



ЗАПОРІЗЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ
ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ

СУЧАСНІ МЕДИЧНІ ТЕХНОЛОГІЇ

український науково-практичний журнал

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Стан кишкового мікробіоценозу
та корекція порушень у хворих на бронхіальну астму
поєднану із синдромом хронічної втоми

ОГЛЯДИ

Хронічний холецистит: аналітичний огляд даних
офіційної статистики МОЗ України за 2006–2008 рр.

Роль рецепторів PPAR
в регуляції основних ланок патогенезу
метаболічного синдрому

КЛІНІЧНІ ЛЕКЦІЇ

Хронічна абдомінальна ішемія

Функціональні предиктори
метаболічного синдрому в гастроентерології

ЗАПОРОЖСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ



Непрерывное профессиональное развитие для врачей всех специальностей

- интернатура
- специализация
- курсы повышения квалификации
- клиническая ординатура
- аспирантура
- магистратура
- стажировка

Обучение в Запорожской медицинской академии последипломного образования — это усовершенствование профессиональных знаний и овладение новыми медицинскими технологиями в условиях благоприятного учебного климата и безупречной коллегиальности компетентных преподавателей.

Подробная информация на сайте академии
www.zmaro.zp.ua



Modern Medical Technology

Заснований у 2008 році
Реєстраційне свідоцтво
КВ №14053-3024Р
від 19.05.2008 р.

Засновник:

Запорізька медична академія
післядипломної освіти

Постановою Президії ВАК
України від 14.10.09 № 1-05/4
журнал включено до переліку
наукових фахових видань
України, в яких можуть
публікуватися результати
дисертаційних робіт на здобуття
наукових ступенів доктора і
кандидата наук

Рекомендовано
Вченою Радою ЗМАПО,
Запоріжжя
Протокол № 2 від 30.03.2010 р.

Видавець:

ПП «Агентство Орбіта-ЮГ»
69001 м. Запоріжжя,
вул. Патріотична, 14

Періодичність — 6 разів на рік
Тираж — 500 прим.

Друк:

ТОВ «ВКФ «Арт-Прес»
49050 м. Дніпропетровськ,
вул. Козакова, 3

Ум. др. арк. — 8,56
Замовлення № 0918В

Адреса для листування:

Редакція журналу
«Сучасні медичні технології»
69096 м. Запоріжжя,
бул. Вінтера, 20,
Тел/факс: (061) 289-80-82
E-mail: mmtzmapo@gmail.com

Відповідальність за добір та
викладення фактів у статтях
несуть автори, за зміст рекламних
матеріалів — рекламодавці.
Передрук опублікованих статей
можливий за згодою редакції
та з посиланням на джерело

© «Сучасні медичні
технології», 2010
www.mmt.zmapo.zp.ua

Запорізька медична академія післядипломної освіти

Головний редактор: Никоненко О. С. (Запоріжжя)

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

Заступник головного редактора: Шаповал С. Д.

Балашов Г. В. (Запоріжжя)

Бараннік Н. Г. (Запоріжжя)

Березницький Я. С.

(Дніпропетровськ)

Бойко В. В. (Харків)

Бучакчийська Н. М.

(Запоріжжя)

Гринь В. К. (Донецьк)

Гриценко С. М. (Запоріжжя)

Гук І. І. (Австрія)

Гусаков О. Д. (Запоріжжя)

Дзяк Г. В. (Дніпропетровськ)

Завгородній С. М. (Запоріжжя)

Завгородня Н. Г. (Запоріжжя)

Запорожан В. М. (Одеса)

Книшов Г. В. (Київ)

Коваленко В. М. (Київ)

Ковальов О. О. (Запоріжжя)

Ковальчук Л. Я. (Тернопіль)

Колесник Ю. М. (Запоріжжя)

Кошля В. І. (Запоріжжя)

Лазоришинець В. В. (Київ)

Лоскутов О. Є.

(Дніпропетровськ)

Луценко Н. С. (Запоріжжя)

Милиця М. М. (Запоріжжя)

Мішалов В. Г. (Київ)

Мягков О. П. (Запоріжжя)

Ничитайло М. Ю. (Київ)

Овчаренко Л. С. (Запоріжжя)

Решетілов Ю. І. (Запоріжжя)

Русин В. І. (Ужгород)

Фуркало С. М. (Київ)

Фуштей І. М. (Запоріжжя)

Якушев В. С. (Запоріжжя)

Ярешко В. Г. (Запоріжжя)

Секретарі: Дмитрієва С. М., Рязанов Д. Ю.

Відповідальний секретар: Одринський В. А.

Відповідальний за випуск: Решетілов Ю. І.

Зміст

5	Оригінальні дослідження	56	Огляди
5	Стан кишкового мікробіоценозу та корекція порушень у хворих на бронхіальну астму поєднану із синдромом хронічної втоми <i>Харченко Н. В., Пілецький А. М., Анохіна Г. А.</i>	56	Хронічний холецистит: аналітичний огляд даних офіційної статистики МОЗ України за 2006–2008 рр. <i>Філіппов Ю. О., Скурда І. Ю.</i>
11	Стан проліферативної активності слизової оболонки шлунка при хронічному хелікобактерному гастриті <i>Степанов Ю. М., Латфуліна А. В.</i>	60	Целиакия у дітей. Проблеми діагностики и лечения (літературний обзор). <i>Боярская Л. Н., Иванова Е. А.</i>
14	Особенности функционирования клеточного и гуморального звеньев иммунной системы у больных стеатозом печени в сочетании с патологией желчевыводящих путей <i>Филлипова А. Ю.</i>	70	Роль рецепторов PPAR в регуляции основных звеньев патогенеза метаболического синдрома <i>Бабак О. Я., Клименко Н. Н.</i>
18	Хроническая ишемическая болезнь органов пищеварения <i>Решетилов Ю. И., Проценко Н. Н., Кузнецова Л. Ф., Васильченко Е. Ю., Богослав Т. В., Ищенко Е. В.</i>	81	Клінічні лекції
22	Ефективність розіглітазону в зниженні жиру печінки та корекції інсулінорезистентності <i>Степанова О. В., Кравченко Н. О.</i>	81	Хроническая абдоминальная ишемия <i>Губергриц Н. В., Голуб Е. Ю.</i>
28	Корекція порушень структурно-функціонального стану еритроциту у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки поєднану із гіпертонічною хворобою <i>Харченко В. В.</i>	91	Кишкові дисбіози – історія та сьогодення проблеми <i>Дмитрієва С. М.</i>
35	Вплив комбінованого фітопрепарату еукарбону на клініко-біохімічні показники у хворих на неалкогольний стеатогепатит, поєднаний із ожирінням в періоді медичної реабілітації <i>Прудникова І. В., Фролов В. М.</i>	95	НПЗЗ-гастропатії: минуле, сьогодення і майбутнє <i>Свінцицький А. С., Катеренчук І. П., Ярмола Т. І.</i>
39	Современные методы диагностики и лечения осложненной панкреатита <i>Ярешко В. Г., Рязанов Д. Ю.</i>	101	Функциональные предикторы метаболического синдрома в гастроэнтерологии <i>Решетилов Ю. И., Аксентийчук Б. И., Злупко Н. Л., Мельник О. В.</i>
43	Стан системи глутатіону при медичній реабілітації хворих на хронічний вірусний гепатит С низького ступеня активності з використанням комбінованого фітозасобу бонджигару <i>Соцька Я. А., Фролов В. М., Санжаревська І. В., Борзенко І. А.</i>	110	Метаболический синдром и органы пищеварения <i>Звягинцева Т. Д., Чернобай А. И.</i>
47	Вплив метаболічно активного препарату гепадифу на функціональні проби печінки у хворих на хронічний токсичний гепатит, сполучений з хронічним некалькульозним холециститом на тлі ожиріння <i>Шаповалова І. О., Фролов В. М.</i>	115	Якість медичної допомоги
51	Комбінована антисекреторна терапія в лікуванні ерозивно-виразкових уражень шлунково-кишкового тракту у хворих на гострі лейкомії <i>Скрипник І. М., Маслово Г. С.</i>	115	Підсумки анкетування лікарів з питань якості надання медичної допомоги пацієнтам з біліарною патологією за чинними клінічними протоколами <i>Щербиніна М. Б., Закревська О. В.</i>
		118	Обмін досвідом
		118	Методический подход к морфологическому исследованию гастробиоптатов при гастритах <i>Никоненко Т. Н., Щербина А. Н.</i>
		124	Особенности питания больных целиакией <i>Наумова О. А.</i>
		128	Рак пищевода как осложнение рефлюксэзофагита <i>Никоненко Т. Н., Грушко В. А., Полковников Ю. Ф.</i>
		132	Проблемные вопросы диагностики и терапии хронического вирусного гепатита С <i>Головченко А. И.</i>

