших випадках використовували непараметричний метод (U-критерій Мана-Уїтні). Для порівняння розподілу часток двох або більше змінних використовували χ^2 -тест. Різниця вважалася достовірною, якщо досягнутий рівень значущості (p) був нижчим за 0,05. Кореляційний аналіз виконували за Пірсоном (для даних, що виражені в інтервальній шкалі) та за Спірменом (для даних, що виражені не в інтервальних шкалах).

Результати та їх обговорення.

Аналіз клінічних досліджень показав, що на реабілітаційне лікування пацієнти надходили з діагнозом хронічний панкреатит у фазі ремісії або нестійкої ремісії, про що свідчить відсутність больового синдрому у 121 хворого (67,2%) із 180 та помірно виражені диспепсичні прояви у 77 хворих (42,7%). Діагноз ХП встановлено на основі анамнезу, даних фізикальних, лабораторних та інструментальних методів дослідження.

Спостереження за першою групою пацієнтів, яким була призначена мінеральна вода «Новомосковська» у комплексі з дієтою 5 п по Певзнеру, показали, що на початок реабілітаційного лікування помірний больовий синдром спостерігався у 14 пацієнтів із 67 (20,8%) (рис. 1).

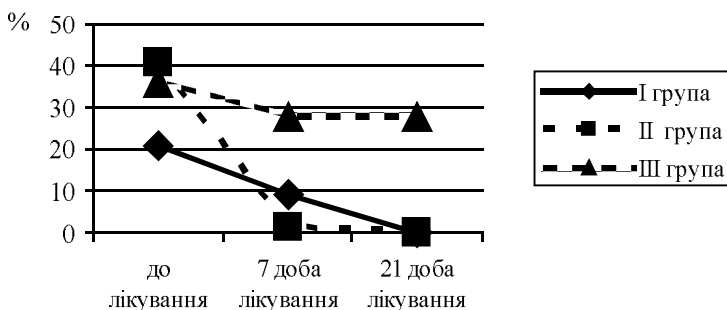


Рисунок 1 – Частота виявлення больового синдрому в динаміці лікування.

На фоні лікування у 8 хворих(57,1%) біль зникав через 7 днів курортної терапії, а у решти - 6 пацієнтів (42,8%) на 14 добу. В другій групі перед початком лікування на біль скаржились 36 пацієнтів із 88 (40,9%), так виражений за характером біль відмічали в 15,9% випадків (14 осіб), помірний - в 25,0%(22 особи) тому в цієї групі крім мінеральної води та дієти 5 п по Певзнеру призначали медикаментозну терапію (Но-шпа 40 мг по 2 табл. за 20 хвилин до їжі двічі на добу та Панкреатин 8000 Од по 2 табл. під час їжі тричі на добу). Згідно з даними спостереження, у другій групі хворих больовий синдром зникав раніше, ніж в першій. Так у 22 пацієнтів із 36 (61,1%) біль зникав в перші 4 дні лікування, у 13 хворих (36,1%) на 5-7 день, тільки в одному випадку (2,7%) на 9 добу від початку реабілітаційного лікування. В третій групі до лікування відмічали помірний больовий синдром у 9 хворих із 25 (36%). У 7 пацієнтів (28,0%) біль залишився навіть наприкінці лікування. У першій групі наприкінці реабілітаційного лікування частота діареї та метеоризму знизилась в 2,7–4,5 разів, а нудота та гіркота у роті зникли повністю (рис. 2).

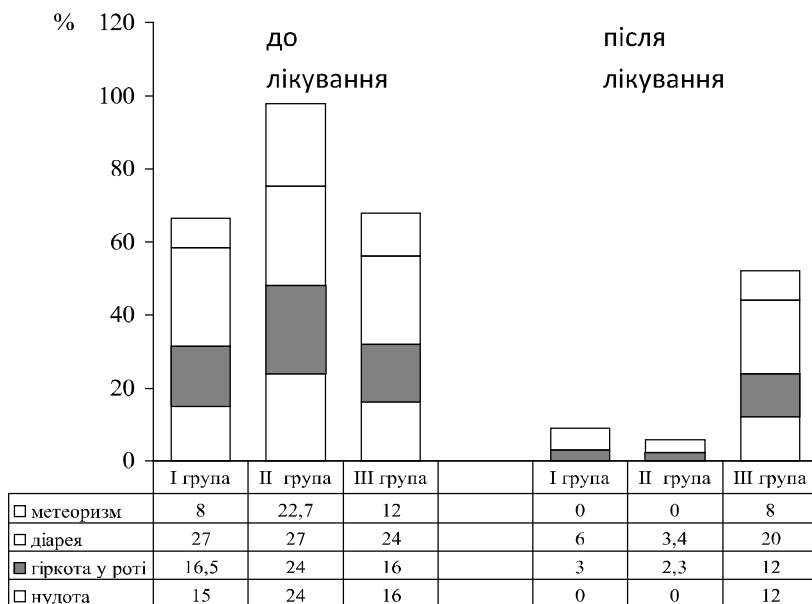


Рисунок 2 – Динаміка диспепсичних проявів у обстежених хворих.

У пацієнтів другої групи після реабілітаційного лікування повністю зникли нудота та метеоризм, частота діареї зменшилась в 7,9 разів, а відчуття гіркоти у роті – в 10,4 рази. В той же час у хворих III групи результати були значно гіршими: відчуття нудоти та гіркоти зменшилось в 1,3 рази, діареї – в 1,2 та метеоризму – в 1,7 разів.

До лікування рівень ФЕ-1 та СС у хворих обох груп був достовірно нижчим, ніж значення цих показників в контрольній групі ($p=0,021$ та $p=0,020$, відповідно), проте між I та II групами достовірної різниці не відмічалось ($p>0,05$).

Аналіз рівня ФЕ-1 після лікування показав, що в обох групах цей показник підвищився, наближаючись до контрольного значення ($(395,3\pm 23,13)$ мкг/г): в I групі рівень ФЕ-1 досяг $(340,2\pm 24,74)$ мкг/г ($p=0,120$) з межовими значеннями 166,9 та 399,1 мкг/г, і II – $(348,6\pm 23,31)$ мкг/г ($p=0,16$) з коливаннями у окремих пацієнтів від 142,9 до 447,7 мкг/г (рис. 3). Ці дані свідчать про те, що зовнішньосекреторна функція ПЗ залишалась зниженою, незважаючи на суб'єктивні та інші об'єктивні показники, які вказували на задовільний стан хворих.

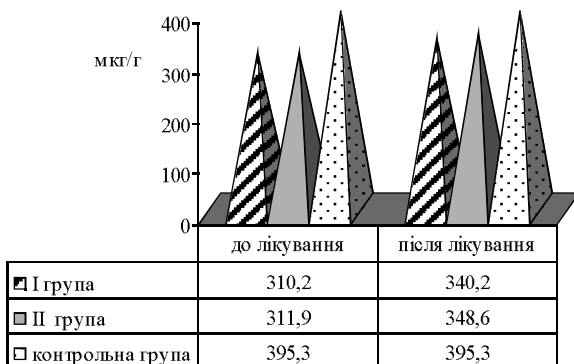


Рисунок 3 – Рівень фекальної еластази I в динаміці лікування у обстежених хворих.

Спостерігалось підвищення рівня секретину у крові на 18 – 21 добу реабілітаційного лікування (рис. 4). В першій групі відмічалась тенденція до збільшення його середньостатистичного рівня до $(0,42\pm 0,06)$ нг/мл проти $(0,36\pm 0,05)$ нг/мл до лікування,

з коливаннями від 0,16 до 0,72 нг/мл ($p=0,15$). У пацієнтів другій групи він складав ($0,44\pm 0,08$) нг/мл проти ($0,33\pm 0,06$) нг/мл ($p=0,22$) та коливався у окремих осіб в межах від 0,12 до 0,83 нг/мл.

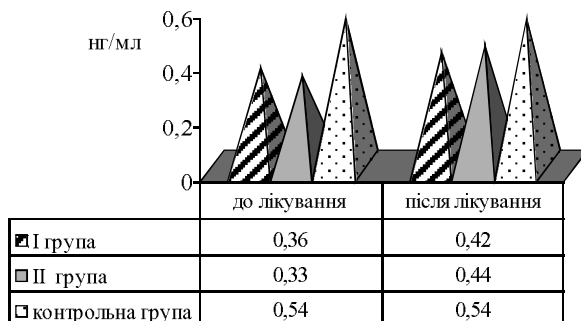


Рисунок 4 – Динаміка рівня СС у обстежених пацієнтів.

Аналізуючи рівні ФЕ-1 та СС до реабілітаційного лікування, встановили, що у 36,0% пацієнтів відмічалось одночасне зниження рівнів ФЕ-1 та СС. Цю функціональну односпрямованість показників зовнішньосекреторної функції у хворих на ХП підтверджує і позитивний кореляційний зв'язок між ФЕ-1 та СС ($r=0,49$; $p=0,013$).

Отже, після курсу реабілітаційного лікування в першій групі в 10% випадків спостерігалась нормалізація обох показників. В 20% рівень ФЕ –1 мав тенденцію до підвищення або не досягав норми (306–552,1 мкг/г), при тому що спостерігалась нормалізація рівня секретину (0,30–0,80 нг/мл).

При аналізі даних показників у другій групі у 8 осіб із 15 (53,3%) відмічалось покращення зовнішньосекреторної функції ПЗ з одночасною нормалізацією показника гуморальної регуляції після лікування. Однак варто зазначити, що у 7 осіб із 15 (46,6%) відмічалось підвищення рівня обох показників до нормальних значень. Тобто, результат лікування у другій групі на 36,6% ефективніший, ніж результат лікування у першій.

З метою вибору режиму прийому МВ «Новомосковська» (МВН) у пацієнтів I та II групи до лікування вивчали рівень шлункової секреції. Для оцінки впливу лікувальної дії МВН на

секреторну активність шлунка проводили контрольне дослідження на 18-21 день, тобто наприкінці курсу реабілітаційного лікування.

Згідно з отриманими результатами досліджень встановлено, що до лікування гіперацидність (рН 0,86-1,59) спостерігалась в 9,4% випадків (17 осіб), нормаацидність (рН 1,6-2,2) в 55,0% (99 осіб), гіпоацидність від помірної (рН 2,3-3,59) до вираженої (рН>3,60) в 35,5% (64 особи). Середньостатистичний рівень рН був в діапазоні значень помірної гіпоацидності та складав (2,48±0,06) (рис. 5).

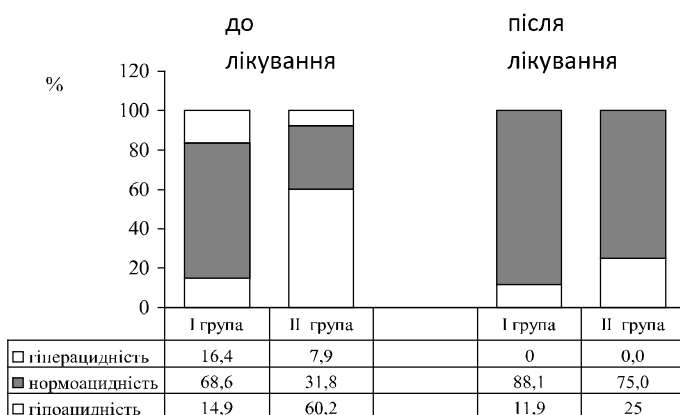


Рисунок 5 - Показники рН-метрії в динаміці лікування.

Так, в I групі у 10 пацієнтів спостерігалась гіперацидність (14,9%), у 46 пацієнтів – нормаацидність (68,6%) та у 11 - гіпоацидність (16,4%). В II групі ці показники поділились наступним чином: гіперацидність була зафіксована у 7 пацієнтів (7,9%), нормаацидність - у 28 пацієнтів (31,8%) та гіпоацидність у 53 пацієнтів (60,2%).

Після проведеного реабілітаційного лікування середньостатистичний рівень рН досяг межі нормаацидності та складав (1,98±0,02) (p<0,05).

За даними аналізу по групам встановлено, що в I групі середньостатистичний рівень рН залишався в межах показників

нормальної секреції, як до ($2,12 \pm 0,02$), так і після лікування ($1,92 \pm 0,03$) з коливаннями у окремих осіб від 1,5 до 3,9. Так, на 19,4% зросла кількість пацієнтів з нормаацидністю 88,0% проти 68,6% до лікування, відповідно зменшився відсоток пацієнтів з гіпосекрецією - 11,9% проти 16,4%, та у всіх 10 пацієнтів з гіперсекрецією після лікування спостерігали нормаацидність. В II групі показники шлункової секреції розподілились наступним чином: дані за нормаацидність мали 75,0% (66 осіб), проти 31,8% (28 осіб) до лікування, гіпоацидність мали 25,0% (22 особи), що на 35,2% відрізняється від кількості пацієнтів, які мали знижену кислотоутворюючу функцію шлунка перед початком реабілітаційного лікування - 60,2% (53 особи), у всіх 7 пацієнтів, що мали гіперсекрецію до лікування спостерігали нормаацидність. Відповідно до отриманих даних, відмічалась нормалізація секреторної функції шлунка на фоні реабілітаційного лікування, більш демонстративно у II групі, пацієнтам якої проводили комплексне лікування: МВН + спазмолітик дротаверін 40 мг - 2 р/д та фермент-Панкреатин 8000-16000 - 3 р/д.

Проведене дослідження комплексного лікування хворих на ХП біліарного генезу з використанням МВ «Новомосковська» показало, що курсовий прийом мінеральної води у дозі 2 мл/кг маси тіла за 20-30 або 45 хвилин до їжі в залежності від рівня шлункової секреції позитивно впливає на стан пацієнтів. Наприкінці лікування у пацієнтів обох груп відмічалась відсутність скарг на біль та диспептичні прояви на фоні покращення лабораторних показників. В 46,6% випадків спостерігалось підвищення рівня ФЕ -1 та СС у одних і тих самих пацієнтів, що свідчить про нормалізацію гуморальної ланки регуляції секреторної функції ПЗ.

Варто відзначити, що лабораторні дані, вивчені нами, перебували у межах фізіологічних норм. Це має важливе значення для реабілітації та відновлення функції ПЗ і, відповідно, гальмування в ній запального процесу.

Таким чином, реабілітаційне лікування у другій групі, пацієнтам якої курс лікування мінеральною водою було доповнено медикаментозними засобами (фермент+спазмолітик), дало швидший ефект, ніж у першій групі, де лікувальний курс складався із дієти та мінеральної води.

Для досягнення кращих і довгострокових результатів варто рекомендувати хворим на ХП після стаціонарного лікування проходити реабілітаційний курс в умовах санаторію «Новомосковський».

Висновки.

1. Після курсу реабілітаційного лікування у 56,6% хворих на ХП біліарного генезу спостерігалась тенденція до підвищення рівня СС та ФЕ-1, що може свідчити про покращення гуморальної регуляції зовнішньосекреторної функції ПЗ. Вказані відмінності більш демонстративні в групі, де реабілітаційна терапія включала дієту 5 п по Певзнеру, МВН та міотропний спазмолітик дротаверин (Но-шпа) і травний фермент (Панкреатин 8000) – 46,6% проти 10,0% у групі, в якій реабілітаційний курс проводився з використанням дієти 5 п по Певзнеру та МВН.

2. МВН сприяла зникненню клінічних проявів ХП з одночасним покращенням секреторної функції ПЗ. При цьому середньостатистичний рівень рН досягав межі нормоацидності та склав $(1,98 \pm 0,02)$ ($p < 0,05$).

3. Лікування хворих на хронічний панкреатит має бути комплексним і включати етап реабілітаційного лікування в умовах санаторію з використанням МВН.

1. Циммерман Я. С. Постхолецистэктомический синдром : современный взгляд на проблему / Я. С. Циммерман, Т. Г. Кунстман // Клиническая медицина. – 2006. – Т. 84, № 8. – С. 4–11.
2. Стандарти (клінічні протоколи) санаторно-курортного лікування / за заг. ред. М. В. Лободи, К. Д. Бабова, Т. А. Золотарьової, Л. Я. Гріняєвої. – К. : «КІМ», 2008. – 384 с.
3. Layer P. Pancreatic exocrine secretion / P. Layer, J. Keller // Diseases of the pancreas. – Berlin : Springer, 2008. – P. 31–35.
4. Ефименко Н. В. Современный взгляд на механизмы действия питьевых минеральных вод как основы курортной гастроэнтерологии / Н. В. Ефименко // ФГУ “Пятигорский ГНИИК Росздрава”. – Пятигорск, 2007. – С. 11–14

5. Sulphate-bicarbonate mineral waters in the treatment of biliary and digestive tract diseases / *A. Fraioli, G. Menunni, L. Petracchia [et al.]* // *Clin Ter.* – 2010. – Vol. 161(2). – P. 163–168.
6. *Петру А.* Наглядная статистика в медицине / *А. Петру, К. Сэбин.* – М. : ГЭОТАР – МЕД, 2003. – 143 с.
7. *Owyang C.* Chronic pancreatitis : textbook of gastroenterology / *C. Owyang, J. Matthew, K. DiMagno* // *Tadataka Yamada Oxford : wiley-blackwell.* – 2009. – Vol. 2. – P. 1811–1852.
8. Functional gallbladder and sphincter of Oddi disorders / *J. Behar, E. Corazziari, M. Guelrud [et al.]* // *Gastroenterology.* – 2006. – Vol. 130. – P. 1498–1509.
9. The costs and benefits of laparoscopic cholecystectomy: abdominal wall lifting vs. pneumoperitoneum procedure / *M. Ishikawa, T. Nakagawa, M. Nishioka [et al.]* // *Hepatogastroenterology.* – 2006. – Vol. 53, №70. – P. 497-500.
10. *Lankisch P. G.* Естественное течение острого панкреатита. Что мы знаем сегодня и что нам нужно знать завтра (лекция) / *P. G. Lankisch* // *Вестник Клуба Панкреатологов/* – 2009. – № 23. – С. 7–12.

THE EFFECT OF CHLORIDE-SODIUM MINERAL WATER
IN FUNCTIONAL STATE OF PANCREAS OF THE PATIENTS
WITH CHRONIC PANCREATITIS

N. Zaichenko

SI “Institute of Gastroenterology of NAMS of Ukraine”
(Dnipropetrovsk)

The variety of etiologic causes of chronic pancreatitis (CP) and the deficiency of the development of primary and secondary prevention of disease motivate a deeper study of the causes and mechanisms of CP, and to develop new approaches to prevention, treatment and rehabilitation. Extremely important and urgent issues for the development of health resort region is the rationale and development of methods of usage of sodium chloride mineral water «Novomoskovska» (MWN) as a part of rehabilitation of patients with chronic pancreatitis caused by biliary dysfunction. After the course of rehabilitation treatment 56.6% of patients with biliary CP genesis showed a trend to increase the SS

and FE-1 levels, that testifies the improvement of humoral regulation of the external function of pancreas. MWN promoted disappearance of clinical manifestations of CP, while improving the secretory function of pancreas. Herewith the average pH is $(1,98 \pm 0,02)$ ($p < 0.05$), reaching the level of normal acidity. Treatment of patients with CP should be comprehensive and include the stage of rehabilitation treatment in a sanatorium with MWN.

УДК 616.36-004-085.275.4

Застосування гепатопротекторів при цирозі печінки

В.Ю. Коваль, Е.Й. Архій, Л.А. Коцюбняк,

Н.І. Брич, Я.Ф. Рішко**

Ужгородський національний університет, Ужгородська клінічна лікарня ім. А. Новака*

Термін цироз печінки запропоновано в 1819 році Рене Лаеннеком – як термін, рижка печінка. В.Г. Передерій назвав цирози – найдраматичнішим діагнозом в гастроентерології.

Справжнє поширення цирозу печінки та смертність від нього сильно відрізняються в різних країнах і мають тенденцію до збільшення. За останні 10 років у розвинених країнах частота цирозів збільшилась на 10-15%, а в деяких з них (Німеччина, Швеція) – у 2,5 рази. Дані щодо смертності від цирозів також неоднозначні (від 8 до 80 на 100 тис.). Частота цирозів за даними розтину від 1 до 11%, зокрема по Європі 1%, в середньому у світі 2-3%. У структурі смертності чоловіків США старше 40 років цироз печінки (ЦП) займає 4 місце. У 20% хворих ЦП первинно встановлюється при розтині [1]. В Україні за останні 10 років поширеність на цироз печінки зросла в 2,5 рази. В теперішній

час тільки на диспансерному обліку в Україні стоїть більше 40 тис. хворих на ЦП (128 на 100 тис. населення). Насторожує переважання захворювання серед молоді. Це зумовлено, зокрема, несприятливими екологічними і соціальними факторами, зловживанням алкоголем, прийомом деяких лікарських засобів, тривалим впливом малих доз радіації тощо.

У світовій гепатології основний принцип лікування пацієнтів з хронічними захворюваннями печінки, крім етіотропної терапії, - максимальний захист органа, що досягається обмеженням кількості лікарських засобів (ЛЗ) та призначенням тих із них, терапевтичний ефект яких значно перевищує побічну дію [2]. Ведення хворих на ЦП часто являє собою важку клінічну проблему, оскільки, з одного боку, медикаментозна терапія має бути максимально обмежена: хворим із компенсованими та неактивними формами цирозу печінки медикаментозна лікування, як правило, не призначається. З іншого боку, такі пацієнти часто мають множинні прояви печінкової недостатності, портальної гіпертензії, важкі ускладнення, які суттєво погіршують якість їх життя. ЦП належить до хвороб, лікування яких на практиці переважно симптоматичне чи стосується тільки ускладнень, оскільки у більшості випадків для етіотропної та патогенетичної терапії вже є запізно.

Важливе місце в комплексному лікуванні хворих на цироз печінки займають гепатопротектори. До цієї групи ЛЗ входять препарати, що розрізняються за своєю структурою та механізмом дії [3]. Загальне у механізмі їх дії - здатність зменшувати пероксидацію ліпідів вільними радикалами і оксидантами, внаслідок чого сповільнюється пошкодження мембран гепатоцитів та зберігається цілість клітин. Гепатотропні засоби поліпшують обмінні процеси в печінці, підвищують стійкість печінкових клітин до зовнішніх негативних факторів різноманітного походження, сприяють швидшому відновленню паренхіми печінки та її фізіологічних функцій. Гепатопротектори – це узагальнена назва групи препаратів, що чинять селективну дію на печінку, попереджуючи вплив негативних факторів. Основні вимоги до ідеального гепатопротектора – зменшення запальних, дистрофічних та

гістологічних змін у тканині печінки, стимуляція репаративних процесів у гепатоцитах, наявність протифіброзних властивостей, відсутність негативного впливу на природний метаболізм при патології печінки, низька токсичність і, як наслідок, зниження ризику формування ускладнень та зменшення клінічних проявів захворювання печінки, покращення якості життя [2, 3].

Мета роботи: вивчення ефективності а-ліпоевої кислоти у хворих на цироз печінки класу В за шкалою Child-Pugh.

Матеріал і методи.

Під спостереженням знаходились дві групи хворих ЦП II класу алкогольного генезу, що перебували на стаціонарному лікуванні в гастроентерологічному відділенні Ужгородської клінічної лікарні ім. А. Новака. Діагноз ЦП верифікували на основі анамнестичних, клініко-лабораторних та ультразвукових даних, визначення серологічних маркерів В, С та алкогольного генезу захворювання. При постановці діагнозу використовували класифікацію Міжнародної робочої групи і Всесвітнього конгресу гастроентерологів (Лос-Анджелес, 1994), МКХ-10. У групу, що аналізували, увійшли хворі на ЦП у стадії субкомпенсації. Серед обстежених хворих жінок було – 15 (34,9%) та 28 (65,1%) чоловіків, переважали особи працездатного віку: від 30 до 50 років – 37 (86,0%) хворих. Основна група включала 23 пацієнти, які отримували базисну терапію, що включала сечогінну терапію, дуфалак в індивідуальних дозах, 40% розчин глутаргіну 10,0 мл в/в краплинно на 5% розчині глюкози, енерлів по 2 капсули три рази на добу. Друга група хворих на ЦП (21 пацієнт) додатково отримували препарати а-ліпоевої кислоти по 600 мг на добу внутрішньовенно на 0,9% розчині натрію хлориду протягом 10 діб з подальшим прийомом по 600 мг вранці перорально. Ефективність лікування оцінювали через 18 днів проведеного курсу терапії.

Результати досліджень та їх обговорення.

До лікування хворі обох груп скаржилися на загальну слабкість, збільшення розмірів черева, зниження апетиту, підвищену втомлюваність, гіркоту у роті, відчуття тяжкості в правому та лівому підбер'ях, свербіж шкіри. При об'єктивному обстеженні

виявляли іктеричність склер та субіктеричність шкірних покривів, обкладеність язика білим нальотом, гепатоспленомегалію, асцит.

Введення в комплексну терапію препарату а-ліпоєвої кислоти сприяло швидшому регресу клінічної симптоматики – більш вираженому зменшенню жовтяниці, покращенню апетиту, зменшенню загальної слабкості та проявів гіркоти у роті.

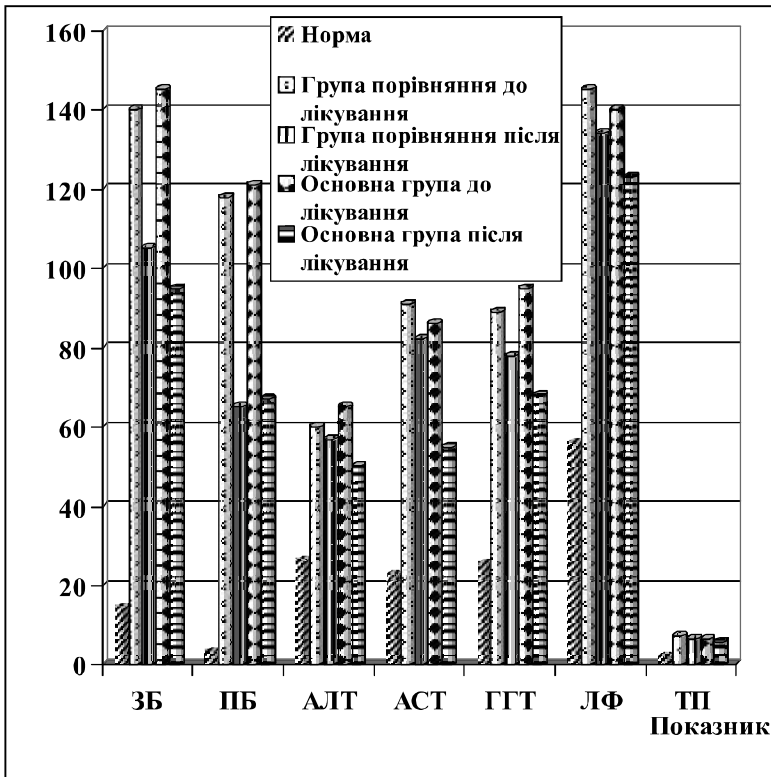


Рисунок 1 – Динаміка показників під впливом лікування хворих на ЦП.

Під впливом лікування в обох групах покращилися біохімічні показники крові, однак більш виражені зміни спостерігалися у хворих, що додатково отримували а-ліпоєву кислоту (рис. 1).

Показник загального білірубіну в основній групі зменшився у 1,52 рази – з $(145 \pm 21,5)$ мкмоль/л до $(95,79 \pm 8,07)$, а в групі порівняння у 1,33 рази ($(140,67 \pm 18,5)$ мкмоль/л до $(105,12 \pm 7,9)$). Спостерігалось суттєве зниження показників АЛТ в 1,3 рази, АСТ в 1,39 рази та ГГТ в 1,56 рази у хворих на ЦП основної групи. Показники загального та прямого білірубіну, лужної фосфатази та тимолової проби несуттєво знижувались в обох групах, однак не нормалізувалися.

Висновки.

Включення в комплексну терапію препарату а-ліпоєвої кислоти у хворих на цироз печінки алкогольного генезу сприяє швидшій регресії клінічної симптоматики та показників цитолітичного синдрому.

1. *Степанов Ю.М.* Рациональная гематология : навчальний посібник для лікарів / *Ю.М. Степанов, М.Я., Доценко, В.П. Мірошниченко.* – Дніпропетровськ : Свідлер, 2005. – 184 с.
2. *Ткач С.М.* Эффективность и безопасность гепатопротекторов с точки зрения доказательной медицины / *С.М. Ткач* // Здоров'я України. – 2009. – №6/1. – С. 7–10.
3. *Бабак О.Я.* Артишока экстракт-Здоровье (фармакологические свойства и клиническое применение) : монография / *О.Я. Бабак, В.М. Фролов, Н.В. Харченко* ; Ин-т терапии им. Л.Т. Малой АМН Украины ; Киев. мед. акад. последиплом. образования им. П.Л.Шупика ; Луган. гос. мед. ун-т. – Х. ; Луганск: Элтон-2, 2006. – 99 с.

APPLICATION OF HEPATOPROTECTORS AT LIVER CIRRHOSIS

V.Y. Koval, E.Y. Arhij, L.A. Kocubnyak, N.I. Brich, Ya.F. Rishko

Uzhhorod national university, medical department

Inclusion in the complex therapy specimen a-lipoic acid in patients with cirrhosis of alcoholic origin promotes faster regression of clinical symptoms and indicators of cytolytic syndrome.

Ефективність терапії інгібіторами протонної помпи у хворих на функціональну шлункову диспепсію з патологічним гастроєзофагеальним рефлюксом, констатованим за допомогою багатогодинного мультиканального інтралюмінального імпеданс-рН-моніторингу стравоходу

С.Г. Мелащенко, В.М. Чернобровий

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Актуальність проблеми. Функціональна шлункова диспепсія (ФШД) є надзвичайно поширеною в популяції недугою. Традиційно це захворювання не відносять до кислотозалежних, незважаючи на доведену в багатьох мета-аналізах клінічну ефективність інгібіторів протонної помпи (ІПП). Зокрема останній Кокрейнівський огляд 2009 р. ще раз переконливо продемонстрував переваги ІПП над іншими препаратами та плацебо [1]. В той же час є припущення, що подібний результат досягається завдяки присутності в групі хворих на ФШД певної частки осіб з патологічним гастроєзофагеальним рефлюксом (ГЕР). Наприклад, велике дослідження в Китаї, в якому хворі на ФШД ретельно відбирались не предмет відсутності можливої гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) не продемонструвало переваг ІПП над плацебо [2]. Таким чином, мова йде про існування особливої групи хворих, які займають проміжне положення між хворими на ГЕРХ та ФШД, формально залишаючись в останній [3, 4]. Виникає питання про тривалість призначення ІПП у таких пацієнтів.

Мета роботи: З'ясувати клінічну ефективність проведення курсів фармакотерапії ІПП у хворих на ФШД з патологічним ГЕР

у двох варіантах: стандартна доза один раз на день впродовж 8 тижнів, тобто в опції, яка пропонується для лікування ГЕРХ, та впродовж 3-х тижнів – стандартне призначення при ФШД.

Матеріали і методи. Багатогадинний мультиканальний інтралюмінальний імпеданс-рН-моніторинг стравоходу (МІ-рН-М) виконувався на вітчизняній комп'ютерній системі «АГ-2рН-4R». Наступний аналіз отриманих треків проводився за загально визначеними критеріями ідентифікації кислотних рефлюксів з $\text{pH} \leq 4,0$, слабокислих ($4,0 < \text{pH} \leq 7,0$) та лужних ($\text{pH} > 7,0$) [4]. Дизайн дослідження передбачав відміну потужних антисекреторних препаратів на протязі 4-х днів. Після чого виконувався 3½-годинний МІ-рН-моніторинг стравоходу та шлунка в такому режимі: 1-а фаза - базальний фон впродовж 45 хв; 2-а фаза – прийом впродовж 15 хв стандартизованого сніданку (506 Кал - Мафін з чорною смородиною та 200 мл кави «Американо» [McDonald's]); 3-я фаза – постпрандіальний період – 150 хв. Критерієм наявності патологічного ГЕР була присутність 8-ми та більше кислотних рефлюксів або 19-ти різних типів [4]. Таким шляхом було відібрано 30 осіб з ФШД, які за результатами МІ-рН-М продемонстрували патологічний ГЕР. У пацієнтів не було жодних типових та атипових проявів ГЕРХ, критерієм встановлення якої була дефініція Монреальського консенсусу 2006 р. В дослідження не включались особи з оперативними втручаннями на шлунку, стравоході та ДПК, вагітністю, лактацією, серцевою, легеневою, нирковою недостатністю. При формуванні клінічних груп проводилося стандартне обстеження з виконанням ФЕГДС, УЗД черевної порожнини, загальноклінічних аналізів та ідентифікація інфікування *Helicobacter pylori* (швидкий та дихальний уреазні тести, фекальні антигени). Критерієм встановлення діагнозу ФШД були положення Rome consensus III. Пацієнти були розподілені на дві клінічні групи. I група включала 12 жінок та 3 чоловіків, середнього віку ($40,5 \pm 3,7$) року, з яких двоє були Нр-позитивними. II група вірогідно не відрізнялась за віковим, гендерним складом, наявністю *Helicobacter pylori* і

включала 11 жінок та 4 чоловіків, середнього віку ($41,1 \pm 3,5$) року, з яких три були Нр-позитивними. І група отримувала лікування рабепразолом 20 мг один раз на добу впродовж 8 тижнів. В ІІ групі лікування обмежувалося 3-ма тижнями. У хворих з вираженим постпрандіальним дістрес-синдромом (10 осіб у І та 9 у ІІ групі) додатково призначався домперидон у дозі 30 мг на добу протягом 10 днів.

Клінічна ефективність лікування оцінювалася за допомогою опитувальника Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS), валідизованого для російської мови [5] до призначення рабепразолу та через два тижні після закінчення лікування, тобто на 10-му тижні в І групі та на 5-му у ІІ. Відповіді на 15-ть запитань групувались у кластери: AP- (abdominal pain syndrome - 1, 4, 5 питання), RS (reflux syndrome - 2, 3), CS (constipation syndrome - 10, 13, 15), DS (diarrhoea syndrome - 11, 12, 14), IS (indigestion syndrome - 6, 7, 8, 9) з обрахуванням середнього значення балів у кожному кластері.

Статистична обробка даних проводилася з використанням пакету прикладної статистичної програми «MedCalc 11.3.3.0» (MedCalc software bvba, Holland) із обрахуванням середньої арифметичної, її стандартної похибки та t-критерію Ст'юдента.

Результати та обговорення. Після аналізу отриманих даних МП-рН-М було з'ясовано, що кількість рефлюксів в обох групах спостереження разом була суттєво вищою за нормативи: кислотних – 11 (9,5-15,5) [дані наведені у вигляді медіана ($\frac{1}{4}$ - $\frac{3}{4}$ квантилі)] ; слабокислих 7 (3,5-13,5), лужних 3 (1-6), загальна кількість ГЕР 23 (19-29,5).

Аналіз результатів опитування наведений у таблиці 1. Звертало на себе увагу те, що лікування мало істотний позитивний вплив на основний клінічний прояв захворювання - абдомінальний біль, який відображався у кластері AP. Це стосувалося обох груп спостереження. Але більш істотніші зміни відбулися саме в групі тривалого прийому ІІІ. Більше того, вони були вірогідно кращими.

Таблиця 1 – Результати опитування GSRS в клінічних групах (M±m).

	AP	RS	CS	DS	IS
I група (8 тижнів ІПП)					
до початку лікування	5,03 ±0,40	1,16 ±0,16	2,40 ±0,39	1,84 ±0,29	3,53 ±0,30
через 2 тижні після закінчення лікування (10 тижд.)	2,93° ±0,23	1,04 ±0,08	2,11 ±0,20	2,02 ±0,13	3,10 ±0,18
II група (3 тижні ІПП)					
до початку лікування	5,13 ±0,37	1,13 ±0,13	2,56 ±0,31	2,00 ±0,11	3,62 ±0,30
через 2 тижні після закінчення лікування (5 тижд.)	3,77*° ±0,32	1,20 ±0,12	2,22 ±0,23	2,22 ±0,20	3,13 ±0,24

Примітки:

1. * – $p < 0,05$ між I та II групами;
2. ° – $p < 0,05$ у порівнянні з початком лікування.

Лише в 3-х пацієнтів I групи залишилися шлункові диспепсичні скарги, які вони охарактеризували як «середній дискомфорт». У решти він був або відсутнім взагалі, або «незначним». При цьому в більшій мірі це стосувалось постпрандіального дискомфорту, а не голодних болів та болів в шлунку взагалі.

В інших кластерах зміни відбулися, але були несуттєвими. Це стосується деякого збільшення показників у кластері діареї та відповідного зменшення у кластері констипацій, що в принципі відповідає відомим з літератури побічним ефектам ІПП. За 8-м тижнів прийому ІПП та наступного переривання відбувся деякий «рикошет» в рефлюксному синдромі, але це зростання не було вірогідним. Подібне наростання рефлюксної симптоматики після припинення тривалих курсів ІПП описане Reimer з співавт. і завдяки великому розміру вибірки було достовірним [6].

Перспективним, на нашу думку, буде проведення подібних клінічних досліджень із застосуванням не стандартної дози ІПП, а

лише половинної. Це є сучасною тенденцією лікування не тільки ФШД, а і неерозивної ГЕРХ.

Висновки.

1. Хворі на ФШД з патологічним ГЕР є особливою клінічною групою, яка демонструє кращу клінічну ефективність тривалих (8 тижнів) курсів терапії ППП у порівнянні зі стандартним призначенням цих препаратів на 2-4 тижні.

2. Збільшення терміну призначення ППП у хворих на ФШД до 8 тижнів не призводить до достовірного зростання побічних негативних ефектів з боку травного каналу.

3. МП-рН-моніторинг є ефективним інструментом відбору пацієнтів з ФШД для призначення тривалих курсів терапії ППП.

1. Initial management strategies for dyspepsia (Review) / *B. Delaney, A.C. Ford, D. Forman, P. Moayyedi, M. Qume* // *Cochrane Database Syst Rev.* - 2009, Oct 7. - (4):CD001961.
2. Double blind, randomised, placebo controlled study of four weeks of lansoprazole for the treatment of functional dyspepsia in Chinese patients/ *W.M. Wong, B.C.Y. Wong, W.K. Hung [et al.]* // *Gut.* – 2002. – V.51. – P. 502–506.
3. Prevalence of acid reflux in functional dyspepsia and its association with symptom profile/ *J. Tack, P. Caenepeel, J. Arts, [et al.]* // *Gut.*– 2005. – V.54. – P. 1370–6.
4. Мелащенко С.Г. Дослідження гастроезофагеального рефлюксу за допомогою багатогодинного МП-рН-М стравоходу та шлунка у хворих на функціональну шлункову диспепсію та НЕРХ / *С.Г. Мелащенко, В.М. Чернобровий, О.І. Морозова* // *Гастроентерологія : міжвід. зб.* - Дніпропетровськ, 2010. – Вип. 44. – С. 328–333.
5. *Новик А.А.* Руководство по исследованию качества жизни в медицине / *А.А. Новик, Т.И. Ионова*; под ред. Ю.Л. Шевченко. – Изд. 2-е. – М. : ОЛМА медиа групп – 2007. – 320 с.
6. Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy / *C. Reimer, B. Sondergaard [et al.]* // *Gastroenterology.* – 2009. – V.137. – P. 80–87.

THE EFFECTIVENESS OF PPI THERAPY IN PATIENTS
WITH FUNCTIONAL DYSPESIA COMPLICATED BY
PATHOLOGICAL GASTROESOPHAGEAL REFLUX RECORDED
WITH MULTICHANNEL INTRALUMINAL IMPDANCE-PH-
MONITORING OF OESOPHAGUS

S. Melaschenko, V. Chernobrovy

Vinnitsa national medical university

In 30 functional dyspeptic (FD) patients the pathological gastroesophageal reflux was proven by means of 3½-hours multichannel intraluminal impedance-pH-monitoring after provocative breakfast. GERD was excluded by the upper esophagogastrosocopy and discrepancy with Montreal consensus (2006). First group (12 women and 3 men, (40.5±3.7) y.o) took rabeprazole 20 mg once daily in 8 weeks. Second group (11 women and 4 men, (41.1±3.5) y.o) – in 3 weeks. First group demonstrated significant better resolving of abdominal pain (AP) syndrome. After 2 weeks of washout period there was (2.93±0.23) point of AP-cluster of Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) vs (3.77±0.32) point in second group (p<0.05).

УДК 616.3:616-08-039.57

Вивчення якості життя в динамиці лікування
патології шлунково-кишкового тракту

Л.М. Мосійчук, О.О. Крилова, Л.В. Демешкіна
ДУ “Інститут гастроентерології НАМН України” (Дніпропетровськ)

Однією з найважливіших задач у вирішенні сучасних проблем охорони здоров'я населення є забезпечення висококваліфікованою медичною допомогою хворих, в результаті чого покращується якість життя (ЯЖ) пацієнтів.

У світі, особливо у країнах Західної Європи та США, поняття ЯЖ пацієнтів належить до числа головних у організації охорони здоров'я населення, тому підвищення його рівня є метою діяльності усіх ланок медичних закладів [1-3].

Термін ЯЖ – це суб'єктивний показник задоволення людських потреб, ступінь комфортності людини як усередині себе, так і у межах суспільства. ЯЖ хворих – інтегральний показник, який відображає ступінь адаптації людини до хвороби і можливість виконання нею звичних функцій, які відповідають її соціально-економічному становищу [2-3].

На сьогоднішній день дослідження ЯЖ стає одним з найважливіших питань в терапевтичній практиці при оцінці будь-якого терапевтичного, та в меншому ступені, хірургічного втручання, головним чином у хворих з хронічним невилікованим захворюванням, коли метою терапії є зменшення або зникнення симптомів, що дозволило б пацієнту жити в суспільстві протягом тривалого часу без або зі зменшеним дискомфортом, викликаний хворобою, в тому числі хронічним панкреатитом [3-4].

Мета дослідження: вивчення якості життя пацієнтів на хронічний панкреатит в динаміці лікування.

Матеріали і методи дослідження.

Нами було обстежено 65 хворих на хронічний панкреатит, сполучений з різною гастроентерологічною патологією, які перебували на стаціонарному лікуванні у ДУ «ІГ НАМН України». Діагноз верифікували за клінічними, лабораторними, інструментальними даними. Контрольну групу склали 40 практично здорових осіб, які співставленні за статтю та віком з основною групою. Усі хворі отримували протягом 20-25 днів комплексне лікування, яке обов'язково вмещувало ферменти та глутаргін. Оцінка ЯЖ здійснювалася до та після лікування за допомогою загального опитувальника SF-36 [5] та розробленого специфічного опитувальника для оцінки ефективності лікування хворих на хронічний панкреатит. Опитувальник SF-36 забезпечує кількісне виявлення (від 0 до 100) якості життя за 8 шкалами: визначення фізичної функції – ФФ (PF=physical functioning), фізичної ролі/рольового фізичного функціонування – РФФ (RP=role physical), фізичного болю – Б (BP=bodily pain), життєздатності

– Ж (VT=vitality), соціального функціонування – СФ (SF=social function), емоційної ролі/рольового емоційного функціонування – РЕФ (RE=role emotional) і психічного здоров'я – ПЗ (MH=mental health). Вищий показник за конкретною шкалою свідчить про краще значення якості життя по даній шкалі.

Результати дослідження.

Під наглядом знаходилося 65 хворих на ХП, з яких 17 (26,2%) пацієнтів були жінки й 48 (73,8%) – чоловіки. Середній вік пацієнтів – $(45,9 \pm 1,9)$ років. При порівнянні показників ЯЖ хворих на ХП із групою здорових осіб встановлено, що захворювання погіршує ЯЖ хворих, впливаючи на всі рівні життєдіяльності: фізичне, емоційне, рольове, психологічне, соціальне функціонування (рис. 1).

Встановлено, що фізичне функціонування (ФФ) у хворих на ХП склало $(62,0 \pm 2,9)$ балів, що значно нижче групи здорових осіб – $(98,5 \pm 1,1)$ балів ($p < 0,05$). Низькі показники за цією шкалою вказують на те, що фізична активність у пацієнтів значно обмежена станом їх здоров'я.

Аналіз рольового фізичного функціонування (РФФ) показав, що цей показник дорівнював $(21,2 \pm 4,2)$ балів, відповідно у контрольній групі – $(86,3 \pm 12,3)$ балів ($p < 0,05$). Вищому показникові відповідають менші обмеження в буденній життєдіяльності за рахунок фізичних проблем.

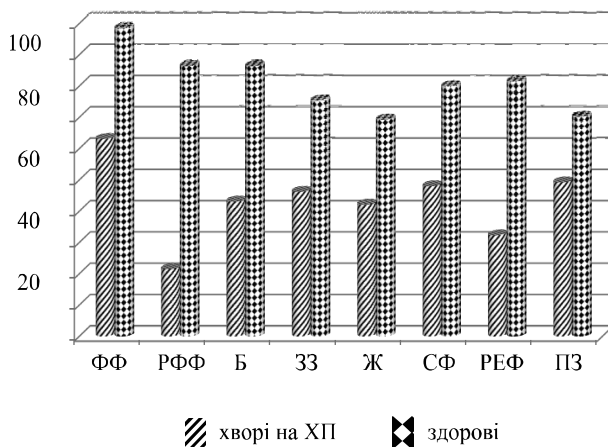


Рисунок 1 – Показники якості життя хворих на хронічний панкреатит.

Фактор фізичного болю (Б) становив (43,4±3,1) балів у хворих на ХП, у здорових – (86,4±7,30) балів, ($p<0,05$) та відображав його вплив на спроможність займатися повсякденною діяльністю, включаючи роботу вдома та за його межами. Низькі показники за цією шкалою говорять про те, що біль значно обмежує активність хворих на ХП.

Загальний стан свого здоров'я (ЗЗ) хворі на ХП оцінили нижче, ніж практично здорові: (46,2±2,1) та (75,4±5,9) балів відповідно ($p<0,05$).

Комплексна оцінка фізичного компоненту здоров'я, який складають ФФ, РФФ, Б та ЗЗ, показала, що він становив (43,2±8,4) балів, що достовірно нижче, ніж в групі здорових (86,7±4,7).

Життєздатність (Ж), як суб'єктивна оцінка респондентом свого життєвого тону (енергія, бажання енергійних дій та ін.) , відчуття себе повним сил і енергії або, навпаки, обезсиленним за останні чотири тижні, у хворих на ХП знижена до (42,1±2,6) балів ($p<0,05$) в порівнянні з аналогічним показником у практично здорових осіб (69,3±5,0) балів.

Показник соціального функціонування (СФ), який визначає, у якій мірі фізичний чи емоційний стан обмежує СФ, спілкування з друзями, колегами по роботі, рідними, становив (48,0±3,3) балів у хворих на ХП ($p<0,05$) та (80,0±8,6) балів у здорових. Низькі бали свідчать про значне обмеження соціальних контактів, зниження рівня спілкування у зв'язку з погіршенням фізичного і емоційного стану у хворих на ХП.

Роль емоційних проблем в обмеженні життєдіяльності (РЕФ) це суб'єктивна оцінка хворим ступеня обмеження своєї буденної діяльності, зумовленої емоційними проблемами. Цей показник був значно зниженим у хворих на ХП – (32,8±4,9) балів проти (81,7±14,8) у практично здорових осіб ($p<0,05$).

Знижувались також показники психічного здоров'я (ПЗ) у хворих на ХП у порівнянні зі здоровими – (49,2±2,8) балів проти (70,2±6,3) балів, ($p<0,05$), відповідно. Низькі показники свідчать про наявність депресивних, тривожних хвилювань, психічного неблагополуччя у хворих на ХП.

Комплексна оцінка психічного компоненту здоров'я, який складають Ж, СФ, РЕФ, ПЗ, показала, що він значно нижчий в порівнянні з групою здорових – $(43,0 \pm 3,7)$ балів проти $(75,3 \pm 3,2)$ балів, $(p < 0,05)$, відповідно.

Показники ЯЖ хворих ХП після лікування представлені на рис. 2.

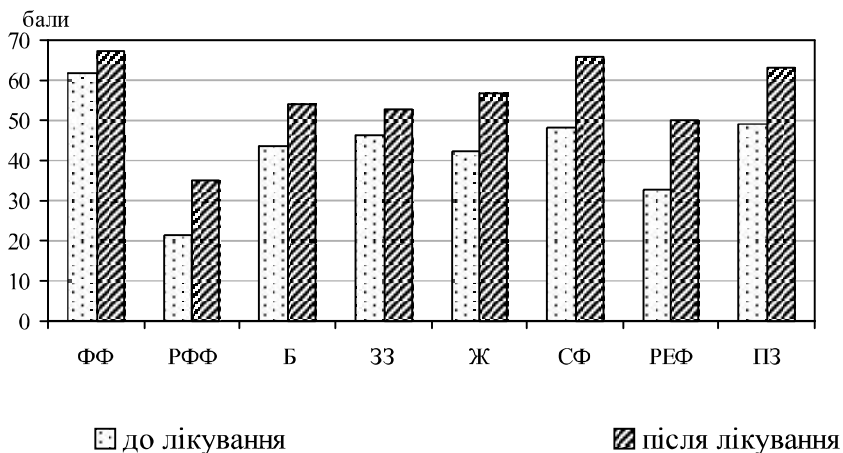


Рисунок 2 – Показники якості життя хворих на хронічний панкреатит в динаміці лікування.

Після лікування параметри ЯЖ істотно покращилися. Так, у результаті лікування вірогідно підвищувалися показники фізичного компоненту здоров'я – $(52,3 \pm 6,7)$ балів проти $(43,2 \pm 8,4)$ до лікування, $(p < 0,05)$. Покращення ЯЖ за фізичним компонентом відбувалось за рахунок достовірного покращення показника загального здоров'я (ЗЗ): $(52,9 \pm 3,5)$ балів проти $(46,2 \pm 2,1)$ до лікування, $(p < 0,05)$. За іншими шкалами (РФФ, ФФ, Б) відзначалася тенденція до поліпшення ЯЖ хворих, але достовірних відмінностей показників не виявлено.

Показник психологічного компоненту здоров'я також достовірно підвищився $(57,5 \pm 4,9)$ балів проти $(43,0 \pm 3,7)$

до лікування, ($p < 0,05$). Покращення ЯЖ за психологічним компонентом відбувалось за рахунок достовірного покращення показників життєздатності (VT), соціального функціонування (SF), психічного здоров'я (MH): ($57,0 \pm 4,0$) бали проти ($42,1 \pm 2,6$) до лікування, ($p < 0,05$); ($66,1 \pm 4,5$) бали проти ($48,0 \pm 3,3$) до лікування, ($p < 0,05$); ($63,2 \pm 3,5$) бали проти ($49,2 \pm 2,8$) до лікування, ($p < 0,05$), відповідно.

За шкалою рольове емоційне функціонування (RE) відзначалася тенденція до поліпшення ЯЖ хворих, але достовірних відмінностей показників не виявлено.

Також ми проаналізували суб'єктивну оцінку хворими рівня свого здоров'я в порівнянні з минулим роком. Так, якщо до лікування рівень здоров'я в порівнянні з минулим роком оцінювався хворими в середньому на ($34,6 \pm 3,9$) балів, то після лікування він зростав в 2,1 рази і становив ($74,1 \pm 5,1$), ($p < 0,0001$).

Нами було розроблено та використано специфічний опитувальник для дослідження ЯЖ, яка обумовлена наявністю конкретного захворювання, а саме ХП. Він вміщував запитання про вплив захворювання на ЯЖ пацієнта в цілому та запитання про скарги (біль у лівому підребер'ї, оперізуючий біль, здуття живота та ін.), обумовлені наявністю ХП. Також хворі самостійно оцінювали в розробленому специфічному опитувальнику наскільки їм заважають скарги, пов'язані з ХП, у повсякденному житті, як емоційно вони сприймають свою хворобу (відповіді варіювали від "спокійного" ставлення до "значно емоційно турбує").

Як видно з рис. 3, за даними опитування спостерігається позитивна динаміка. Так, значно виражений біль до лікування був у 27,5% проанкетованих хворих, помірно виражений – у 55,0%, незначно виражений – у 12,5%. Після лікування пацієнти відзначали лише помірно виражений біль у 32,5% хворих та у 42,5% – незначний, у решти – біль не турбував.

Аналогічно значно менше стало турбувати здуття та гуркотіння у животі.

Всі ці факти знайшли відображення і в тому наскільки скарги хворих на ХП заважають їх повсякденному стилю життя і погіршують ЯЖ (рис. 4).

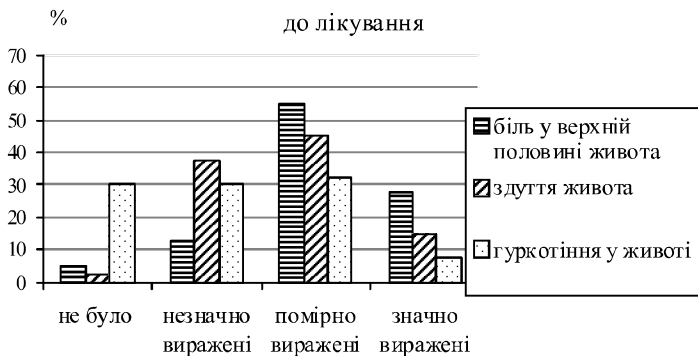


Рисунок 3 – Зміни частоти та вираженості скарг хворих на хронічний панкреатит в динаміці лікування.

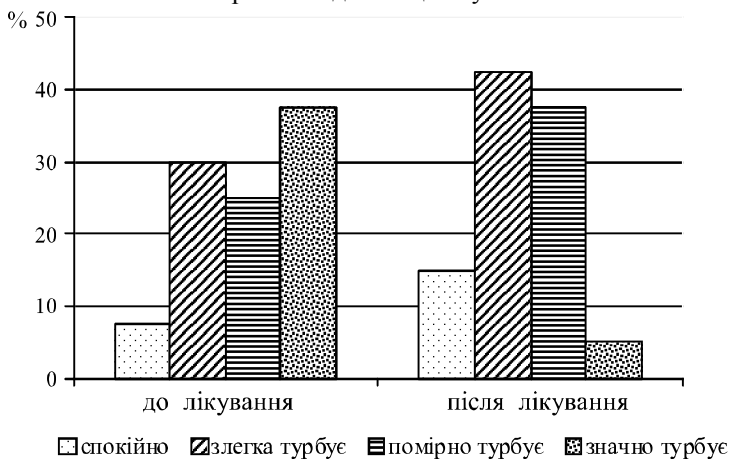


Рисунок 4 – Вплив перебігу захворювання на якість життя хворих.

Як видно з рис. 4, після лікування лише 5,0% хворих вказали на значний негативний вплив захворювання на ЯЖ проти 37,5% до початку лікування. Відсоток пацієнтів, у яких захворювання не погіршувало та незначно погіршувало ЯЖ зріс – з 7,5% до 15,0% та з 30,0% до 42,5%, відповідно.

Невиражені скарги, на які можна не звертати уваги відзначили 32,5% проанкетованих до лікування проти 52,4% після лікування. Помірні скарги і прояви ХП, які не можуть бути не відмічені, але не порушують звичний ритм життя, відзначили до лікування 35,0% хворих на ХП проти 42,5% пацієнтів після лікування. В той же час значні проблеми та скарги, які значно порушують активність та ритм життя пацієнта протягом доби відзначили 32,5% проанкетованих до лікування та 5,0% після лікування.

Таким чином, встановлена позитивна динаміка у скаргах, їх самооцінці пацієнтами та їх впливу на повсякденний стиль життя. Однак, щодо емоційного сприйняття хворими захворювання ситуація покращилась, але не так значно (рис. 5).

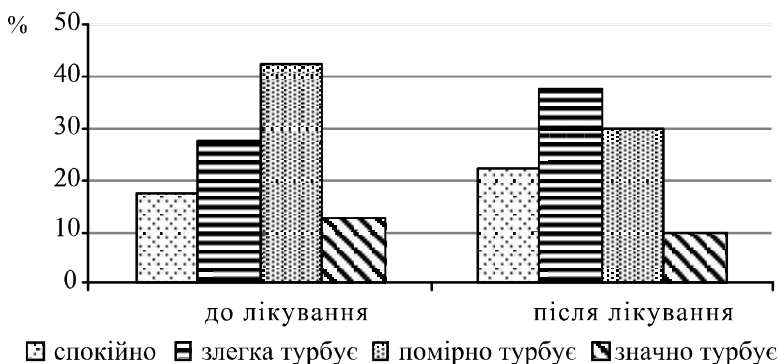


Рисунок 5 – Емоційне сприйняття своєї хвороби пацієнтами.

Так, ХП емоційно значно турбував 12,5% пацієнтів до лікування проти 10,0% після лікування, помірно – 42,5% і 30,0%, злегка – 27,5% і 37,5%, а 17,5% хворих до лікування відносилися до свого захворювання емоційно спокійно, після лікування цей показник зріс до 22,5%. Таким чином, в процесі лікування покращується емоційного сприйняття хворими свого захворювання: зникає або зменшується стурбованість у переважної більшості хворих.

Висновки.

1. Захворювання ХП, сполучений з різною гастроентерологічною патологією, статистично достовірно погіршує ЯЖ хворих, впливаючи на всі рівні життєдіяльності.

2. В динаміці лікування ХП значно покращується самопочуття пацієнтів (зменшується больовий синдром, здуття живота та гуркотіння у животі), що знаходить своє відображення у показниках якості життя.

3. В процесі лікування покращується емоційне сприйняття хворими свого захворювання: зникає або зменшується стурбованість у переважної більшості хворих.

1. *Пономаренко В.М.* Методичні підходи до вивчення якості життя населення у взаємозв'язку зі станом здоров'я / *В.М. Пономаренко, Г.Л. Апанасенко, Н.І. Чебаненко* // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. – 2002. – № 3. – С. 74–77
2. *Антупенко Е.Н.* Качество жизни и самооценка здоровья / *Е.Н. Антупенко, Н.Н. Козут* // Мед. вести. – 1997. – №2. – С. 20–21.
3. *Pezzilli R.* The Quality of Life in Chronic Pancreatitis: The Clinical Point of View / *R. Pezzilli, L. Fantini, L. Calculli* // *J Pancreas*. – 2006. – 7(1 Suppl.). – P. 113–116.
4. Symptoms and quality of life in chronic pancreatitis assessed by structured interview and the EORTC QLQ-C30 and QLQ-PAN26 / *D. Fitzsimmons, S. Kahl, Butturini G, van Wyk M [et al.]* // *Am. J. Gastroenterol.* – 2005. – V. 100. – P. 918–26.
5. *Бримкулов Н.Н.* Применение опросника SF-36 для оценки качества жизни / *Н.Н. Бримкулов, Н.Ю. Сенкевич, А.Д. Калиева* // Центрально-азиатский медицинский журнал. – 1998. – № 4-5. – С. 236–241

MEASURING QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH DIFFERENT DISEASES OF DIGESTIVE TRACT

L.M. Mosiychuk, O.O. Krylova, L.V. Demeshkina
SI “Institute of Gastroenterology of NAMS of Ukraine”
(Dnipropetrovsk)

The aim of study was evaluating the quality of life in chronic pancreatitis that combined with different diseases of digestive tract before and after treatment. 65 patients with chronic pancreatitis

were studied. All patients filled out SF-36 and specially worked out questionnaire. It was proved that quality of life improved in these patients after treatment.

УДК 616.36-002-003.826-036.82

Аналіз клініко-біохімічних показників у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки під впливом консервативної терапії

*Ю.І. Решетілов, Л.П. Кузнєцова, Т.В. Богослав, О.Ю. Васильченко,
Н.М. Проценко, О.Г. Вайнтруб, О.М. Козиряцька*
Кафедра терапії і гастроентерології ДЗ «ЗМАПО МОЗ України»
(Запоріжжя)

Останнім часом неепідемічна хронічна патологія вабить зростання економічних витрат для всього суспільства та розглядається як важкий тягар для системи охорони здоров'я. Серед цієї групи захворювань вагоме місце посідають невірусні дифузні ураження печінки, які значно погіршують якість життя великої кількості людей, оскільки є причиною їх тривалих страждань. До цих захворювань відноситься й неалкогольна жирова хвороба печінки (НЖХП) [1]. В сучасних умовах все частіше клініка внутрішніх хвороб характеризується сполученістю захворювань, які охоплюють водночас різні органи та системи. До цього можна віднести сполучення НЖХП та метаболічних розладів, насамперед у вигляді ожиріння [2, 3], які обумовлюють актуальність проблеми у клінічній практиці та необхідність пошуку ефективних шляхів усунення цих розладів [3, 4].

НЖХП – це сукупність послідовних патологічних змін печінки, що розвиваються на тлі жирової дистрофії (стеатоз, стеатогепатит). НЖХП сьогодні розглядається як найбільш розповсюджене ураження печінки, яке у розвинутих країнах

зустрічається майже у кожній третій дорослій людині, а НЖХП чітко асоційована з ожирінням, інсулінорезистентністю, артеріальною гіпертензією (АГ) та дисліпідемією – розглядається як печінкова маніфестація метаболічного синдрому (МС) [3, 5]. В останнє десятиріччя НЖХП стала однією з самих обговорюваних тем не тільки гастроентерологічної, а й терапевтичної практики. На цей час термін НЖХП широко використовують для визначення феномену при якому в печінці відбувається накопичення жиру переважно тригліцеридів (ТГ) і ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ). Сьогодні не викликає сумнівів тісний взаємозв'язок між цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу і захворюванням печінки. Відмічено, що наявність ЦД підвищує ризик розвитку НЖХП. Порушення толерантності до глюкози і ЦД 2-го типу в 57% випадків сполучаються із НЖХП, тяжкість перебігу якої прямо пропорційна компенсації діабету.

Метою роботи було вивчення динаміки клініко-біохімічних показників у хворих на НАСГ та ожиріння на тлі консервативного лікування з включенням фітопрепарату хофітол.

Матеріал та методи дослідження. Під наглядом знаходились 41 хворий на НАСГ і ожиріння, які проходили обстеження та лікування у терапевтичному відділенні ЦЛ Комунарського району м. Запоріжжя. Вік пацієнтів складав від 22 до 65 років, чоловіків серед обстежених було 14 (34,4%), жінок – 27 (65,6%). Діагноз НАСГ був встановлений у відповідності до стандартизованих протоколів діагностики та лікування хвороб органів травлення [6]. Діагноз ожиріння встановлювали за даними клінічного обстеження та індексу маси тіла (ІМТ), запропонованого Міжнародною групою по дослідженню ожиріння [3, 4]. Серед обстежених хворих було 67,7% з ожирінням I ступеня, 22,2% з ожирінням II ступеня та 10,1% з ожирінням III ступеня.

Загальноприйняті лабораторні методи дослідження включали клінічний аналіз крові і сечі, вивчення вмісту глюкози у крові.

Для оцінки функціонального стану печінки вивчалися відповідні біохімічні показники з використанням уніфікованих методів, які включали визначення у крові рівня загального білірубину і його фракцій (прямої та непрямої), активності сироваткових амінотрансфераз – аланінамінотрансферази

(АлАТ) і аспаратамінотрансферази (АсАТ); ліпідограму; рівня альбуміну, активності екскреторних ферментів – лужної фосфатази (ЛФ) та гамаглутамілтранспептидази (ГГТП); тимолової проби. Функціональні проби печінки визначалися в динаміці лікування та оцінювалися в комплексі з клінічними даними.

Хворі були розподілені на дві групи, що рандомізовані за статтю, віком, тяжкістю перебігу НАСГ та ступенем ожиріння – основну (24 пацієнта) і зіставлення (17 хворих). Хворі отримували загальноприйняті засоби лікування згідно протоколу[6].

Наявність ожиріння була підставою для рекомендацій модифікації способу життя та призначення відповідної дієтотерапії [2, 4, 6]. Пацієнтам основної групи додатково призначали препарат хофітол усередину по 2 таблетки 3 рази на добу протягом чотирьох тижнів. Відомі основні клінічні ефекти хофітолу: препарат володіє значною антиоксидантною та гепатопротекторною дією; поліпшує дезінтоксикаційну функцію печінки; знижує рівень холестерину, нормалізуючи внутрішньоклітинний обмін фосфоліпідів, та посилює холерез.

Статистичну обробку одержаних результатів досліджень здійснювали на персональному комп'ютері методом дисперсійного аналізу з використанням пакетів ліцензійних програм Microsoft Office 2003, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof і Statistica, при цьому враховували основні принципи використання статистичних методів у медико-біологічних дослідженнях [7].

Результати та їх обговорення. До початку проведення курсу консервативної терапії хворим на НАСГ, сполучений з ожирінням, в обох групах з однотиповою клінічною симптоматикою було проведено ретельне лабораторне та інструментальне обстеження. Клінічні прояви захворювання характеризувалися загальною слабкістю, нездужанням, субіктеричністю склер, зниженням апетиту й працездатності, тяжкістю в правому підребер'ї, обкладеністю язика білим або жовтуватим брудним нальотом, гіркотою в роті, гепатомегалією, чутливістю печінкового краю при пальпації, підвищенням стомлюваності. Функціональні проби печінки у хворих в обох групах обстежених на початку лікування мали відхилення від нормальних показників. Так, рівень загального білірубіну крові був підвищеним в середньому в 1,3 рази стосовно норми, вміст фракції прямого білірубіну був підвищений в

середньому в 2,0 рази, активність АЛАТ – в 3,1 рази, АсАТ – в 4,3 рази, ЛФ – в 1,8 рази, ГГТП – в 2,0 рази, показник тимолової проби – в 2,5 рази, вміст загального холестерину в сироватці крові – в 1,5 рази, тригліцеридів – в 2,0 рази, рівень сироваткового альбуміну у хворих був знижений у середньому в 1,1 рази.

Клінічне обстеження в динаміці проведення консервативної терапії дозволило встановити, що у хворих основної групи мало місце вірогідне прискорення ліквідації патологічної симптоматики загострення НАСГ й досягнення клінічної ремісії захворювання (табл. 1).

Таблиця 1 - Динаміка клінічних показників на тлі лікування хворих.

Клінічний показник	Група обстеження		р
	основна (n=24)	зіставлення (n=17)	
тривалість прояву (доба):			
гіркота в роті	6,4±0,28	10,1±0,33	<0,05
тяжкість в правому підребер'ї	4,5±0,3	9,1±0,32	<0,01
гепатомегалія	12,1±0,41	21,4±0,44	<0,01
чутливість печінкового краю	4,8±0,19	9,5±0,22	<0,05
субіктеричність склер	5,1±0,24	11,3±0,27	<0,01
нездужання	4,1±0,16	10,2±0,25	<0,05
зниження апетиту	3,0±0,12	8,1±0,31	<0,05

З таблиці 1 видно, що в основній групі хворих, відмічено достовірне скорочення тривалості всіх клінічних проявів захворювання в стадії загострення: збереження гіркоти в роті відповідно до групи зіставлення в середньому на (4,7±0,2) дні, тяжкості в правому підребер'ї – на (5,5±0,2) дні, гепатомегалії – на (9,6±0,3) дні, чутливості печінкового краю при пальпації – на (5,2±0,3) дні, субіктеричності склер – на (6,3±0,2) дні, нездужання – на (5,3±0,2) дні, зниження апетиту – на (5,2±0,2) дні.

Водночас з поліпшенням клінічного стану хворих основної групи відмічалася позитивна динаміка біохімічних показників крові (табл. 2): нормалізувався рівень загального та зв'язаного білірубіну, вірогідно зменшилися показники тимолової проби,

активність сироваткових амінотрансфераз (АлАТ та АсАТ) та ексреторних ферментів (ЛФ, ГГТП). Відмічена тенденція до зниження рівня тригліцеридів у цієї групи хворих ($p=0,1$). Побічних реакцій у хворих виявлено не було.

Таблиця 2 - Динаміка біохімічних показників до і після лікування хворих.

Показник	Група обстежених				p
	основна (n=24)		зіставлення (n=17)		
	до	після	до	після	
Загальний білірубін, мкмоль\л	24,1±0,2	14,3±0,98	24,4±0,28	20,1±0,1	<0,05
Тимолова проба, од.	5,1±0,2	1,8±0,16	4,9±0,3	4,1±0,32	<0,05
АлАТ, ммоль/(л·год)	2,7±0,19	0,7±0,1	2,8±0,2	1,2±0,23	<0,05
АсАТ, ммоль/(л·год)	2,4±0,12	0,8±0,11	2,3±0,19	1,3±0,18	<0,05
ГГТП, ммоль/(л·год)	5,9±0,22	1,7±0,19	5,3±0,24	3,1±0,17	<0,05
ЛФ, ммоль/(л·год)	3,8±0,14	1,8±0,11	3,9±0,16	2,2±0,15	=0,1
Тригліцериди, ммоль\л	2,3±0,12	1,93±0,2	2,2±0,13	1,82±0,2	=0,1

Примітка. p – вірогідність відмінностей при зіставленні результатів лікування між групами.

В клінічному плані в групі зіставлення суттєво частіше мали місце залишкові явища загострення НАСГ. У 3 хворих при об'єктивному огляді відмічалось помірне збільшення розмірів печінки, у 3 осіб (17,6%) зберігалось вірогідне підвищення фракції

прямого білірубіну, у 5 хворих (29,4%) – активності АлАТ в межах 0,8-1,2 ммоль/(л·год), у 2 пацієнтів (11,8%) – АсАТ в межах 0,6-1,0 ммоль/(л·год) та також у 4 хворих (23,5%) – показника тимолової проби в межах 5,0 од.

Таким чином, у групі зіставлення майже у третини хворих зберігалися клініко-біохімічні ознаки незавершеності загострення патологічного процесу у печінці, що потребує проведення подальшого лікування.

Висновки.

1. Застосування у комплексному лікуванні хворих на НАСГ, сполучений з ожирінням, фітопрепарату хофітол обумовлює прискорення ліквідації клінічних симптомів і нормалізацію функціональних проб печінки, що свідчить про досягнення клінічної ремісії.

2. Препарат хофітол володіє різноманітними властивостями не тільки відносно НАСГ, але і позитивним впливом на ліпідний профіль (зменшує рівень тригліцеридів сироватки крові) у хворих з ожирінням. Добре переноситься хворими.

1. *Звягинцева Т.Д.* Современные подходы к лечению неалкогольного стеатогепатита / *Т.Д. Звягинцева, А.И. Чернобай* // Сучасна гастроентерологія. – 2009. – № 3 (47). – С. 35–42.
2. *Степанов Ю.М.* Стеатоз печени и неалкогольный стеатогепатит: современный взгляд на патогенез, диагностику и лечение / *Ю.М. Степанов, А.Ю. Филиппова* // Здоров'я України. – 2004. – № 18 (103). – С. 20–21.
3. *Фадеенко Г.Д.* Роль ожирения как компонента метаболического синдрома в возникновении и прогрессировании неалкогольной жировой болезни печени / *Г.Д. Фадеенко, К.А. Просоленко, Е.В. Колесникова* // Сучасна гастроентерологія. – 2008. – № 2. – С. 4–10.
4. Ожирение / *под. ред. А.Ю. Барановского.* – Диетология. – М. ; С.-Пб : Питер, 2006. – С. 678–701.
5. *Hainer V.* Ожиріння: у чому причина? / *V. Hainer* // Внутрішня медицина. – 2007. – № 6. – С. 86–92.
6. Наказ Міністерства охорони здоров'я України №1051 від 28.12.09 «Про надання медичної допомоги хворим гастроентерологічного профілю». – К., 2009.

7. Юнкеров В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев. – [2-е изд., доп.]. – СПб. : ВМедА, 2005. – 292 с.

THE ANALYSIS OF CLINICAL AND BIOCHEMICAL INDEXES IN PATIENTS WITH NONALCOHOLIC FATTY DISEASE OF LIVER UNDER CONSERVATIVE THERAPY INFLUENCE

J.I. Reshetilov, L.P. Kuznetsova, T.V. Bogoslav, O.JU. Vasilchenko, N.M. Protsenko, O.G. Vajntrub, O.M. Kozyrjatsky
Zaporozhye medical academy of postgraduate education

Influence of chophytol on clinical-biochemical indexes at the patients with nonalcoholic steatohepatitis combined with obesity was studied. It is set that application of chophytol in the combined therapy is instrumental in the improvement of clinical symptoms, biochemical indexes which characterize the functional state of liver and on the whole instrumental in achievement of remission of illness.

УДК 616.36-004-085.225.1-06:616-056.5

Антагоністи ангіотензинових рецепторів II у комплексній терапії цирозу печінки в осіб з надлишковою вагою

О.Є. Самогальська, Т.Б. Лазарчук, Н.М. Олійник
ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського»

За даними вітчизняних вчених у період 1997-2006 років відбулося зростання поширеності й захворюваності на цироз печінки (ЦП), яке склало 39,0 і 92,9% відповідно. Поряд із цим смертність від ЦП у 2005-2006 рр. сягнула майже 15,0% [1]. Дослідження останніх років довели, що печінка є органом-мішенню

при метаболічному синдромі (МС) [2], оскільки захворювання печінки і біліарного тракту виявляють у 64,0% пацієнтів із МС. Тому МС може відігравати значну роль у прогресуванні хронічної печінкової патології, формуванні та прогресуванні ЦП. Аналіз фізіологічних особливостей органів та систем, а також їх значення в метаболізмі вуглеводів, ліпідів та гормонів дає змогу зробити висновок про надзвичайно важливу роль печінки в розвитку МС. Початковою точкою МС є перевантаження раціону вуглеводами та жирами. Печінка – перший орган, який лежить на шляху переповненого глюкозою нутрієтивного потоку [3, 4, 5]. Значне поширення МС в населення, висока частота стеатозу печінки та неалкогольного стеатогепатиту, темпи росту, які відповідають швидкості збільшення кількості хворих на ожиріння, цукровий діабет, дисліпідемії, вказують на те, що вивчення питання впливу МС на перебіг печінкової патології, процеси фіброгенезу та прогресування цирозу є актуальним і своєчасним. За сучасними поглядами, терапія ЦП повинна включати заходи, спрямовані на зменшення інтенсивності процесів фіброгенезу. Тому актуальним є вивчення впливу лозартану, враховуючи повідомлення про антифібротичний ефект лозартану у хворих на стеатогепатит [6].

Метою роботи було встановити вплив комплексної терапії із лозартаном на перебіг субкомпенсованого ЦП у пацієнтів із надлишковою вагою і артеріальною гіпертензією.

Відповідно до мети окреслені задачі – вивчити динаміку інтенсивності перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), антиоксидантного захисту (АОЗ), ендогенної інтоксикації (ЕІ), фактора некрозу пухлин- α (ФНП- α) і оксипроліну під впливом комплексної терапії в означеній категорії хворих.