СТАН КИШКОВОГО МІКРОБІОЦЕНОЗУ ТА КОРЕКЦІЯ ПОРУШЕНЬ У ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ ПОЄДНАНУ ІЗ СИНДРОМОМ ХРОНІЧНОЇ ВТОМИ

Харченко Н. В., Пілецький А. М., Анохіна Г. А.

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика.

У хворих бронхіальною астмою в поєднанні з синдромом хронічної утомленості вивчено стан кишкової мікрофлори і розроблений метод диференційованої корекції мікробіотичних порушень шляхом призначення диференційованої дієти, а також пробіотиків.

Ключові слова: бронхіальна астма, синдром хронічної втоми, кишковий мікробіоценоз, корекція порушень.

Актуальність

На перебіг бронхіальної астми (БА) та синдрому хронічної втоми (СХВ) впливає багато факторів, серед яких значне місце займає кишечник та кишкова мікрофлора. Дисбактеріоз може проявитися не тільки порушенням видового спектра й чисельності мікробних популяцій, але бути причиною порушення функції слизового бар'єра кишечника. При цьому продукти деградації білків не можуть бути утилізованими мікрофлорою або утилізуються нею не в повному обсязі, що створює сприятливі передумови для підтримання кишкового дисбактеріозу та проникненню невластивих білкових молекул у внутрішнє середовище організму [1, 3, 4].

Метаболіти біфідобактерій і лактобацил також перешкоджають мікробному декарбоксілюванню харчового гістидину та підвищеному виробленню гістаміну. Підвищення гістаміну, зміни глутамату, гамааміномасляної кислоти (ГАМК) та оксиду азоту, які синтезуються кишковими бактеріями призводить не тільки до порушень перистальтики, але й є причиною алергізації та порушень психоемоційної сфери у хворих на БА в поєднанні із СХВ. Мікроорганізми кишечника чинять модулюючий вплив на загальну і місцеву імунну відповідь. При цьому зростає кількість активних В- і Т-лімфоцитів, виникає дисбаланс у системі цитокінів. На продукцію цитокінів флора впливає, синтезуючи бактеріальні модуліни, які є фізіологічними регуляторами місцевого імунітету слизової оболонки кишківника. При дисбактеріозі продукція бактеріальних модулів порушується [2, 4, 5, 6, 7].

При кишковому дисбіозі змінюється концентрація регуляторних пептидів та серотоніну. Серотонін впливає не тільки на тонус м'язових клітин товстої кишки, перистальтику, а й моделює первинну і вторинну імунну відповідь. При кишковому дисбіозі має місце незбалансованість вегетативної нервової регуляції, особливий прояв цих змін відбувається на тлі гострого або хронічного стресу. На фоні сприятливих особистих та психологічних особливостей у хворих мож-

ливий розвиток індивідуальної реакції на стрес з аномальною нейрогуморальною відповіддю, що викликає неадекватну судинну відповідь на викид катехоламінів. При цьому розвивається дискоординація товстокишкового пасажу з підвищеним надходженням у клітину алергенів і токсинів, що стимулює синтез регуляторних речовин, зокрема гістаміну й серотоніну [5, 6, 7]

Мета дослідження: оцінка функціонального стану кишечника та мікробіоценозу, корекція порушень у хворих на БА поєднану із СХВ.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 258 хворих на БА в поєднанні із СХВ у віці від 17 до 63 років. Використовували загальноклінічні методи обстеження: опитування, антропометричні, проводили електрокардіографію, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, а також лабораторні, біохімічні дослідження. В сироватці крові визначали: вміст загального білку та білкових фракцій, глюкози крові, сечі, ліпідів крові. Під час вивчення скарг увагу приділяли характеру, інтенсивності та локалізації болю, частоті й характеру випороження, наявності в ньому патологічних домішок крові, гною, слизу, а також наявності тенезмів і нічної дефекації. Зверталася увага на характер і режим харчування та зв'язок захворювання з перенесеними кишковими інфекціями, отруєннями, глистними інвазіями. Ретельно збирався алергологічний анамнез, виявлялися харчова, респіраторна, контактна, медикаментозна алергії, частота, тривалість алергічних проявів, методи їх лікування. Визначали наявність супутньої патології шлунково-кишкового тракту.

Усім хворим проводилася фіброгастроудоденоскопія, котра поєднувалася з біопсією та уреазним тестом для визначення *Helicobacter pylori* та ендоскопічне дослідження товстої кишки, колоноскопія або ректосигмоскопія, по показах проводилася іригографія. В динаміці досліджувалася копрограма.

Мікробний пейзаж кишечника організму люди-

ни досліджували класичним методом шляхом кількісного посіву зависини фекалій в ізотонічному розчині натрію хлориду в розведеннях від 10^{-2} до 10^{-9} на стандартні диференційно-діагностичні та селективні поживні середовища. Для ізоляції ентеробактерій застосовували комерційні поживні середовища Плоскірева, Ендо, Левіна вісмут-сульфіт-агар, стафілококу – жовтково-сольове середовище, а грибової мікрофлори – середовище Сабуро. Мікроорганізми, що дали ріст у вигляді характерних колоній на живильних середовищах для кишкової групи, відсівалися на середовище Олькініцького (для фіксації здатності бактерій розщеплювати глюкозу, лактозу – з утворенням кислоти чи кислоти і газу-, сечовину), Сімонса (для реєстрації цитратасимільюючих властивостей) та пробірку з м'ясо-пептонним бульйоном для виявлення індолу чи сірководню при розкладі білкового субстрату.