Матеріал і методи. Основним критерієм відбору у дослідження був субкомпенсований ЦП мінімальної (88,7%) і помірної активності в осіб, які мали надлишкову вагу ($IMT > 24,9 \text{ kg/m}^2$), артеріальну гіпертензію без ознак систолічної дисфункції лівого шлуночка, при цьому не зловживали алкоголем (за опитувальником CAGE) та мали негативні результати вірусологічного обстеження. Таким чином, відібрали 60 осіб, середній вік яких становив ($52,7 \pm 11,9$) роки, а співвідношення чоловіки/жінки – 1/2,7, що визначало жіночу стать як фактор ризику і співвідносилося з результатами інших досліджень [2].

Захворювання верифікували відповідно до діючих наказів МОЗ України. Спеціальні дослідження включали визначення у сироватці крові малонового альдегіду (МА) (L.Placer, 1986), супероксиддисмутази (СОД) (Е.Дубініна і співавт., 1983), еритроцитарного індексу ендогенної інтоксикації (ЕІЕІ) (А.Тогайбаєвою, 1988), циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) (С.Хашкова і співавт., 1986), оксипроліну. Цитокіни ФНП- α і ІЛ-4 визначали методом імуноферментного аналізу (аналізатор “StatFax 303 Plus”) із використанням тест-систем для кількісного визначення ФНП- α ТОВ “Укрмедсервіс” і ІЛ-4 ТОВ “УкрмедДон” (Донецьк).

Результати дослідження та їх обговорення. До початку лікування у клінічній картині ЦП домінували астеничний синдром (80,0%), синдром кишкової диспепсії, переважно у вигляді метеоризму (65,0%), жовтяниця (35,0%), артеріальна гіпертензія 1 ступеня спостерігалася у 88,7% пацієнтів, 2 ступеня – у 11,7%; цитолітичний синдром констатовано у всіх пацієнтів, гіпербілірубінемія – у 86,7%, холестатичний синдром – у 81,7%. Результати спеціальних досліджень свідчили про активацію ПОЛ у 83,3%, зменшення СОД – у 78,3%. Збільшення ЕІ та ФНП- α зафіксовано у всіх досліджуваних.

Корелятивний аналіз виявив: прямий зв’язок між ФНП- α і АЛаТ ($r=0,438$; $p<0,05$), ФНП- α та МА ($r=0,556$; $p<0,05$), ФНП- α та ЦІК ($r=0,569$; $p<0,05$), ФНП- α та СМП₁ і СМП₂ (відповідно $r=0,462$; $p<0,05$; $r=0,468$; $p<0,05$); зворотний – між МА та ІЛ-4 ($r=-0,438$; $p<0,05$). Отже, в осіб із надлишковою вагою хворих на активний субкомпенсований ЦП активація ПОЛ і ендогенна інтоксикація співвідносяться із підвищенням рівня прозапального цитокіну ФНП- α .

Залежно від терапії хворих розподілили на дві репрезентативні за віком та статтю групи. В основну групу (І) включено 37 осіб, у групу порівняння (ІІ) – 23, контрольну групу склали 20 практично здорових осіб (ІЗО), співставних із хворими за віком і статтю. Усі пацієнти отримували базисну терапію: діету № 5 за Певзнером з обмеженням солі до 5 гр/добу, гепатопротектори (силімарин) у терапевтичних дозах, лактулозу в індивідуально визначених дозах, за показами – антагоністи альдостерону. Пацієнтам І групи додатково призначали лозартан – 50 мг на добу.

Першу оцінку результатів лікування здійснювали через місяць від початку лікування, повторно – через півроку.

Порівняльний аналіз динаміки основних клінічних проявів ЦП через місяць суттєвої різниці не виявив. Усі хворі відмічали зменшення втомлюваності і підвищення працездатності. Проте, контроль артеріального тиску був суттєво кращим в основній групі, а у 4-х пацієнтів (10,8%) відмічено клінічно значима гіпотензія, що стало підставою для зменшення дози лозартану до 25 мг/добу із подальшою відміною препарату, а в одному випадку препарат довелося відмінити через непереносимість останнього. Редукція астеничного синдрому асоціювалася із позитивною динамікою цитолітичного синдрому, яка була більш інтенсивною в I групі і проявлялася достовірним зменшенням концентрації АЛАТ порівняно із аналогічним показником у II групі ($p < 0,05$).

Результати вивчення основних показників ПОЛ-АОЗ наведені в таблиці 1.

Таблиця 1 – Динаміка показників ПОЛ-АОЗ та ІЕІЕ у процесі лікування.

Показник	ПЗО	Група	До лікування	Після лікування
МА, мкмоль/л	2,81±0,10	I	6,19±0,25*	5,04±0,38*/**
		II	6,88±0,25*	5,21±0,41*/**
СОД, ум.од.	60,44±3,43	I	38,25±1,62*	46,92±1,31*/**
		II	35,83±1,95*	42,71±1,05*/**
ІЕІЕ, %	27,3±1,2	I	67,09±3,44*	38,04±2,81*/**/#
		II	62,67±3,22*	40,52±2,73*/**

Примітки:

1. * – різниця вірогідна порівняно з показником у ПЗО ($p < 0,05$);
2. ** – різниця вірогідна порівняно з показником до лікування ($p < 0,05$);
3. # – різниця вірогідна порівняно з показником у групі порівняння (II) ($p < 0,05$).

За результатами наведеними у табл. 1 вже через місяць терапії концентрація МА в крові суттєво зменшилася порівняно із показником до лікування ($p < 0,05$), проте не досягла нормальних

значень ($p < 0,05$). Співставлення показників МА після лікування у I і II групах виявило тенденцію до більш суттєвого зменшення МА у I групі ($p > 0,05$). Зазнали позитивних змін і показники АОЗ. В обох групах зафіксовано збільшення вмісту СОД ($p < 0,05$) з несуттєвою міжгруповою різницею на користь I групи ($p > 0,05$), що зумовило зменшення МА/СОД з $(0,200 \pm 0,001)$ до $(0,120 \pm 0,001)$, ($p > 0,05$). Звертає на себе увагу і зменшення ІЕІЕ, що відбулося в обох групах, проте суттєво краща динаміка прослідковується в основній ($p < 0,05$), що дозволяє припустити більш ефективний вплив терапевтичного комплексу у I групі на детоксикаційну функцію печінки. Динаміка показників гуморального імунітету та цитокінів через місяць лікування представлена в таблиці 2.

Таблиця 2 – Динаміка показників гуморального імунітету та цитокінів у процесі лікування.

Показник	ПЗО	Група	До лікування	Після лікування
ЦК, ум.од.	60,90±1,54	I	464,66±19,31*	311,27±16,4*/**
		II	446,27±17,72*	327,62±14,8*/**
ФНП-α, пг/мл	1,5±0,09	I	42,61±5,28*	12,75±3,91*/**/#
		II	36,24±3,75*	21,34±4,06*/**
ІЛ-4, пг/мл	17,10±1,12	I	2,99±0,19*	6,18±0,23*/**
		II	2,44±0,18*	5,56±0,38*/**

Примітки:

1. * – різниця вірогідна порівняно з показником у ПЗО ($p < 0,05$);
2. ** – різниця вірогідна порівняно з показником до лікування ($p < 0,05$);
3. # – різниця вірогідна порівняно з показником у групі порівняння (II) ($p < 0,05$).

Через місяць терапії, маючи тенденцію до зменшення, рівень ЦК залишався на патологічно високому рівні порівняно із контролем як в основній групі, так і в групі порівняння ($p < 0,05$). Не виявлено також суттєвої різниці показників і при міжгруповому порівнянні ($p > 0,05$). Більш суттєвих змін зазнав ФНП-α, який вже через місяць лікування в основній групі зменшився більше, ніж втретє ($p < 0,05$). В обох групах відмічено збільшення протизапального ІЛ-4 ($p < 0,05$) без суттєвої міжгрупової різниці ($p > 0,05$). Таким чином, лікування з лозартаном може бути перспективним для стабілізації циротичного процесу в печінці.

Певною мірою активність фіброзоутворення у печінці відображає рівень білковозв'язаного оксипроліну – сироваткового маркеру обміну сполучної тканини. В обстежених хворих виявлено підвищення концентрації оксипроліну в 3,1 рази порівняно з ПЗО ($p < 0,05$). Вірогідної різниці у хворих різної статі й різних вікових груп не спостерігалось ($p > 0,05$). Встановлені методом кореляційного аналізу прямий зв'язок між оксипроліном і АЛаТ ($r = 0,708$; $p < 0,001$); оксипроліном та МА ($r = 0,892$; $p < 0,001$) підтверджують участь запалення в прогресуванні цирозу, що співставляється з результатами інших досліджень [7]. Взаємозв'язок прогресування цирозу і погіршення детоксикаційної функції гепатоцитів підтверджений кореляцією між оксипроліном та ІЕІЕ ($r = 0,592$; $p < 0,05$). Поряд із цим, зафіксовано зворотний зв'язок з активністю СОД ($r = 0,482$; $p < 0,05$). У процесі лікування вже через 1 місяць в основній групі зафіксовано зменшення білокзв'язаного оксипроліну у середньому в 1,64 рази ($p < 0,05$), що суттєво краще, ніж в групі порівняння ($p < 0,05$).

Через місяць для подальшого спостереження хворих основної групи (I, $n = 32$) розподілили ще на 2-і групи: Ia ($n = 20$) – особи, які продовжили прийом терапії з лозартаном у половинній дозі (25 мг/добу) впродовж півроку і група Ib ($n = 12$) – особи, які продовжили терапію без лозартану. Порівняльний аналіз, проведений через півроку виявив достовірно нижчий рівень ФНП- α , ІЕІЕ та оксипроліну у пацієнтів Ia групи порівняно із аналогічними показниками в групі порівняння (Ib) ($p < 0,05$), що дозволяє припустити позитивний вплив лозартану на процеси фіброгенезу і вимагає більш широких досліджень.

Таким чином, комплексна терапія з використанням лозартану спричиняє вірогідно позитивну динаміку клінічних показників, а саме на прояви астеничного, диспепсичного синдромів, нормалізує АТ, сприяє зменшенню жовтяниці та гепатомегалії, проявів цитолітичного, холестатичного, мезенхімально-запального синдромів, зниженню рівня МА і підвищенню – СОД, покращуючи їх співвідношення, зменшує ендотоксикоз, сприяє зниженню рівня прозапального ФНП- α і підвищенню протизапального – ІІ-4, зниженню рівня оксипроліну, що може свідчити про стабілізацію фібротичних змін у печінковій тканині. Тому лозартан можна рекомендувати для включення в комплексну терапію ЦП.

1. *Філіптов Ю.О.* Динаміка поширеності і захворюваності основними хворобами органів травлення в Україні за 10 останніх років (1997-2006 рр.) / *Ю.О. Філіптов, І.Ю. Скурда* // Гастроентерологія : міжвід. збірник. – Дніпропетровськ: Журфонд, 2008. – Вип. 40. – С. 3–10.
2. *Фадеевко Г.Д.* Роль ожирения как компонента метаболического синдрома в возникновении и прогрессировании неалкогольной болезни печени / *Г.Д. Фадеевко, К.А. Просоленко, Е.В. Колесникова* // Сучасна гастроентерологія. – 2008. – № 2 (40). – С. 4–10.
3. *Cua I.H.* Non-alcoholic fatty liver disease / *I.H. Cua, J. George* // *Hosp. Med.* – 2005. – Vol. 66, № 2. – P. 106–111.
4. *Adams L.A.* Nonalcoholic fatty liver disease / *L.A. Adams, P. Angulo, K.D. Lindor* // *Can. Med. Assoc. J.* – 2005. – Vol. 172, №7. – P. 899–905.
5. *Звенигородская Л.А.* Метаболический синдром: основы патогенеза, исследования в будущем / *Л.А. Звенигородская* // *Эксперимент. и клин. гастроэнтерол.* – 2007. – № 1 – С. 5–7.
6. *Yokohama S.* Therapeutic efficacy of an anhiotensin II receptor antahonist in patients with nonalcoholic steatohepatitis / *S. Yokohama* // *Hepatology.* – 2004; 40: 1222–1225.
7. *Сторожаков Г.И.* Патогенетические аспекты фиброгенеза при хронических заболеваниях печени / *Г.И. Сторожаков, А.Н. Ивкова* // *Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* – 2009. – № 2. – С. 3–10.

ANTAGONISTS OF ANGIOTENSIN II RECEPTORS IN
THE TREATMENT OF CIRRHOSIS OF THE LIVER IN PATIENTS
WITH OBESITY

O. Samogalska, T. Lasarchuk, O. Babjak
SHEI „Ternopil state medical university
named by I. Horbachevsky”

The results of combined therapy with losartan subcompensated cirrhosis minimal activity in patients with obesity and hypertension at 1 month (n = 32, losartan 50 mg / day) and after six months (n=20, losartan 25 mg / day) were analyzed. A strong effect of complex therapy

with losartan in the tumor necrosis factor- α ($p < 0.05$), hydroxyproline ($p < 0.05$) established, the parameters of endogenous intoxication in a month of treatment and stabilization effect with a tendency to improve in six months.

УДК 615 – 03: 616.361:618.2

Применение урсодезоксихолевой кислоты при внутрипеченочном холестазах беременных

Ю.М. Степанов, В.Б. Ягмур, С.С. Ягмур, Л.Я. Мельниченко
ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины» (Днепропетровск)

Внутрипеченочных холестаз беременных (ВХБ) – состояние, характерным симптомом которого является зуд, возникающий в позднем втором или третьем триместре, иногда сопровождающийся повышением уровня желчных кислот в сыворотке крови и изменением активности печеночных ферментов. Редко манифестация ВХБ происходит раньше – на 6-8 неделе. После родов зуд исчезает, а уровень печеночных ферментов и общих желчных кислот нормализуется в течение 2 – 3 недель. Атипичные симптомы – желтуха, поносы, тошнота, анорексия, гепатомегалия. Течение ВХБ относительно благоприятное, хотя некоторые исследователи связывают с ним возрастание уровня перинатальной патологии и спонтанных преждевременных родов. Имеются данные о зависимости патологии от сезона года (чаще зимой) и наличия многоплодной беременности [1].

Можно предположить, что легкие формы заболевания с незначительным зудом и минимальным увеличением печеночных ферментов часто остаются не диагностированными [2]. Сведения о распространенности ВХБ в нашей стране отсутствуют.

Холестаз – нарушение образования и оттока желчи, которое приводит к аккумуляции желчных солей в гепатоцитах и крови. Факторами развития холестаза (исключая холестаз, развившийся

вследствие механической желтухи) являются дефекты систем, обеспечивающих транспорт желчных солей и их кислот через синусоид в гепатоцит, транспорт их внутри гепатоцита к билиарной мембране, или патология систем, которые отвечают за транспорт этих веществ через билиарную мембрану в желчные каналцы [1].

Желчные кислоты (ЖК) являются конечными продуктом печеночного холестеролового метаболизма. К собственным ЖК беременной присоединяются ЖК плода, которые синтезируются уже на ранних сроках гестации и экскретируются через плаценту с помощью механизмов до сих пор не известных. Этиология ВХБ до настоящего времени полностью не изучена. Основной причиной считается нарушение образования как предпеченочных, так и внутрипеченочных транспортных форм, вследствие развития гиперчувствительности к метаболитам эстрогена и прогестерона, что подтверждается развитием ВХБ в период наибольшей концентрации гормонов и исчезновением холестаза после родов. У женщин с ВХБ обнаруживается нарушение выведения метаболитов прогестерона – прегналон и прегнадиол [3].

Высказывается предположение, что из-за холестаза индуцируется экспрессия сывороточного аутокасиа (АТХ), увеличивается содержания лизофосфатидной кислоты возле немиелинизированных нервных окончаний. Лизофосфатидная кислота затем активизирует эти нейроны через один из своих рецепторов и может вызывать зуд [4]. Зуд кожи является основным симптомом, который должен настораживать в отношении развития этой патологии. Не всегда интенсивный сначала, впоследствии зуд может нарастать и становиться мучительным до такой степени, что возникает необходимость в проведении преждевременного родоразрешения.

При биохимических исследованиях определяются повышение содержания ЩФ, ГГТП. Уровень билирубина чаще всего не превышает показатели нормы. Часто на фоне нормальных показателей печеночных ферментов единственный объективный показатель ВХБ – повышение содержания общих ЖК [5, 6].

Лечение ВХБ должно быть направлено на устранение субъективных симптомов у матери, нормализацию биохимических показателей и обеспечение адекватного акушерского наблюдения для предотвращения фетальных нарушений

УДХК в настоящее время является препаратом выбора для терапии холестатического синдрома. Среди механизмов действия УДХК активно изучаются изменения в композиции желчных кислот, защита мембраны гепатоцитов, иммуномодулирующие эффекты, влияние на транспортные механизмы и гидрокарбонатно-зависимый холерез [7]. В 1999 году Rodrigues С.М., Marín J.J., Brites D. провели оригинальное исследование с целью оценки безопасности приема УДХК для беременных женщин и для новорожденных детей. Лечение УДХК не приводило к росту уровней потенциально токсичных метаболитов.

В 2002 году, Jenkins J.K., Boothby L.A. проводили всесторонний литературный поиск в базе Medline и проанализировали 8 клинических исследований для оценки безопасности и эффективности УДХК в лечении беременных. Данные поддерживали использование УДХК как первую, а холестирамин – как вторую линию для лечения этого состояния [8]. Лечебные эффекты УДХК при холестазах обусловлены стимуляцией экспрессии транспортеров каналикулярной и базолатеральной мембраны гепатоцитов. Было показано увеличение в ткани печени содержания белка переносчика ЖК OATP-2 и каналикулярного транспортера Vser после лечения УДХК. Известна стимуляция этим препаратом секреции бикарбонатов холангиоцитами [9]. В основе этого процесса лежит так называемый «холегепатический шунт», когда УДХК всасывается холангиоцитами и обменивается на бикарбонаты, затем циркулирует в печени и снова поступает в желчь.

Цель работы: изучить клинические проявления, биохимические показатели и оценить влияние лечения на субъективное состояние и объективные показатели у беременных с внутрипеченочным холестазом.

Под наблюдением в консультативной поликлинике ГУ «ИГ НАМН Украины» находились 19 женщин с диагнозом «внутрипеченочный холестаз беременных», возраст пациенток от 18 до 34 лет, в среднем (24,5±2,7) года. Срок беременности при обращении в связи с появлением первых симптомов был от 25 до 30 недель. У 9 пациенток беременность была первой, у 9 – второй, 1 женщина ожидала третьего ребенка.

По данным анамнеза 7 из 9 наблюдавшихся женщин, ощущали зуд кожи во время второй половины предыдущей беременности; 3 пациентки, пользовавшиеся в прошлом оральными контрацептивами, были вынуждены прекратить их прием вследствие изменений печеночных проб и ухудшения самочувствия, в том числе, появления кожного зуда.

Исследовались маркеры вирусных гепатитов А, В, С, цитомегаловируса, вируса Епштейна-Барра. Исключались: острое воспаление и обструкция желчевыводящих путей, первичный билиарный цирроз, аллергические и аутоиммунные заболевания, дерматоз беременных и другие заболевания кожи.

При проведении биохимических исследований определяли активность трансаминаз: АЛАТ (ммоль/л), АСАТ (ммоль/л); ГГТП (ед./л), щелочной фосфатазы (ед./л), концентрации билирубина (мкмоль/л), холестерина (ммоль/л), ЖК (ммоль/л).

В качестве лечебных средств применяли урсосан (препарат урсодезоксихолевой кислоты, производство PRO.MED.CS, Прага) и активированный уголь или мультисорб. Урсосан назначали в суточной дозе 10 – 15 мг/кг массы тела (по 1 капсуле 3 раза в день после еды); активированный уголь – по 3 таблетки 3 раза в день, или (при склонности к запорам) мультисорб по 1 десертной или столовой ложке 3 раза в день.

Энтеросорбент назначали рано утром натощак, через 2 часа после обеда и за 2 часа до следующего приема пищи и перед сном. Контроль результатов лечения проводился дважды: через 2 недели приема препаратов и через 2 недели после родов. Статистический анализ проводили с использованием пакета Statistica 6. Оценка количественных данных с нормальным распределением была в виде среднего значения (М) и стандартного отклонения (m). Также использовались мода, медиана 25-и и 75-и процентиля, размах данных. Качественные показатели были представлены в процентах от общего количества.

Результаты обследования. Основной жалобой пациенток был зуд кожи, интенсивность которого оценивалась по 4-х бальной шкале: 1 балл – зуд появлялся редко, 2 балла - непостоянный зуд с преобладающими бессимптомными периодами, 3 балла – преобладающие периоды зуда, сменяющиеся более короткими

бессимптомными периодами, 4 балла – постоянный зуд кожи в течение дня и ночи.

Распределение по выраженности зуда происходило следующим образом: на максимально выраженный зуд жаловалась лишь 1 пациентка (5,3%); остальные беременные с интенсивностью зуда с оценкой 1, 2 и 3 балла были распределены почти поровну (35,8%, 26,3% и 31,6% соответственно) (рис. 1).

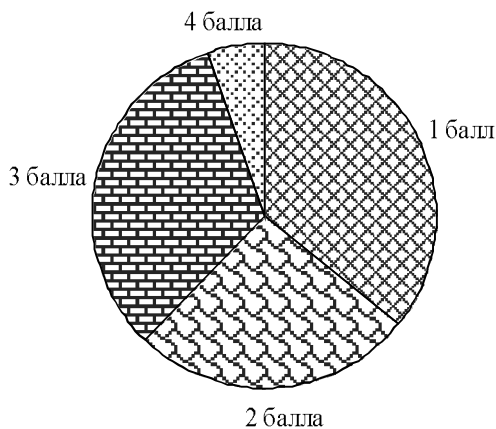


Рисунок 1 – Частота зуда кожи разной интенсивности у обследованных пациенток.

Анализ показателей биохимического исследования крови свидетельствовал о том, что наиболее частыми изменениями было повышение уровня ЖК, ГГТП и щелочной фосфатазы. Содержание ГГТП было нормальным только у 4 (21,1%) пациенток: в среднем он составлял $(34,2 \pm 11,1)$ ед./л; у 79,9% наблюдалось повышение до $(74,22 \pm 15,91)$ ед./л. Концентрация ЖК определялась в пределах нормы у двух женщин. Как правило, уровень этого показателя был повышен в 2–3 раза и составлял в среднем $(0,432 \pm 0,12)$ ммоль/л. Активность щелочной фосфатазы увеличивалась до $(368,8 \pm 192,34)$ от/л. Учитывая тот факт, что этот фермент продуцируется, кроме желчных протоков и кишечника, еще и плацентой, повышение его

уровня у беременных, до определенной степени, может считаться физиологическим. Уровень билирубина у всех пациенток был в норме. Ниже приведены основные статистические показатели биохимического исследования крови (табл. 1).

Таблица 1 – Основные статистические показатели биохимического исследования крови.

Показатель	Мода	Минимум	Максимум	Нижний квартиль	Верхний квартиль
ГГТП, ед./л	59,0	23	98	54	89
щелочная фосфатаза, ед./л	320,0	54	789	248	546
общий билирубин, мкмоль/л	15,0	13	19	14	18
ЖК, ммоль/л	0,456	0,12	0,782	0,32	0,55
АЛТ, ммоль/л	0,5	0,4	2,4	0,40	1,50
АСТ, ммоль/л	0,5	0,3	1,6	0,40	0,60
холестерол, ммоль/л	5,6	4,2	8,5	5,3	6,8

Активность АЛТ была повышена у 4 (21,1%) женщин до минимального уровня ($1,5 \pm 0,2$) ммоль/л и у 2 (10,5%) – до умеренного – ($2,3 \pm 0,2$) ммоль/л. Уровень АСТ был повышен у 15,8% до ($1,2 \pm 0,3$) ммоль/л.

Результаты лечения. При комплексном лечении урсосаном и энтеросорбентами наблюдалась значительная положительная динамика как самочувствия беременных, так и результатов биохимических исследований. Сумма баллов, которые отображали интенсивность зуда кожи (39 перед началом лечения) через 2

недели уменьшилась до 15, а после родов составила лишь 5. Через 2 недели у пятой части пациенток зуд кожных покровов исчез, максимальный зуд не фиксировался ни у одной; преобладающим по частоте был минимальный уровень (рис. 2).

Через 2 недели после родов почти три четверти женщин вообще не предъявляли жалоб на зуд кожных покровов; других беспокоил лишь минимальный зуд, который возникал не чаще 3-х раз в течение дня.

При проведении первого контрольного биохимического исследования отмечалась нормализация активности трансаминаз почти у всех пациенток. Повышенной до минимального уровня оставалась АЛТ только у 2 беременных (10,5%). После родов средние значения снизились до нормы и составляли: для АЛТ – $(0,45 \pm 0,2)$ ммоль/л, для АСТ – $(0,32 \pm 0,2)$ ммоль/л.

Представленные в таблице 2 данные отображают уменьшение холестаза в динамике лечения. Значительная положительная динамика – снижение концентрации ГГТП, ЖК – прослеживалась уже через 2 недели после применения лечебного комплекса. Отсутствие изменений со стороны щелочной фосфатазы к родам можно объяснить физиологической секрецией этого фермента плацентой. После родов уровень ЩФ нормализовался.

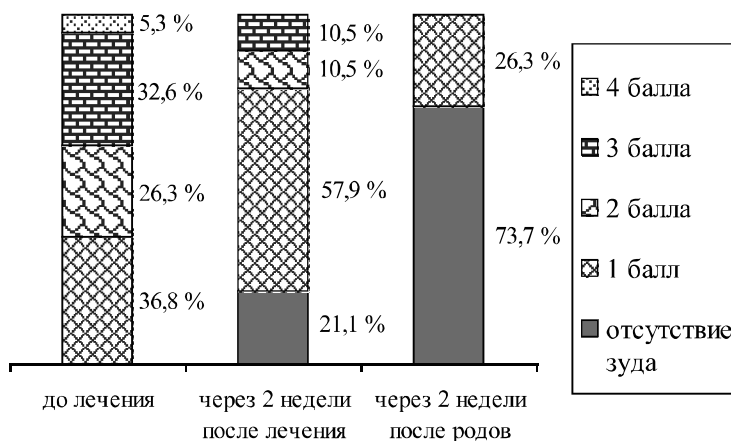


Рисунок 2 – Интенсивность зуда кожи в баллах в динамике лечения.

Таблица 2 – Показатели, отображающие процессы холестаза в динамике лечения.

Показатель	До лечения	Через 2 недели после лечения	Через 2 недели после родов
	M±m	M±m	M±m
ГГТП ед./л	67,3±17,32	49,34±11,32*	42,45±9,64**
ЩФ ед./л	368,8±102,34	390,5±150,81	209,5±78,60**
ЖК ммоль/л	0,432±0,12	0,224±0,22*	0,188±0,98**

Примечания:

1. * – $p < 0,05$ – достоверность разницы между показателями до лечения и через 2 недели после лечения;

2. ** – $p < 0,05$ – достоверность разницы между показателями до лечения и через 2 недели после родов.

Основным результатом лечения пациенток было уменьшение интенсивности зуда кожи или его исчезновение и снижение уровней показателей, которые характеризуют процессы холестаза.

Хотя происхождение зуда кожи при ВХБ еще не до конца выяснено, считается, что причиной его является накопление ЖК и лизофосфатидной кислоты в крови. Основным фактором этого патологического состояния при беременности является нарушение работы транспортных систем, которые обеспечивают вывод ЖК из гепатоцитов и желчных протоков. В результате происходит накопление токсичных продуктов в печени и крови, прогрессирование воспалительных процессов в желчевыводных путях, изменение функционального состояния печени.

Лечебное действие комплекса, содержащего урсосан и энтеросорбенты, обусловлено несколькими моментами. Сорбенты уменьшают всасывание ЖК из кишечника в кровь, влияя тем самым на цикл энтерогепатической циркуляции и вызывая увеличение выведения печенью ЖК из крови. Улучшение выведения ЖК из гепатоцитов и протоков обеспечивается урсосаном. Препарат стимулирует синтез транспортных белков, индуцирует транспортировку этих белков к мембране, принимает участие во встраивании их в гепатоцеллюлярную мембрану и

регуляции их активности. Кроме того, благодаря существованию «холегепатического шунта», урсосан рециркулирует в печени, стимулируя секрецию бикарбонатов в просвет желчных протоков.

Таким образом, внутрипеченочный холестаз беременных характеризуется повышением уровня ЖК, ГГТП в сыворотке крови и сопровождается зудом кожных покровов (от слабо выраженного до интенсивного). Повышение активности трансаминаз до минимального и умеренного уровня, по-видимому, является вторичным и проявляется менее, чем у трети пациенток. Лечебный комплекс, состоящий из урсосана и энтеросорбента уменьшает интенсивность зуда, уменьшает выраженность холестаза и воспаления в печеночной ткани.

1. *Saleh M.M.* Intrahepatic Cholestasis of pregnancy: Review of the literature and evaluation of current evidence / *M.M. Saleh, K.R. Abdo* // *Journal of Womens Health*. – 2007. – № 16. – P. 5–8.
2. *Kondrackiene Jurate* Intrahepatic cholestasis of pregnancy-current achievements and unsolved problems / *Jurate Kondrackiene, Limas Kupcinskas* // *World J Gastroenterol*. – 2008. – Vol. 14 [38]. – P. 5781–5788.
3. *Reyes H.* Intrahepatic cholestasis of pregnancy: an estrogen related disease / *H. Reyes* // *Semin. Liver Dis*. – 1993. – № 13 – P. 289-301.
4. Lysophosphatidic acid is a potential mediator of cholestatic pruritus / *A.E. Kremer, J.J. Martens, W. Kulik, [et al.]* // *Gastroenterology*. – 2010. – Vol. 139 [3]. – P. 1008–1018.
5. *Pusl T.* Intrahepatic cholestasis of pregnancy / *T. Pusl, U. Beuers* // *Orphanet J Rare Dis*. – 2007. – № 29. – P. 20–26.
6. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: diagnosis and obstetric management / *E. Perin, G. Cacciaguerra, L. Driul, D. Marchesoni* // *Minerva Ginecol*. – 2010. – Vol. 62 [2]. – P. 97–103.
7. Clinical efficacy and effectiveness of ursodeoxycholic acid in cholestatic liver diseases / *D. Festi, M. Montagnani, F. Azzaroli [et al.]* // *Curr Clin Pharmacol*. – 2007. – № 2. P. 155–177.

8. *Burrows R.F. Interventions for treating cholestasis in pregnancy / R.F. Burrows, O. Clavisi, E. Burrows // Cochrane Database Syst Rev. – 2001. – № 4 :
//http://mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD000493/frame.html.*
9. Two-year experience of obstetric cholestasis: outcome and management / *R. Deveer, Y. Engin-Ustun, S. Celen [et al.] // Clin Exp Obstet Gynecol. – 2011. – Vol. 38 [3]. – P. 256–259.*

ЗАСТОСУВАННЯ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЇ КИСЛОТИ
ПРИ ВНУТРІШНЬОПЕЧІНКОВОМУ ХОЛЕСТАЗІ ВАГІТНИХ

Ю.М. Степанов, В.Б. Ягмур, С.С. Ягмур,

Л.Я. Мельниченко

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»
(Дніпропетровськ)

У статті освітлюється етіологія, клінічні прояви, лабораторні показники патології вагітних – внутрішньопечінкового холестазу. Лікувальний комплекс, що складається з препарату УДХК – (урсосану) та ентеросорбентів, сприяв поліпшенню самопочуття та біохімічних показників.

USE OF URSODEOXYCHOLIC ACID AT THE
INTRAHEPATIC CHOLESTASIS OF PREGNANCY

Yu.M. Stepanov, V.B. Yagmur, S.S. Yagmur,

L.Y. Melnichenko

SI “Institute of Gastroenterology of NAMS of Ukraine”
(Dnipropetrovsk)

The etiology, clinical presentation and biochemical parameters in woman with intrahepatic pregnant cholestasis are described. The medical complex with ursodeoxycholic acid (ursosan) and sorbent has been improved of clinical and laboratory parameters.

Сегментарная физиотерапия болевого синдрома у пациентов с хроническим панкреатитом в условиях санатория

Ю.М. Степанов, В.И. Залевский, Н.Г. Заиченко, А.И. Андриенко***

ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины» (Днепропетровск),
ГУ «Днепропетровская медицинская академия»*,
санаторий «Новомосковский»**

Хронический панкреатит (ХП) – одна из актуальных проблем современной гастроэнтерологии. Заболеваемость этой патологией в Украине с каждым годом растет на 9-11% и достигла в 2010 году 200,3 случаев на 100 тыс. населения [1, 2]. Болезнь начинается в основном у людей трудоспособного возраста, характеризуется повторяющимися обострениями и в некоторых случаях сохранением болевого абдоминального синдрома в межрецидивные периоды [3, 4, 5, 6]. Это заметно влияет на качество жизни пациентов, а у части приводит к инвалидизации, развитию сахарного диабета и даже раку поджелудочной железы [7, 8, 9].

Лечение в большинстве случаев недостаточно эффективно, что обусловлено прогрессирующим хроническим воспалительным процессом в поджелудочной железе (ПЖ), который приводит к развитию в ней фиброза и недостаточности внешнесекреторной, а нередко и инкреторной функции.

Основным проявлением ХП, а также фактором, влияющим на качество жизни пациентов, является абдоминальный болевой синдром. Он обусловлен множеством причин, среди которых выделяется повышение давления в протоках ПЖ, отек ее со сдавлением нервных окончаний, растяжение капсулы и рубцово-деструктивные изменения в ПЖ, ишемия и др. изменения вызывающие периневриты и т. п. [1, 2, 3, 10, 11]. Повторяющиеся обострения ХП и их затяжной характер способствует повышению

чувствительности ноницепторов ПЖ, что значительно усиливает восприятие боли пациентом.

В период ремиссии заболевания болевой синдром поддерживается ишемией ПЖ и прогрессирующим фиброзом, сдавливающим как ноницепторы так и проходящие в этой зоне сенсорные нервы. Продолжительное поступление болевых сигналов приводит к дисфункции нервной системы. Ноницептивная стимуляция нейронов задних рогов спинного мозга, если она длительно повторяется, приводит к увеличению возбудимости (сенситизация), что вызывает вторичную гипералгезию. Нейрохимической основой ее является аминокислота глутамат, которая активирует НМДА – рецепторы [8]. Процессу хронизации боли способствует ослабление антиноцицептивных процессов, обусловленных нарушениями в образовании эндорфинов и энкефалинов, которые участвуют в уменьшении (притуплении) болевых сигналов, поступающих в спинной мозг из ПЖ [12, 13].

Таким образом, сенситизация нейронов задних рогов спинного мозга ведет не только к снижению болевого порога, но и к развитию аллодии, т.е. появлению чувства боли в ответ на незначительное раздражение в виде повышения давления в протоках ПЖ, появляющееся в результате соковыделения клетками железы в ответ на принятие больным пищи.

Следует также учитывать, что абдоминальная боль, которая часто повторяется, вызывает в коре головного мозга свой центр ирритации, который способствует возникновению и продолжению болевого синдрома. Таким образом, в реализации болевых ощущений принимают участие как периферические, так и центральные болевые рецепторы [6, 13, 12, 14, 15].

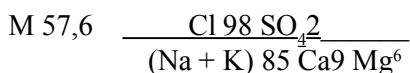
В спинном мозгу за восприятие болевых сигналов из ПЖ отвечают 6-9 грудные сегменты. Следует ожидать, что воздействуя на них физиотерапевтическими методами можно добиться восстановления нормального восприятия болевых ощущений, что позволит более эффективно купировать абдоминальную боль при ХП.

Цель исследования: установить эффективность физиотерапевтического воздействия на 6-9 сегменты спинного мозга в лечении абдоминального болевого синдрома у больных хроническим панкреатитом.

Материалы и методы исследования. В исследование включены 64 больных страдающих абдоминальным болевым синдромом панкреатического генеза на протяжении более 3 лет (до 24 лет) и полностью не купируемого проводимой терапией. Из них женщин было 43 (67,2%) мужчин 21 (32,8%) в возрасте от 32 до 64 лет. Пациенты находились на реабилитационном лечении в санатории «Новомосковский», куда поступали в ближайшие или отдаленные сроки после стационарного лечения хронического панкреатита. В исследование не включались больные с сопутствующим остеохондрозом грудного отдела позвоночника, подтвержденным данными МРТ или рентгенографией.

Изучали хронические проявления заболевания (жалобы, анамнез, результаты физикального исследования), а также данные лабораторных и инструментальных исследований.

Все больные методом слепого рандомизированного исследования разделены на 2 группы. Первая (33 пациента) получала диету 5^н по Певзнеру, гастроцепин по 25 мг 2 раза в день и панкреатин 8000 ЕД во время еды 3 раза в день. Второй группе (31 пациент) дополнительно проводился сегментарный массаж грудного отдела позвоночника, чередуя его через день с иодобромными ваннами. Химический склад рапы составлял



с содержанием ионов йода в дозе 1,9 мг/дм³ и ионов брома 40 мг/дм³. Ванны с температурой 35-37 °С отпускались в течении 15 минут.

Результаты исследования и их обсуждение.

До начала лечения основным проявлением ХП были жалобы на боль в верхней половине живота. В большинстве случаев (39 пациентов, 61,0%) она локализовалась в эпигастрии и левом подреберье, в 20 больных (31,0%) ограничивалась левым подреберьем и у 5 пациентов (8,0%) – правым подреберьем. В зависимости от интенсивности и продолжительности боли больные распределены на 5 групп с оценкой баллов (табл. 1).