Подальший процес ідентифікації ентеробактерій проводили на основі їх біохімічної активності з допомогою СІП-I і СІП-II та при необхідності – біохімічних ідентифікаційних наборів «МікроЛА-Тест» ЭНТЕРО-тест 1 і 2 («ЛАСНЕМА» Брно, Чехія). Вид мікроорганізму визначали на основі отриманого біохімічного профілю згідно з визначником Берджі.

Наявність золотистого стафілококу реєстрували за виявленням лецитиназної активності у коків, виділених на жовтково-сольовому агарі та їх прозмокоагулюючих властивостей, а також за ферментацією манніту в анаеробних умовах. Для обліку гемолітичних форм бактерій використовували кров'яний агар, на який висівали 0,01 мл матеріалу в розведенні 10^{-5} . Ріст ентерококів фіксували на кров'яному агарі на основі їх культуральних та морфологічних властивостей.

До бактерій так званої неферментуючої групи відносили грамвід'ємні палички, виділені на середовищах для кишкових бактерій та на кров'яному агарі, на основі відсутності гліколітичних та протеолітичних властивостей, що виявляли на середовищі Олькініцького та з допомогою ОКСИ-тесту.

Для виділення біфідобактерій і лактобактерій використовували відповідно піврідкі агаризовані середовища Блаурока і MRS-4, розлиті у пробірки високим стовпчиком, в які вносили 1 мл зависини фекалій у концентраціях 10^{-7} , 10^{-8} , і 10^{-9} . Перед посівом вказані середовища регенерували на водяній бані протягом 20 хв. Облік росту біфідота лактофлори проводили через 24, 48 і 72 год. інкубування у термостаті. Враховували наявність та характер росту і морфологічні властивості клітин при їх мікроскопуванні.

Результати дослідження та їх обговорення

Результати обстежень показали, що у всіх хворих на БА поєднану із СХВ мали місце зміни з боку органів травлення, серед яких домінувала кишкова

симптоматика, а саме скарги на порушення стільця: у 122 (47,3%) частота випорожнень була до 3 разів на день; у 58 (22,5%) скаржились на поліфекалію; у 51 (19,8%) хворого мали місце запори; у 27 (10,5%) хворих мали місце запори, які в наступному змінювались проносами. Відчуття неповної дефекації спостерігалось у 83 (31,2%) пацієнтів, відчуття здуття живота відмічалось у 196 (76%) хворих, періодична біль в животі турбувала 151 (58,5%), наявність слизу у калі було у 107 (41,5%) хворих.

По результатам колоноскопії виявлено відсутність органічної патології кишки в усіх хворих. У 35 (13,6%) пацієнтів виявлено такі зміни кишки, як: доліхосигма, спазм кишки.

Вивчення мікробного складу фекалій у хворих на БА поєднану із СХВ виявило дисбіоз різного ступеню вираженості, який проявлявся зниженням частоти виявлення та зменшенням кількості *Escherichia*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Enterococcus* та збільшенням частоти висівання та кількості *Staphylococcus*, *Klebsiella*, *Clostridium*, *Proteus*, *Candida* порівняно із здоровими.

Отримані дані свідчили про необхідність проведення корекції порушень кишкового мікробіоценозу. З цією метою хворим із кишковим дисбіозом призначали диференційовану дієту з врахуванням характеру стільця: при діарейному синдромі на 10–14 днів рекомендували бульйони, рисову кашу, м'ясні тефтели, чорний чай, сухарі з поступовим розширенням раціону, а також призначали ферментні препарати і пробіотики. При схильності до запорів рекомендували збільшити в харчуванні кількість клітковини за рахунок овочевих та фруктових пюре (гарбузове, кабачкове, морквяне, печені яблука), для покращення функції кишечника до вказаних пюре рекомендували додавати оливкову олію, що покращувало виділення жовчі та рухову функцію кишечника, а також аспаркам або панангін по 1–2 таблетки на день з метою підвищення м'язового тонусу кишечника та зменшення спазмів. Хворим на БА поєднану із СХВ радили уникати переїдання, вилучати або зменшувати метеогенні продукти, такі як бобові, сухофрукти, житній хліб та інші.

Для корекції кишкового дисбіозу хворим на БА поєднану із СХВ призначали про – та пребіотики в залежності від ступеня дисбіозу, а також з врахуванням основної терапії. Пацієнтам, яким по показам проводилась терапія антибіотиками призначали пробіотик лаціум, 1 саше якого містить мікроорганізми, дія яких найбільш ефективна на фоні лікування антибіотиками. До складу лаціум входять комбінація живих пробіотичних бактерій не менше 1×10^9 КУО/г *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis*, *Enterococcus faecium*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus salivarius*. Для максимального ефекту інтервал між вживанням лаціум і антибіотиками має складати 3 години. Лаціум призначали

Таблиця 1

Родовий склад мікробіоценозу кишечника у хворих на БА в поєднанні із СХВ

Рід мікроорганізму	Здорові (n=17)	Хворі на БА+СХВ (n=258)	
		До лікування	Після лікування
1 Escherichia Частота (%)	100,0	98,1	100,0
Escherichia (lg КУО/г)	7,79±0,17	6,59±0,21*	7,45±0,18**
2 Bifidobacterium Частота (%)	100,0	99,2	100,0
Кількість (lg КУО/г)	8,57±0,21	6,03±0,17*	7,95±0,28**
3 Lactobacillus Частота (%)	100,0	98,1	100,0
Кількість (lg КУО/г)	6,71±0,11	5,24±0,23*	6,43±0,31
4 Enterococcus Частота (%)	100,0	48,8*	83,3**
Кількість (lg КУО/г)	7,41±0,35	6,15±0,23*	7,59±0,34**
5 Enterobacter Частота (%)	23,5	54,7*	27,1**
Кількість (lg КУО/г)	1,05±0,12	2,93±0,19*	1,29±0,15**
6 Staphylococcus Частота (%)	35,1	52,3*	38,0**
Кількість (lg КУО/г)	3,15±0,21	4,69±0,26*	3,51±0,23**
7 Klebsiella Частота (%)	23,5	46,9*	27,5**
Кількість (lg КУО/г)	0,99±0,12	3,81±0,29*	1,45±0,29**
8 Clostridium Частота (%)	17,6	38,0*	26,4**
Кількість (lg КУО/г)	4,03±0,21	5,35±0,31*	4,12±0,29**
9 Proteus Частота (%)	11,8	39,5*	25,2**
Кількість (lg КУО/г)	0,3±0,07	2,34±0,19*	1,06±0,23*
10 Citobacter Частота (%)	47,1	25,9*	27,1*
Кількість (lg КУО/г)	1,34±0,15	2,37±0,21*	1,51±0,10**
11 Candida Частота (%)	17,6	34,5	26,4
Кількість (lg КУО/г)	3,14±0,23	4,79±0,25*	3,57±0,21**

Примітки:

*– P<0,05 у порівнянні між хворими і здоровими

**– P<0,05 у порівнянні між хворими до та після лікування

на термін 10–14 днів, після чого рекомендували біфіформ-комплекс до складу якого входить пребіотик інулін 450 мг (із корня *Cichorium int.*) та пробіотик *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG®) – 1×10^9 КОЕ, *Lactobacillus acidophilus* (LA-5®) – 1×10^8 КОЕ, *Bifidobacterium lactis* (BB-12®) – 1×10^9 КОЕ.