Таблица 1 – Распределение больных по характеру абдоминальной боли

Оценка характера боли	Количество баллов	Количество больных	
		абс. к.	%
непостоянная, чаще появляется после приема жирной пищи	1	18	28,1
появляется после приема любой пищи	2	20	31,3
постоянная, умеренно усиливается после приема пищи	3	16	25
постоянная, выраженная, усиливается после приема пищи, но уменьшается после приема спазмолитиков и ферментов	4	7	10,9
постоянная, выраженная и не купируется спазмолитиками и ферментными препаратами	5	3	4,7

У 48 пациентов (75,0%) болевой синдром сопровождался диспептическими проявлениями (табл. 2). Наиболее характерным были тошнота (67,2%) и метеоризм (64,0%).

Таблица 2 – Диспептические проявления и физикальные данные у обследуемых больных.

Симптомы	Обследованные больные	
	абс. к.	%
I. Диспептические:		
тошнота	43	67,2
горечь во рту	25	39,1
метеоризм	41	64
диарея	26	40,6
II. Пальпаторные данные:		
болезненность в эпигастрии соответственно проекции поджелудочной железы	38	59,2
болезненность в левом подреберье	20	31
болезненность в правом подреберье	5	7,8
болезненность в зоне Шофара	27	42,2
болезненность в зоне Губергриц-Сокульского	31	49,4
положительный симптом Мейо-Робсона	17	26,5

При пальпации живота наиболее часто (38 (59,2%) пациентов) болезненность определялась в эпигастрии соответственно проекции поджелудочной железы на переднюю брюшную стенку, у части больных (20 (31,0%) пациентов,) – в левом подреберье. Следует также отметить, что более выражена болезненность, в зоне Губергриц-Сокульского (49,4%) и зоне Шофара (42,2%).

Визуальным подтверждением ХП, указывающим на структурные изменения в ПЖ служили данные полученные при сонографическом исследовании: увеличение головки, тела или хвоста ПЖ, неровность контуров и неоднородность структуры ПЖ в виде диффузных или очаговых участков с повышенной или сниженной эхогенностью ткани железы, неравномерности ширины вирсунгового протока, утолщение его стенок, наличия кальцинатов (4 пациента (6,2%)) или небольших кист (2 пациента (3,1%)).

Лабораторные данные (общий анализ крови, мочи, печеночный комплекс) у наблюдаемых пациентов находились в пределах нормы, за исключением 2 человек, у которых уровень гемоглобина был умеренно снижен (86 и 105 г/л) и у 1 пациента отмечено ускоренное СОЭ (21 мм/час). Исследование α -амилазы крови установило повышение ее уровня у 3 пациентов (36, 48, 52 мг/мл час) и у двух - диастазы мочи (124 и 140 мг/мл час).

Наблюдение за I группой показало, что у пациентов этой группы абдоминальный болевой синдром по общей для группы сумме баллов к концу лечения через 3 недели уменьшился в 1,6 раза: с 83 до 52 баллов (табл. 3). При этом у 8 пациентов (24,2%) боль в животе перестала полностью беспокоить, у остальных – интенсивность боли уменьшилась на 1-2 балла, кроме 11 пациентов у которых они сохранились в прежнем проявлении: у одного на уровне 5 баллов, у другого на уровне 4 баллов, у 4 пациентов – 3 баллов и у трех – 1 балла.

Во второй группе в результате проведенного лечения интенсивность боли суммарно в баллах для всей группы уменьшалась с 75 до 25 баллов, т.е. в 3 раза. Полностью перестали жаловаться на боль в животе 16 пациентов (51,6%). У остальных интенсивность ее снизилась на 1-3 балла, в том числе у одного пациента с пяти баллов до четырех, у другого – до 2 баллов. У четырех пациентов с четырех баллов до 2 (2 больных) и еще у двух из них до одного балла.

Таким образом, комплексное лечение больных хроническим панкреатитом с использованием диеты, спазмолитиков и ферментных препаратов снижает показатели болевого синдрома более чем в 2 раза при дополнении его сегментарным массажем на уровне 6-9 сегментов грудного отдела спинного мозга и йодобромными ваннами. Анализ результатов лечения также указывает на одновременное уменьшение проявлений диспептического синдрома в обеих группах практически без заметной разницы между обеими группами: тошнота на 42,2% для первой группы, и 45,1% для второй, метеоризма на 30,3 и 38,8% соответственно, чувства горечи – 51,2 и 45,2% диареи 59,7 и 44,8%. В заключение следует отметить, что использование сегментарной физиотерапии грудного отдела позвоночника улучшает лечение хронического панкреатита, особенно в снятии или уменьшении выраженности болевого абдоминального синдрома.

Таблица 3 - Изменение интенсивности синдрома абдоминальной боли в результате проведенного лечения.

Интенсивность болевого синдрома в баллах	I группа						II группа					
	до лечения			после лечения			до лечения			после лечения		
	абс. к.	%	сумма баллов	абс. к.	%	сумма баллов	абс. к.	%	сумма баллов	абс. к.	%	сумма баллов
0	0	0	-	8	24,2	-	0	0	-	16	51,6	-
1	11	33,4	11	10	30,3	10	8	25,8	8	9	29,1	9
2	9	27,3	18	7	21,2	14	10	32,3	20	3	9,7	6
3	9	27,3	27	5	15,2	15	7	22,5	21	2	6,4	6
4	3	9	12	2	6,1	8	4	12,9	16	1	3,2	4
5	1	3	5	1	3	5	2	6,5	10	-	-	-
Всего	33	100	83	33	100	52	31	100	75	31	100	25

Выводы.

1. Болевой абдоминальный синдром является основным проявлением ХП, часто сохраняется в межрецидивном периоде, трудно поддается терапевтическому лечению, значительно ухудшает качество жизни пациентов.

2. Эффективность лечения болевого абдоминального синдрома больных хроническим панкреатитом заметно улучшается при дополнении лечебного комплекса (диета, гастропепин, панкреатин) сегментарным массажем грудного отдела позвоночника в сочетании с йодобромными ваннами.

1. *Степанов Ю.М.* Сравнительная оценка клинической эффективности препаратов Риабал и Дротаверин в комплексном лечении болевого абдоминального синдрома при хроническом рецидивирующем панкреатите / *Ю.М. Степанов, Л.М. Шендрик, И.А. Васильева* // *Новости медицины и фармации.* – 2009. – №7 (278). – С. 1–3.
2. *Ткач С.М.* Естественное течение, диагностика и лечение хронического панкреатита с позиций доказательной медицины / *С.М. Ткач, А.К. Сизенко* // *Здоров'я України.* – 2010. – № 1, 3. – С. 18–21.
3. *Губергриц Н.Б.* Панкреатическая боль / *Н.Б. Губергриц.* – Киев, 2004. – 175 с.
4. *Маев И.В.* Лекарственная терапия хронического панкреатита / *И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый* // *Новости медицины и фармации.* – 2007. - №12 (218). – С. 11–12.
5. Pathogenesis of pain in chronic pancreatitis: ongoing enigma / *P.C. Bornman, I.N. Marks, A.W. Yirdwood [et al.]* // *World J. Surg.* – 2003. – V. 27. N. 11. – P 1175–1182.
6. Quality of life in patients with chronic pancreatitis / *R. Pezzilli, A.M. Morselli-Labato, R. Celiliato [et al.]* // *Dig. Liver Dis.* – 2005. – 37. – P. 181–189.
7. Синдром абдоминальной боли при хроническом панкреатите / *Е.А. Белоусова, Е.В. Никитина, Т.С. Мишуrowsкая, Г.В. Цодииков* // *Фарматека.* – 2007. – С. 29–34.

8. *Винокурова Л.В.* Особенности клинического течения и терапии хронического течения и терапии хронического панкреатита в зависимости от стадии заболевания / *Л.В. Винокурова, Е.И. Трубицына* // *Лечащий врач.* – 2010. – №2. – С. 48–51.
9. *Diseases of the Pancreas* / *H.Y. Beger, S. Matsumo, J.L. Cameron [et al.]* // Springer, Berlin, Heidelberg, New York. – 2008. – 949 p.
10. *Григорьева И.Н.* Возможности этиологической и симптоматической терапии болевого синдрома при хроническом панкреатите / *И.Н. Григорьева, Т.И. Романова* // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* – 2008. – №1. – С. 23–28.
11. Analgesia from a peripherally active Kappa-opioid receptor agonist in patients with chronic pancreatitis / *J.C. Eisenach, R. Carpenter, R. Curry* // *Pain.* – 2003. – V. 101. – №1-2. – P. 1411–1412.
12. *Ивашкин В.Т.* Нервные механизмы болевой чувствительности / *В.Т. Ивашкин, Ю.О. Шульпекова* // *Рос. журн. гастроэнтерологии.* – 2002. – №4. – С. 16–21.
13. *Singh V.V.* Medical thrapy for chronic pancreatitis pain / *V.V. Singh, P.P. Goskes* // *Curr. Gastroenterol. Rep.* – 2003. – V. 5. – №2. – P. 917–931.
14. *Сокрут В.М.* Фізичні чинники в медичній реабілітації / *В.М. Сокрут, В.М. Казаков.* – Донецьк, 2008. – 576 с.
15. *Owyang C.* Chronic pancreatitis / *C. Owyang, J. Matthew, Di Magno* // *Gastroenterology* – 2009. – V. 2. – P. 1811–1852.

СЕГМЕНТАРНА ФІЗИОТЕРАПІЯ БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМ ПАНКРЕАТИТОМ В УМОВАХ САНАТОРІЇ

Ю.М. Степанов, В.І. Залевський*, Н.Г. Заїченко,
А.І. Андрієнко**

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»
(Дніпропетровськ), ДЗ «Дніпропетровська медична академія»*,
санаторій «Новомосковський»**

Лікування хронічного панкреатиту (ХП) в більшості випадків є недостатньо ефективним, що обумовлено прогресуючим хронічним запальним процесом в підшлунковій залозі (ПЗ),

який призводить до розвитку в ній фіброзу і недостатності зовнішньосекреторної, а нерідко й інкреторної функції. Основним проявом ХП є абдомінальний больовий синдром. Повторювані загострення ХП та їх затяжний характер сприяють підвищенню чутливості ноніцепторів ПЗ, що значно підсилює сприйняття болю пацієнтом. В спинному мозку за сприйняття больових сигналів з ПЗ відповідають 6-9 грудні сегменти. Варто очікувати, що впливаючи на них фізіотерапевтичними методами, можна домогтися відновлення нормального сприйняття больових відчуттів, що дозволить більш ефективно притлумити абдомінальний біль при ХП. Ефективність лікування больового абдомінального синдрому хворих ХП значно підвищується з використанням сегментарної фізіотерапії грудного відділу хребта в поєднанні з йодо – бромними ваннами.

SEGMENTAL PHYSIOTHERAPY OF PAIN SYNDROME OF PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS AT THE SANATORIUM

J. Stepanov, V. Zalevsky*, N. Zaichenko, A. Andrienko**
SI “Institute of Gastroenterology of NAMS of Ukraine”
(Dnipropetrovsk), SE «Medical Academy of Dnipropetrovsk»*,
sanatorium «Novomoskovskiy»**

Treatment of chronic pancreatitis (CP) in most cases is not efficient enough that is caused by progressive chronic inflammation in the pancreas, which leads to the development of fibrosis and lack of exocrine and often endocrine function. Abdominal pain is a major manifestation of CP. Recurrent acute CP and its protracted nature enhances the sensitivity of nonitseptres of pancreas, which greatly enhances the perception of pain by the patient. In the spinal cord 6 - 9 pectoral segments respond for the perception of pain signals from the pancreas. It is expected that the usage of physiotherapeutic methods can be used to restore normal perception of pain, which will more effectively arrest the abdominal pain in CP. The effectiveness of the treatment of abdominal syndrome of patients with CP is significantly increasing with the usage of segmental spine physical therapy in combination with the iodine-bromine baths.

Аналіз досліджень якості життя у хворих на хронічні дифузні запальні захворювання печінки

Ю.М. Степанов, Е.В. Зигало

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» (Дніпропетровськ)

Показники якості життя (ЯЖ) узагальнено відображають ступінь адаптації людини до хвороби та можливість виконання звичних функцій, що відповідають її соціально-економічному стану [1, 2]. Актуальність оцінки ЯЖ при різних захворюваннях була усвідомлена лише в останні роки ХХ сторіччя [3]. Зазвичай, при проведенні лікування, лікар оцінює клінічні, інструментальні та лабораторні дані, не приділяючи достатньої уваги великій кількості психологічних та емоційних проблем, що виникли в результаті хвороби. Адже об'єктивне зменшення патологічних симптомів не завжди супроводжується покращенням фізичного та психоемоційного стану пацієнтів [4, 5]. Оцінка ЯЖ як інтегрального показника фізичного, соціального, емоційного та психологічного стану хворого стала невід'ємним елементом сучасних комплексних рандомізованих досліджень у різних галузях медицини [6, 7]. У пацієнтів з хронічними прогресуючими захворюваннями всі показники здоров'я можуть бути порушені, у тому числі й у хворих на хронічний гепатит та цироз печінки. ЯЖ хворих на хронічні дифузні запальні захворювання печінки значно знижена та негативно корелює зі ступенем важкості хвороби й віком пацієнтів та не залежить від нозологічної форми [8]. Дані досліджень ЯЖ хворих з різними формами ураження печінки суперечливі. В ряді досліджень визначалось зниження ЯЖ серед хворих вірусними гепатитами як в цілому так і при хронічному гепатиті С зокрема, у т.ч. за даними анкети SF-36. При цьому, гендерна різниця відсутня при підвищеній емоційній напрузі пацієнтів. Іншими дослідниками доведено, що такі показники, як фізичне та психічне здоров'я, біль та соціальні функції серед чоловіків вищі, ніж у жінок і не

корелюють з рівнем аланінової трансамінази й рівнем віремії [9]. Прогрес печінкового захворювання, старіння, приналежність до жіночої статі, низький соціально-економічний статус і фінансові проблеми значно знижують ЯЖ у хворих на вірусний цироз печінки [10].

Мета дослідження. Вивчити показники ЯЖ у хворих на хронічні дифузні запальні захворювання печінки (ХДЗЗП) у стадійній прогресії: хронічний гепатит, асоційований з вірусом гепатиту С → цироз печінки, асоційований з вірусом С без ускладнень → цироз печінки, асоційований з вірусом гепатиту С з асцитом та печінковою енцефалопатією.

Матеріали та методи дослідження. Для вирішення поставленої мети проводилось опитування за допомогою загального опитувальника Medical Outcomes Study Short Form (SF-36), який розроблено J.E.Ware із співавт. в 1988 г. [6]. Анкета SF-36 включає 36 питань, які відображують 8 концепцій (шкал) здоров'я: фізичну працездатність (шкала PF), соціальну активність (шкала SF), ступінь обмеження фізичної працездатності та соціальної активності (шкали RP та RE), психічне здоров'я (шкала MH), енергійність або втомлюваність (шкала VT), біль (шкала BP), загальну оцінку здоров'я та його зміни протягом останнього року (шкала GH). Опитувальник SF-36 забезпечує кількісне визначення ЯЖ по вищезазначеним шкалам. При цьому показники в змозі коливатись від 0 до 100 балів. Чим вище значення показника, тим краще оцінка по вибраній шкалі.

Обстежено 41 пацієнта віком від 27 до 71 ($44,07 \pm 1,37$) років, що знаходилися на стаціонарному лікуванні у відділенні захворювань печінки та підшлункової залози ДУ "Інститут гастроентерології АМН України". Хворі були поділені на 2 групи в залежності від глибини морфологічних змін ураження печінки. I група складалась із 20 (48,8%) хворих на хронічний гепатит, асоційований з вірусом гепатиту С (ХГС), II – із 21 (51,2%) хворого на цироз печінки, асоційований з вірусом гепатиту С (ЦПС), з них 12 (57,1%) хворих віднесені до функціонального класу В за Чайльд-П'ю (за наявністю асцита та печінкової енцефалопатії). З огляду на те, що у хворих на ЦПС не спостерігали наявних ознак печінкової енцефалопатії, було проведено додаткове психометричне дослідження (тест зв'язування чисел Рейтера), що допомогло виявити латентну печінкову енцефалопатію (ПЕ).

Результати дослідження. У хворих на ЦПС якість життя за шкалами RP, BP та SF була достовірно зниженою у 2 та 3 рази відповідно, ніж у хворих на ХГС, що представлено в табл. 1. Також, із представленої таблиці видно, що зниження рівня ЯЖ у хворих на ХГС спостерігалось у сферах фізичної, емоційної та психологічної діяльності. Відмічалось, також виражене зниження показників загального сприйняття здоров'я (GH), енергійності і життєздатності (VT) та психічного здоров'я (MH). Можливо це пов'язано з тим, що у більшості досліджених нами хворих на ХГС превалював астено-вегетативний синдром та виявлялась депресивна симптоматика.

Соціальна активність (за шкалою SF) хворих на ХГС виявилась на нормальному рівні, що свідчить про те, що емоційна та фізична здатність спілкуватися з іншими не порушена. Зниження майже у 2 рази бальної оцінки фізичної та емоційної здатності займатися професійною роботою та фізичними навантаженнями (за шкалами PF, RP та RE) призводить до значно зниженої суб'єктивної оцінки свого емоційного здоров'я у пацієнтів на ХГС, що може у подальшому поставити під загрозу психічне здоров'я пацієнтів.

Таблиця 1 – Якість життя пацієнтів на хронічні дифузні запальні захворювання печінки за даними опитувальника SF-36.

Шкала	ЦПС (n=21)	ХГС (n=20)	Контрольна група
PF - фізичне функціонування	52,91±6,29*	46,68±5,68**	94,5±7,86
RP - роль фізичних проблем в обмеженні життєдіяльності	22,62±6,43**	40,00±7,35**	81,95±17,83
BP - фізичний біль	32,50±5,69*~	60,17±6,06	64,2±20,24
SF - соціальна активність	21,60±6,43*~	62,50±6,97	60,21±19,6

Продовження таблиці 1.

Шкала	ЦПС (n=21)	ХГС (n=20)	Контрольна група
GH - загальне сприйняття здоров'я	44,57±5,45*	45,80±4,78**	65,06±15,28
RE - золь емоційних проблем в обмеженні життєдіяльності	30,16±7,60*	41,67±7,21**	77,29±17,86
VT - життєздатність	37,14±5,08*	42,00±5,71**	62,44±20,31
MH - психічне здоров'я	40,95±5,09*	30,00±6,18**	70,2±17,97

Примітки:

1. * – $p < 0,001$ – при порівнянні між хворими на ЦПС та контролем;
2. ** – $p < 0,001$ – при порівнянні між хворими на ХГС та контролем;
3. # – $p < 0,001$ – при порівнянні між хворими на ЦПС та ХГС;
4. ~ – $p < 0,05$ – при порівнянні між хворими на ЦПС та ХГС.

Відсутність больового синдрому або його слабовиразність у більшості хворих на ХГС відобразило порівняно високий показник за шкалою болі (60,17±6,06) балів, тому ми провели кореляційний аналіз показників соціальної активності (шкала SF), фізичного й емоційного функціонування (шкали F, RP та RE) та ступенем активності запального процесу у печінці (рівень аланінової трансамінази (АЛТ) (рис. 1).

Наведений рисунок демонструє достовірну негативну кореляцію між рівнем АЛТ й такими показниками ЯЖ, як фізичне й емоційне функціонування, що свідчить про те, що у хворих на ХГС погіршення якості життя супроводжується виразністю синдрому цитолізу. Соціальна активність при цьому знижується, що й підтверджує негативна кореляція між шкалою SF та рівнем АЛТ.

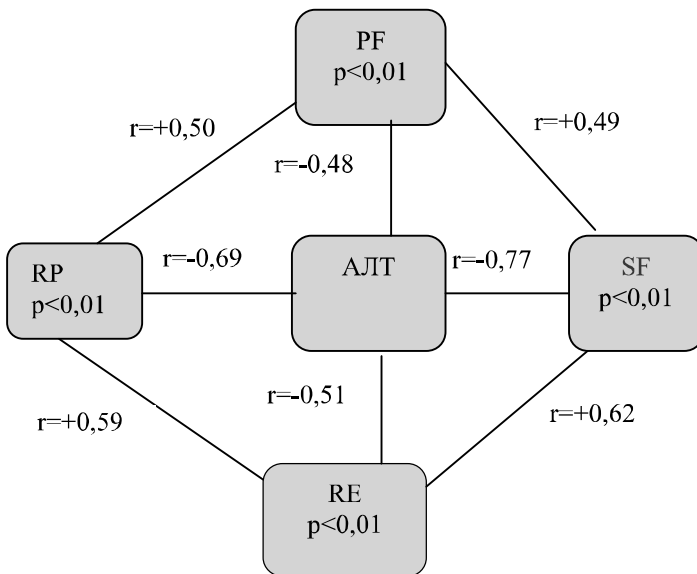


Рисунок 1 - Кореляції між показниками ЯЖ та рівнем АЛТ у хворих на хронічний гепатит С.

Таким чином, якість життя пацієнтів з ХГС була суттєво знижена майже по всім шкалам опитувальника SF-36. На тлі збереженої і соціальної активності у них різко зменшується фізична активність, падає емоційний тонус, значно знижується суб'єктивна оцінка емоційного стану, настрою та, в цілому, загального стану здоров'я.

У хворих на ЦПС показник фізичної активності PF був у 1,5 рази менше (в порівнянні з контрольною групою), а показник RP, який характеризує обмеження повсякденної діяльності у зв'язку зі станом здоров'я зменшився в 3 рази ($p < 0,001$), що характеризує підвищення ролі фізичних проблем в обмеженні життєдіяльності. Інтенсивність болю була вираженою у пацієнтів на ЦПС в два рази більше, ніж у здорових осіб ($(32,50 \pm 5,69)$ балів) ($p < 0,01$).

Різке зниження показника соціальної активності свідчить про суттєву редукацію соціальних контактів у хворих на ЦПС. Значно вираженою в обмеженні життєдіяльності була й роль емоційних проблем: показник RE у пацієнтів на ЦПС був нижчим в 2 рази ніж у здорових осіб на тлі обмеженого стану здоров'я ($p < 0,001$). На цьому фоні відмічалось виражене зниження показника загального сприйняття здоров'я (GH), енергійності і життєздатності (VT) та психічного здоров'я (MH). Наявність больового синдрому майже у 76,2% хворих на ЦПС знайшло своє відображення у вірогідному зниженні балів за шкалою болю до ($32,50 \pm 5,69$) ($p < 0,001$). Це призвело до фізичної обмеженості виконувати свою професійну роботу та до зниження соціальної активності.

Ми зробили порівняльний аналіз ЯЖ у хворих на ЦПС без ускладнень та з ускладненнями у вигляді асцита та печінкової енцефалопатії.

За допомогою опитувальника SF-36 отримані наступні дані (рис. 2, рис. 3).

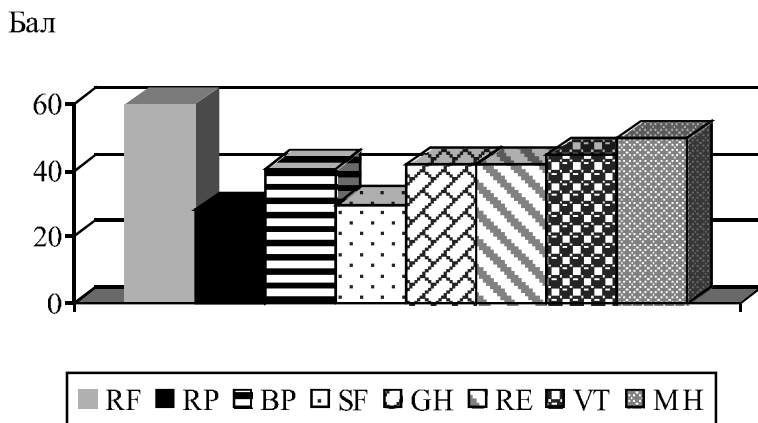


Рисунок 2 – Оцінка якості життя у хворих на цироз печінки без ускладнень.

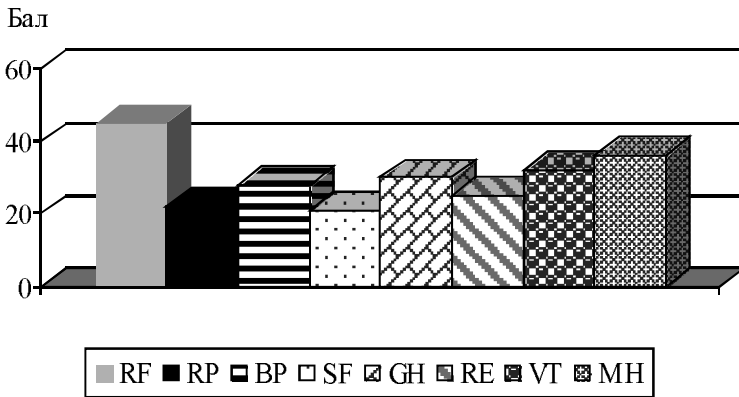


Рисунок 3 – Оцінка якості життя у хворих на цироз печінки, ускладнений асцитом та печінковою енцефалопатією.

Вищенаведені рисунки показали, що у хворих на ЦПС з ускладненнями у вигляді асциту та ПЕ найбільше зниження визначено за шкалами, які складають як фізичний компонент здоров'я (шкали RP, BP), так і психічний компонент (шкали RE, SF, VT), що суб'єктивно проявлялось обмеженістю у повсякденній діяльності, які обумовлені фізичним та емоційними станами, стомленістю та зниженням енергійності, обмеженням активності через больовий синдром і взагалі значною незадовільністю загальним рівнем свого здоров'я.

Таким чином, у хворих на ЦПС з ускладненнями спостерігали значне зниження ЯЖ у вигляді значного погіршення фізичного, емоційного, соціального та психічного стану здоров'я, ніж у хворих на ЦПС без ускладнень.

При проведенні регресивного аналізу було визначено основні показники клініко-інструментального та біохімічного обстеження (що дозволило віднести 12 хворих на ЦПС до функціонального класу В за Чайльд-П'ю), які достовірно корелювали з показниками, що характеризували якість життя пацієнтів (табл. 2).

Таблиця 2 – Коефіцієнти кореляції між показниками та оцінками стану здоров'я і їх достовірність при проведенні регресивного аналізу у хворих на ЦПС (функціональний клас В за Чайлд- П'ю).

Показник	PF	RP	BP	SF	GH	VT	MH
Стать	0,23					0,14	
Вік		-0,30					
Індекс маси тіла	-0,29		-0,60				
Наявність ПЕ		-0,45	-0,50		-0,15	-0,24	
Наявність асцити	-0,33		-0,25	-0,34	-0,16		-0,2
Сума грошей, які пацієнт витрачає на лікування						0,17	
Тривалість хвороби			-0,32				
Рівень альбуміну		0,18					
Рівень білірубіну				-0,50			-0,31

Показник фізичної активності пацієнтів достовірно та незалежно корелював зі статтю (у чоловіків фізична активність була вищою), індексом маси тіла (чим більшим був індекс, тим більші обмеження у фізичній активності), наявністю ознак печінкової енцефалопатії (при наявності цих ознак як на момент обстеження, так і в анамнезі, фізична активність була меншою), наявністю асцита (при його наявності фізична активність була меншою).

Показник RP достовірно корелював з віком (чим він був більшим, тим більше фізичний стан обмежував можливість виконувати роботу), рівнем альбуміну (чим нижчим був рівень

альбуміну, тим більше фізичні обмеження мав пацієнт при виконанні повсякденної роботи). Окрім того, на величину цього показника значно впливала наявність печінкової енцефалопатії.

Больові відчуття були пов'язані з тривалістю захворювання (чим вона була більшою, тим частіше болі обмежували активність пацієнта), індексом маси тіла, наявністю асцитів. Оцінка GH частіше була заниженою в пацієнтів з ознаками печінкової енцефалопатії, наявністю асцитів. Відчуття пацієнтом повноти життя залежало від статі (у чоловіків оцінка була вищою). Окрім того, чим більше коштів міг пацієнт витратити на придбання медикаментів, тим більшою була оцінка відчуття сповнення сил та енергії. Відчуття тривоги, депресивні стани за шкалою МН найчастіше спостерігали у пацієнтів з низьким рівнем альбуміна та високим рівнем білірубіна.

Висновки.

1. Якість життя пацієнтів на ХДЗП суттєво знижена по всім шкалам опитувальника SF-36: різко зменшуються фізична і соціальна активність, падає емоційний тонус, значно знижується суб'єктивна оцінка емоційного стану, настрою та, в цілому, загального стану здоров'я.

2. Зниження ЯЖ у пацієнтів на цироз печінки С насамперед обумовлене больовим синдромом, що значно обмежує соціальну активність, тоді як значне погіршення фізичного, емоційного та психічного функціонування у хворих на хронічний гепатит С обумовлене превалюванням астено-вегетативного синдрому та депресивної симптоматики.

3. У хворих на ЦПС з наявністю асцитів та печінкової енцефалопатії спостерігається достовірно значне погіршення фізичного, емоційного, соціального та психічного стану здоров'я, ніж у хворих на ЦПС без ускладнень.

1. *Новик А.А.* Руководство по исследованию качества жизни в медицине / *А.А. Новик, Т.И. Ионова.* - М. : ОЛМА Медиа Групп, 2007. - 320 с.
2. Long-term outcome after stroke: evaluating health-related quality of life using utility measurements / *C Haacke, A Althaus, A Spotke [et al.]* // *Stroke.* – 2006. – № 37. – Р. 193–198.

3. Factors influencing stroke survivors' quality of life during subacute recovery / *DS Nichols-Larsen, PC Clark, A Zeringue [at al.] // Stroke.* – 2005. – № 36. – P. 1480–1484.
4. Predictive variables on disability and quality of life in stroke outpatients undergoing rehabilitation / *I. Aprile, D.B. Piazzini, C. Bertolini [at al.] // Neurol Sci.* – 2006. – № 27. – P. 40–46.
5. Functional status and health-related quality of life during inpatient stroke rehabilitation / *S. Madden, W. Hopman, S Bagg [at al.] // Am J Phys Med Rehabil.* – 2006. – № 85. – P. 831– 838.
6. *Clarke P.* Quality of life following stroke: negotiating disability, identity and resources / *P. Clarke, S. Black // J of Applied Gerontology.* – 2005. – № 24. – P. 319–336
7. *Hopman W.* Quality of life during and after inpatient stroke rehabilitation / *W. Hopman, J. Verner // Stroke.* – 2003. – №34. – P. 801–805.
8. *Кремень Н.В.* Качество жизни и психологические особенности больных с хроническим поражением печени / *Н.В. Кремень, С.Г. Агаева, Л.Н. Александрова // Фармакотерапевтический альманах.* – 2009. – № 3. – С. 69–76.
9. *Романцов М.Г.* Патогенетически обоснованная, с оценкой качества жизни, расчётом риска исхода заболевания, терапия больных вирусным гепатитом С (клинический обзор) / *М.Г. Романцов, Т.В.Сологуб, Л.Г. Горячева // Антибиотики и химиотерапия.* – 2010. – Т.55, №3-4. – С. 3–13.
10. *Серенко К.А.* Анализ исследований качества жизни больных хроническим гепатитом С / *К.А. Серенко, Д.Т. Абдурахманов, В.М. Алексеева // Здоровоохранение сегодня.* – 2010. – Т.1. – С. 67–79.

ANALYSIS OF QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH DIFFUSE LIVER DISEASE

Yu.M. Stepanov, E.V. Zygalo

SI “Institute of Gastroenterology of NAMS of Ukraine”
(Dnipropetrovsk)

Quality of life (QoL) have been studied using the SF-36 in 20 (48.8%) patients with chronic hepatitis C and in 21 (51.2%) patients with cirrhosis of the liver associated with virus C.

12 (57.8%) patients with cirrhosis had complicated with ascites and hepatic encephalopathy. QoL of patients with diffuse liver disease was decreased significantly in all scales of SF-36questionnaire. Complications of chronic hepatitis (ascites and hepatic encephalopathy) significantly impaired the state of physical, emotional, mental and social health.

УДК 616.33-002-085.243+615.243

Эффективность использования Итоприда гидрохлорида для коррекции нарушений двигательной функции желудка у больных с перекрёстным синдромом функциональной диспепсией и неэрозивной рефлюксной болезнью

Н.В. Харченко, Д.Т. Джанелидзе

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика (Киев)

Актуальность проблемы. В современной гастроэнтерологии большое внимание уделяется нарушениям двигательной функции желудка. Это связано с тем, что, по данным различных исследований, расстройства моторики желудка могут выступать важным патогенетическим фактором развития многих гастроэнтерологических заболеваний или же могут возникать вторично на фоне длительного течения ряда других заболеваний [1].

Нарушения двигательной функции желудка лежат в основе возникновения ряда диспепсических жалоб, часто встречающихся при различных гастроэнтерологических заболеваниях. Так, расстройства аккомодации желудка обуславливают появление такого симптома как раннее насыщение. Ослабление моторики

антрального отдела и нарушение антродуоденальной координации вызывают появление чувства тяжести и переполнения в эпигастральной области после еды. Изжога, отрыжка и ощущение горечи во рту часто бывают результатом гастроэзофагеального и дуоденогастрального рефлюксов. Следствием изменённой моторики желудка нередко оказываются и такие симптомы, как тошнота и рвота.

К заболеваниям с первичным нарушением двигательной функции пищевода и желудка относят гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ) и функциональную диспепсию (ФД) [2].

Монреальская дефиниция гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) трактует это заболевание как «состояние, развивающееся, когда рефлюкс желудочного содержимого приводит к появлению жалоб, беспокоящих пациента, и/или развитию осложнений» [3].

Неэрозивную рефлюксную болезнь (НЭРБ) диагностируют при наличии у пациента характерных рефлюксных жалоб и отсутствии повреждения слизистой оболочки пищевода по данным рутинной эндоскопии. К характерным рефлюксным жалобам, кроме изжоги, также относят боль за грудиной и/или в эпигастральной области. В связи с наличием типичных клинических симптомов при отсутствии эндоскопических проявлений НЭРБ называют также «симптоматической» ГЭРБ [4, 5].

В последних сообщениях встречаем новую классификацию НЭРБ: 1. микроскопический эзофагит; 2. сенситивный пищевод; 3. функциональная изжога [6].

При наличии дисмоторных функциональных нарушений эзофагогастродуоденальной зоны наиболее эффективными являются прокинетические средства - антагонисты допаминовых рецепторов и агонисты 5-НТ4-рецепторов [2, 7].

Селективный прокинетический препарат II поколения с комбинированным механизмом действия – итоприда гидрохлорид («Праймер») усиливает двигательную активность желудочно-кишечного тракта. Он является одновременно антагонистом периферических допаминовых D2-рецепторов и блокатором

ацетилхолинэстеразы. Блокирование D2-рецепторов на фоне приёма препарата способствует повышению активности аденилатциклазы в миоцитах пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки и уровня цАМФ, что вызывает стимуляцию двигательной активности этих органов [7].

К показаниям к применению итоприда гидрохлорида относятся: функциональная диспепсия, хронический гастрит, тошнота и рвота, эзофагит разного происхождения, запор, анорексия.

Цель: выявить эффективность и безопасность применения итоприда гидрохлорида при коррекции нарушенной двигательной функции желудка у больных с НЭРБ сочетанной с ФД (перекрёстный синдром ФД/НЭРБ).

Задачи: изучить особенности моторики желудка у пациентов с ФД/НЭРБ с помощью 13С октанового дыхательного теста и определить влияние итоприда гидрохлорида на двигательную функцию желудка.

Материалы и методы: клиническое исследование проводили как открытое, простое, неконтролируемое. В исследовании приняли участие 49 пациентов с диагнозом НЭРБ/ФД.

Критерии включения: мужчины и женщины от 18 до 60 с установленным диагнозом ФД/НЭРБ по Римским критериям III и консенсуса по НЭРБ 2009 г. Критерии исключения: применение других препаратов, которые влияют на моторную функцию ЖКТ, онкологическое заболевание, злоупотребление алкоголем, декомпенсированные или нестабильные соматические заболевания, беременность и лактация, непереносимость исследуемого препарата.

Всем пациентам было проведено: общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, копрограмма, анализ кала на яйца глист, УЗИ органов брюшной полости, экспресс и суточное рН-мониторирование желудка и пищевода. А также, анализ на *H. pylori* двумя методами – определение ДНК в кале и дыхательный «Хелик-тест», ЭГДС с биопсией, 13С октановый дыхательный тест, ЭКГ, R-ЖКТ (по требованию). Принцип дыхательного теста приведен в табл. 1.

Таблица 1 – Принцип дыхательного теста с ^{13}C -октановой кислотой (Инфракрасный анализатор IRIS (Wagner-Analysen-Technik, Германия)) 12п. кишка: ^{13}C октановая кислота \rightarrow $^{13}\text{CO}_2$

Параметр	Норма	Умеренное снижение	Выраженное снижение
коэффициент опорожнения	>3,1	3,1-2,5	<2,5
время полувыведения (мин)	<130	130-180	>180

К диагностическим критериям, ФД/НЭРБ, относятся: тяжесть и переполнение в эпигастральной области, чувство раннего насыщения, тошнота возникающие после приёма пищи, боль за грудиной и/или в эпигастральной области.

Препарат итоприд гидрохлорид назначался по 50 мг (1 табл.) 3 раза в день за 15 мин до еды на протяжении 28 дней.

Безопасность препарата оценивали по параметрам жизненных функций (А/Д, ЧСС) и возможным возникновением побочных реакции.

Статистическую обработку данных проводили с применением табличного редактора MS Excel 2000 и статистического пакета Statsoft Statistica V.6.0. Изменения показателей оценивали с помощью t-критерия Стьюдента, при этом отличия рассматривали как достоверные при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждения. В клиническое исследование были включены 49 пациентов: 39 женщин и 10 мужчин, возраст 19-35 лет, (средний возраст – 27,5). До применения итоприда гидрохлорида у 31 больных (63,2%) отмечались коэффициент опорожнения от 3,1-2,5 и время полувыведения 130-180 мин (умеренное снижение). У 14 больных (28,6%) коэффициент опорожнения <2,5 и время полувыведения >180 мин (выраженное снижение). У 4 больных (8,2%) показатели ^{13}C октанового теста были в пределах нормы.

После статистической обработки показателей коэффициент опорожнения желудка в среднем составил $(2,83 \pm 0,32)$ и период полувыведения твёрдой пищи – $(159,6 \pm 5,2)$ мин.

По результатам общего анализа крови, мочи, кала, биохимические показатели без патологических изменений. Н.р. обнаружили только у 4 больных (8,2%) из 49. При определении кислотности желудка у 34 (69,4%) больных отмечалась гиперацидность, а у 15 (30,6%) нормаоцидность.

Эффективность итоприда оценивалась после окончания курса с тем же 13С октановым дыхательным тестом, с помощью чего получили следующий результат: у 45 (91,8%) пациентов коэффициент опорожнения составил $>3,1$ и время полувыведения <130 мин – что соответствовало нормальным показателям. У 4 (8,2%) пациентов показатели улучшились, но оставались в пределах умеренно сниженного диапазона: коэффициент 3,1-2,5 и время полувыведения 130-180 мин.

В результате проведённого лечения коэффициент опорожнения желудка увеличился и в среднем составил $(4,60 \pm 0,51)$, ($p < 0,01$) и время полувыведения твёрдой пищи уменьшилось до $(116,7 \pm 3,1)$ мин, ($p < 0,01$).

После окончания курса лечения патологических изменений в анализах не выявлено, что свидетельствует о безопасности исследуемого препарата. Итоприд гидрохлорид хорошо переносится пациентами, побочных эффектов во время исследования не выявлено. Отсутствия эффекта от исследуемого препарата не наблюдалось.

Выводы.

Применение итоприда гидрохлорида («Праймер») в дозе 50 мг 3 раза в день на протяжении 28 дней достоверно улучшает моторную функцию желудка, уменьшает время полувыведения содержимого из желудка и увеличивает коэффициент опорожнения.

Вследствие терапии итоприда гидрохлоридом достигнута клиническая ремиссия у 91,8% пациентов, у остальных 8,2% отмечено улучшение показателей.

«Праймер» является эффективным и безопасным средством для нормализации моторной функции желудка при ФД/НЭРБ.

1. *Smout A.J.P.M. Normal and disturbed motility of the gastrointestinal tract / A.J.P.M. Smout, L.M.A. Akkermans // Wringstone Biomedical Publishing Ltd. – Petersfield, 2002. – P. 45–55.*

2. *Шентулин А.А.* Нарушение двигательной функции желудка и возможности применения нового прокинетики итоприда в их лечении / *А.А. Шентулин.* – Consilium medicum. - 2008. Т.9, №7. –С. 9-13.
3. The Montreal Definition and Classification of Gastroesophageal Reflux Disease: A Global Evidence-Based Consensus / [*N. Vakil, S.V. van Zanten, P. Kahrilas et al.*] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2006. – N 101. – P. 1900–1920
4. *McCull KE.* When saliva meets acid: chemical warfare at the oesophagogastric junction / *KE. McCull* // *McCull KE – Gut*, 2005; 54: 1-3.
5. Canadian association of gastroenterology GERD consensus group. Canadian consensus conference on the management of gastroesophageal reflux disease in adults-update 2004. / [*Armstrong D, Marshall JK, Chiba N, et al.*] // *Can J. - Gastroenterol*, 2005;19:15–35.
6. *Quigley E. M. M.* NERD, GERD, and beyond - A consideration of the expanding spectrum of gastroesophageal reflux disease / *E. M. M. Quigley* // *Journal of Clinical Gastroenterology.* - 2007 – Vol 41, Issue 6. – P. 175–180.
7. *Звягинцева Т.Д.* Современные подходы к лечению функциональных нарушений пищеварительного тракта / *Т.Д. Звягинцева, А.И. Чернобай* // *Новости медицины и фармации.* – 2009. – С. 22.

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ІТОПРІДУ
ГІДРОХЛОРИДУ ДЛЯ КОРЕКЦІЇ ПОРУШЕНЬ МОТОРНОЇ
РУХОВОЇ ФУНКЦІЇ ШЛУНКА У ХВОРИХ З ПЕРЕХРЕСНИМ
СИНДРОМОМ, ФУНКЦІОНАЛЬНОЮ ДИСПЕПСІЄЮ І
НЕЕРОЗИВНОЮ РЕФЛЮКСНОЮ ХВОРОБОЮ

Н.В. Харченко, Д.Т.Джанелідзе

Національна медична академія післядипломної освіти імені
П. Л. Шупика (Київ)

При перехресному синдромі (ФД/НЕРХ) велика увага приділяється моторній функції шлунка. ІЗС октаноевий дихальний тест дає можливість оцінити ступінь порушення моторики. Ітоприду гідрохлорид цікавий тим, що покращує показники вищезгаданого тесту, шляхом нормалізації коефіцієнта випорожнення шлунку та періоду напіввиведення, а з цим зникають диспептичні симптоми.

ITOPRIDE HYDROCHLORIDE EFFICIENCY IN
CORRECTION OF IMPAIRED GASTRIC MOTOR FUNCTION
IN PATIENTS WITH OVERLAP SYNDROME, FUNCTIONAL
DYSPEPSIA AND NONEROSIVE REFLUX DISEASE

N.V.Kharchenko, D.T.Janelidze

National medical academy of postgraduate education named
after P.L. Shupyk (Kiev)

In case of overlap syndrome (FD/NERD) much attention is paid to gastric motor function. 13C breath test represent the degree of motility violation. Itoprid hydrochloride interesting because it improves the parameters of aforementioned test. It normalizes the discharge coefficient and gastric emptying half-time. As a result dyspeptic symptoms disappear.

УДК616.36-002-056:52

Изменения показателей Фибро Макс теста у
больных неалкогольной жировой болезнью печени
под влиянием лечения гепатопротектором

Н.В. Харченко, И.Я. Лопух, В.М. Стукало

Национальная медицинская академия последипломного образования
имени П.Л. Шупика (Киев).

Актуальность проблемы. За последние десятилетия в современном мире значительную актуальность приобрела проблема широкого распространения ожирения и сопутствующей ему патологии печени – неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). НАЖБП включает в себя многообразный спектр метаболических нарушений различной степени выраженности: простой стеатоз (жировой гепатоз, жировая инфильтрация печени), неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), фиброз, а также

фиброз с прогрессированием и исходом в цирроз печени (ЦП). НАЖБП часто ассоциируется с ожирением, дислипидемией, инсулинорезистентностью, артериальной гипертензией и является проявлением метаболического синдрома [1, 2, 3, 4].

Исследования, проведенные в США, показали, что около 1,85 млн американцев с ожирением страдают НАСГ, причем почти у 250 000 из них выявляется фиброз или цирроз печени. До 40% циррозов печени невирусной этиологии развиваются вследствие прогрессирования НАСГ [2]. В европейских странах НАСГ диагностируют приблизительно у 11% пациентов, которым проводят биопсию печени в связи с повышенным уровнем трансаминаз сыворотки крови. При естественном течении НАСГ примерно у 50% больных отмечается прогрессирование заболевания: у 27% пациентов в течение 9 лет развивается фиброз, у 19% развивается ЦП [4]. По данным 10-летнего периода наблюдения за пациентами с морфологически доказанным НАСГ, прогрессирование фиброза и развитие ЦП наблюдалось у 20–40% больных [2]. Прогноз НАЖБП, в частности НАСГ, при отсутствии лечения неблагоприятен: гистологическая стабильность в течение 10 лет сохраняется только у 53%, улучшение возможно у 4% больных, фиброз/цирроз развивается у 10–43% пациентов с НАСГ, а печеночная недостаточность – у 2-3% [2, 5]. Вместе с тем скудность клинической симптоматики НАЖБП влечет за собой сложности в постановке подобного диагноза, особенно на поликлиническом этапе. Следует учитывать, что у 48-100% пациентов с НАСГ симптомы, характерные для заболевания, могут вообще отсутствовать [6].

Современные биохимические тесты Фибро Макс БиоПредиктив позволяют получить точную количественную и качественную оценку фиброза, стеатоза и некровоспалительных изменений в печени на всех стадиях независимо от локализации процесса, что исключает возможность ошибки при локальном исследовании материала, полученного методом пункционной биопсии [7]. Стандартного лечения НАСГ с высокой степенью доказательности в настоящее время не предложено. Традиционно для лечения используются различные препараты из группы гепатопротекторов, инсулиносенситайзеры, поливитамины,

антиоксиданты в сочетании с диетическим питанием[1, 8, 9, 10]. Поиск препаратов, способных эффективно влиять на уменьшение жировой инфильтрации печени, препятствовать формированию фиброза печени у больных НАЖБП остается актуальной задачей современной медицины.

Целью данного исследования было изучение эффективности применения препарата АНТРАЛЬ® производства ОАО «Фармак» в лечении больных неалкогольной жировой болезнью печени: стеатозом печени и НАСГ.

Материалы и методы исследования. В исследовании приняли участие 60 пациентов, у которых была диагностирована неалкогольная жировая болезнь печени: стеатогепатоз, неалкогольный стеатогепатит.

Диагноз был верифицирован с помощью клинико-биохимических, инструментальных, серологических методов исследования. Для исключения вирусной этиологии гепатита выполняли определение серологических маркеров вирусного гепатита В (HBsAg, HBsAb, HBeAg, HBeAb, HBcAb IgM и Ig G) и ПЦР- ДНК, вирусного гепатита С (anti-HCV) и ПЦР-РНК. Так же у больных были исключены другие возможные причины поражения печени: токсические, аутоимунные, холестатические, болезнь Коновалова- Вильсона, гемохроматоз и др.

Регистрация субъективных жалоб больных производилась по следующим параметрам: астеноневротический синдром (слабость, быстрая утомляемость, снижение трудоспособности); диспепсический синдром (тошнота, сухость, горечь во рту, отрыжка, метеоризм, нарушение стула).

Ультразвуковое исследования печени и органов брюшной полости выполняли на аппарате Aloka SSD4000. Для выявления и оценки степени выраженности патологических процессов в печени выполняли Фибро Макс тест (тест-системы лаборатории БиоПредиктив, Франция) до начала лечения и после завершения курса терапии через 3 месяца. Тест включает в себя следующие биохимические показатели: альфа2-макроглобулин, гаптоглобин, аполиipoprotein A1, ГГТ, общий билирубин, АЛТ, АСТ, глюкоза, триглицериды, общий холестерин, позволяющие определить степень фиброза печени по шкале Metavir (Fibro Test), стеатоза

печени (Steato Test), степень активности воспаления (Acti test), уровень НАСГ (Nash Test) и алкогольного стетогепатита (Ash Test).

Всем пациентам была назначена монотерапия препаратом Антраль® по 400мг (2 табл.) 3 раза в день внутрь, через 20-30 мин после еды. Длительность лечения составила 3 месяца.

Результаты исследования и их обсуждение.

Среди обследованных больных большинство составили женщины – 39 (65,0%), мужчин было 21 (35,0%). Возраст пациентов был от 34 до 65 лет. Давность заболевания отмечалась от впервые выявленной патологии у 12 (20,0%) больных до 11 лет. У всех пациентов наблюдалось повышенная масса тела, средний индекс массы тела до лечения составил $(33,97 \pm 3,52)$ кг/м². Стеатоз печени был диагностирован у 41 (68,0%) пациентов, НАСГ - у 19 (32,0%) пациентов.

До лечения у всех 60 (100%) больных отмечались различные проявления астеноневротического и диспепсического синдромов. Динамика клинических проявлений заболевания до и после лечения представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Динамика клинических проявлений заболевания.

Параметр	До лечения, абс. ч. (%)	Через 1 месяц, абс. ч. (%)	Через 3 месяца, абс. ч. (%)
тяжесть, боль в пр. подреберье	57 (89,0)	37 (62,0)	19 (32,0)
общая слабость, утомляемость	60 (100)	31 (53,0)	15 (25,0)
горечь, сухость	47 (78,0)	33 (55,0)	18 (31,0)
тошнота	35 (58,0)	22 (37,0)	19 (32,0)
отрыжка	36 (60,0)	19 (32,0)	10 (17,0)
метеоризм	25 (42,0)	17 (30,0)	12 (20,0)
нарушение стула	27 (45,0)	18 (30,0)	7 (12,0)

Всем пациентам до и после лечения был выполнен Фибро Макс тест. Для статистической обработки данных использовали парный критерий Стьюдента и критерий знаковых рангов

Уилкоксона. По данным теста до лечения у всех 60 (100%) больных был выявлен стеатоз печени: 1 степени – у 7 (12,0%) пациентов, 2 – у 20 (33,0%) пациентов, 3 – у 15 (25,0%) и у 18 (30,0%) больных выявлена 4 степень стеатоза печени. Коэффициент стеатоза составил $(0,68 \pm 0,03)$. По степени выраженности НАСГ получены следующие результаты: стеатогепатит 1 степени выявлен у 26 (43,0%) пациентов, 2 степени – у 19 (32,0%) пациентов и у 15 (25,0%) больных стеатогепатит не выявлен. Средний коэффициент стеатогепатита составил $(0,49 \pm 0,04)$. Фиброз печени обнаружен у 27 (45,0%) пациентов, в том числе у 15 (25,0%) – 1 степени и у 12 (20,0%) – 2 степени. У остальных 33 (55,0%) больных явлений фиброза по данным Фибро Макс теста не обнаружено. Коэффициент фиброза у исследуемых больных до лечения составил $(0,25 \pm 0,04)$.

В результате проведенного лечения наблюдалось снижение уровня стеатоза печени у подавляющего большинства исследуемых больных. Так 1 степень стеатоза выявлена у 13 (22,0%) больных, 2 – у 16 (27,0%) и 3 – у 15 (25,0%) пациентов. У 6 (10,0%) пациентов уровень стеатоза снизился до 0 и у 10 (17,0%) больных сохранялась 4 степень стеатоза печени (против 18 до лечения). Средний коэффициент стеатоза после проведенного лечения снизился и составил $(0,61 \pm 0,05)$ ($p=0,02$), что статистически достоверно. Динамика изменения показателей Фибро Макс теста представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Показатели Фибро Макс теста у исследуемых больных.

Показатель Фибро Макс теста	До лечения	После лечения	Стат. достоверность, p	
			Student	Wilcoxon
Fibro test	$0,25 \pm 0,04$	$0,24 \pm 0,03$	0,49	0,54
Acti test	$0,22 \pm 0,05$	$0,22 \pm 0,05$	0,88	0,62
Steato test	$0,68 \pm 0,03$	$0,61 \pm 0,05^*$	0,02*	0,02*
Nash test	$0,49 \pm 0,04$	$0,49 \pm 0,04$	1,00	1,00
Ash test	$0,02 \pm 0,01$	$0,03 \pm 0,01$	0,42	0,37

Примечание. * - данные статистически достоверны.

Изменения показателей стеатоза по данным Фибро Макс теста, с учетом различной степени его выраженности у пациентов до лечения, представлена в таблице 3. При сравнении показателей стеатоза печени у групп пациентов в зависимости от исходного уровня жировой инфильтрации печени до лечения, было выявлено, что наиболее выраженное снижение коэффициента стеатоза наблюдалось у тех больных, у которых до лечения определялся стеатоз I-II степени. Учитывая полученные результаты можно предположить, что для достижений большего положительного эффекта у больных с более высоким индексом стеатоза(S3-S4), вероятно необходимо проводить более длительные курсы терапии Антралем.

Таблица 3 – Динамика показателей стеатоза печени у исследуемых больных.

Степень стеатоза	До лечения		После лечения	
	абс.ч. (%)	коэффициент стеатоза, $M \pm m$	абс.ч. (%)	коэффициент стеатоза, $M \pm m$
0	-	-	6(11,0)	0,33±0,03
I	7 (11,0)	0,43±0,04	12(21,0)	0,38±0,03
II	18 (32,0)	0,62±0,04	15(26,0)	0,57±0,04
III	15 (26,0)	0,72±0,05	12(21,0)	0,71±0,05
IV	18 (32,0)	0,85±0,05	12(21,0)	0,87±0,05

Статистически достоверных изменений параметров неалкогольного стеатогепатита, фиброза печени, Актитеста в результате проведенного лечения не выявлено ($p > 0,05$). При применении препарата АНТРАЛЬ® производства ОАО «Фармак» в лечении больных неалкогольным стеатогепатитом побочных эффектов не наблюдалась.

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют о гепатопротекторном эффекте препарата АНТРАЛЬ®, способствующем уменьшению степени стеатоза печени у больных с неалкогольной жировой болезнью печени.

1. Павлов Ч. Неалкогольный стеатогепатит: клинические особенности и принципы лечения / Ч. Павлов, И. Бакулин // Врач. – 2007. – №10. – С. 24–28.
2. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study / L.A. Adams, J.F. Lymp, J. St. Sauver [et al.] // Gastroenterology. – 2005. – Vol. 129. – N 1. – P. 113–121.
3. Nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome / G. Marchesini, R. Marzocchi, F. Agostini [et al.] // Curr. Opin. Lipidol. – 2007. – Vol. 16. N. 4. – P. 421–427.
4. Current concepts in pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease / N. Mendez-Sanchez [et al.] // Liver Intern. – 2007. – Vol. 27. N. 4. – P. 423–433.
5. Predictors reflecting the pathological severity of non-alcoholic fatty liver disease / J.W. Park, G. Jeong, S.J. Kim [et al.] // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2007. – Vol. 22. N 4. – P. 491–497.
6. Фадеенко Г.Д. Стеатогепатит. Биохимические маркеры и проблемы диагностики / Г.Д. Фадеенко, Н.А. Кравченко // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – № 1 (27). – С. 8–14.
7. Overview of diagnostic value of biochemical markers of liver fibrosis (Fibro Test) and necrosis (Acti Test) in patients with chronic hepatitis C. / Poynard T [et al.] // Comparative Hepatology. – 2004. – P 3–8.
8. Дроговоз С.М. Современные подходы к терапии заболеваний гепатобилиарной системы / С.М. Дроговоз, Е.Г. Щекина, А. Ушакова / Провизор. - 2008. - № 8. - С. 19–22
9. Звягинцева Т.Д. Применение препарата Антраль в лечении неалкогольного стеатогепатита / Т.Д. Звягинцева, А.И. Чернобай // Здоров'я України. – 2009. – №1-2. – С. 68–69.
10. Скрипник І.М. Гепатопротекторні засоби в сучасній гепатології / І.М. Скрипник // Consilium Medicum Ukraina. – 2007. – Т.1, №5. – С. 11–15.

ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ ФІБРО МАКС ТЕСТУ У ХВОРИХ
НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ ПІД
ВПЛИВОМ ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ АНТРАЛЬ

Н.В. Харченко, І.Я. Лопух, В.М. Стукало

Національна медична академія післядипломної освіти імені
П.Л. Шупика (Київ)

В статті наведені сучасні дані про поширення і патогенетичні механізми формування неалкогольної жирової хвороби печінки, акцентована увага на актуальності проблеми. Представлено аналіз динаміки клінічних, біохімічних і інструментальних показників у обстежених хворих під впливом лікування препаратом Антраль.

FIBRO MAX TEST CHANGES IN PATIENTS WITH
NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE UNDER THE
INFLUENCE OF ANTRAL

N.V. Khachhenko, I.Y. Lopukh, V.M. Stukalo

National medical academy of postgraduate education named
after P. L. Shupyk (Kiev)

The article presents data about the distribution and pathogenetic mechanisms of nonalcoholic fatty liver disease. Attention is accentuated on the urgency of problem. The dynamic analyses of clinical, biochemical and instrumental parameters are presented in examined patients under the influence of treatment by Antral.

УДК 616.37-002-085.355-036.8

Клиническая эффективность лечения атак
хронического панкреатита

С.С. Чубенко, А.И. Дядык, Д.С. Чубенко,

В.О. Гайдуков, И.И. Здоховская, Н.В. Мальцева

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Хронический панкреатит (ХП) – серьезная междисциплинарная проблема клинической терапии и хирургии. Несмотря на прогресс в диагностике и лечении ХП, он по-прежнему приводит к тяжелым осложнениям и в ряде случаев

заканчивается летально. Распространенность ХП варьирует от 0,4 до 5,0% [1, 2]. ХП довольно часто является исходом острого панкреатита, переход которого в хроническую стадию происходит в результате нарушения протоковой проходимости (стеноз, камни, псевдокисты) и фиброзирующего процесса в поджелудочной железе [3].

ХП – полиэтиологическое заболевание, для его развития требуется одновременное воздействие комплекса причин. Таковыми являются внешние токсины (алкоголь, табакокурение), метаболические изменения, иммуноопосредованные факторы, врожденная и приобретенная стриктура панкреатического протока и другие. Одни из них способствуют реализации патогенетических механизмов заболевания, другие вызывают непосредственное повреждение поджелудочной железы (ПЖ), воздействуя на несколько патогенетических звеньев, например курение и употребление алкоголя. Существенный вклад в современное понимание патогенеза ХП внесло открытие генов наследственного панкреатита [1, 2].

Ведущее значение в развитии ХП имеет воздействие факторов, способствующих внутрипанкреатической активации панкреатических ферментов, следствием чего являются аутолиз и воспаление ткани ПЖ.

В настоящее время имеются многочисленные данные о роли и значении оксидативного стресса в развитии и прогрессировании ряда патологических процессов, в том числе острого и хронического панкреатита. Оксидативный стресс – это дисбаланс прооксидантов и антиоксидантов. Соответственно, его развитие инициируется либо недостатком антиоксидантов, либо избыточным поступлением и/или образованием прооксидантных субстратов. Изучение дополнительных показателей антиоксидантного и прооксидантного статуса у больных ХП выявило ряд неоспоримых фактов, подтверждающих наличие оксидативного стресса у данной категории больных, независимо от управляемых внешних факторов. Показатели тиоловой группы антиоксидантов (гомоцистеин, цистеинилглицин и глутатион) и неферментной антиоксидантной системы (железосвязывающая способность сыворотки) значительно снижены у больных ХП, тогда как уровень протеин-карбонила (продукт оксидативного повреждения

белка; биомаркер, отражающий уровень оксидативного стресса) и тиобарбитуровой кислоты. Ряд авторов указывают на ведущую роль перекисного окисления липидов (ПОЛ) в возникновении и развитии ХП. Рассматривая роль ПОЛ в патогенезе тяжелых воспалительных процессов, в том числе ХП, важно подчеркнуть избыточную продукцию цитокинов, среди которых наибольшее значение имеют ИЛ-1b,-6,-8,-12 и ФНО-а [4, 5]. Таким образом, роль оксидативного стресса в патогенезе ХП очевидна, при этом важно знать дисбаланс какого звена (избыток прооксидантов, недостаток антиоксидантов) приводит к подобным изменениям [6, 7].

Непосредственно деструкция ткани ПЖ осуществляется активными формами кислорода и оксидом азота (NO), их продукция находится под влиянием ряда провоспалительных цитокинов (ИЛ-1,-6,-8, и ФНО-а, ФАТ). Повреждение панкреатической ткани сопровождается изменением ее антигенных свойств и служит триггерным механизмом запуска иммунных процессов [8]. Цитокины стимулируют хемотаксическую, адгезивную, фагоцитарную, цитотоксическую активность, способствуя на ранних стадиях патологического процесса нарушению микроциркуляции, развитию гиперемии и отека, формированию лейкоцитарного инфильтрата и некробиотических реакций [4]. В более поздние периоды под влиянием цитокинов поврежденные клетки фагоцитируются, деструктивный материал утилизируется и запускаются процессы восстановления [1, 3].

Противовоспалительный ИЛ-4 ограничивает распространенность и интенсивность воспаления, ингибирует синтез макрофагами провоспалительных цитокинов (ИЛ-1b,-6,-8,-12 и ФНО-а), образование активных метаболитов кислорода, азота. ИЛ-10, мощный противовоспалительный цитокин, ограничивает тяжесть острого панкреатита и снижает выделение ТРФ-b, контролирует фазу регенерации, уменьшает фиброз и атрофию. Детальное изучение эффектов цитокинов может являться базой для разработки медикаментов для лечения острого и хронического панкреатита [2].

При изучении цитокинового статуса при ХП на фоне дефицита антиоксидантов, в частности селена, было выявлено, что на ранних стадиях и пике обострения ХП преобладало повышение концентрации ИЛ-1b, ИЛ-6, ИЛ-8, интерферона-g, ФНО-а [2].

Замечено, что содержание ИЛ-18 и глутатионпероксидазы в сыворотке крови при ХП непосредственно коррелирует с тяжестью панкреатита. Некоторыми авторами они рассматриваются вместе с ИЛ-18 как прогностические факторы течения панкреатита. Выявлена тесная корреляция между уровнем ИЛ-18 и содержанием глутатионпероксидазы, глутатионпероксидазы и селена, селена и ИЛ-18. Назначение препаратов селена снижает концентрацию провоспалительных цитокинов ИЛ-1b, ФНО-а, интерферона- γ и оксида азота, отмечается редукция активности iNOS [1].

Недостаток антиоксидантов, а именно селена, считается не менее важным аспектом развития не только ХП, но и ряда неврологических и сердечно-сосудистых заболеваний [6]. Оценивая обеспеченность организма человека селеном, следует учитывать, что его ассимиляция и ретенция могут быть резко снижены при некоторых патологических состояниях: при язве желудка, гепатите (в т. ч. алкогольного происхождения), циррозе печени, муковисцидозе, кистозном фиброзе, целиакии, синдроме укороченной кишки [1]. Даже на фоне нормального поступления селена с диетой может развиваться нарушение его статуса из-за неэффективности функционирования механизмов утилизации или абсорбции селена. Особенно это касается больных ХП из-за дефицита пищеварительных ферментов и неусваиваемости ряда нутриентов, с преобладающей алкогольной этиологией заболевания, сопровождающейся резким дефицитом антиоксидантов.

Исследование биохимических параметров антиоксидантной защиты при ХП (содержание цинка, селена, глутатионпероксидазы в плазме и эритроцитах, витаминов А и Е) выявило более значительное снижение уровней селена, витаминов А, Е, и глутатионпероксидазы, чем в здоровой популяции, в отличие от С-реактивного протеина и меди, уровни которых значительно превышали аналогичные показатели здоровых добровольцев [3].

Исследования содержания селена в сыворотке крови, соке поджелудочной железы при ХП проводили в конце прошлого века и в 2000-2005 годах. Независимо от этиологии ХП у 41% больных отмечается снижение уровня селена в сыворотке крови, а при развитии сахарного диабета этот показатель увеличивается

еще на 12%. Исследование содержания селена в соке ПЖ с целью подтверждения роли селена как специфического «протективного» фактора для ПЖ не подтвердило это предположение ввиду отсутствия достоверного различия в концентрации селена в соке поджелудочной железы между здоровыми людьми и больными ХП. Это доказывает его роль скорее как «системного» антиоксиданта, нежели как локального протективного фактора [6].

Терапия ХП является достаточно трудной задачей. Основная причина неудовлетворительного лечения – продолжающийся болевой синдром. Как известно, боль является одним из ведущих симптомов ХП, этот клинический признак преобладает над другими по уровню отрицательного влияния на качество жизни, функциональную и социальную активность, при этом механизм боли остается до конца не изученным [3]. Бесспорным утверждением является ее многофакторная природа. Это объясняет в ряде случаев неэффективность парацетамола и нестероидных противовоспалительных средств, в результате чего в конечном итоге требуется введение опиоидов.

Идея использования антиоксидантов в комплексном лечении ХП, особенно его болевой формы, была предложена после применения ингибитора ксантиноксидазы – аллопуринола, ранее используемого при нарушениях обмена мочевой кислоты, для терапии ХП. Достоверно известно, что аллопуринол, ингибируя ксантиноксидазу, снижает содержание свободных радикалов и активных форм кислорода в крови. Его дополнительное назначение в стандартной схеме терапии ХП показало статистически достоверное снижение болевого синдрома.

Работ, посвященных применению селенсодержащих антиоксидантов при лечении хронического панкреатита, особенно его болевой формы, явно недостаточно.

На фармацевтическом рынке препараты содержащие селен представлены в основном в органических формах – селенметионина и селенцистеина.

Селеназа (селенит натрия) содержит неорганическую форму селена, внутривенное или внутримышечное введение позволяет быстро проявлять антиоксидантное действие, что важно для лечения атак хронического панкреатита с болевым синдромом.

Целью работы явилось повышение эффективности лечения атак панкреатита.

Задачи: изучить клиническую эффективность парентерального введения селеназы при купировании болевого синдрома в сочетании с комплексным лечением, оценить переносимость препарата.

Под наблюдением было 40 больных, находившихся на лечении в гастроэнтерологическом отделении в 2011 году по поводу атак ХП. Из них мужчин было 62%, женщин – 59%. Средний возраст составлял (51,5±5,2) лет.

Длительность анамнеза составила (9,6±3,4) года. Постхолецистэктомический синдром был у 50% наблюдаемых больных, желчнокаменная болезнь выявлена у 10% больных, сахарный диабет второго типа был у 20% наблюдаемых, клиника гастроэзофагеальной рефлюксной болезни была у 10% больных.

Наблюдаемые больные были рандомизированы на две группы по 20 человек. В первую вошли лица в лечебный комплекс которых включали внутривенное введение 10 мл селеназы, а во вторую вошли больные, которых лечили без ее применения.

Больные были обследованы с применением клинических, лабораторных, биохимических, иммунологических, ультразвукового, эндоскопического методов обследования.

Для диагностики внешнесекреторной недостаточности ПЖ применялся метод определения уровня эластазы –1 в кале.

Все больные предъявляли жалобы на длительные приступообразные боли в эпигастрии, левом подреберье, усиливающиеся после приема пищи, боли иррадировали в спину и носили опоясывающий характер. У 15% больных отмечалась рвота, не приносящая облегчения. Динамика болевого синдрома служила критерием клинической эффективности лечения.

В комплекс лечения включали диетотерапию, щелочное питье, ингибиторы протонной помпы, спазмолитики (предпочтение отдавали селективным миотропным), холинолитики, ферментные препараты, анальгетики, противовоспалительные, антигомотоксические (момордика композитум).

При экскреторной недостаточности предпочтение отдавали минимикросферическим ферментам (креон). В лечебный

медикаментозный комплекс включались препараты для коррекции сопутствующей патологии.

Сравнительный анализ динамики болевого синдрома в группах показал, что у больных первой группы, которым вводили селеназу внутривенно от 5 до 10 раз (в зависимости от материальных возможностей и динамики болевого синдрома) болевой синдром уменьшался с 3-4 дня лечения ($4,2 \pm 1,6$). У лиц второй группы этот показатель составил ($10,4 \pm 2,1$) дня. Это позволило у больных первой группы сократить количество препаратов, употребляемых для купирования болей, расширить диету, повысить качество жизни.

Выводы.

1. Включение парентерального введения селеназы для купирования болевого синдрома при атаках хронического панкреатита повышает эффективность лечения.

2. Введение селеназы хорошо переносится больными и побочных эффектов не отмечается.

1. Гастроэнтерология : национальное руководство / под ред. *В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной*. – М. : ГЭОТАР – Медицина, 2008. – 704 с.
2. Обоснование новых подходов и комплексной патогенетической терапии больных хроническим панкреатитом / *Л.Б. Лазебник, Л.В. Винокурова, Е.А. Дубцова [и др.]* // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2011. – № 7. – С. 3–6.
3. *Передерий В.Т.* Практическая гастроэнтерология : руководство для врачей / *В.Т. Передерий, С.М. Ткач*. – Винница : СПД Коштелянов А.И., 2011. – 776 с.
4. Use of antioxidants to treat pain in chronic pancreatitis / *De las Heras Castano G., Garcia de la Paz A., M.D. Fernandez [et al.]* // Rev. Esp. Enferm. Dig.– 2000.– Vol. 92. – P. 375–85.
5. *McCloy R.* Chronic pancreatitis at Manchester, UK. Focus on antioxidant therapy / *R. McCloy* // Digestion. – 1998. – Vol. 59, suppl. 4. – P. 36–48.

6. *Фадеенко Г.Д.* Селеносодержащие препараты в лечении больных хроническим панкреатитом / *Г.Д. Фадеенко, К.Ю. Дубров* // Сучасна гастроентерологія. – 2010. – №5. – С. 69–75.
7. An increase in selenium intake improves immune function and poliovirus handling in adults with marginal selenium status / *Caroline S. Broome, Francis Mc Ardle, Janet A.M. Kyle [et al.]* // The American Journal of Clinical Nutrition. – 2004. – Vol. 80. – P. 154–62.
8. Micronutrient antioxidant intake in patients with chronic pancreatitis / *P. Bhardwaj, S. Thareja, S. Prakash [et al.]* // Trop. Gastroenterol. – 2004. – Vol. 25. – P. 69–72.

КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ АТАК ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ

С.С. Чубенко, О.І. Дядик, Д.С. Чубенко, В.О. Гайдуков,
І.І. Здиховська, Н.В. Мальцева

Донецький національний медичний університет ім. М. Горького
Лікування больового синдрому при атаках хронічного панкреатиту є однією з основних задач.

В роботі показана значна клінічна ефективність включення в терапевтичний комплекс лікування парентерального антиоксиданту, що містить селен - селенази. Це дозволяє скоротити терміни досягнення протибольового ефекту (4,2 порівняно з 10,4 днів).

CLINICAL EFFECTIVENESS OF TREATMENT OF CHRONIC PANCREATITIS ATTACKS

SS Chubenko, AI Dyadyk, DS Chubenko, VO Gaidukov,
II Zdihovskaya, NV Maltseva

Donetsk National Medical University of Maxim Gorky
Treatment of pain syndrome in the attacks of chronic pancreatitis is one of the main tasks.

The work shows a significant clinical effectiveness of inclusion in the therapeutic complex treatment of parenteral antioxidant that contains selenium - selenaza. It allows reducing terms of achieving analgesic effect (4.2 compared with 10.4 days).

Стан мікробіоценозу кишечника при поєднанні захворювань органів травлення

С.Є. Шостак

Тернопільський державний медичний університет
ім. І.Я. Горбачевського

Організм людини знаходиться у тісному єубіозі із мікроорганізмами, які його заселяють. При цьому захворювання органів травлення неминуче відбиваються на кількісному і якісному складі мікрофлори товстого кишечника (ТК), що, очевидно, потребує медикаментозної корекції. За даними статистичного управління МОЗ України серед захворювань органів травлення перші місця займають захворювання біліарного тракту (25,1%), гастрити і дуоденіти (23,8%), виразкова хвороба (12,8%), панкреатити (10,9%), гепатити і цирози печінки (4,3%) [1]. У клініці, як правило, ми маємо пацієнтів із поєднанням вищевказаних захворювань, кожне із яких може спричинити дисбактеріоз. Що ж при цьому відбувається з мікрофлорою кишечника? Чи здатна в такому випадку «самодостатня» (як пишуть окремі автори) мікроекологічна система ТК відновитись самостійно [2]? З іншого боку, при поєднанні захворювань органів травлення (ПЗОТ) найпоширенішими є гелікобактер-асоційовані гастрити (ГАГ) і дуоденіти, рекомендації щодо лікування яких є однозначними і загально визнаними (антисекреторний засіб і два антибіотики). Що ж відбувається з мікроекологічною системою кишечника при такій потужній комплексній терапії? Оскільки дані літератури з вказаного питання є досить суперечливими, ми вирішили провести власне дослідження стану мікробіоценозу ТК при поєднанні захворювань органів травлення. Крім того, було вирішено вивчити доцільність і ефективність використання препарату біфіформ для корекції виявленого дисбактеріозу. Останній був обраний для дослідження

з наступних причин: 1) даний засіб є резистентним до більшості сучасних антибактеріальних засобів; 2) капсула препарату вкрита ентросолнубільною оболонкою, завдяки чому бактерії «захищені» від пошкоджуючої дії соляної кислоти шлунка; 3) біфіформ містить особливе поживне середовище, необхідне для росту і розмноження молочнокислих бактерій; 4) в ряді досліджень отримані докази на користь антианемічних, гіпоалергічних, імуномодельюючих та антихолестеринемічних властивостей біфіформу, що є суттєвою перевагою при ПЗОТ [3, 4]. За даними літератури, складові біфіформу (10^7 *Bifidobacterium longum* та 10^7 *Enterococcus faecium*) не тільки нормалізують мікробіоценоз кишечника, а й підвищують неспецифічну резистентність організму [5]. Рекомендовані дози для дорослих і дітей від 2-х років - по 1 капсулі двічі на добу, незалежно від прийому їжі.

Метою нашої роботи стало вивчення порушень мікробіоценозу кишечника у хворих із ПЗОТ та дослідження доцільності і ефективності використання біфіформу для їх корекції.

Матеріали та методи.