Повторний аналіз мікробного складу фекалій хворих на БА поєднану із СХВ через 6 тижнів виявив значне покращення бактеріального складу (табл. 1). Крім цього спостерігалась позитивна динаміка кишкової симптоматики, покращення бронхолегеневої системи та психоемоційного стану.

Висновки

1. У хворих на бронхіальну астму в поєднанні

із синдромом хронічної втоми має місце кишковий дисбіоз, який проявляється зменшенням облігатної мікрофлори на фоні збільшення факультативних штамів мікроорганізмів.

2. Лікування хворих на бронхіальну астму в поєднанні із синдромом хронічної втоми передбачає корекцію кишкового дисбіозу, шляхом призначення диференційованого, повноцінного по основним нутрієнтам харчування, направлено на нормалізацію функціонального стану травного тракту, а також застосування препаратів із про- та пребіотичними властивостями.

3. Результати проведених досліджень розширюють можливості вивчення впливу індивідуальної дієтотерапії та пробіотиків на різні механізми розвитку бронхіальної астми та синдрому хронічної втоми.

Література

1. Ардацкая М. Д., Дубинин А. В., Минушкин О. Н. Дисбактериоз кишечника: современные аспекты изучения проблемы, принципы диагностики и лечения // Тер. архив. – 2001. – № 2. – С. 67–72.
2. Невзорова В. А., Суворенко Т. Н., Коновалова Е. Н. Апоптоз и воспаление при бронхиальной астме // Тер. архив. – 2001. – № 12. – С. 92–96.
3. Ноздрачев А. Д., Филиппова Л. В. Участие рецепторов тонкой кишки в механизмах модуляции реакций организма в ответ на внедрение в него патогенных микроорганизмов // Архив клинич. и эксперим. мед. – 2003. – Т. 12, № 1 (прилож.). – С. 44.
4. Парфенов А. И. Энтерология. – М.: Триада-Х, 2002. – 744 с.
5. Andus T., Rogler G., Schlottmann K. Cytokines and cell homeostasis in the Bayless T. M., Hanauer S. B. Advanced therapy of inflammatory bowel disease. – Boston: D. C. Decker, 2000. – 400 p.
6. Combination interleukin-2 and interleukin-12 induces severe gastrointestinal toxicity and epithelial cell apoptosis in mice / H. L. Kaufman, B. G. Swartout, H. Horig, I. Lubensky // Cytokine. – 2002. – Vol. 17, № 1. – P. 43–52.
7. Csef H., Kraus M. R. Psychosomatik in der gastroenterologie. – Munchen: Urban & Fischer, 2000. – 280 p.

СОСТОЯНИЕ КИШЕЧНОГО МИКРОБИОЦЕНОЗА И КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В СОЧЕТАНИИ С СИНДРОМОМ ХРОНИЧЕСКОЙ УСТАЛОСТИ

Харченко Н. В., Пилецкий А. М., Анохина Г. А.

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика

У больных бронхиальной астмой в сочетании с синдромом хронической усталости изучено состояние кишечной микрофлоры и разработан метод дифференцированной коррекции микробиотических нарушений путем назначения дифференцированной диеты, а также пробиотиков.

Ключевые слова: бронхиальная астма, синдром хронической усталости, кишечный микробиоценоз, коррекция нарушений.

STATE OF INTESTINAL MICROBIOTSENOZU AND CORRECTION OF VIOLATIONS AT PATIENTS ON BRONCHIAL ASTHMA CONNECTED WITH SYNDROME OF CHRONIC FATIGUE

Harchenko N. V., Piletskiy A. M., Anohina G. A.

Department of gastroenterologii, dietetics and endoskopii of the National medical academy of poslediplomnogo formation of the name P. L. Shupika

At patients in combination with the syndrome of chronic fatigue the state is studied by the bronchial asthma of intestinal mikroflori and a method is developed of the differentiated correction of mikirobioticheskikh violations by setting of the differentiated diet, and also probiotikov.

Keywords: bronchial asthma, syndrome of chronic fatigue, intestinal mikrobiotsenoz, correction of violations.

Флит Фосфо-сода



малый объем
большой результат

Флит Фосфо-сода

Флит Фосфо-сода

Фармакологические свойства: Флит Фосфо-сода - это минеральное слабительное средство, которое осмотическим путем увеличивает задержку жидкости в просвете тонкого кишечника. Накопление жидкости в илеусе вызывает вздутие живота, что, в свою очередь, способствует перистальтике и опорожнению кишечника. **Состав:** действующие вещества: 1 мл содержит динатрия фосфат додекагидрат 240,0 мг и натрия дигидрофосфат дигидрат 542,0 мг; **вспомогательные вещества:** глицерин 99 %, сахарин натрия, натрия бензоат (Е 211), ароматизатор имбирно-лимонный (масло смолы имбиря, спирт этиловый 96 %, масло лимонное, масло лимонное частично дегидрированное, кислота лимонная, вода), вода очищенная. **Показания:** Для очищения кишечника при подготовке пациента к операциям на толстой кишке, подготовке к рентгену толстой кишки или к эндоскопическому обследованию.

Противопоказания: Детский возраст до 15 лет, тошнота, рвота или боли в животе, повышенная чувствительность к активным или вспомогательным компонентам препарата, застойная сердечная недостаточность, тяжелая почечная недостаточность, асцит, установленная или подозреваемая обструкция ЖКТ, мегаколон (врожденный или приобретенный), перфорация кишечника, непроходимость кишечника, воспалительные заболевания кишечника в стадии обострения. **Особые указания:** Флит Фосфо-сода не применяется для лечения запоров. С осторожностью применяется у больных с повышенным риском развития почечной недостаточности, заболеваниями сердца, колостомой, у пожилых и ослабленных, а также у пациентов, находящихся на диете с низким содержанием соли. Использовать с осторожностью у лиц, принимающих блокаторы кальциевых каналов, диуретики, средства на основе лития и другие лекарства, способные влиять на уровень электролитов. В период приема препарат может задерживаться или даже полностью прекращаться всасывание лекарств в ЖКТ. Действие регулярно принимаемых препаратов (например, оральных контрацептивов, противосудорожных препаратов, противодиабетических средств, антибиотиков) может быть снижено или вообще отсутствовать. **Производитель:** Laboratorios Casen-Fleet S.L.U., Ауговиа де Логроньо км. 13,300; 50180 Утебо, Сарагоса, Испания.