З вищевказаною метою було обстежено 59 хворих гастроентерологічного відділення Тернопільської міської лікарні № 2, у яких за допомогою клінічних та загально-клінічних лабораторно-інструментальних досліджень було виявлено гелікобактер-асоційований гастродуоденіт – у 59 (100%), дискінезію жовчевивідних шляхів – у 27 (45,8%), хронічний некалькульозний холецистит – у 10 (16,9%), холестероз жовчного міхура – у 19 (32,2%), жовчокам'яну хворобу – у 3 (5,1%), хронічний панкреатит – у 48 (81,4%), стеатогепатоз – у 20 (33,9%), гепатит – у 13 (22,0%), цироз печінки – у 7 (11,9%), хронічний ентероколіт – у 59 (100%). Хворі були розподілені на дві групи, рандомізовані за віком, статтю, тривалістю захворювань та ступенем дисбактеріозу. I група (27 осіб) отримувала стандартну патогенетичну терапію: інгібітори протонної помпи, 2 антибіотики, за потребою -спазмолітики, прокінетики, холеретики, холекінетики, гепатопротектори, ферменти та урсодезоксихолеву кислоту. II група (32 особи) крім вищевказаних препаратів отримувала біфіформ – по 1 капсулі двічі на добу, протягом двох місяців. Дослідження змін клінічної симптоматики захворювань, лабораторно-інструментальних

даних, мікробіоценозу кишечника проводили в динаміці: в перші дні госпіталізації, через 14 діб та через 3 місяці від початку лікування.

Для визначення ступеня дисбактеріозу кишечника проводили посів калових мас на поживні середовища із подальшим кількісним підрахунком мікроорганізмів, які на них вирости, та перерахуванням на 1 г випорожнень.

Обробка результатів досліджень проводилася за допомогою стандартного пакету статистичних програм.

Результати і обговорення.

У всіх 59 обстежених нами хворих ще до початку лікування були виявлені порушення мікробіоценозу ТК різного ступеню, які характеризувалися кількісними і/або якісними змінами складу мікрофлори. У 19 (32,2%) хворих були легкі порушення - спостерігалось зменшення кількості біфідобактерій менше, ніж 10^7 КУО/г; у 29 (49,2%) - помірні порушення – ізольовані зміни кількісного і якісного складу кишкових паличок чи у сполученні із зменшенням кількості біфідобактерій менше, ніж 10^7 КУО/г; у 11 (18,6%) - виражені порушення - поява умовно-патогенної флори (більше, ніж 10^4 КУО/г, часто у поєднанні із зменшенням кількості біфідобактерій і/або із зміною кількісного і якісного складу кишкових паличок. При цьому, ізольовані порушення мікробного пейзажу були виявлені у 14 (23,7%) хворих, асоційовані – у 45 (76,3%). Клінічно, у 53 (89,8%) хворих були скарги на метеоризм, у 43 (72,9%) – на нудоту, у 47 (79,7%) – на порушення стільця, у 55 (93,2%) – на розлади сну та апетиту, у 51 (86,4%) – на гіркоту або поганий присмак в роті, у 59 (100%) – на біль в животі різної локалізації, у 49 (83,1%) – на відрижку, у 53 (89,8%) – на тривожність і/або дратівливість.

Аналіз динаміки клінічних проявів під впливом різних схем комплексної терапії показав, що після закінчення курсу лікування у більшості хворих обох груп відмічався регрес основних клінічних синдромів: у всіх хворих зник больовий синдром; у 17 (62,9%) хворих I групи та у 29 (90,6%) II - диспептичний; у 14 (51,8%) обстежених I групи та у 23 (71,9%) II – астено-невротичний. При цьому, після лікування у хворих I групи було констатовано прогресування порушень якісних і кількісних співвідношень між

аеробами і анаеробами. Зміна аеробного компоненту проявлялась в основному у збільшенні кількості кишкових паличок із слабкою ферментативною активністю - у 16 (59,3%) хворих та появою гемолізуючих кишкових паличок - у 4 (14,8%) обстежених. Часто, у 15 (56,6%) хворих спостерігалось зменшення кількості біфідобактерій та збільшення - умовно-патогенної флори - у 14 (51,8%) хворих. Крім того, після лікування в I групі хворих зберігалось співвідношення ізольованих і асоційованих порушень мікробіоценозу ТК (22,2 і 88,8%, відповідно). Отже, під впливом традиційних комплексних схем лікування, які не включали пробіотики, самостійного відновлення кількісного чи якісного складу мікрофлори кишечника не відбулося. І лише у невеликій частині хворих (4 (14,8%)) спостерігались деякі позитивні тенденції, зокрема, зменшення кількості умовно-патогенної мікрофлори.

У хворих II групи були дещо інші результати: через 14 днів після проведеного комплексного лікування, у 17 (53,1%) із них було констатовано нормалізацію початково порушеного мікробного пейзажу ТК до еубіозу (за рахунок збільшення кількості облігатної флори (біфідобактерій, кишкової палички) і зникнення кишкових паличок із патологічною ферментною активністю). Крім того, у II групі хворих спостерігалось зменшення кількості осіб із асоційованими порушеннями – на 17 (53,1%) осіб. Відмічались і інші позитивні тенденції зрушень, зокрема, збільшення кількості облігатної мікрофлори та зниження титрів умовно-патогенної, які часто мали асоційований характер. Дослідження мікробного пейзажу товстого кишечника, здійснене у обстежених хворих через 3 місяці після лікування виявило, що у 29 (90,6%) хворих II групи встановився еубіоз мікрофлори ТК, тоді як у I групі - лише у 3 (11,1%). Порушення мікробіоценозу збереглися у 24 (88,9%) хворих I групи, що, потребувало медикаментозної корекції. Вказаним хворим було призначено курс лікування біфіформом по 1 капсулі двічі на добу, протягом 2 місяців із подальшим визначенням показників мікробіоценозу кишечника.

Висновки.

1. При поєднанні захворювань органів травлення спостерігаються порушення мікробіоценозу товстої кишки

різного ступеню, які не здатні нормалізуватись самостійно, без призначення пробіотиків.

2. Для корекції дисбактеріозу у вказаного контингенту хворих доцільно призначати біфіформ – по 1 капсулі двічі на добу протягом 2х місяців, що дозволяє відновити мікроекологічну систему кишечника.

1. Медико-демографічна ситуація та організація медичної допомоги населенню у 2010 році: підсумки діяльності системи охорони здоров'я та реалізація програми економічних реформ на 2010-2014 роки «Заможне суспільство, конкурентоспроможна економіка, ефективна держава» / за редакцією *Аніщенко О.В.* – К. : МОЗ України, 2011. – 104 с.
2. *Топчий Н.В.* Проблема дисбиоза в общей врачебной (семейной) практике / *Н.В. Топчий* // Фарматека. - 2007. - №8/9 (143). - С. 59-66.
3. *Блат С.Ф.* Подходы к коррекции микробиологических нарушений / *С.Ф. Блат* // РМЖ. – 2007. – Т. 15. – № 1. – С. 50–52.
4. Лечение обострений хронических заболеваний органов пищеварения / *П.Я. Григорьев, Э.П. Яковенко, А.П. Яковенко [и др.]* // Лечащий Врач. – 2000. – № 5-6. – С. 17–20.
5. *Dani C.* Probiotics feeding in prevention of urinary tract infection, bacterial sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants. A prospective double-blind study / *C. Dani, R. Biadaioli, G. Bertini* // Biol. Neonate. – 2002. – № 82(2). – P. 103–108.

THE STATE OF MICROBIOCENOSIS OF INTESTINE IN COMBINATION OF DISEASES OF ORGANS OF DIGESTION

S.E. Shostak

Medical university named after I. Ya. Horbachevskiy, Ternopil

To study the influence of Bifiform for treatment of dysbacteriosis for patients with combined diseases of digestion organs. 59 patients of gastroenterological department of were inspected. It was done a conclusion that normalization of microbial landscape of intestine at the indicated contingent of patients without probiotics does not take a place independently and only the combined therapy which includes Bifiform provides proceeding in eubiosis.

ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ

УДК 616.37-006-06-089.168.1-036

Некоторые предикторы осложненного течения послеоперационного периода при псевдокистах поджелудочной железы

В.В. Бобро

Харьковский национальный медицинский университет

Выявление ранних предикторов гнойно-септических осложнений в послеоперационном периоде является актуальной задачей, решение которой позволит улучшить эффективность оперативного лечения больных с псевдокистами поджелудочной железы (ПКПЖ) при использовании любого из методов оперативного вмешательства [1, 2, 3, 4].

В последнее время в клинической практике хорошо известно изменение тиреоидного гомеостаза при заболеваниях нетиреоидного генеза, в том числе различных хирургических операциях, сепсисе, травмах, стрессах и др., обозначаемого как «синдром псевдодисфункции щитовидной железы» (СПДЦЖ). При этом, чем тяжелее основное заболевание, тем сильнее выражены проявления тиреоидной дисфункции, что может дать основание прогнозировать тяжесть течения заболевания у больных и проводить необходимую коррекцию лечения.

Цель работы: изучение динамики тиреотропного гормона (ТТГ), трийодтиронина (T_3) и тироксина (T_4) у больных с ПКПЖ в раннем послеоперационном периоде.

Материалы и методы. Проведен анализ результатов лечения 47 больных, которые перенесли оперативное вмешательство по поводу ПК ПЗ за период с 2008 по 2011 гг. Работа выполнена

на базе ДУ «ИЗНХ АМН Украины». Вошедшие в исследование пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от степени тяжести течения послеоперационного периода и характера послеоперационных осложнений. В I группу вошли 30 больных ПКПЖ, у которых наблюдалось неосложненное течение послеоперационного периода или характер осложнений

1 класса (по классификации D. Dindo et al., 2003), II группу составили 15 больных с осложнениями 2 и 3 класса и тяжелым течением послеоперационного периода по вышеуказанной классификации [5]. Исследования проводились в 1-3 день послеоперационного периода и 7-10 день. В качестве контроля были использованы показатели тиреоидной функции, определенные в сыворотке крови 15 здоровых добровольцев.

Для определения уровня ТТГ, T_3 , T_4 в сыворотке крови использовали иммуноферментный метод, основанный на принципе иммунологического «сэндвича». Для количественного определения в сыворотке крови общего тироксина, суммарной концентрации белковосвязанной и несвязанной форм гормонов отдельно для ТТГ, T_3 , T_4 использовалась тест-система фирмы «ДИАплюс» («ТТГ, T_3 , T_4 ИФА ДИАплюс», г. Москва).

Результаты и их обсуждение.

В ходе исследования у больных обеих групп сравнения достоверного изменения показателей ТТГ гипотиреоза в зависимости от возраста больных и этиологии ПКПЖ не выявлено. Уровень ТТГ в сыворотке крови не выходил за пределы физиологических колебаний на протяжении всего заболевания, достоверно не отличаясь от контроля ($p < 0,2$). При этом у больных I группы уровень T_3 и T_4 в первые 3 дня послеоперационного периода недостоверно снижался ($p_1 < 0,1$; $p_2 < 0,2$, соответственно), однако к 7-10 дню послеоперационного периода у 96% больных полностью нормализовался. По данным литературы, восстановление содержания T_4 в крови до нормальных или повышенных значений отмечено у больных с благоприятным течением заболевания, и только при плохом прогнозе обнаруживается гипотироксинемия, что дало нам основание трактовать изменения в тиреоидном статусе больных I группы, как прогностически благоприятную динамику [6, 7].

У больных II группы исследование уровня T_3 и T_4 в первые 3 дня послеоперационного периода выявило достоверное снижение содержания этих гормонов в сыворотке крови: T_3 снижалось в среднем до $(1,81 \pm 0,08)$ нмоль/л ($p < 0,01$) по сравнению с контролем, а общий T_4 - до $(101,10 \pm 5,52)$ нмоль/л ($p < 0,05$). У 36,3% больных этой группы в первые 3 дня послеоперационного периода уровень снижения T_3 был ниже на 27%, а у остальных 63,7% больных – на 23% по сравнению с показателями в контрольной группе ($p < 0,001$; $p < 0,5$). При этом только у 4 больных из 11 обследованных уровень T_3 падал до $(0,92 \pm 0,08)$ нмоль/л, что в 2,5 раза ниже контрольных показателей, а уровень для T_4 снижался в 1,2 раза по сравнению с контролем. Особенностью клиники ПКПЖ у этих пациентов было наличие перенесенного острого деструктивного панкреатита, как этиологического фактора ПКПЖ, существование псевдокисты более полугода, признаки гнойно-некротических изменений ПКПЖ, что и явилось причиной госпитализации. Все пациенты страдали сахарным диабетом 2 типа в течение более 5-7 лет.

Ко времени выписки из стационара больных II группы уровень T_3 и T_4 повысился в среднем соответственно до $(1,90 \pm 0,08)$ нмоль/л и $(119,74 \pm 5,71)$ нмоль/л, что было ниже показателей контроля на 11% и 14%, соответственно. У 4 пациентов с исходным уровнем в раннем послеоперационном периоде содержания T_3 в сыворотке крови $(0,92 \pm 0,08)$ нмоль/л и T_4 $(102,5 \pm 5,71)$ нмоль/л положительной динамики в тиреоидном статусе не произошло.

Анализируя показатели тиреоидной функции у пациентов II группы, можно сделать вывод, что у них отмечено T_3 -дефицитное состояние, которое за рубежом получило название «low T_3 » - низкий T_3 статус или «синдромом низкого трийодтиронина». Снижение образования T_3 в организме является важной приспособительной реакцией организма, направленной на уменьшение интенсивности обменных процессов при дефиците питания или недостаточности выделительной системы. Коррекция указанных T_3 -дефицитных состояний тиреоидными препаратами обычно не требуется. Патогенетическим способом коррекции, прежде всего, является восстановление энтерального питания углеводистой пищей, устранение факторов, препятствующих поступлению углеводов

в печень, нормализация осмолярности первичной мочи. Исходя из механизмов формирования низкого T_3 статуса, становится понятным, почему издавна кормление ослабленных больных проводили «легко усваиваемыми» углеводами и что парентеральное введение субстратов не может заменить естественного питания [7, 8, 9, 10].

У больных с низкими показателями T_3 и T_4 более неблагоприятный прогноз заболевания, так как у них выявлена сочетанная дисфункция ЩЖ с синдромом низкого трийодтиронина и низкого тироксина.

В 1972 г. V. Stole установлено, что фагоцитирующие лейкоциты приобретают способность продуцировать T_4 . Целесообразность синтеза T_4 в фагоцитах, по-видимому, связана с необходимостью переключения йода в эти клетки как биоцидного фактора. То есть, высокий уровень T_4 является прямым следствием его синтеза фагоцитирующими лейкоцитами для осуществления полноты фагоцитоза, а снижение T_4 указывает на неспособность лейкоцитов в полной мере выполнять микробицидную функцию.

Снижение T_4 также может быть следствием «цитокинового взрыва». Так, например, A. Voelen et al. (1993) выявили сильную обратную корреляционную связь между уровнем T_3 в сыворотке и концентрацией интерлейкинов-6, -8, -10, а также альфа-интерферона и фактора некроза опухолей [7, 8]. Сенсibilизированные иммунокомпетентные клетки с помощью цитокинов вызывают более глубокое изменение в тиреоидной системе, адаптационное значение которого многоцелевое и связано с обеспечением фагоцитов биоцидным фактором – йодом; мобилизацией жира как эндогенного источника питания; переключением организма на борьбу с антигеном за счет снижения активности анаболических процессов, функции нейро-мышечного аппарата, психоэмоциональной сферы, репродуктивной системы. Доказано, что цитокины резко активируют образование из T_4 реверсивного T_3 , необходимого гормона для стимуляции липолиза (а следовательно, энергии). Дополнительным фактором, способствующим снижению T_4 , является уменьшение его продукции ЩЖ в условиях эндотоксикоза. Снижение содержания T_3 в крови происходит за счет низкой конкурентной

способности, ответственной за его образование ферментной системы (по сравнению с системой реверсивного T_3) и ухудшения периферической конверсии T_4 в T_3 . Возникающая под влиянием тех же цитокинов анорексия в свою очередь препятствует образованию T_3 в печени [7, 8, 9, 10].

Наличие этого типа СПДЦЖ свидетельствует о тяжелых, подчас необратимых, системных сдвигах в организме и является крайне неблагоприятным прогностическим признаком. Длительно сохраняющееся снижение T_3 и T_4 может быть ранним признаком генерализации воспалительного процесса, являясь ранним маркером напряженности лейкоцитарной фазы воспаления и недостаточности микробицидной функции фагоцитов. Данный механизм синдрома низкого T_3 позволяет объяснить повышенную потребность организма в йоде при остром воспалительном процессе любого генеза. Пациентам с таким вариантом тиреоидной дисфункции, помимо энтерального питания углеводистой пищей, необходимо при снижении концентрации в крови T_3 ниже 0,8-0,7 нмоль/л проводить коррекцию тиреоидного статуса тиреоидными препаратами [7, 8, 9, 10].

Выводы.

1. У больных ПКПЖ с тяжелым или среднетяжелым течением послеоперационного периода (осложнениями 2 и 3 класса по классификации D. Dindo et al., 1992) изменение показателей тиреоидных гормонов более значимы, чем у больных с легким течением (осложнениями 1 класса).

2. Выявленный характер изменений тиреоидных гормонов в сыворотке крови больных ПКПЖ в послеоперационном периоде свидетельствует о том, что имеет место формирование псевдодисфункции ЩЖ, вариант которой определяется степенью тяжести заболевания: при легком и средней степени тяжести течения – изолированная псевдодисфункция ЩЖ с низким T_3 («синдромом низкого трийодтиронина»), при тяжелом течении – сочетанная псевдодисфункция ЩЖ с синдромом низкого трийодтиронина и низкого тироксина. Уровень ТТГ гипотироза в сыворотке крови как при поступлении, так и при выписке из стационара у больных обеих групп не выходил за пределы физиологических колебаний этого показателя.

3. Сочетанная псевдодисфункция ЩЖ с синдромом низкого трийодтиронина и тироксина является ранним критерием тяжелого течения послеоперационного периода у больных, прооперированных по поводу ПКПЗ. Дополнительными предикторами могут служить: наличие перенесенного острого деструктивного панкреатита, как этиологического фактора ПКПЖ; существование псевдокисты более полугода, признаки гнойно-некротических изменений ПКПЖ на догоспитальном этапе, сахарный диабет в течение более 5-7 лет. Характер оперативного вмешательства (миниинвазивное или лапаротомия) предикторного значения для псевдодисфункции ЩЖ не имел.

4. Развитие стойкого (более 10 дней) дефицита эндогенного трийодтиронина является патофизиологическим обоснованием целесообразности проведения у подобных больных корригирующей терапии тиреоидными препаратами.

1. Лечебно-тактические подходы у больных с псевдокистами поджелудочной железы / *В.В. Бойко, И.А. Криворучко, А.М. Тищенко [и др.]* // *Клінічна хірургія*. - 2005. - №2. - С. 30-34.
2. Диагностика и лечение кистозных поражений поджелудочной железы / *В.Д. Сахно, А.А. Мануйлов, А.В. Андреев [и др.]* // *Анналы хирургической гепатологии*. - 2007. - № 4. - С. 74-79.
3. *Русин В.І.* Хірургічні методи лікування псевдокіст підшлункової залози / *В.І Русин, О.О. Болдіжар* // *Клінічна хірургія*. - 2007. - №1. - С. 33-35.
4. Pancreatic pseudocyst in chronic pancreatitis: endoscopic and surgical treatment / *'Rosso, N. Alexakis, P. Ghanch [et al.]* // *Dig. Surg.* - 2007. - Vol. 20. - P. 397-406.
5. Dindo D. Obesity in general elective surgery / *D. Dindo, M. Muller, M. Weber, P. Clavien* // *Lancet*. - 2005. - Vol. 361. - P. 2032-2035.
6. *Clavien P.* Proposed classification of complication of surgery with examples of utility in cholecystectomy/ *P.Clavien, J. Sanabria* // *Surgery*. - 1992. - Vol. 111:518 - P. 526.
7. *Белецкая О.М.* Заместительная терапия при гипотиреозе и синдроме низкого трийодтиронина : сборник лекций и статей : учебное пособие для врачей. - Харьков: Форт, -2010. - 33с.
8. *Ichikawa K.* Thyroid hormon action in the role / *K. Ichikawa, K. Hashizume* // *Endocr. J.* - 2005. -Vol. 42, N2. -P. 131-140.

9. *Shiki Y.* A study on the changes with age in thyroid function during infancy, childhood and adolescence/ *Y. Shiki* // *Folia Endocrin. Jap.* –1986. – Vol. 62, N3. –P. 169–170.
10. Euthyroid sick syndrome, associated endocrine abnormalities, and outcome in elderly patients undergoing emergency operation / *M. Girvent , S. Maestro, R. Hernandez [et al.]* // *Surgery* 2008. – Vol. 123, N5. – P. 560–567.

ДЕЯКІ ПРЕДИКТОРИ УСКЛАДНЕНОГО ПЕРЕБІГУ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ПЕРІОДУ ПРИ ПСЕВДОКІСТАХ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

В.В. Бобро

Харківський національний медичний університет

Вивчена динаміка тиреоїдного статусу у хворих ПКПЗ в післяопераційному періоді. Порівнювалися показники тиреоїдної функції хворих ПКПЗ з 1 класом післяопераційних ускладнень (I група порівняння - 30 пацієнтів) і 2-3 класом післяопераційних ускладнень (II група порівняння – 15 осіб). Встановлено, що має місце формування псевдодисфункції ЩЗ: при 1 класі післяопераційних ускладнень – «синдромом низького T_3 », при важкому перебігу – поєднана псевдодисфункція ЩЗ з синдромом низького T_3 і T_4 . Поєднана дисфункція T_3 і T_4 є раннім критерієм важкого перебігу післяопераційного періоду.

SOME PREDICTORS OF THE COMPLICATED POSTOPERATIVE CLINICAL COURSE IN PATIENTS WITH PSEUDOCYSTS OF THE PANCREAS

V.V. Bobro

Kharkiv national medical university

Dynamics of the thyroid status in patients with pseudocysts of pancreas (PCP) in the postoperative period is studied. Indices of thyroid function in patients with PCP were compared to 1 class of postoperative complications (I group of 30 patients) and 2-3 class of postoperative complications (II group - 15 people). It is established, that forming of pseudo-dysfunction of thyroid gland (TG) occurs: in 1 class of postoperative complications - « the syndrome of low T_3 », in severe clinical course - combined pseudo-dysfunction of thyroid gland with a syndrome of low T_3 and T_4 . Combined dysfunction T_3 и T_4 is an early criterion of severe clinical course of the postoperative period.

Функциональное состояние желчного пузыря у больных раком желудка после гастрэктомии

*Ю.А. Винник, В.В. Олексенко, * В.И. Проняков, **

*Е.В. Строчкова, * А.Ю. Воробьев, * О.А. Шипулин**

Харьковская медицинская академия последипломного образования,
ГУ «Крымский государственный медицинский университет
им. С.И. Георгиевского»* (Симферополь)

Рак желудка занимает лидирующее положение в структуре злокачественных опухолей пищеварительной системы и, несмотря на некоторые успехи, достигнутые в лучевой и химиотерапии, именно хирургический метод позволяет надеяться на излечение, а гастрэктомия у 70% больных является единственным радикальным методом лечения [1, 2]. Наиболее обоснованный с онкологической точки зрения и получивший самое широкое распространение вариант реконструкции при выполнении гастрэктомии, является петлевой способ гастропластики по Шлаттеру (Schlatter), в основе которого лежит выключение двенадцатиперстной кишки из пассажа принимаемой пищи [3]. В результате, у 70-80% больных, перенесших гастрэктомию наблюдаются дискинезии желчного пузыря по гипомоторному типу с риском развития в отдаленные сроки желчнокаменной болезни, что требует постоянного консервативного лечения нацеленного на выравнивание образовавшегося дисбаланса нейро-гуморальной регуляции, а иногда и повторного хирургического вмешательства [4, 5].

Функционирование органов гепатобилиарной системы и, в частности, концентрация и выделение желчи в двенадцатиперстную кишку, зависит от целого ряда факторов, но определяющая роль принадлежит нейрогуморальному механизму регуляции. Нейрогенный механизм обеспечивается вегетативной нервной системой, парасимпатическая часть

которой представлена блуждающим нервом, симпатическая – чревными нервами, действующими антагонистически, что и обеспечивает сбалансированность функций [6, 7]. Так, импульсы с блуждающего нерва усиливают сокращения желчного пузыря и расслабляют сфинктер Одди, что обеспечивает поступление желчи в двенадцатиперстную кишку. Импульсы, передающиеся по чревным нервам, снимают тонус мускулатуры желчного пузыря, способствуя торможению его движений и, в тоже время, обеспечивают сокращение сфинктера Одди. Гуморальное звено представлено сложной цепью рефлекторных отношений, ключевым моментом которых является выработка в стенке двенадцатиперстной кишки и начальных отделов тощей кишки, в ответ на раздражение поступающей пищей, рецепторов слизистой кишки, интестинального гормона – холецистокинина. Следствием гастрэктомии, непременным условием которой является выполнение стволовой ваготомии, является безвозвратная утрата парасимпатического звена вегетативной регуляции с доминированием симпатического ее компонента, а выключение из пассажа принимаемой пищи двенадцатиперстной кишки, значительно сокращает гуморальное звено регуляции.

В связи с тем, что сохранение рефлекторной деятельности желчного пузыря и внепеченочных желчных путей после стволовой ваготомии и выключения рефлекторного влияния со стороны двенадцатиперстной кишки происходит за счет рецепторного аппарата начальных 30-40 см тощей кишки, неоднократно высказывались идеи о необходимости задержки пищи в начальном отделе тощей кишки, для естественного раздражения нейроэндокринных клеток слизистой тощей кишки, стимулирующих секрецию и выделение в кровь интестинальных гормонов, что должно обеспечить рефлекторное влияние на сокращение желчного пузыря и расслабление сфинктера Одди [8, 9, 10]. В связи с этим, чем на более длительное время будет обеспечено депонирование принимаемой пищи в начальном отделе тощей кишки, тем более пролонгированной будет выработка и секреция интестинальных гормонов.

Цель исследования – изучить функцию желчного пузыря и желчевыводящих путей у больных раком желудка перенесших гастрэктомию с применением нового способа гастропластики.

Материалы и методы.

Работа основана на изучении функционального состояния желчного пузыря и внепеченочных желчных путей у 182 больных со злокачественными новообразованиями различных локализаций. Обследовано 105 (57,7%) мужчин и 77 (42,3%) женщин в возрасте от 27 до 80 лет (средний возраст $(59,09 \pm 9,95)$ лет). В соответствии с целью настоящего исследования все больные были распределены на три сопоставимые группы наблюдений. Основную группу составили 72 больных раком желудка – 42 (58,3%) мужчины и 30 (41,7%) женщины в возрасте $(58,82 \pm 9,96)$ лет, которым была выполнена гастрэктомия с применением разработанного нами (патент №50082 від 25.05.10) нового варианта гастропластики, предусматривающего формирование в начальном отделе тощей кишки резервуара для принимаемой пищи. В группу сравнения вошли 67 больных раком желудка – 39 (58,2%) мужчин и 28 (41,8%) женщин в возрасте $(59,66 \pm 9,63)$ лет, которым выполнена гастрэктомия с применением стандартного петлевого способа гастропластики, получившего наименование в литературе, как способ Шлаттера (Schlatter). Контрольную группу составили 43 пациента – 24 (55,8%) мужчины и 19 (42,3%) женщины в возрасте $(58,79 \pm 10,26)$ лет, которым по поводу злокачественных опухолей различных, кроме желудка локализаций произведены резекция и экстирпация прямой кишки (14 больных), резекция сигмовидной кишки (12), пангистерэктомия (10), нефрэктомия (7). Статистически достоверных различий по половому и возрастному составу больных в исследуемых группах не отмечено. Исследования проводились накануне хирургического вмешательства и в динамике, в отдаленные сроки наблюдений, спустя 6, 12, 24 месяца после произведенных операций.

О функциональном состоянии желчного пузыря и внепеченочных желчных путей судили на основании проведения ультразвукового исследования выполняемого на аппарате «Aloka» SSD 2000 с использованием конвексного датчика 3,5 МГц. Исследования начинали утром натощак и при отсутствии желчных конкрементов больным давали желчегонный завтрак, состоящий из двух куриных желтков, которые пациент выпивал залпом. После желчегонного завтрака через каждые 10 минут в течение

90 минут проводили динамическое ультразвуковое исследование с измерением наибольшего длинника (L) и поперечника (D) желчного пузыря. Объем желчного пузыря натощак и через каждые 10 минут рассчитывали по формуле:

$$V = \pi \times (D/2)^2 \times L$$

где π - поправочный коэффициент = 3,14,

D – максимальный поперечник,

L – максимальный длинник желчного пузыря.

Сократительную способность желчного пузыря изучали по следующим данным: 1) V_0, cm^3 – исходный объем желчного пузыря, 2) $V_{\text{min}}, \text{cm}^3$ – объем остаточной желчи, 3) $V_{\text{ex}}, \text{cm}^3$ – объем эвакуированной желчи, 4) ПДФ – показатель двигательной функции желчного пузыря. Зная объем желчного пузыря натощак (V_0, cm^3) и объем максимального сокращения желчного пузыря после приема желчегонного завтрака ($V_{\text{min}}, \text{cm}^3$), рассчитывали объем эвакуированной желчи ($V_{\text{ex}}, \text{cm}^3$) по формуле:

$$V_{\text{ex}} = V_0 - V_{\text{min}}$$

ПДФ рассчитывали по формуле:

$$\text{ПДФ} = D_2 \times L_1 / D_1 \times L_2$$

где D_2 – поперечник желчного пузыря после желчегонного завтрака,

L_1 – длинник желчного пузыря натощак,

D_1 – поперечник желчного пузыря натощак,

L_2 – длинник желчного пузыря после желчегонного завтрака.

Все измерения производились в мм.

По степени изменения объема желчного пузыря судили о его сократительной и эвакуаторной деятельности, наличии гиперкинетической или гипокINETической дисфункции. В соответствии с определением функции желчного пузыря по Сорокину, когда соотношение поперечника желчного пузыря натощак и после желчегонного завтрака составляло 2 – функция считалась не нарушенной, при соотношении менее 2 – замедленное

опорожнение желчного пузыря, при соотношении более 2 – ускоренное опорожнение желчного пузыря. ПДФ считался в пределах нормы от 0,59 до 0,75. Если при замедленном опорожнении желчного пузыря ПДФ был менее 0,75, считалось, что замедленное опорожнение происходит за счет слабого его опорожнения, если более 0,75, то замедленное опорожнение происходит за счет спазма сфинктерного аппарата желчного пузыря. Если при ускоренном опорожнении желчного пузыря ПДФ был менее 0,59, считалось, что ускоренное опорожнение происходит за счет недостаточности сфинктера, если более 0,59, ускоренное опорожнение происходит за счет сильного сокращения желчного пузыря. Если функция была не нарушенной, но ПДФ более 0,75, то объяснялось это сильным сокращением сфинктерного аппарата желчного пузыря, при ПДФ менее 0,59, объяснялось это слабым сокращением сфинктера при нормальном сокращении самого желчного пузыря.

Статистическая обработка материалов исследований выполнялась в соответствии с современными международными стандартами практики проведения клинических исследований.

Результаты исследования и их обсуждение.

По данным эхографии, накануне лечения у 36 (19,8%) из 182 больных (основная группа – у 15 (20,8%) из 72 больных, группа сравнения – у 13 (19,4%) из 67 и контрольная группа – у 8 (18,6%) из 43) в желчном пузыре были обнаружены конкременты различной величины от 1 до 11 мм в диаметре в количестве от 1 до 7, у 146 (80,2%) больных эхографических признаков желчных конкрементов не было выявлено. Больные с эхографическими признаками калькулезных изменений в желчном пузыре исключались из функционального исследования желчевыведительной системы и из дальнейшего исследования в отдаленные сроки наблюдений. Таким образом, в исследование вошли 146 пациентов, у которых не были выявлены желчные конкременты накануне хирургического лечения.

При анализе результатов эхографического исследования желчевыводящих путей среди пациентов исследуемых групп накануне лечения, не было выявлено статистически достоверных различий ($p > 0,05$) в таких показателях, как исходный объем желчного пузыря – $V_0, \text{см}^3$ (основная группа – $(22,2 \pm 2,6)$, группа

сравнения – $(21,2 \pm 2,1)$, контрольная группа – $(19,2 \pm 1,7)$), объем остаточной желчи – V_{\min}, cm^3 после приема раздражителя (основная группа – $(8,5 \pm 2,5)$, группа сравнения – $(9,2 \pm 2,7)$, контрольная группа – $(5,7 \pm 0,5)$), объем эвакуированной желчи – $V_{\text{ex}}, \text{cm}^3$ (основная группа – $(13,9 \pm 2,4)$, группа сравнения – $(12,6 \pm 2,8)$, контрольная группа – $(13,9 \pm 1,5)$). Сопоставив объем желчного пузыря натощак и после приема желчегонного завтрака, последний уменьшился менее чем в два раза, при этом разницы среди пациентов исследуемых групп мы не отметили – $p > 0,05$ (основная группа – $(1,96 \pm 0,11)$, группа сравнения – $(1,97 \pm 0,14)$, контрольная группа – $(1,96 \pm 0,23)$), что можно расценить как преобладание гипокинетического типа дискинезии. Определив показатель двигательной функции – ПДФ (основная группа – $(0,72 \pm 0,10)$, группа сравнения – $(0,73 \pm 0,12)$, контрольная группа – $(0,72 \pm 0,12)$) установлено, что данный тип дискинезии вызван за счет слабого опорожнения желчного пузыря. Нарушения моторной функции диагностированы у 32 (21,9%) больных, в том числе у 18 (12,3%) отмечена гипомоторная дискинезия и у 14 (9,6%) – гипермоторная дискинезия (табл. 1).

Таблица 1 – Функциональное состояние желчевыводящих путей у больных исследуемых групп накануне операции.

Группа больных	Нормокинезия		Гипокинезия		Гиперкинезия	
	n	%	n	%	n	%
основная (n=57)	44	77,2	7	12,3	6	10,5
сравнения (n=54)	42	77,7	7	12,9	5	9,3
контрольная (n=35)	28	80,0	4	11,4	3	8,6
Всего (n=146)	114	78,1	18	12,3	14	9,6

Анализируя данные таблицы 1 можно отметить сопоставимость исследуемых групп по признакам, характеризующим функциональное состояние желчевыделительной системы и некоторое преобладание

гипокинетического типа дискинезии среди пациентов исследуемых групп накануне лечения.

В сводных данных таблицы 2 и 3 показаны результаты динамического ультрасонографического исследования желчного пузыря и характер функционального состояния желчевыделительной системы в отдаленные сроки наблюдений у пациентов исследуемых групп.

Так, спустя 6 месяцев после операции, среди больных основной группы, объем желчного пузыря натощак был увеличен ($p < 0,05$), объем остаточной ($p > 0,05$) и эвакуированной желчи больше ($p > 0,05$), по сравнению с данными накануне операции, а показатель двигательной функции свидетельствовал о замедленном опорожнении желчного пузыря, который можно отнести за счет спазма сфинктерного аппарата.

Таблица 2 – Динамические ультрасонографические изменения желчного пузыря у больных исследуемых групп.

Группа больных	Срок наблюдений (месяц)	n	$V_{0^?}$ см ³	$V_{min^?}$ см ³	$V_{ex^?}$ см ³	D_1/D_2	ПДФ
основная	Накануне	57	22,2 ±2,6	8,5 ±2,5	13,9 ±2,4	1,96 ±0,11	0,72 ±0,10
	6	48	29,6 ±2,4	11,8 ±1,8	18,1 ±2,1	1,94 ±0,21	0,76 ±0,11
	12	39	33,6 ±4,2	14,4 ±1,9	19,0 ±2,3	1,98 ±0,32	0,76 ±0,10
	24	20	36,5 ±2,7	12,6 ±1,6	23,4 ±1,9	1,96 ±0,15	0,79 ±0,19
сравнения	Накануне	54	21,2 ±2,1	9,2 ±2,7	12,6 ±2,8	1,97 ±0,14	0,73 ±0,12
	6	39	34,4 ±4,3	23,6 ±3,2	11,0 ±3,2	1,31 ±0,12	0,64 ±0,08
	12	31	45,3 ±5,3	29,1 ±3,2	16,7 ±4,4	1,55 ±0,16	0,59 ±0,10
	24	15	57,1 ±4,6	36,1 ±2,5	22,7 ±3,1	1,62 ±0,21	0,52 ±0,11

Продолжение таблицы 2

Группа больных	Срок наблюдений (месяц)	n	$V_{0^?}$ см ³	$V_{min^?}$ см ³	$V_{ex^?}$ см ³	D_1/D_2	ПДФ
контрольная	Накануне	35	19,2 ±1,7	5,7 ±0,5	13,9 ±1,5	1,96 ±0,23	0,72 ±0,12
	6	22	16,3 ±1,8	6,7 ±0,3	10,3 ±1,7	1,97 ±0,27	0,79 ±0,13
	12	18	18,2 ±1,9	7,2 ±0,5	12,6 ±1,3	2,02 ±0,34	0,89 ±0,11
	24	8	17,6 ±1,6	5,2 ±0,7	12,5 ±1,4	2,11 ±0,28	0,83 ±0,10

Число больных с нарушениями моторной функции увеличилось с 22,8% (13 больных) до 35,4% (17 больных), в том числе с гипомоторной дискинезией с 12,3% до 18,7%, с гипермоторной дискинезией с 10,5% до 16,6%. Желчные конкременты диагностированы у 4 (7,7%) из 52 обследованных больных.