Полный текст инструкции смотрите, пожалуйста, в листке-вкладыше.
Регистрационное свидетельство № UA9143/01/01 от 27.11.2008



CASEN
Fleet
Laboratories

 **PharmUnion**
www.pharmunion.com.ua

Дистрибутор в Украине:
ООО "ФармЮнион"
Украина, 03151
Киев, ул. Народного Ополчения, 7, офис 160
tel/fax: (044) 246-88-88(84)
office@pharmunion.kiev.ua

СТАН ПРОЛІФЕРАТИВНОЇ АКТИВНОСТІ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ШЛУНКА ПРИ ХРОНІЧНОМУ ХЕЛІКОБАКТЕРНОМУ ГАСТРИТІ

Степанов Ю. М., Латфуліна А. В.

Дніпропетровська державна медична академія

У статті наведено результати вивчення проліферації епітеліоцитів слизової оболонки антрального відділу шлунка у хворих з Нр-асоційованим гастритом з допомогою імунногістохімічної оцінки експресії маркера Ki-67. Обстежено 30 хворих (20 хворих на хронічний гелікобактерний гастрит, 10 контрольна група). Встановлено, що у хворих на хронічний гелікобактерний гастрит експресія Ki-67 достовірно ($p < 0,001$) вище в порівнянні з контрольною групою, що свідчить про збільшення проліферативної активності слизової оболонки шлунка і прямо пропорційно залежить від ступеня обсіменіння Нр.

Ключові слова: хронічний гастрит, *Helicobacter pylori*, проліферативна активність слизової оболонки шлунка, Ki-67.

Хронічний гастрит (ХГ) це мультифакторне, поліетіологічне захворювання, яке викликає морфологічну та функціональну дезорганізацію слизової оболонки шлунка (СОШ) [1, 9].

Одним з найбільш значущих патогенетичних факторів ХГ вважається інфекція *Helicobacter pylori* (Нр). Збудник, колонізуючи епітелій шлунка, викликає в ньому каскад послідовних патологічних подій, що призводять у кінцевому підсумку до розвитку дисплазії і навіть раку шлунка [5, 7, 10]. Враховуючи те, що перебудовні процеси супроводжуються порушенням клітинного оновлення, надзвичайно важливим та актуальним є вивчення проліферативної активності СОШ.

Одним із способів вдало з'єднуючим високу інформативність та достовірність є імуногістохімічне визначення маркера проліферації Ki-67 [11].

Експресія Ki-67, як маркера проліферативного потенціалу, помічає всі клітини, що вийшли із G0-фази і, таким чином, відображає в тому числі «приховану» проліферативну активність епітелію шлунка. На відміну від цього при звичайному гістологічному дослідженні можливо підрахувати тільки фігури мітозу й визначити мітотичну активність. На підставі вивчення експресії маркера Ki-67 розраховується індекс проліферації (ІП), величина якого, як правило, корелює з більш агресивним перебігом захворювання і здатністю його до рецидування.

Метою та завданням дослідження стало вивчення проліферативної активності СОШ у хворих на хронічний гелікобактерний гастрит та її залежність від ступеню заселення Нр.

Матеріали та методи дослідження

Було обстежено 20 хворих (група I) на хронічний гелікобактерний гастрит, з них 10 чоловіків та 10 жінок. Контрольну групу склали 10 практич-

но здорових осіб (група II). Діагноз ХГ встановлювався шляхом виконання фіброгастроуденоскопії (гастроуденоскопами «GJF-N20», «GJF-04» «Olimpus», Японія) з множинною гастробіопсією.

Визначення Нр-інфекції здійснювалась шляхом мікроскопії відбитків матричок (цитологічне дослідження) СОШ та за уреазним швидким тестом. Діагностика ХГ проводилась за вимогами морфологічного розділу сучасної Сіднейсько-Хьюстонської системи [2].

Для оцінки експресії Ki-67 виконували фіксацію біоптатів у 4% розчині нейтрального формаліну протягом доби з наступною заливкою у парафін. Гістологічні зрізи завтовшки 4–5 мкм наносили на скло, оброблене адгезивною рідиною (poly-L-lysine), після чого вони депарафінізувалися згідно прийнятим стандартам. В якості первинних антитіл ми використовували антитіла до Ki-67 (ДАКО, клон MIB-1, США, Данія).

Після імуногістохімічних реакцій зрізи додатково фарбувались гематоксіліном Майєра або 1% розчином водного метилового зеленого і вивчали світловою мікроскопією за допомогою мікроскопа «Leika DLM-E» (США), збільшення $\times 400$. Оскільки антигенні детермінанти до Ki-67 розташовувались інтрануклеарно, до позитивних відносили тільки ті результати, в яких були одержані інтенсивні ядерні реакції.

Для кількісної оцінки проліферативної активності використовували індекс проліферації (ІП), який розраховували за формулою:

$$\text{ІП} = \frac{\text{кількість проліферуючих клітин}}{\text{загальна кількість клітин}}$$

Всі цифрові дані оброблялися за методом варіаційної статистики. Визначали середню арифметичну величину (M), похибку середньоквадратич-

Таблиця 1

Індекс проліферації слизової оболонки шлунка у хворих на Нр асоційований хронічний гастрит (за результатами визначення експресії Ki-67)

Клінічні групи	Кількість обстежень	Індекс проліферації (ІП)		
		Мінімальне значення	Максимальне значення	Середнє значення
Нр(+) хворі на ХГ	n = 20	0,6	0,85	0,72±0,03
Контроль (здорові)	n = 10	0,02	0,04	0,026±0,003
P		< 0,001	< 0,001	< 0,001

Таблиця 2

Стан проліферативної активності слизової оболонки шлунка (за показниками маркера проліферації Ki-67) у хворих на хронічний хелікобактерний гастрит в залежності від рівня заселення *Helicobacter pylori*, (M ± m)

Показники	Рівень заселення Нр			Контрольна група (n = 10)
	I ступінь (n = 6)	II ступінь (n = 6)	III ступінь (n = 8)	
Індекс проліферації	0,650±0,01	0,680±0,01	0,800±0,02	0,026±0,003
P	*,**	*	*	

Примітки:

* p < 0,001 у порівнянні з контрольною групою

** p < 0,05 у порівнянні з III ступенем заселення

ного відхилення (m), показник суттєвої різниці (t). Коефіцієнт вірогідності визначали за таблицею Стюдента. Різницю між величинами, які порівнювались, вважали вірогідною при p < 0,05 [4].

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз результатів вивчення біоптатів СОШ показав, що при хронічному хелікобактерному гастриті відбувається значно більша експресія Ki-67, порівняно з контролем (таб. 1). Це, на нашу думку, свідчить про те, що Нр – інфекція призводить до гіперпроліферації епітеліальних клітин СОШ, сприяючи, таким чином, її структурній дезорганізації з можливим подальшим розвитком диспластичних процесів.

Враховуючи отримані дані щодо ІП була досліджена його залежність від рівню хелікобактерного заселення СОШ (таб. 2).

Як видно з наведеної таблиці у 6 (30%) хворих з I ступенем заселення ІП склав 0,650±0,01, з II ступенем теж було 6 (30%) хворих і в них цей показник дорівнював 0,680±0,01, в решти 8 (40%) – 0,800±0,02. Це свідчить про те, що саме Нр викликає гіперпроліферацію епітеліоцитів антрального відділу шлунка.

Висновки

1. У слизовій оболонці шлунка хворих на хронічний гастрит, асоційований з *Helicobacter pylori*, виявляється підвищена експресія маркера проліферації Ki-67, що свідчить про суттєві порушення клітинного оновлення, у порівнянні зі здоровими особами (p < 0,001).

2. Експресія маркера Ki-67 прямопропорційно залежить від ступеню заселення хелікобактеріями слизової оболонки шлунка.

Література

1. Аруин Л. И. *Helicobacter pylori* и дисплазия слизистой оболочки желудка. // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2001. – № 2, прилож. № 13. – С. 11–14.
2. Аруин Л. И. Новая международная морфологическая классификация гастрита (модификация Сиднейской системы) // Арх. патологии. – 1997. – № 3. – С. 3–7.
3. Передерий В. Г., Ткач С. М., Кляритская И. Л. *Helicobacter pylori* и рак желудка // Сучасна гастроентерологія і гепатологія. – 2000. – № 2. – С. 11–12.
4. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. – 2-е изд., перераб. и доп. // К.: Морион – 2001. – С. 408.
5. Степанов Ю. М. Морфологическая характеристика апоптоза и митотической активности эпителиоцитов желудка у больных неатрофическими и атрофическими формами хронического гастрита. // Врачебное дело. – 2000. – № 5. – С. 39–42.
6. Степанов Ю. М., Гриценко І. І. Кількісна оцінка апоптозу та проліферативного режиму епітеліоцитів шлунка у хворих на хронічний хелікобактер – асоційований гастрит. // Медичні перспективи. – 2000. – № 2. – С. 20–24.
7. Correa P. *Helicobacter pylori* and gastric carcinogenesis. // Am. J. Surg. Pathol. – 1995. –

- № 19, Suppl. 1. – P. 37–43.
8. Dixon M. F. Pathophysiology of *Helicobacter pylori* infection. // *Scand. J. Gastroenterol. (suppl.)*. – 1994. – № 201. – P. 7–10.
9. Relationship between *Helicobacter pylori* colonization in the gastric mucosa and the severity of atrophic gastritis / Satoh K., Yoshida Y., Taniguchi Y., Kimura K. // *Nippon Rinsho*. – 1993. – № 12. – P. 3227–3230.
10. Sustained increase in gastric antral epithelial cell proliferation despite cure of *Helicobacter pylori* infection. // El-Zimaity HM, Graham DY, Genta RM, Lechago J. // *Am Gastroenterol*. – 2000. – № 95 (4). – P. 930–935.

СОСТОЯНИЕ ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ХЕЛИКОБАКТЕРНОМ ГАСТРИТЕ

Степанов Ю. М., Латфулина А. В.

Днепропетровская государственная медицинская академия

В статье приведены результаты изучения пролиферации эпителиоцитов слизистой оболочки антрального отдела желудка у больных с Hp-ассоциированным гастритом с помощью иммуногистохимической оценки экспрессии маркера Ki-67. Обследовано 30 больных (20 больных хроническим хеликобактерным гастритом, 10 контрольная группа). Установлено, что у больных хроническим хеликобактерным гастритом экспрессия Ki-67 достоверно ($p < 0,001$) выше по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует об увеличении пролиферативной активности слизистой оболочки желудка и прямопропорционально зависит от степени обсеменения Hp.

Ключевые слова: хронический гастрит, *Helicobacter pylori*, пролиферативная активность слизистой оболочки желудка, Ki-67.

STATUS OF PROLIFERATION ACTIVITY OF THE MUCOUS SHELL OF A STOMACH AT CHRONIC HELICOBACTER GASTRIC

Stepanov Y. M., Latfulina A. V.

The Dnepropetrovsk state medical academy

In the article are given the results of studying the proliferation of the epitheliocytes of the mucous membrane of the antral division of stomach in patients with Hp-associated gastritis with the aid of the immunohistochemical estimation of the expression of the marker of Ki-67. Are inspected 30 patients (20 of patients with chronic of helicobakter gastritis, 10 control group). It is established, that in the patients with chronic of helicobakter gastritis the expression of Ki-67 it is reliable ($p < 0,001$) above in comparison with the control group, which to testify an increase in the proliferating activity of the mucous membrane of stomach and directly proportional depends on the degree of sowing Hp.

Keywords: chronic gastritis, *Helicobacter pylori*, proliferative activity of gastric mucosa, Ki-67.

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ КЛЕТОЧНОГО И ГУМОРАЛЬНОГО ЗВЕНЬЕВ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ СТЕАТОЗОМ ПЕЧЕНИ В СОЧЕТАНИИ С ПАТОЛОГИЕЙ ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Филиппова А. Ю.

Днепропетровская государственная медицинская академия

По данным литературы стеатоз печени (СП) сопровождается значительными изменениями со стороны клеточного и гуморального звеньев иммунной системы с дисбалансом иммунорегуляторных субпопуляций. Диапазон иммунных нарушений включает в себя дефицит Т-клеток, в частности Т-хелперов, активацию В-клеток. Целью работы была оценка функционирования иммунной системы у больных стеатозом печени в сочетании с патологией желчевыводящих путей. Иммунологическое обследование проведено у 67 пациентов с диагнозом СП в сочетании с заболеваниями желчевыводящих путей (ЖВП). Контрольная группа состояла из 50 практически здоровых людей. В зависимости от сопутствующей патологии желчевыводящих путей все пациенты были распределены в 3 клинические группы: I группа – 30 больных с сопутствующим диагнозом хронический бескаменный холецистит; II группа – 7 больных с хроническим калькулезным холециститом; III группа – 31 пациент после проведения холецистэктомии.

В результате проведенных исследований, было установлено, что наиболее выраженные изменения в иммунном статусе наблюдались в I и III клинических группах, как в клеточном та и в гуморальном звеньях иммунитета по сравнению с контрольными значениями.

Ключевые слова: стеатоз печени, иммунные механизмы, иммунодефицит.

За последнее десятилетие во многих научных исследованиях изучалось состояние функционирования иммунной системы и развитие иммунодефицита на фоне различных заболеваний пищеварительной системы. Иммунодефицит характеризуется снижением функциональной активности основных звеньев иммунной системы и влияет на хронизацию патологического процесса, его рецидивирование и присоединение сопутствующей патологии [3, 5, 6].