Таблица 3 – Функциональное состояние желчевыводящих путей у больных исследуемых групп после операции.

Группа больных	Основная группа			Группа сравнения			Контрольная группа			
	6	12	24	6	12	24	6	12	24	
Месяцы после операции	6	12	24	6	12	24	6	12	24	
Число больных	48	39	20	39	31	15	22	18	8	
Гипо-кинезия	абс.ч.	9	10	9	9	12	10	2	2	1
	%	18,7	25,6	45,0	23,1	38,7	66,7	9,1	11,1	12,5
Гипер-кинезия	абс.ч.	8	7	5	5	5	3	3	2	2
	%	16,6	17,9	25,4	12,8	16,1	20,0	13,6	11,1	25,0
Нормо-кинезия	абс.ч.	31	22	6	25	14	2	17	14	5
	%	64,6	56,4	56,4	64,1	45,1	13,3	77,3	77,7	62,5

Среди пациентов группы сравнения, через 6 месяцев прошедших после операции, увеличился ($p < 0,01$) исходный объем желчного пузыря и объем остаточной желчи ($p < 0,001$), по сравнению

с данными накануне операции, при этом объем эвакуированной желчи оставался прежний ($p>0,05$). Показатель двигательной функции свидетельствовал о замедленном опорожнении желчного пузыря за счет слабого его опорожнения. Число больных с нарушениями моторной функции увеличилось с 22,2% (12 больных) до 35,9% (14 больных), в том числе с гипомоторной дискинезией с 12,9% до 23,1%, с гипермоторной дискинезией с 9,3% до 12,8%. Желчные конкременты диагностированы у 5 (11,4%) из 44 обследованных больных.

В контрольной группе показатели существенно не отличались по сравнению с данными накануне хирургического вмешательства. Так, объем желчного пузыря натощак, объем остаточной и эвакуированной желчи не имели статистически значимых различий по сравнению с дооперационными данными ($p>0,05$). При этом можно было отметить некоторое преобладание признаков замедленного опорожнения желчного пузыря за счет спазма сфинктерного аппарата. Число больных с нарушениями моторной функции оставалось практически на одном уровне – 20% (7 больных) накануне и 22,7% (5 больных) после операции. Желчные конкременты диагностированы у одного (4,3%) из 23 обследованных больных.

Сравнив показатели ультрасонографических и функциональных изменений желчного пузыря и желчевыводящих путей среди пациентов исследуемых групп установлено, что среди пациентов перенесших гастрэктомию по сравнению с пациентами контрольной группы объем желчного пузыря натощак был достоверно ($p<0,001$) больший, при этом, у больных которым была выполнена стандартная петлевая пластика этот объем имел еще большие величины ($p<0,0001$), чем среди пациентов которым была применена новая методика гастропластики. Объем остаточной желчи был больше среди больных перенесших гастрэктомию ($p<0,01$), чем у пациентов контрольной группы, при этом, у больных после стандартной гастропластики объем был больше ($p<0,001$) по сравнению с пациентами оперированными с применением новой методики гастропластики ($p<0,01$). Показатели отражающие объем эвакуированной желчи, у больных основной группы хотя и не имели статистически значимой разницы ($p>0,05$), однако

превышали эти данные по сравнению с пациентами группы сравнения и достоверно больше по сравнению с пациентами контрольной группы ($p < 0,01$). Среди пациентов исследуемых групп спустя 6 месяцев после операции, наблюдалось замедленное опорожнения желчного пузыря, причем анализируя показатель двигательной функции можно отметить, что у больных основной и контрольной группы исследования эти нарушения были связаны, в основном за счет спазма сфинктерного аппарата, а у больных группы сравнения за счет слабого опорожнения желчного пузыря. Сравнив число больных с нарушениями моторной функции, отмечено их преобладание среди пациентов перенесших гастрэктомию (35,4% в основной и 35,9% в группе сравнения) по сравнению с пациентами оперированными на других органах исключая вмешательство на желудке (22,7%). После нового способа гастропластики в отличие от стандартной петлевой пластики, зарегистрировано меньшее число больных с гипокинетическими нарушениями (18,7% и 23,1% соответственно) и большее число больных с гиперкинетическим характером изменений (16,6% и 12,8% соответственно). У больных контрольной группы преобладал гиперкинетический характер нарушений – 13,6%. Конкременты в желчном пузыре через 6 месяцев после операции в 3 раза чаще были диагностированы среди больных оперированных на желудке по сравнению с пациентами перенесшими хирургическое вмешательство на кишечнике, почке и органах малого таза (11,4% и 4,3% соответственно), а если рассматривать различные варианты гастропластики, то среди больных, которым была применена новая методика желчные конкременты были диагностированы в 1,5 раза реже по сравнению с больными оперированными с применением стандартной петлевой пластики (7,7% и 11,4% соответственно).

Через 12 месяцев, прошедших после операции, у больных основной группы исходный объем желчного пузыря, объем остаточной и эвакуированной желчи были несколько больше по сравнению с показателями через 6 месяцев, однако статистически достоверной разницы не отмечено ($p > 0,05$). По сравнению с данными накануне операции исходный объем желчного пузыря ($p < 0,02$) и объем остаточной желчи ($p < 0,05$) через 12 месяцев были большими, а объем эвакуированной желчи оставался в тех же

пределах ($p > 0,05$). Показатель двигательной функции приближался к характеристике, свидетельствующей о замедленном опорожнении желчного пузыря за счет спазма сфинктерного аппарата. Число больных с нарушениями моторной функции увеличилось с 22,8% накануне и 35,4% через 6 месяцев до 43,5% (17 больных), в том числе с гипомоторной дискинезией с 12,3% и 18,7% до 25,6%, с гипермоторной дискинезией с 10,5% и 16,6% до 17,9%. Желчные конкременты диагностированы у 5 (11,3%) из 44 больных.

Среди больных группы сравнения через 12 месяцев, прошедших после операции, исходный объем желчного пузыря, объем остаточной и эвакуированной желчи хоть и были несколько больше по сравнению с показателями через 6 месяцев, однако статистически достоверной разницы не отмечено ($p > 0,05$). По сравнению с данными накануне операции исходный объем желчного пузыря ($p < 0,001$) и объем остаточной желчи ($p < 0,001$) через 12 месяцев были большими, а объем эвакуированной желчи оставался в тех же пределах ($p > 0,05$). Показатель двигательной функции свидетельствовал о замедленном опорожнении желчного пузыря за счет слабого опорожнения. Число больных с нарушениями моторной функции увеличилось с 22,2% (12 больных) накануне и 35,9% через 6 месяцев до 54,8% (17 больных), в том числе с гипомоторной дискинезией с 12,9% и 23,1% до 38,7%, с гипермоторной дискинезией с 9,3% и 12,8% до 16,1%. Желчные конкременты диагностированы у 6 (16,2%) из 37 обследованных больных.

В контрольной группе через 12 месяцев, прошедших после операции все показатели не имели существенных различий по сравнению с данными накануне хирургического вмешательства и спустя 6 месяцев. Так, объем желчного пузыря натощак был одинаковым по сравнению с дооперационными данными и данными через 6 месяцев после операции ($p > 0,05$). Объем остаточной желчи был большим по сравнению с дооперационным объемом ($p < 0,05$), но не отличался от объемов через 6 месяцев после операции. Объем эвакуированной желчи не отличался по сравнению с показателями накануне и через 6 месяцев после операции ($p > 0,05$). При этом можно было отметить, что спустя 12 месяцев, прошедших после операции показатели, характеризующие

функцию желчного пузыря приближались к показателям нормы. Число больных с нарушениями моторной функции оставалось на одном уровне – 20% накануне, 22,7% через 6 месяцев после операции и 22% спустя 12 месяцев, причем число больных с гипомоторной и гипермоторной дискинезией было одинаковым. Желчные конкременты диагностированы у одного (5,3%) из 19 обследованных больных.

Сравнив показатели ультрасонографических и функциональных изменений желчного пузыря и желчевыводящих путей спустя 12 месяцев, прошедших после операции, среди пациентов исследуемых групп установлено, что у больных, перенесших гастрэктомию по сравнению с пациентами оперированными на кишечнике, почке, органах малого таза объем желчного пузыря натощак был достоверно ($p < 0,001$) больший, при этом, у больных которым была выполнена стандартная петлевая пластика этот объем был существенно больший ($p < 0,0001$) по сравнению с пациентами оперированными с применением новой методики гастропластики. Соответственно объем остаточной желчи был больше среди больных, перенесших гастрэктомию ($p < 0,001$), чем среди пациентов контрольной группы, при этом, у больных после стандартной гастропластики этот показатель имел также больший объем ($p < 0,001$) по сравнению с пациентами, оперированными с применением новой методики ($p < 0,001$). Объем эвакуированной желчи был больше среди больных после гастрэктомии с применением новой методики гастропластики по сравнению с пациентами группы сравнения ($p > 0,05$) и контрольной группы ($p < 0,01$). Среди пациентов, оперированных на желудке, спустя 12 месяцев после операции наблюдалось замедленное опорожнения желчного пузыря по сравнению с пациентами перенесшими операции на кишечнике, почке, органах малого таза, причем, анализируя показатель двигательной функции можно отметить, что у больных после нового способа гастропластики эти нарушения связаны со спазмом сфинктерного аппарата, а у больных после стандартной петлевой пластики вызваны слабым сокращением желчного пузыря, у пациентов контрольной группы эти показатели были близки к нормальному функционированию желчного пузыря. Нарушения моторной функции преобладало

среди пациентов перенесших гастрэктомия (43,5% в основной и 54,8% в группе сравнения) по сравнению с пациентами оперированными на других органах, исключая вмешательство на желудке (22%). Через 12 месяцев, прошедших после операции, у пациентов оперированных с применением нового способа гастропластики в отличие от пациентов оперированных с применением стандартной петлевой пластики, зарегистрировано меньшее число больных с гипокинетическими нарушениями (25,6% и 38,7% соответственно) и большее число больных с гиперкинетическим характером изменений (17,9% и 16,1% соответственно). У больных контрольной группы гиперкинетический и гипокинетический характер нарушений встречался с одинаковой частотой – 11,1%. Конкременты в желчном пузыре через 12 месяцев после операции чаще были диагностированы среди больных, оперированных на желудке, по сравнению с пациентами, перенесшими хирургическое вмешательство на кишечнике, почке и органах малого таза (5,3%), а если рассматривать различные варианты гастропластики, то среди больных, которым была применена новая методика желчные конкременты были диагностированы реже по сравнению с больными, оперированными с применением стандартной методики реконструкции (11,3% и 16,2% соответственно).

Спустя 24 месяца после хирургического вмешательства у больных основной группы исходный объем желчного пузыря, объем остаточной и эвакуированной желчи были несколько больше по сравнению с показателями через 6 и 12 месяцев, однако статистически достоверной разницы не отмечено ($p > 0,05$). По сравнению с данными накануне операции исходный объем желчного пузыря и объем эвакуированной желчи ($p < 0,001$) были больше, а объем остаточной желчи оставался в тех же пределах ($p > 0,05$). Показатель двигательной функции свидетельствовал о замедленном опорожнении желчного пузыря за счет спазма сфинктерного аппарата. Число больных с нарушениями моторной функции увеличилось с 22,8% накануне операции, 35,4% через 6 месяцев, 43,5% через 12 месяцев до 70% (14 больных), в том числе с гипомоторной дискинезией с 12,3%, 18,7%, 25,6% соответственно срокам наблюдений до 45%, с гипермоторной дискинезией с 10,5%,

16,6%, 17,9% до 25,4%. Желчные конкременты диагностированы у 6 (23,1%) из 26 обследованных больных.

Среди больных группы сравнения через 24 месяца, прошедших после операции, увеличился исходный объем желчного пузыря, объем остаточной и эвакуированной желчи по сравнению с показателями через 12 месяцев, однако, статистически достоверной разницы не отмечено ($p>0,05$). По сравнению с показателями через 6 месяцев после операции, а также в сравнении с дооперационными данными исходный объем желчного пузыря, объем остаточной и эвакуированной желчи достоверно увеличились ($p<0,001$). Показатель двигательной функции свидетельствовал о замедленном опорожнении желчного пузыря за счет слабого опорожнения. Число больных с нарушениями моторной функции увеличилось с 22,2% накануне, 35,9% через 6 месяцев, 54,8% через 12 месяцев до 86,7% (13 больных), в том числе с гипомоторной дискинезией с 12,9%, 23,1%, 38,7% соответственно срокам наблюдений до 66,7%, с гипермоторной дискинезией с 9,3%, 12,8%, 16,1% до 20,0%. Желчные конкременты диагностированы у 6 (28,6%) из 21 обследованного больного, что в 2 раза больше по сравнению с предыдущими данными.

В контрольной группе через 24 месяца после операции исходный объем желчного пузыря, объем остаточной и эвакуированной желчи не отличались по сравнению с данными как накануне хирургического вмешательства, так и спустя 6, 12 месяцев ($p>0,05$), а показатели, характеризующие функцию желчного пузыря, приближались к показателям нормы. Число больных с нарушениями моторной функции несколько увеличилось, с 20,0% накануне, 22,7% через 6 месяцев и 22,0% спустя 12 месяцев до 37,5%, с преобладанием больных с гиперкинетическим характером нарушений по сравнению с гипокинетическими изменениями (25,0% и 12,5% соответственно). Желчные конкременты диагностированы у одного из 9 обследованных в этот срок больных, что составило 11,1%, что свидетельствует об увеличении частоты желчеобразования по сравнению с предыдущими сроками наблюдений.

Сравнив показатели ультрасонографических и функциональных изменений желчного пузыря и желчевыводящих

путей спустя 24 месяца после операции установлено, что у больных, перенесших операцию на желудке, по сравнению с пациентами, оперированными на кишечнике, почке, органах малого таза, объем желчного пузыря натощак был достоверно ($p < 0,0001$) больший, за счет пациентов оперированных по стандартной методике гастропластики ($p < 0,0001$). Объем эвакуированной и остаточной желчи был больше среди больных, перенесших гастрэктомию ($p < 0,001$), чем среди пациентов контрольной группы, при этом, у больных, которым применена новая методика гастропластики, объем эвакуированной желчи был несколько больше ($p > 0,05$), а остаточной желчи после желчегонного завтрака был достоверно меньше ($p < 0,001$) по сравнению с пациентами, оперированными с применением стандартной методики гастропластики. Среди пациентов, оперированных на желудке спустя 24 месяца после операции наблюдалось замедленное опорожнения желчного пузыря, по сравнению с пациентами, перенесшими операции на кишечнике, почке, органах малого таза, однако среди пациентов, оперированных с применением новой методики гастропластики этот показатель был ближе к показателю нормы по сравнению с пациентами группы сравнения ($(1,96 \pm 0,15)$ и $(1,62 \pm 0,21)$ соответственно) приближаясь к дооперационным показателям. Анализируя показатель двигательной функции желчного пузыря можно отметить, что у больных раком желудка после гастрэктомии с применением новой методики гастропластики эти нарушения связаны со спазмом сфинктерного аппарата, а у больных после стандартной гастропластики вызваны слабым сокращением желчного пузыря. У пациентов контрольной группы эти показатели были близки к нормальному функционированию желчного пузыря. Нарушения моторной функции преобладали среди пациентов, перенесших гастрэктомию (70,0% в основной и 86,7% в группе сравнения) по сравнению с пациентами оперированными на других органах, исключая вмешательство на желудке (37,5%). Через 24 месяца прошедших после операции у пациентов, перенесших гастрэктомию с применением новой методики гастропластики, в отличие от пациентов со стандартной петлевой пластикой, зарегистрировано меньшее число больных с гипокинетическими нарушениями (45,0% и 66,7% соответственно) и большее число

больных с гиперкинетическим характером изменений (25,4% и 20,0% соответственно). У больных контрольной группы преобладал гиперкинетический характер нарушений (25,0% и 12,5% соответственно). Конкременты в желчном пузыре через 24 месяца после операции чаще были диагностированы среди больных, оперированных на желудке по сравнению с пациентами, перенесшими хирургическое вмешательство на кишечнике, почке и органах малого таза, при этом среди больных, которым была применена новая методика гастропластики, желчные конкременты были диагностированы реже по сравнению с больными, оперированными с применением стандартной методики реконструкции (23,1% и 28,6% соответственно).

В результате проведенного динамического исследования установлена определенная зависимость. Так, у пациентов перенесших хирургическое вмешательство на желудке, частота нарушений функции желчевыводящих путей и желчного пузыря, образование желчных конкрементов превышает аналогичные показатели по сравнению с пациентами, у которых хирургическое вмешательство производилось на других органах, причем, с увеличением срока, прошедшего после хирургического вмешательства, отмечается динамическая прогрессия в сторону увеличения частоты образования желчных конкрементов. Однако, у больных, которым в ходе реконструктивного этапа при гастрэктомии была применена новая методика гастропластики, предусматривающая формирование резервуара для принимаемой пищи в начальных отделах тощей кишки, с увеличением сроков, прошедших после операции, наблюдается уменьшение объема остаточной желчи после пробного завтрака, что свидетельствует о приближении показателей, отражающих функциональную активность желчевыводящих путей к норме, это, в свою очередь, отражается на уменьшении частоты образования желчных конкрементов, по сравнению с больными, которым после гастрэктомии была выполнена стандартная петлевая реконструкция.

Анализируя факторы, которые являются патогенетически составляющими в желчеобразовании, а именно: пол, возраст, функциональное состояние желчного пузыря, можно отметить

отсутствие статистически значимой разницы среди пациентов всех групп накануне проводимого хирургического вмешательства и, в первую очередь, в частоте дискинезии желчного пузыря по гипомоторному типу, которая приводит к застою желчи, облегчая тем самым выпадение в кристаллы составных частей будущего конкремента.

Учитывая, что исследование носило рандомизированный характер и формирование групп больных производилось слепым методом, при помощи конвертов, которые включали в себя рекомендации относительно методики гастропластики, разница функциональных показателей желчевыводящих путей и желчного пузыря, в отдаленные сроки после хирургического вмешательства на желудке, не зависит от предрасполагающих дооперационных факторов, а во многом определяется выбором реконструктивного этапа при гастрэктомии.

Объяснение данному факту мы видим в первую очередь в новых анатомо-физиологических взаимоотношениях, формирующихся после гастрэктомии, когда был создан резервуар для приема пищи в начальных отделах тощей кишки. Рентгенологическими и радиоизотопными исследованиями нами установлено, что в создаваемом после гастрэктомии из начальной двустольной петли тощей кишки резервуаре на протяжении первых 20-30 минут происходит депонирование рентгенконтрастной пищевой смеси и меченной радиоизотопом пищи. Благодаря созданному резервуару, в начальном отделе тощей кишки происходит депонирование пищи на более продолжительный период времени, что способствует пролонгированному раздражению рецепторов слизистой тощей кишки принятой пищей и, тем самым, запускает рефлекторную цепь гуморальных механизмов в регуляции функции желчного пузыря. То есть, в ответ на поступление и депонирование пищи, происходит продолжительный контакт пищи с рецепторным полем слизистой в стенке начальных отделов тощей кишки, при этом секретируется холецистокинин, который стимулирует секрецию холевых кислот и сокращение желчного пузыря. Помимо этого происходит секреция кишечного сока содержащего интестинальные ферменты (аминопептидазу, энтерокиназу,

мальтазу, лактазу, сахаразу, эстеразу, энтеразу), которые подвергая пищу обработке, обеспечивают начальные этапы пищеварения.

В противоположность этому, у пациентов, которым была применена стандартная методика реконструкции, на основе петлевой гастропластики, рентгенологическими и радиоизотопными методами установлена быстрая, а подчас молниеносная эвакуация рентгенконтрастной пищевой смеси в дистальном от пищеводно-кишечного анастомоза направлении. В результате быстрой эвакуации принимаемой пищи в нижележащие отделы кишечника, происходит кратковременный контакт пищевого раздражителя с рецепторами слизистой начального отдела тощей кишки, в связи с чем, происходит недостаточная секреция слизистой оболочкой первой петли тощей кишки холецистокинина, что ведет к нарушению функции этих органов. Этим можно объяснить развитие дискинезии желчных путей по гипотоническому типу. Следовательно, возникает необходимость как можно более длительного контакта пищевого раздражителя на рецепторную зону слизистой именно начального отдела тощей кишки, что возможно только при условии продолжительного нахождения пищи в данном отделе тонкой кишки. Таким образом, выбор способа гастропластики при выполнении гастрэктомии влияет не только на непосредственные результаты, но и отражается на отдаленных функциональных результатах, в частности, в нормализации функции желчного пузыря и частоте образования желчных конкрементов.

Выводы.

Рак желудка не является предрасполагающим фактором в развитии дискинезии желчевыводящих путей и не способствует образованию желчных конкрементов. После гастрэктомии происходят функциональные нарушения со стороны желчевыводящих путей и желчного пузыря преимущественно по гипомоторному типу, степень выраженности которых возрастает с увеличением срока, прошедшего после операции. Выбор способа реконструкции и варианта гастропластики при выполнении гастрэктомии достоверно влияет на функциональную деятельность желчевыводящих путей и желчного пузыря. Новый вариант гастропластики, предусматривающий формирование в

начальном отделе тощей кишки резервуара для принимаемой пищи, позволяет достоверно уменьшить объем остаточной желчи, снизив тем самым риск образования желчных конкрементов.

1. Рак желудка: профилактика, диагностика и лечение на современном этапе / *Г.В. Бондарь, Ю.В. Думанский, А.Ю. Попович, В.Г. Бондарь* // Онкология. – 2006. – Т.8, №2. – С. 171–175.
2. Рак желудка: практическое руководство по диагностике и лечению / *И.Б. Щепотин, С.Р.Т. Эванс*. – К. : Книга Плюс, 2000. – 227 с.
3. Хирургия рака желудка / *А.Ф. Черноусов, С.А. Поликарпов, Ф.А. Черноусов*. – М., 2000. – 137 с.
4. Функциональное состояние печени и желчного пузыря после субтотальной резекции желудка и гастрэктомии с формированием искусственного желудка / *Г.К. Жерлов, А.П. Кошель, В.Б. Симоненко [и др.]* // Клиническая медицина. – 2002. – Т.80, №12. – С. 45–47.
5. Cholelithiasis after total gastrectomy for gastric cancer / *A. Bianchi, J. Sunol, S. Casals [et al.]* // Rev. Esp. Enferm. Dig. – 1994. – Vol. 85, №2. – P. 91–93.
6. *Smout A.J.* Normal and disturbed motility of the gastrointestinal tract / *A.J. Smout, L.M.A. Akkermans*. – Petersfild: Wrightson Biomedical Publishing ltd, 1992. – 313 p.
7. *Коротько Г.Ф.* Желудочное пищеварение / *Г.Ф. Коротько*. – Краснодар, 2007. – 256 с.
8. *Sawyers J.L.* Treatment of postgastrectomy syndromes / *J.L. Sawyers, J. Herrington* // Amer. J. Surg. – 1980. – Vol. 46, №4. – P. 201–207.
9. *Рагимов Р.Н.* Роль хирургии в улучшении качества жизни больных раком органов пищеварительной системы : материалы IV съезда онкологов и радиологов СНГ (Баку, 28.09-01.10.2006 г.). / *Р.Н. Рагимов, А.А. Абдуллаев, Э.И. Ибрагимов*. – Баку, 2006. – С. 499–502.
10. Influence of the method of digestive tract reconstruction on gallstone development after total gastrectomy for gastric cancer / *F. Pezzolla, G. Lantone, V. Guerra [et al.]* // Amer. J. Surg. – 1993. – Vol. 166, №1. – P. 6–10.

ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ЖОВЧНОГО МІХУРА У ХВОРИХ
НА РАК ШЛУНКА ПІСЛЯ ГАСТРЕКТОМІЇ

Ю.О. Вінник, В.В. Олексенко*, В.І. Проняков*, О.В. Строкова*,
О.Ю. Вороб'єв*, О.А. Шипулін*

Харківська медична академія післядипломної освіти,
ДУ «Кримський державний медичний університет
ім. С.І. Георгієвського»* (Сімферополь)

Грунтуючись на результатах ультрасонографічних досліджень, проведених у 182 хворих зі злоякісними пухлинами різних локалізацій, проведені дослідження відображають особливості функціонального стану жовчовидільної системи у віддалені терміни після хірургічного лікування. В основну групу увійшло 72 хворих раком шлунку, яким при виконанні гастректомії застосована нова методика гастропластики що передбачає формування резервуару для прийнятої їжі в початковому відділі тонкої кишки. У групу порівняння увійшли 67 хворих на рак шлунка після гастректомії із застосуванням стандартного варіанта гастропластики. Контрольну групу склали 43 пацієнта, яким вироблені хірургічні втручання з приводу злоякісних пухлин інших локалізацій. Порівняльний аналіз дослідження, проведений у віддалені терміни після хірургічних втручань (6, 12, 24 місяця) свідчить, що у оперованих хворих на шлунку достовірно частіше розвиваються дискінезії жовчного міхура за гіпомоторному типу, а ризик розвитку жовчних каменів зростає зі збільшення терміну після операції. Пропонований варіант гастропластики дозволяє достовірно зменшити обсяг залишкової жовчі, скоротити частоту розвитку гіпомоторної дискінезії і ризик жовчоутворення.

THE FUNCTIONAL STATE OF THE GALL BLADDER
OF PATIENTS WITH CANCER OF THE STOMACH AFTER
GASTRECTOMY

Y.A. Vinnik, V.V. Oleksenko*, V.I. Pronyakov*, E.V. Strokova*,
A.Y. Vorobev*, O.A. Shipulin*

Kharkiv medical academy of postgraduate education,
«Crimean state medical university named
after S.I. Georgievski»* (Simferopol)

Based on the results of ultrasound studies conducted in 182 patients with malignant tumors of various localization studies reflecting the peculiarities of the functional state of gold bladder in the remote

terms after surgical treatment. The main group consisted of 72 patients with cancer of the stomach, which when performing gastrectomy applied a new method of reconstruction envisaging the formation of a tank for food in the home department of the jejunum. In the comparison group included 67 patients with cancer of the stomach after gastrectomy with the use of standard option reconstruction. The control group consisted of 43 patients, which are made of surgical intervention on the other localizations of malignant tumors. A comparative analysis of the research conducted in the remote terms after surgical interventions (6, 12, 24 months) shows that in the patients operated on the stomach fairly often develop dyskinesia of gall bladder on hypomotoric type, and the risk of the development of biliary concrements increases with increase in the time after the operation. The proposed variant of the reconstruction allows you to reliably reduce the amount of residual bile, to reduce the frequency of development of dyskinesia and the risk of bile production.

УДК 616 – 036.868:616.37.002 – 036.12] – 071.1(100)

Хронический панкреатит как проблема должной согласованности консервативного и хирургического лечения

*А.В. Клименко, В.Н. Клименко, А.А. Стешенко,
С.И. Воротынцева, А.А. Федусенко*

Запорожский государственный медицинский университет

Основные патогенетические звенья хронического панкреатита (ХП) в настоящее время практически расшифрованы. В морфогенезе хронического панкреатита фиброзу поджелудочной железы принадлежит ведущая роль вне зависимости от этиологии [1]. Развивающийся фиброзный процесс может, в одних случаях, инициировать панкреатическую протоковую гипертензию, в других – являться ее следствием [2].

Появление признаков протоковой гипертензии – тревожный сигнал неуправляемого фиброзного процесса в поджелудочной железе у больных хроническим панкреатитом, предрасполагающего к развитию экзокринной и эндокринной недостаточности, а также являющегося фоном для возникновения рака поджелудочной железы. Статистический анализ показал, что с ростом заболеваемости хронического панкреатита наблюдается увеличение смертности от рака поджелудочной железы в 5 раз [3, 4].

Наблюдающаяся в последние годы доминирующая тенденция в проведении максимально длительного консервативного лечения хронического панкреатита, включающего массивные дозы ферментных препаратов без учета имеющейся протоковой гипертензии, если и дает эффект, то в виде непродолжительной ремиссии, совершенно не влияя на прогрессирование фиброзного процесса [5]. Такой подход оставляет мало шансов на успех хирургического лечения, задачей которого, прежде всего, является устранение протоковой гипертензии. Совершенствование способов хирургического лечения наталкивается на проблему поздних оперативных вмешательств у больных ХП, которые направляются на операцию с уже тяжелыми (часто необратимыми) нарушениями экзокринной и эндокринной функций поджелудочной железы. В итоге, отдаленные результаты хирургического лечения хронического панкреатита имеют положительную составляющую зачастую только в отношении уменьшения абдоминального болевого синдрома, практически не имея позитивного влияния на нарушенную секреторную функцию поджелудочной железы [6, 7, 8]. Качество жизни этих больных, по понятным причинам, очень низкое.

Очевидно, что улучшение результатов лечения больных хроническим панкреатитом лежит в плоскости согласованной этапности консервативного и хирургического лечения. Достаточно ранние оперативные вмешательства у больных хроническим панкреатитом (до развития необратимых изменений в поджелудочной железе), устраняющие губительную протоковую гипертензию и сохраняющие паренхиму поджелудочной железы, способны «оборвать» прогрессирование фиброзного процесса,

сохранить ее экзо- и эндокринную функции и профилактировать развитие рака [9, 10].

Цель работы: улучшить результаты лечения больных хроническим панкреатитом с панкреатической протоковой гипертензией на основе рациональных показаний к более ранним паренхимосохраняющим оперативным вмешательствам до развития необратимых функциональных нарушений поджелудочной железы.

Материалы и методы исследования.

В работе проанализированы отдаленные результаты хирургического лечения 84 больных с хроническим панкреатитом в зависимости от сроков консервативного лечения и степени нарушения экзокринной и эндокринной функций перед оперативным вмешательством.

Мужчин было 73 (86,9%), женщин – 11 (13,1%). Возраст больных составил, в среднем, 47 лет. У всех больных определялся расширенный главный панкреатический проток более 5 мм в диаметре.

Алкогольный генез хронического панкреатита был у 76 (80,5%) больных, билиарный – у 5 (5,9%), неопределенный – у 3 (3,6%). По формам хронического панкреатита распределение было следующим (классификация А.А. Шалимова): калькулезный – у 26 (30,9%), псевдотуморозный – у 28 (33,3%), фиброзно-кистозный – у 17 (20,2%), фиброзно-дегенеративный с вовлечением смежных органов – у 13 (15,5%).

Направлены к хирургу для консультации и хирургического лечения 12 (14,3%) больных, сами обратились за хирургической помощью и были прооперированы 72 (85,7%) пациента. Различные проявления экзокринной недостаточности перед операцией наблюдались у 67 (79,8%) больных: легкая и средняя степень тяжести (панкреатическая эластаза 1- < 200 мкг/г) была у 39 (39/67; 58,2%), тяжелая (панкреатическая эластаза 1- < 100 мкг/г) - у 28 (28/67; 41,8%). Сахарный диабет выявлен у 16 (19,1%) больных: компенсированная форма была у 11 (11/16; 68,9%), субкомпенсированная — у 5 (5/16; 31,1%).

Больные распределены на две группы: основная (n=41) и контрольная (n=43). Группы различались только по характеру выполненных операций. В основной группе выполнялась

разработанная в клинике паренхимосохраняющая операция: продольная тотальная панкреатовирсунгодуоденопапиллотомия с продольным панкреатикоеюнодуоденоанастомозом по Ру. В контрольной группе производились операции резекционного типа: пилоруссохраняющая панкреатодуоденальная резекция - у 6 (6/43; 13,9%), дуоденумсохраняющая резекция головки поджелудочной железы (операция Бегера) – у 12 (12/43; 27,9%), продольная панкреатикоеюностомия с парциальной резекцией части поджелудочной железы (операция Фрея) – у 25 (25/43; 58,2%).

Применялись методы исследования: ультразвуковое исследование, компьютерная томография (КТ), фиброгастродуоденоскопия, эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография (ЭРПХГ); определялись: С-пептид, эндогенный инсулин, паратгормон, онкомаркер СА 19-9, иммуноглобулин G, панкреатическая эластаза 1 в кале. Анестезиологическое обеспечение включало комбинированную анестезию с низкопоточковым наркозом севофлюраном и грудную эпидуральную анальгезию бупивакаином.

Результаты и обсуждения.

Анализ консервативного лечения больных хроническим панкреатитом на протяжении 5-ти лет показал, что всем назначались спазмолитики, ненаркотические анальгетики, ингибиторы протонной помпы, ферментные препараты, физиопроцедуры. Такое лечение у 43 (51,2%) пациентов продолжалось от 3 до 5 лет, у 38 (45,2%) – от 5 до 7 лет и у 3 (3,6%) – более 7 лет. По данным ультразвукового исследования, выполнявшегося у всех больных, определялось увеличение диаметра главного панкреатического протока в динамике более 5 мм, однако такому факту не придавалось клинического значения и пациентам, по-прежнему, проводилось однотипное стандартное лечение без консультации хирурга. У 22 (26,2%) больных имели место приступы рецидивирующего гиперферментативного панкреатита с госпитализацией в хирургическое отделение. Только у 9 (10,7%) пациентов выполнялась компьютерная томография (наблюдалось увеличение головки поджелудочной железы). Умеренный болевой синдром был у 56 (66,7%) больных, выраженная боль – у 12 (14,3%), боль отсутствовала или была незначительной – у 14 (14,7%).

По данным анализа, в течение трех лет консервативного лечения из общего количества больных с экзокринной недостаточностью (n=67) переход от легкой и средней степени к тяжелой наблюдался у 28. За этот же период клинические признаки панкреатогенного диабета появились у 16 (19,1%) пациентов.

Таким образом, стандартное консервативное лечение больных хроническим панкреатитом, проводимое в условиях некорригированной протоковой гипертензией, достаточно быстро приводит к экзокринной и эндокринной недостаточности. В протоколе консервативного лечения больных хроническим панкреатитом не заложен механизм врачебного реагирования на развивающуюся протоковую гипертензию, что предусматривало бы углубленное исследование (КТ, ЭРПХГ, онкомаркер СА19-9, паратгормон, эндогенный инсулин, С-пептид, иммуноглобулин G) и обязательную консультацию хирурга-панкреатолога для дальнейшего совместного наблюдения и выбора метода лечения. Фактически, при установлении диагноза хронического панкреатита и дальнейшего наблюдения и лечения больных требуется установить к какому типу относится данное заболевание: хирургическому или нехирургическому. Хирургический тип - это все случаи хронического панкреатита с наличием расширения протоковой системы поджелудочной железы, указывающего на протоковую гипертензию. Как раз такое первоначальное разделение больных хроническим панкреатитом определяет раннее участие хирурга в лечении и своевременное выполнение оперативного вмешательства.

Изучение отдаленных результатов (5 лет) хирургического лечения больных хроническим панкреатитом показало следующее: наиболее важное значение имеет тип оперативного вмешательства и своевременность его выполнения (до развития тяжелых проявлений экзокринной и эндокринной недостаточности). Так, в основной группе, в которой применялась разработанная паренхимосохраняющая операция (n=41), полностью прекратился болевой синдром, ранее увеличенная головка поджелудочной железы в течение первого года после операции уменьшилась до нормальных размеров. Однако самым важным оказалось то, что данная операция не усугубляет уже имеющуюся экзо- и/или эндокринную недостаточность ПЖ и не является источником

новых случаев, благодаря паренхимосохраняющему характеру вмешательства.

В то же время выполненные в контрольной группе резекционные операции (пилорусохраняющая панкреатодуоденальная резекция, операции Бегера и Фрея) стали причиной новых случаев экзокринной недостаточности у 11 больных (11/43; 25,6%), эндокринной - у 3 (3/43; 6,8%). Из 12 (12/43; 27,9%) больных с легкой и средней степенью тяжести экзокринной недостаточности до операции (панкреатическая эластаза I – <200 мкг/г) через один год наблюдалась тяжелая степень (панкреатическая эластаза I – <100 мкг/г) - у 10 (10/43; 23,3%).

Данное исследование указывает на необходимость должной согласованности консервативного и хирургического методов лечения больных хроническим панкреатитом. Ведущим компонентом такой согласованности должно быть раннее участие хирурга в выборе рациональной тактики дальнейшего лечения при наличии признаков панкреатической протоковой гипертензии и своевременное выполнение операции паренхимосохраняющего типа.

Выводы.

1. Появление признаков панкреатической протоковой гипертензии определяет дальнейшее согласование лечения и наблюдения больных хроническим панкреатитом с обязательным участием хирурга.

2. Больным хроническим панкреатитом с расширением главного панкреатического протока 5 мм и более вне зависимости от наличия болевого синдрома показано хирургическое лечение при тенденции к развитию экзокринной недостаточности (снижение панкреатической эластазы I в кале менее 200 мкг/г).

3. Больным ХП с протоковой гипертензией показана операция паренхимосохраняющего типа: продольная тотальная панкреатодуоденопапиллотомия с продольной панкреатикоэюнодуоденостомией по Ру.

4. Отдаленные результаты паренхимосохраняющих операций лучше резекционных вмешательств, так как сохранение паренхимы у больных ХП не усугубляет и не способствует развитию новых случаев внешнесекреторной недостаточности ПЖ.

1. *Паклина О.В.* Некоторые аспекты морфологии хронического панкреатита / *О.В. Паклина, В.В. Цвиркун, Г.Р. Сейдикова* // *Анналы хирургической гепатологии.* – 2007. – Т.12. – С. 101.
2. Kloppel G. Chronic pancreatitis, pseudotumors and other tumor-like lesions. *Modern Pathology* 2007; 20: 113–131.
3. Дренирующие и резекционные операции в хирургическом лечении хронического панкреатита / *В.М. Копчак, И.В. Хомяк, К.В. Копчак, А.И. Зелинский* // XV Международной конференции хирургов-гепатологов России и стран СНГ, 17-19 сент. 2008 г. : тезисы докл. – Казань, 2008. - №13: 3: 167-168.
4. Buchler M.W., Malferstheiner P. Novel concepts in biology and therapy // Berlin; Viena: Bllackwell Wissen – Schatts – Verlag. – 1999. – P. 548.
5. *Губергриц Н.Б.* Хронический алкогольный панкреатит: материалы II Международного Российского конгресса [«Человек, алкоголь и пищевые аддикции»] / *Н.Б. Губергриц, Ю.А. Загоренко.* - М., 2008. - С. 16-20.
6. *Bachmann K.* Chronic pancreatitis: modern surgical management / *K. Bachmann, G.R. Izbicki, E.F. Gekebas* // *Langenbecks Arch. Surg.* 2011 Feb; 396(2): 139–49.
7. *Beger H.G.* Diseases of the Pancreas / *H.G. Beger, S. Matsuno, J.L. Cameron.* - Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2008: p. 905.
8. *Frey C.F.* Comparison of local resection of the head of the pancreas combined with longitudinal pancreaticojejunostomy (Frey procedure) and duodenum-preserving resection of the pancreatic head (Beger procedure) / *C.F. Frey, K.L. Mayer* // *World J. Surg.* – 2003. – Vol.27:1217–1230.
9. *Andersen D.K.* The evolution of the surgical treatment of chronic pancreatitis / *D.K. Andersen, C.F. Frey* // *Am. Surg.* 2010. Jan.; 25 (1): 18–32.
10. *Klymenko V.N.* Saving Parenchyma Direction in Chronic Pancreatitis Surgery / *V.N. Klymenko, A. Klymenko, A. Steshenko* // *Pancreatology* 2011;11:188.

ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ ЯК ПРОБЛЕМА НАЛЕЖНОЇ УЗГОДЖЕНОСТІ КОНСЕРВАТИВНОГО ТА ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ

А.В. Клименко, В.М. Клименко, А.О. Стешенко,
С.І. Воротинцев, О.А. Федусенко

Запорізький державний медичний університет

Представлено аналіз недоліків на етапі консервативного та хірургічного лікування 84 хворих на хронічний панкреатит, стосовно послідовності обстеження, вибору раціональної тактики, а також диференційованого підходу при визначенні способу оперативного втручання. Підкреслено, що поява перших ознак панкреатичної протокової гіпертензії потребує подальшої розробки плану лікування сумісно з хірургом-панкреатологом. Основним видом хірургічного лікування пропонується паренхімозберігаючий тип оперативного втручання на відміну від резекційних операцій, що приводять до посилення екзокринної та ендокринної недостатності підшлункової залози.

CHRONIC PANCREATITIS AS A PROBLEM DUE CONSENSUS FOR CONSERVATIVE AND SURGICAL TREATMENT

A. Klimenko, V. Klimenko, AA Steshenko, S.I. Vorotyntsev,
AA Fedusenko

Zaporizhzhya of state medical University

The analysis of defects at the stage of conservative and surgical treatment of 84 patients with chronic pancreatitis with regard to sequence test the rational tactics, and the differential approach to the way of surgical intervention. It is emphasized that the first signs of pancreatic ductal hypertension requires next plan of treatment together with the surgeon - pancreatologist. The main surgical treatment offered parenhima-preserving type of surgery as opposed to resection operations, leading to increased exocrine and endocrine pancreatic insufficiency.

Інтраабдомінальний сорбційно-трансмембранний діаліз у хірургічних хворих на перитоніт

В.П. Кришень, П.В. Лященко

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

Перитоніт в абдомінальній хірургії на сьогоднішній день є актуальною проблемою та характеризується високим числом хворих та високою летальністю від 19 до 70% [1, 2].

Абдомінальний сепсис та синдром поліорганної недостатності (СПОН) є головними причинами летальних випадків при перитоніті, ступінь тяжкості яких безпосередньо залежать від тяжкості ендотоксикозу [3]. Зменшення ендотоксикозу безпосередньо впливає в бік поліпшення результатів лікування хворих з перитонітом, що має важливе значення в профілактиці і лікуванні СПОН. Основними джерелами ендогенної токсемії при перитоніті є вогнище запалення в черевній порожнині, очеревина залучена у запальний процес, а також вміст кишечника при розвитку синдрому ентеральної недостатності, пов'язаного з транслокацією токсинів [4, 5].

При перитоніті до патологічного процесу залучається парієтальна і вісцеральна поверхня очеревини, навіть повна ліквідація і санація первинного вогнища запалення повною мірою не вирішує проблеми профілактики і лікування важкого ендотоксикозу при СПОН, оскільки розпочатий каскад некерованих патохімічних реакцій з вивільненням біологічно активних речовин у кров'яне русло. Загальноприйняті методи екстракорпоральної детоксикації припускають видалення токсинів із загального кровотоку [6]. В зв'язку з цим, зрозумілий інтерес до вивчення відомих та розробки нових способів детоксикації, запобігаючих в тому або іншому ступені вступу токсинів у кровотік з вогнища запалення [7].

Вітчизняними науково-медичними закладами вперше в світі розроблений, досліджений і впроваджений в медичну практику новий препарат сорбційно-детоксикаційної дії «Сілікс» на основі нанокремнезему. Встановлено, що застосування суспензії нанодисперсного кремнезему доречно в абдомінальній хірургії та по фармакологічній активності перевищує препарати звичайного кремнезему [8].

Мета роботи. Поліпшити результати комплексного лікування хірургічних хворих з перитонітом за рахунок інтраабдомінального застосування напівпроникних мембран з використанням сорбенту «Сілікс».

Завдання роботи.

Оцінити ефективність інтраабдомінального сорбційно-трансмембранного діалізу, як спосіб лікування ендогенної токсемії у хворих на перитоніт.

Матеріали та методи. Клінічна частина роботи заснована на аналізі результатів обстеження і хірургічного лікування 23 хворого з перитонітом. Всі хворі були госпіталізовані в хірургічний стаціонар КЗ «Дніпропетровської КОШМД Державної обласної ради» в екстреному порядку. Залежно від особливостей вживаної лікувальної тактики післяопераційного періоду всі хворі з перитонітом були розподілені на дві групи:

Основна група (ОГ) – 11 хворих з перитонітом, яким у післяопераційному періоді проводили трансмембранний діаліз.

Група клінічного порівняння (ГКП) – 12 хворих з перитонітом, у комплексному лікуванні яких трансмембранний діаліз не застосовували. Хворі обох груп порівнянні за статтю, віком, супутніми захворюваннями, характером основного патологічного процесу.

Для оцінки стану хворих у динаміці (початково та у процесі лікування) застосовували комплекс сучасних клініко-лабораторних та інструментальних методів досліджень.

Для визначення фази перебігу процесу у хворих на перитоніт використовували критерії синдрому системної запальної реакції (ССЗР, SIRS), виділяючи, залежно від ступеня вираженості синдрому, поняття «сепсис» (SIRS 2-4), «важкий сепсис» (BC) та «септичний шок» (CSH).

Лейкоцитарний індекс інтоксикації за Кальф-Каліфом при перитоніті служить високочутливим та простим для визначення параметром системної запальної реакції і ступеня токсемії, а також показником ефективності лікування, що проводиться. Його розраховували згідно формули (1):

$$\text{ЛІІ} = \frac{(4\text{Мі}+3\text{Ю}+2\text{П}+\text{С})\times(\text{Пл}+1)}{(\text{Л}+\text{М})\times(\text{Е}+1)} \quad (1)$$

ЛІІ в нормі у здорових людей дорівнює $(1,0 \pm 0,5)$. Збільшення ЛІІ до 3,5 і більше розцінювали як ознаку значної ендогенної інтоксикації.

Оцінку показників проводили початково (під час надходження до стаціонару, до операції), а також в першу і на 3, 5, 10 добу після операції.

Після виконання основного етапу операції і ліквідації вогнища запалення всім хворим виконували санацію і дренивання черевної порожнини, інтубацію тонкої кишки за допомогою тубажного зонда.

Черевна порожнина всіх хворих ОГ на закінчення операції також дренивалася ПХВ дренажами діаметром 1 см для забезпечення відтоку перитонеального ексудату і додатково в черевну порожнину, через ці ж контрапертури встановлювали діалізатори (пристрої з штучної напівпроникної мембрани), і розташовували їх в місцях найбільшого скупчення запального ексудату. У зовнішні кінці діалізаторів вводили сорбент «Сілікс» в кількості 6гр, розведений стерильним фізіологічним розчином із здобуттям 4,8% розчину, після чого зовнішні кінці трубок герметично закривалися. Заміну розчину, що діалізує, в діалізаторах замінювали кожні 12 годин, що обумовлено сорбційною здатністю препарату. На добу використовували 12гр сорбенту. В післяопераційному періоді діаліз проводили постійно, припиняли при появі об'єктивних ознак ліквідації перитоніту.

У якості штучної напівпроникної мембрани використовували трубчасту мембрану з віскозної целюлози з діаметром просвіту $(20 \pm 2,0)$ мм і товщиною стінки 0,2 мм, яка використовується в харчовій промисловості, медицині для раневого діалізу, а також в апаратах для гемодіалізу.

Вибір компонентів розчину, що діалізує, був визначений необхідністю створення умов для постійного видалення (діалізу) токсичних речовин, що містяться в перитонеальному ексудаті.

Результати та їх обговорення.

Враховуючи те, що основним чинником несприятливого результату при перитоніті є СПОН, найбільшу увагу при оцінці стану хворих приділяли критеріям ССЗР – важкий сепсис і септичний шок.

Для оцінки фази перебігу процесу у хворих з перитонітом на різних етапах комплексного лікування використовували критерії ССЗР (SIRS) (табл. 1).

Таблиця 1 – Стан хворих ГКП за критеріями ССЗР (SIRS) в динаміці.

Критерій	Термін після операції (доба)				
	початково (n=12) абс. к. (%±S%)	1 (n=12) абс. к. (%±S%)	3 (n=11) абс. к. (%±S%)	5 (n=10) абс. к. (%±S%)	10 (n=9) абс. к. (%±S%)
SIRS 0-1	0	0	0	1 (10,0±9,4)	2 (22,2±13,8)
SIRS 2	1 (8,3±7,9)	0	0	1 (10,0±9,4)	2 (22,2±13,8)
SIRS 3	2 (16,6±10,7)	1 (8,3±7,9)	1 (9,0±8,6)	2 (20,0±12,6)	1 (11,1±10,4)
SIRS 4	4 (33,3±13,6)	4 (33,3±13,6)	3 (27,2±13,4)	2 (20,0±12,6)	1 (11,1±10,4)
BC ¹	2 (16,6±10,7)	3 (25,0±12,5)	4 (36,3±14,5)	2 (20,0±12,6)	2 (22,2±13,8)
CSH ²	3 (25,0±12,5)	4 (33,3±13,6)	3 (27,2±13,4)	2 (20,0±12,6)	1 (11,1±10,4)

Примітки:

1. 1 – важкий сепсис;
2. 2 – септичний шок.

Початково у 7 ((58,3±14,2)%) хворих ГКП було виявлено 2 і більше симптомів ССЗР, у 2 ((16,6±10,7)%) хворих був ВС, а у 3 ((25,0±12,5)%) – СШ. Отже, у всіх хворих ГКП початково були ознаки сепсису, а у (41,6±14,2)% (5/12) випадків – об'єктивні ознаки СПОН.

На момент першої доби після виконання операції у більшості хворих ГКП спостерігали зростання проявів ССЗР, що було пов'язано з прогресом запального процесу в черевній порожнині і операційною травмою. Збільшилася кількість хворих 11 ((91,6±7,9)%) з наявністю 4 і більш симптомів ССЗР та хворих 7 ((58,3±14,2)%) з ознаками СПОН (ВС і СШ) у порівнянні з вихідними даними.

На 3 добу після операції у хворих ГКП значимих відмінностей за важкістю ССЗР в порівнянні з першою добою не відмічено: у всіх хворих зберігалася картина сепсису, один хворий помер, у 4 ((36,3±14,5)%) – зберігалися 3-4 симптоми ССЗР, а у 7 ((63,6±14,15)%) хворих – СПОН.

На 5 добу у 1 ((11,1±7,4)%) хворого не було ознак сепсису, а у 4 ((33,3±11,1)%) – зберігалися ознаки СПОН. Таким чином, на 5 добу у хворих ГКП відмічений значний прогрес ознак ССЗР в порівнянні з даними, отриманими на момент першої доби після операції: істотне зменшення частоти проявів СПОН – з (58,3±14,2)% (7/12) до (40,0±15,4)% (4/10) спостережень.

На 10 добу у 2 ((22,2±13,8)%) хворих не було ознак сепсису, у 2 ((22,2±13,8)%) – зберігалися 3-4 критерії ССЗР, а у 3 ((33,8±15,7)%) хворих – виявлені ознаки СПОН.

Середнє значення показника ЛШ у хворих ГКП початково значно перевищило нормальний діапазон і в середньому склало 3,9 коливаючись від 3,5 до 4,9. В першу добу після первинної операції зберігалися високі значення показника ЛШ, в порівнянні з вихідними даними. Крім того, не дивлячись на комплексне лікування, що проводилось у хворих цієї групи відмічено збільшення середніх значень показника ЛШ аж до 3 доби після операції, коли він склав в середньому 4,7 коливаючись від 3,4 до 6,3, що достовірно перевищило вихідне середнє значення показника. Лише на 5 добу післяопераційного періоду сталося зниження показника ЛШ, що в середньому склало 3,2 коливаючись від 2,3 до 4,0 відносно

вихідних даних. На 10 добу у більшості хворих ГКП аналізований показник зменшився до норми.

Таким чином, результати аналізу критеріїв ССЗР і ЛШ свідчать про те, що у більшості хворих ГКП захворювання супроводилося важкими формами сепсису з ознаками СПОН початково і на тлі хірургічного лікування. Крім того, не дивлячись на комплексне лікування, явища системного запалення і СПОН у більшості з них прогресували або зберігалися в перші 3 доби після операції.

Сепсис різного ступеня був констатований початково у всіх хворих ОГ: у 6 ((54,5±15,0)%) хворих встановлено 2 і більше симптомів ССЗР, у 2 ((18,1±11,6)%) хворих – ВС, а у 3 ((27,2±13,4)%) хворих – СШ. Таким чином, початково у 5 з 11 ((45,4±15,0)%) хворих ОГ були об'єктивні ознаки СПОН, що порівняно з даними ГКП.

У таблиці 2 представлена характеристика хворих ОГ за критеріями ССЗР.

Таблиця 2 – Стан хворих ОГ за критеріями ССЗР (SIRS) в динаміці.

Критерій	Термін після операції (доба)				
	початково (n=11) абс. к. (%±S%)	1 (n=11) абс. к. (%±S%)	3 (n=11) абс. к. (%±S%)	5 (n=10) абс. к. (%±S%)	10 (n=9) абс. к. (%±S%)
SIRS 0-1	0	0	2 (18,1±11,6)	3 (30,0±14,4)	4 (44,4±16,5)
SIRS 2	1 (9,0±8,6)	0	2 (18,1±11,6)	3 (30,0±14,4)	2 (22,2±13,8)
SIRS 3	2 (18,1±11,6)	1 (9,0±8,6)	2 (18,1±11,6)	1 (10,0±9,4)	1 (11,1±10,4)
SIRS 4	3 (27,2±13,4)	5 (45,4±15,0)	2 (18,1±11,6)	1 (10,0±9,4)	1 (11,1±10,4)
ВС	2 (18,1±11,6)	2 (18,1±11,6)	2 (18,1±11,6)	1 (10,0±9,4)	1 (11,1±10,4)
СШ	3 (27,2±13,4)	3 (27,2±13,4)	1 (9,0±8,6)	1 (10,0±9,4)	0

В першу добу після операції у більшості хворих ОГ, як і в ГКП, відмічена тенденція до прогресу ССЗР: у 10 ((90,9±8,6)%) хворих визначено 4 і більше симптомів ССЗР, а кількість хворих із СПОН дорівнює 5 ((45,4±15,0)%). Проте, порівняльний аналіз показав відсутність значимого збільшення кількості хворих зі СПОН в першу добу після операції у ОГ, на відміну від даних у ГКП.

На 3 добу після операції у ОГ відмічено істотне зменшення числа хворих із СПОН в порівнянні з даними на першу добу перитоніту: 3 ((27,2±13,4)%) хворих проти 5 ((45,4±15,0)%). Встановлено зменшення цього показника у ОГ в порівнянні з даними ГКП. Крім того, у ОГ на 3 добу не було летальних випадків, на відміну від таких результатів у ГКП.

На 5 добу у хворих ОГ зберігалася позитивна динаміка їх загального стану: у 3 з 10 ((30,0±14,4)%) хворих не було клінічних проявів сепсису, а у 3 ((30,0±14,4)%) – зберігалися лише 2 симптоми ССЗР. В порівнянні з даними ГКП виявлено значиме збільшення числа хворих з відсутністю ознак сепсису.

Проте, зменшення кількості хворих з важкими формами сепсису у ОГ було несуттєвим при порівнянні з даними на 3 і 5 добу у ГКП.

На 10 добу у ОГ, в порівнянні з даними ГКП, було істотно більше хворих з відсутністю ознак сепсису: 4 з 9 ((44,4±16,5)%) проти 2 з 9 ((22,2±13,8)%). У 2 ((22,2±13,8)%) хворих ОГ зберігалися 2 симптоми ССЗР, а у 1 ((11,1±10,4)%) – ознаки СПОН.

У хворих ОГ відмічено більш раннє зменшення клінічних проявів сепсису: вже на 3 добу у ОГ було істотно менше хворих з ВС і СШ, а на 5 – відмічено значно більше хворих без ознак сепсису або з мінімальними його проявами (не більше 2 симптомів ССЗР).

У хворих ОГ початково і в першу добу показник ЛШ значно перевищував нормальні значення і складав в середньому 4,3 коливаючись від 3,4 до 5,0 та 4,2 коливаючись від 3,2 до 5,1 відповідно, що порівняно з даними ГКП. Проте, у ОГ на 3-ю добу вже не спостерігалось значимого зростання ЛШ відносно їх же вихідних даних – в середньому склало 3,7 коливаючись від 3,0 до 5,2, а у подальшому відзначено стійке зниження даного показника відносно їх же значень і показників у хворих ГКП. Це підтверджують дані у хворих ОГ на 5-у добу в середньому склало 1,8 коливаючись від 1,6 до 1,9 і на 10-у добу, що в середньому склало 1,2 коливаючись від 0,9 до 1,8.

Отже, в першу добу у ОГ у 5 з 11 ((45,4±15,0)%) хворих були ознаки важких форм сепсису, що порівняно з даними ГКП. На 5 добу число таких хворих зменшилося до 2 з 10 ((20,0±12,6)%), що виявилось значимо менше порівняно з їх даними в першу добу після операції. Крім того, при порівнянні з даними ГКП встановлено, що у ОГ на 5 добу було менше випадків важких форм сепсису.

Не дивлячись на адекватне хірургічне лікування та інтенсивне комплексне лікування, у деяких хворих прогресували прояви ендогенної інтоксикації і СПОН, що привело до летального випадку. Загальна летальність серед всіх хворих з перитонітом склала (21,7±8,6)% (5 з 23), у ОГ – (18,1±11,6)% (2 з 11), у ГКП – (25,0±12,5)% (3 з 12). Таким чином, летальність в ОГ була значимо нижча, ніж в ГКП.

Висновки.

Застосування сорбенту «Сілікс» в трансмембранному діалізі у хірургічних хворих на перитоніт забезпечує:

1. Зменшення ендогенної токсемії.
2. Зменшення проявів системного запалення.
3. Зменшення кількості ускладнень у післяопераційному періоді.
4. Профілактику синдрому поліорганної недостатності.

1. *Плоткин Л. Л.* Эпидемиология абдоминального сепсиса / *Л. Л. Плоткин* // Вестн. хирургии им. И.И. Грекова. – 2006. – №4. – С. 23–26.
2. *Epidemiology, management, and prognosis of secondary non-postoperative peritonitis / R. Gauzit, Y. Péan, X. Barth [et al.]* // French prospective observational multicenter study. *Surg. Infect.* – 2009. – Vol. 10, № 2. – P. 119–127.
3. *Бактериальная транслокация при релапаротомии в условиях распространённого перитонита / К. А. Апарцин, Ю. Б. Лишманов, Ю. М. Галеев [и др.]* // Бюл. СО РАМН. – 2009. – № 2. – С. 95–99.
4. *Абдоминальная хирургическая инфекция: современное состояние и ближайшее будущее в решении актуальной клинической проблемы / И. А. Ерюхин, С. Ф. Багненко, Е. Г. Григорьев [и др.]* // Инфекции в хирургии. – 2007. – № 1. – С. 6–11.

5. *Алиева Э. А.* Пути повышения эффективности послеоперационной санации брюшной полости при разлитом гнойном перитоните (экспериментально-клиническое исследование) / *Э. А. Алиева, Г. Б. Исаев, Ф. Д. Гасанов* // *Анналы хирургии.* – 2008. – № 5. – С. 57–59.
6. *Антропова Н. М.* Современные технологии экстракорпоральной детоксикации при перитоните / *Н. М. Антропова, Н. Г. Колосов, А. К. Ровина* // *Вестн. новых мед. технологий.* – 2007. – № 2. – С. 69–70.
7. *Рыбачков В. В.* Перитонит / *В. В. Рыбачков, К. В. Костюченко, С. В. Маевский.* – Ярославль : ЯрМедиаГруп. – 2010. – 305 с.
8. Нанотехнологии, наномедицина: перспективы научных исследований и внедрение их результатов в медицинскую практику / *Л. Г. Розенфельд, В. Ф. Москаленко, И. С. Чекман, Б. А. Мовчан* // *Украинский медицинский журнал.* – 2008. – № 5. – С. 63–68.

INTRAABDOMINAL TRANSMEMBRANOUS- ABSORPTION DIALYSIS IN SURGICAL PATIENTS OF PERITONITIS

V.P. Kryshen, P.V. Lyashchenko

State Institution «Dnepropetrovsk Medical Academy, Ministry
of Health of Ukraine»

The use of intraabdominal transmembrane dialysis using sorbent «Siliks» diluted with sterile saline to make 4.8% suspension, placed in a tubular semipermeable membrane in the postoperative period, results in reduction in early clinical manifestations of sepsis, namely, the first day of the MG in 5 of 11 ($45,4 \pm 15,0$ %) patients had signs of severe sepsis, compared with those of the GCC. On the 5th day the number of such patients was reduced to 2 out of 10 ($20,0 \pm 12,6$ %), which was significantly less in comparison with their study result on the first day after surgery. In addition, when compared with the GCC data established that in the MG on the 5th day there were fewer cases of severe sepsis.

ЗМІСТ

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ.....3

Ю.М. Степанов, Н.Г. Гравіровська

Динаміка захворюваності та поширеності основних
хвороб органів травлення в Україні за 5 останніх років3

Т.Й. Бойко, М.В. Стойкевич, О.В. Сорочан, Т.М. Толстикова

Розповсюдження анемічного синдрому при неспецифічному
виразковому коліті та хворобі Крона12

Л.Н. Бобро, Е.В. Карая

Частота остеопенічного синдрому у хворих
на хронічний безкам'яний холецистит за даними
клініко – інструментального обстеження19

М.Б. Щербиніна, О.В. Закревська

Обґрунтування індикатора якості
медичної допомоги вторинного рівня
при діагностиці патології біліарної системи24

М.Б. Щербиніна, І.Ю. Скирда

Формування та розвиток структурно-процесної організації в
медичних установах.....34

М.Б. Щербиніна, В.М. Гладун

Актуальність стандартизації
та клінічних настанов при біліарній патології48

ЕТІОЛОГІЯ І ПАТОГЕНЕЗ

Е.Й. Архій, Т.В. Мишанич, О.М. Москаль

Особливості змін процесів травлення,
лабораторних та імунологічних показників при хронічних
захворюваннях підшлункової залози поєднаних з ішемічною
хворобою серця та захворюваннями гепатобіліарної системи ...56

О.М. Біловол, О.І. Залюбовська

Особливості змін ліпідного обміну в умовах цитокинового
дисбалансу та їх корекція у хворих на ерозивний гастродуоденіт в
поєднанні з первинним гіпотиреозом62

<i>Т.Й. Бойко, О.В. Сорочан, С.Ю. Єгорова</i> Оцінка факторів неспецифічної резистентності у хворих на хронічні запальні захворювання кишечника з анемічним синдромом.....	78
<i>Д.О. Гонцарюк</i> Хронічний панкреатит у коморбідності з ІХС за серцевої недостатності: ліпідний спектр крові.....	84
<i>Н.Г. Гравіровська, В.А. Макачук</i> Показники оксидативного стресу та стан екзокринної функції підшлункової залози при ускладненому панкреатиті. ...	88
<i>Н.Б. Губергриц, А.Е. Клочков, И.В. Василенко</i> Морфологические изменения печени у больных с лекарственным гепатитом, обусловленным воздействием противотуберкулезных препаратов	102
<i>А.Э. Дорофеев, В.С. Хорунжая</i> Роль нарушения равновесия «протеазы-антипротеазы» в патогенезе хронического панкреатита	107
<i>Н.М. Железнякова</i> Ендотоксин – детермінована сироваткова активність та вміст окремих білкових фракцій крові у хворих на хронічний панкреатит та хронічне обструктивне захворювання легень ...	113
<i>Е.В. Колесникова</i> Взаимосвязь полиморфизма гена ADIPOR2 с прогрессированием неалкогольной жировой болезни печени...	118
<i>Т.В. Майкова, Л.В. Демешкіна, І.А. Сиротенко</i> Ліпідний профіль сироватки крові при ерозивному гастроудоденіті у хворих з різною масою тіла.....	128
<i>А.Г. Опарін, А.А. Опарін, Н.В. Лаврова, Ю.І. Двояшкіна, З.Ш. Мехтіханова, Л.О. Хоменко, О.А. Шаповалова</i> Ендотеліальна дисфункція при гастроезофагеальній рефлюксі хворобі із супутньою залізодефіцитною анемією в осіб молодого віку	138

<i>Е.Г. Романенко, В.Е. Кудрявцева, О.М. Татарчук</i> Защитные факторы ротовой жидкости у детей с хроническим гастродуоденитом.....	143
<i>Є.С. Сірчак, Н.М. Маляр, В.І. Русин</i> Параметри ендотоксикозу та дисбіоз кишечника у хворих з ускладненими формами цирозу печінки.....	151
<i>Ю.М. Степанов, О.О. Крилова</i> Особливості клінічної картини та фактори ризику розвитку різних форм хронічного панкреатиту	163
<i>Ю.М. Степанов, Ю.С. Бреславець</i> Визначення вмісту циклооксигенази 2-го типу (ЦОГ-2) в слизовій оболонці шлунка та дванадцятипалої кишки у хворих на НПЗП-гастропатії.....	175
<i>Ю.М. Степанов, Ю.С. Бреславець</i> Вивчення вмісту синтаз оксиду азоту в слизовій оболонці гастродуоденальної ділянки у хворих на НПЗП-асоційовані гастропатії.....	183
<i>М.В. Трофімов</i> Рівень активності індукцибельної NO-синтази слизової оболонки періульцерозної зони при експериментальному моделюванні хронічної кровоточивої виразки.....	190
<i>О.І. Федів, Д.О. Гонцарюк, Т.М. Христич, Я.М. Телекі, О.Ю. Оліник</i> Пероксидація ліпідів при хронічному панкреатиті за супутньої ішемічної хвороби серця у динаміці лікування ...	198
<i>Т.М. Христич</i> Показники оксидативного, карбонільного стресу, антиоксидантного захисту і дисліпідемії в хворих на хронічний панкреатит залежно від віку	202
<i>М.І. Швед, Т. В. Бойко, Г. В. Лихацька, В.О. Лихацька</i> Зміни біохімічних маркерів метаболізму кісткової тканини у хворих на поєднану патологію органів травлення.....	206
<i>В.Б. Ягмур, С.С. Ягмур, В.Е. Кудрявцева, Л.Я. Мельниченко, Н.П. Дементий</i> Динамика показателів фіброза у больних циррозом печени при леченни с применением урсодезоксихолевой кислоты	212

<i>Л.А. Ярошенко</i> Особенности нарушения обмена магния при хроническом панкреатите	222
--	-----

КЛІНІКА І ДІАГНОСТИКА

<i>О.А. Бондаренко</i> Структурные изменения поджелудочной железы при хроническом панкреатите на фоне ожирения	228
--	-----

<i>Ю.А. Гайдар, Л.Я. Мельниченко, О.В. Симонова, Н.Ю. Ошмянська</i> Ендоскопічні та морфологічні прояви портальної гіпертензійної гастропатії у хворих на цироз печінки	233
---	-----

<i>Ю.А. Гайдар, Н.Ю. Ошмянська, А.П. Галенко</i> Гістометричне вивчення фіброзу та незидіогенезу підшлункової залози при ускладнених формах хронічного панкреатиту.....	239
--	-----

<i>В.А. Гирман</i> Особенности сроков эвакуации из желудка при хроническом панкреатите	244
--	-----

<i>Н.Б. Губергриц, К.О. Воронін</i> Діагностичне значення сонографії та доплерографії черевної аорти та її гілок у хворих похилого та старечого віку із хронічним холециститом та функціональними закрепами	248
---	-----

<i>Є.Я. Ніколенко, О.В. Сокруто, І.В. Бокова, К.В. Вовк, Н.І. Питецька, І.В. Летік, Н.К. Александрова</i> Можливості діагностики порушень білярної системи на догоспітальному етапі	253
---	-----

<i>Е.В. Симонова, Л.Я. Мельниченко, С.С. Ягмур, В.Б. Ягмур</i> Состояние верхних отделов желудочно-кишечного тракта по данным эндоскопического исследования у больных с циррозами печени разной этиологии.....	263
---	-----

<i>Ю.М. Степанов, Л.М. Мосійчук, О.О. Крилова, О.П. Петішко</i> Макроскопічний стан верхнього відділу шлунково-кишкового тракту у пацієнтів з кандидною інфекцією	274
--	-----

С.И. Фещенко, Л.В. Демешкина, Е.В. Симонова
Эндоскопические особенности
слизистой оболочки пищевода
при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни282

*Б.Ф. Шевченко, О.М. Бабій, О.О. Галінський,
І.А. Кленіна, А.І. Руденко*
Морфо-функціональний стан підшлункової залози при
експериментальному хронічному панкреатиті288

*С.С. Ягмур, Н.П. Дементій, В.Б. Ягмур, Л.Я. Мельниченко,
Н.В. Недзвецька, Н.О. Скуднова*
Клінічні прояви та сонографічні показники
у хворих з ураженням печінки вірусом гепатиту С295

ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКА

*Л.С. Бабінець, Ю.Я. Коцаба, І.В. Кузьменко,
О.Б. Кучмак, І.В. Боровик, О.В. Гецько*
Шляхи корекції дисбіозу товстої кишки
при хронічному панкреатиті303

Т.В. Бондаренко
Орофарингеальний кандидоз у хворих на патологію
езофагогастроуденальної зони.....309

*Н.С. Гаврилюк, Н.Г. Вірстюк, М.В. Близнюк,
І.В. Тимків, О.З. Венгрович*
Поєднане застосування гепатопротектора
і імуномодулятора у хворих на хронічний
гелікобактерний ерозивний гастрит
з урахуванням функціонального стану печінки318

*Н.В. Драгомирецька, Г.М. Іжа, І.Б. Заболотна,
М.В. Калініченко, Н.О. Шевченко*
Ефективність комплексного застосування
противірусної терапії, мінеральної води та
віброакустичної терапії у хворих на хронічний
вірусний гепатит С.....327

<i>Н.В. Драгомирецька, Г.М. Іжа, Д.Л. Бабенко</i> Ефективність внутрішнього застосування фасованої маломінералізованої гідрокарбонатно- сульфатно-хлоридно-кальцієво-магнієвої мінеральної води у хворих на хронічний атрофічний гастрит	338
<i>Л.В. Журавльова., О.В. Лахно, О.І. Цівенко, Ю.О. Горюшко</i> Сучасні уявлення про діагностику та лікування діабетичної гепатопатії.....	345
<i>Н.Г. Заїченко</i> Вплив хлоридно-натрієвої мінеральної води на функціональний стан підшлункової залози у хворих на хронічний панкреатит	350
<i>В.Ю. Коваль, Е.Й. Архій, Л.А. Коцюбняк, Н.І. Брич, Я.Ф. Рішко</i> Застосування гепатопротекторів при цирозі печінки	362
<i>С.Г. Мелащенко, В.М. Чернобровий</i> Ефективність терапії інгібіторами протонної помпи у хворих на функціональну шлункову диспепсію з патологічним гастроезофагеальним рефлюксом, констатованим за допомогою багатогодинного мультиканального інтралюмінального імпеданс-рН-моніторингу стравоходу	367
<i>Л.М. Мосійчук, О.О. Крилова, Л.В. Демешкіна</i> Вивчення якості життя в динаміці лікування патології шлунково-кишкового тракту.....	372
<i>Ю.І. Решетілов, Л.П. Кузнєцова, Т.В. Богослав, О.Ю. Васильченко, Н.М. Проценко, О.Г. Вайнтруб, О.М. Козиряцька</i> Аналіз клініко-біохімічних показників у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки під впливом консервативної терапії	381
<i>О.Є. Самогальська, Т.Б. Лазарчук, Н.М. Олійник</i> Антагоністи ангіотензинових рецепторів II у комплексній терапії цирозу печінки в осіб з надлишковою вагою	387
<i>Ю.М. Степанов, В.Б. Ягмур, С.С. Ягмур, Л.Я. Мельниченко</i> Применение урсодезоксихолевой кислоты при внутрпеченочном холестазае беременных.....	394

<i>Ю.М. Степанов, В.И. Залевский, Н.Г. Заиченко, А.И. Андриенко</i> Сегментарная физиотерапия болевого синдрома	404
<i>Ю.М. Степанов, Е.В. Зигало</i> Аналіз досліджень якості життя у хворих на хронічні дифузні запальні захворювання печінки	414
<i>Н.В. Харченко, Д.Т. Джанелидзе</i> Эффективность использования Итоприда гидрохлорида для коррекции нарушений двигательной функции желудка у больных с перекрёстным синдромом функциональной диспепсией и неэрозивной рефлюксной болезнью	424
<i>Н.В. Харченко, И.Я. Лопух, В.М. Стукало</i> Изменения показателей Фибро Макс теста у больных неалкогольной жировой болезнью печени под влиянием лечения гепатопротектором	430
<i>С.С. Чубенко, А.И. Дядык, Д.С. Чубенко, В.О. Гайдуков, И.И. Здиховская, Н.В. Мальцева</i> Клиническая эффективность лечения атак хронического панкреатита	437
<i>С.Є. Шостак</i> Стан мікробіоценозу кишечника при поєднанні захворювань органів травлення	445

ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ

<i>В.В. Бобро</i> Некоторые предикторы осложненного течения послеоперационного периода при псевдокистах поджелудочной железы	450
<i>Ю.А. Винник, В.В. Олексенко, В.И. Проняков, Е.В. Строкова, А.Ю. Воробьев, О.А. Шипулин.</i> Функциональное состояние желчного пузыря у больных раком желудка после гастрэктомии	457
<i>А.В. Клименко, В.Н. Клименко, А.А. Стешенко, С.И. Воротынцев, А.А. Федусенко</i> Хронический панкреатит как проблема должной согласованности консервативного и хирургического лечения...477	477
<i>В.П. Кришень, П.В. Лященко</i> Інтраабдомінальний сорбційно-трансмембранний діаліз у хірургічних хворих на перитоніт	485

НАУКОВО-ПРАКТИЧНЕ ВИДАННЯ
МІЖВІДОМЧИЙ ЗБІРНИК

СТЕПАНОВ *Юрій Миронович*

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

Міжвідомчий збірник

Російською та українською мовами

Відповідальний за випуск: *Гравіровська Н.Г.*
Комп'ютерна редакція та верстка: *Долгих Л.М.*
Комп'ютерний дизайн: *Долгих Л.М.*

Підписано до друку з оригінал-макету
Формат 60x84/16. Папір офсетний. Гарнітура Times New Roman
Друк офсетний. Ум. друк. арк.
Тираж 150 прим. Зам. №44

**Автори опублікованих робіт несуть повну
відповідальність за зміст і ілюстрований матеріал.**

Видавництво «Журфонд»
49000, Дніпропетровськ, пр. К. Маркса, 60
Свідоцтво про внесення до Державного реєстру
ДК № 684 від 12.11.2001 р.

Поліграфічне видання ФОП Удовиченко О.М.
49080, Дніпропетровськ, вул. Донецьке шосе, 15 кв.31
тел. 785-22-31

Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи
до Державного реєстру ДК №3660 від 28.12.2009 р.

Г 22 **Гастроентерологія : міжвідомчий збірник / Степанов Ю.М. та інші. – Дніпропетровськ: Журфонд, 2012 – 501 с.**

Призначений для наукових працівників, організаторів охорони здоров'я, лікарів-гастроентерологів, терапевтів, хірургів, ендоскопістів, лікарів з ультразвукової діагностики

ISBN 966-8125-XX-X

УДК 616.33/34
ББК 54.132