По данным литературы стеатоз печени (СП) сопровождается значительными изменениями со стороны клеточного и гуморального звеньев иммунной системы с дисбалансом иммунорегуляторных субпопуляций. Диапазон иммунных нарушений включает в себя дефицит Т-клеток, в частности Т-хелперов, активацию В-клеток [4, 5, 6]. Одним из аспектов участия иммунных реакций в развитии патологического процесса в печени является выработка антител на территории самой печени. В числе иммунных механизмов повреждения печени при стеатозе и неалкогольном стеатогепатите определенную роль играют иммунные комплексы, содержащие печеночноспецифический липопротеин. У здоровых людей эти комплексы отсутствуют. Установлено, что высокое содержание циркулирующих иммунных комплексов у больных активными формами хронического гепатита и

их обнаружение могут свидетельствовать об активности патологического процесса. Есть данные о том, что одним из механизмов усиления иммунных реакций при хронических заболеваниях печени является ослабление активности клеток-супрессоров [6].

Проанализированные литературные и экспериментальные данные явились основанием для наших дальнейших исследований в изучении функционирования иммунной системы у больных с неалкогольными поражениями печени.

Цель работы: оценить функционирование иммунной системы у больных стеатозом печени в сочетании с патологией желчевыводящих путей.

Материалы и методы исследования

Иммунологическое обследование проведено у 67 пациентов с диагнозом СП в сочетании с заболеваниями желчевыводящих путей (ЖВП). Контрольная группа состояла из 50 практически здоровых людей. В зависимости от сопутствующей патологии желчевыводящих путей все пациенты были распределены на 3 клинические группы: I группа – 30 больных с сопутствующим диагнозом хронический бескаменный холецистит; II группа – 7 больных с хроническим калькулезным холециститом; III группа – 31 пациент после проведения

холецистэктомии.

Верификация стеатоза печени с сопутствующей патологией желчевыводящих путей проводилась при помощи динамического клинического наблюдения, сонографических методов (УЗИ органов брюшной полости), морфологических методов (пункционная биопсия). Биопсия печени проводилась двумя способами: интраоперационная (во время проведения лапароскопической холецистэктомии) и чрезкожная (у больных, которым оперативное лечение не проводилось). Всем пациентам было проведено клиническое исследование крови, мочи (общий анализ и амилаза мочи), биохимическое исследование крови (общий билирубин, активность аланинаминотрансферазы, аспарагиновой трансаминазы, щелочной фосфотазы, холестерина, глюкозы крови, общего белка, амилазы крови). Пациенты, у которых этиологическим фактором стеатоза печени могла быть инсулинорезистентность, вирусные гепатиты, злоупотребление алкоголем, из исследования исключались.

Показатели клеточного и гуморального звеньев иммунитета, экспрессию рецепторов к ИЛ-2 изучали при помощи серологических методов [1]. Субпопуляционный состав лимфоцитов исследовался при помощи моноклональных антител фирмы «Сорбент ТМ» к молекулам CD3, CD4, CD8, CD16, CD19 методом непрямой флюоресценции. Степень и формулу изменений иммунной системы (ФРИС), коэффициент диагностической ценности изучали по Земскому А. М. [2]

Полученные данные были обработаны при помощи программ статистического анализа

Microsoft Office 97 при помощи метода вариационной статистики. Достоверность отличий средних величин оценивали при помощи критерия Стьюдента (t) с учетом его параметров, принятых в медико-биологических исследованиях. Отличия двух показателей считались достоверными при $P < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждения

При анализе результатов иммунологического обследования было установлено, что у всех больных СП с сопутствующей патологией ЖВП, которые были под наблюдением, имели место достоверные изменения со стороны изученных иммунологических показателей клеточного и гуморального иммунитета. Более выраженные изменения были характерны для показателей клеточного звена иммунитета по сравнению с аналогичными показателями в контрольной группе. Выявленные изменения характеризовались Т-лимфопенией, дисбалансом субпопуляционного состава Т-лимфоцитов, преимущественно за счет снижения количества циркулирующих Т-хелперов/индукторов (CD4), уменьшением иммунорегуляторного индекса CD4/CD8, и функциональной активности Т-лимфоцитов (табл. 1).

Как видно из данных представленных в таблице 1 во II клинической группе достоверно повышено содержание лейкоцитов на фоне снижения относительного количества лимфоцитов. В I и III группах количество лейкоцитов и лимфоцитов сохраняется в пределах нормы. Во всех группах исследования наблюдается достоверное снижение относительного количества

Таблица 1

Показатели клеточного иммунитета у больных СП на фоне сопутствующей патологии ЖВП (M±m)

Иммунологические показатели	Группы обследованных больных			
	I группа (n=30)	II группа (n=7)	III группа (n=31)	Контрольная (n=50)
Лейкоциты	4,87±0,22***	6,19±0,21	5,01±0,24**	5,35±0,21
Лимфоциты % а.ч.	28,67±1,83 1,39±0,1	24,29±1,12* 1,49±0,07	28,33±1,41 1,42±0,1	28,71±0,81 1,61±0,07
CD3+, % а.ч.	40,7±1,22* 0,64±0,08	39,14±2,48* 0,59±0,06	39,27±1,16* 0,56±0,04*	50,88±0,68 0,76±0,04
CD4+, % а.ч.	26,7±1,03* 0,37±0,03*	24,43±1,48* 0,37±0,03*	26,2±0,99* 0,38±0,03*	38,71±0,52 0,53±0,03
CD8+, % а.ч.	23,67±1,27* 0,33±0,04	19,14±2,04 0,28±0,03	21,47±1,15* 0,35±0,03	18,39±0,57 0,3±0,02
CD19+, % а.ч.	25,07±1,2*,*** 0,36±0,04	19,14±1,55 0,28±0,02	25,07±1,16*** 0,35±0,03*	14,78±0,48 0,25±0,01
CD4/CD8	1,19±0,07*	1,46±0,15	1,32 ±0,09*	1,97±0,07
ЦИК ед.опт.пл.	5,6±0,31*	6,49±0,65*	5,06 ±0,5*	3,42±0,23
ЦИК патогенные	0,14±0,02	0,1±0,02	0,17 ±0,02	0,13±0,02

Примечание: в таблице достоверность разницы по сравнению с контролем * – при $p < 0,05$; ** – при $p < 0,05$ по сравнению с I и III группой, *** – при $p < 0,05$ по сравнению с I и II группой;

Показатели гуморального иммунитета у больных СП на фоне сопутствующей патологии ЖВП (M±m)

Иммунологические показатели	Группы обследованных больных			
	I группа (n=30)	II группа (n=7)	III группа (n=31)	Контрольная (n=50)
Ig A, г/л	2,1±0,2	2,6±0,38	2,31±0,24	2,25±0,26
Ig M, г/л	1,69±01	1,9±0,15	1,7±0,12	1,53±0,1
Ig G, г/л	11,16±1,29	13,55±1,34	12,2±0,88	12,72±0,42

Т-лимфоцитов, что соответствует недостаточности второй степени. В III группе снижение абсолютного количества Т-клеток у 50,0% больных соответствует второй степени, а у 6,7% – третьей степени. Достоверное снижение Т-хелперов выявлено во всех группах больных: недостаточность второй степени у 63,3% I группы, у 57,1% II группы и у 60,0% III группы. Достоверное повышение Т-супрессоров установлено у пациентов I группы – 33,3% второй и 16,7% третьей степени, и у пациентов III группы – у 23,3% второй и у 10% третьей степени. Увеличение содержания Т-супрессоров у этих больных связано с активацией В-клеток второй и третьей степени в I (76,6%) и III (80,0%) группах наблюдения. У 73,3% больных I группы, 42,9% – II и 60% – III группы установлена вторая степень иммунодефицита иммунорегуляторных субпопуляций. Выявлен дисбаланс иммунорегуляторного индекса у больных II группы за счет достоверного снижения Т-хелперов, а у пациентов I и III групп – за счет снижения и Т-хелперов и Т-супрессоров.

Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) были повышены во всех клинических группах. У 80,0% больных I группы, 85,7% – II, 16,7% – III группы достоверно увеличено содержание ЦИК, что соответствует второй и третьей

степени иммунодефицита.

Основные показатели гуморального иммунитета были изменены незначительно во всех группах наблюдения по сравнению с показателями в контрольной группе. У 10,0% больных I группы, 28,6% – II, 43,4% – III группы выявлено повышение содержания Ig A; Ig M также был повышен у 23,3% – I группы, 28,6% – II группы и у 23,3% – III группы; Ig G был увеличен у 13,3% в I группе, 14,3% – II группы и у 16,7% – III группы (табл. 2).

Выводы

В результате проведенных исследований, было установлено, что наиболее выраженные изменения в иммунном статусе наблюдались в I и III клинических группах, как в клеточном та и в гуморальном звеньях иммунитета по сравнению с контрольными значениями. Во всех группах выявлены достоверные повышения ЦИК в сыворотке крови. При анализе проведенных исследований у пациентов были выявлены нарушения в работе иммунной системы второй и третьей степени, что указывает на необходимость проведения этим больным кроме патогенетической – иммунокорректирующей терапии.

Литература

1. Оценка иммунного статуса человека при массовых исследованиях. Методические рекомендации для научных работников и врачей практического здравоохранения / Р. В. Петров, Р. М. Хаитов, В. В. Пинегин и др. // Иммунология. – 1992. – № 6. – С. 51–63.
2. 1000 формул клинической иммунологии / А. М. Земсков, В. М. Земсков, Ю. В. Сергеев и др. // Медицина для всех. – М., 2003. – С.47–51.
3. Ногаллер А. М. Иммунологическая реактивность и аутоиммунные нарушения у больных с хроническими заболеваниями органов пищеварения // Клиническая Медицина. – 2001. – № 10. – С. 42–59.
4. Степанов Ю. М., Филиппова А. Ю. Клинические особенности течения неалкогольного стеатогепатита в зависимости от сопутствующих заболеваний // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – № 3 (29). – С. 4–7.
5. Філіпов Ю. О., Мельниченко Л. Я., Ягмур С. С. та інш. Стеатоз печінки при захворюваннях жовчовивідних шляхів // Гастроентерологія: Міжвід. збірник. – Дніпропетровськ, 2005. – Вип. 36. – С. 312–318.
6. Хворостинка В. Н., Шапкин В. Е. Особенности иммунологической реактивности и реабилитации больных хроническим бактериальным бескаменным холециститом // Вест. пробл. совр. мед. – 1995. – Вип. 5. – С. 84–87.

ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНУВАННЯ КЛІТИННОЇ ТА ГУМОРАЛЬНОЇ ЛАНОК ІМУННОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА СТЕАТОЗ ПЕЧІНКИ В СПОЛУЧЕННІ З ПАТОЛОГІЄЮ ЖОВЧОВИВІДНИХ ШЛЯХІВ

Філіппова О. Ю.

Дніпропетровська державна медична академія

В багатьох дослідженнях стеатоз печінки (СП) супроводжується значними розладами з боку клітинної та гуморальної ланок імунної системи з дисбалансом імунорегуляторних субпопуляцій. Діапазон імунних розладів включає до себе дефіцит Т-клітин, зокрема Т-хелперів, активацію В-клітин. Метою роботи була оцінка функціонування імунної системи у хворих на стеатоз печінки в сполученні з патологією жовчовивідних шляхів. Імунологічне обстеження проведено у 67 пацієнтів з діагнозом СП в сполученні з захворюваннями жовчовивідних шляхів (ЖВШ). Контрольна група складалась з 50 практично здорових осіб. В залежності від супутньої патології жовчовивідних шляхів усі пацієнти були розподілені на 3 клінічні групи: I група – 30 хворих з супутнім діагнозом хронічний безкам'яний холецистит; II група – 7 хворих на хронічний калькульозний холецистит; III група – 31 пацієнт після проведення холецистектомії.

Результати проведених досліджень встановили, що найбільш виражені зміни в імунному статусі спостерігаються у I та III клінічних групах, як в клітинній так і в гуморальній ланках імунітету в співставленні з контрольними показниками.

Ключові слова: стеатоз печінки, імунні механізми, імунодефіцит.

PECULIARITIES OF CELLULAR AND HUMORAL LINKS OF IMMUNE SYSTEM IN PATIENTS WITH LIVER STEATOSIS IN COMBINATION WITH DISEASES OF THE BILIARY TRACT

Filippova A. Yu.

Dniepropetrovsk State Medical Academy

Most of the studies have shown significant disorders of cellular and humoral links of immunity including imbalance of immune regulative subpopulations in patients with liver steatosis. Immune disorder included decrease of T-cells (particularly CD4+) and activation of B-cells. Aim of the study to evaluate function of immune system in patients with liver steatosis combined with diseases of the biliary tract. The investigation of immune indices was done in 67 patients with liver steatosis (LS) in combination with different diseases of the biliary tract and in 50 healthy people. All patients were divided into 3 groups depending on the combination of diseases. Patients with LS combined with chronic cholecystitis (n=30), chronic cholelithiasis (n=7) or cholecystectomy in the past (n=31) were included in I, II, and III groups, correspondingly.

It was established that more considerable changes of immune status were at I and III groups (both cellular and humoral links of immunity) compared immune indices of healthy people.

Keywords: liver steatosis, immunity, immune disorder.

ХРОНИЧЕСКАЯ ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

*Решетилов Ю. И., Проценко Н. Н., Кузнецова Л. Ф., Васильченко Е. Ю., Богослав Т. В., Ищенко Е. В.
Запорожская медицинская академия последипломного образования*

Проведен анализ результатов обследования 194 пациентов различных возрастных групп с заболеваниями желудочно-кишечного тракта. Среди них мужчин было 74, женщин – 120 человек. (хроническим панкреатитом страдали 47 пациентов, заболеваниями желчевыводящей системы – 21, хроническим колитом – 20). У 21 пациента над аортой брюшного отдела выслушивался систолический шум различной степени выраженности и изменяющийся при физической нагрузке. Наряду со стандартным обследованием этим пациентам проводилась доплерография брюшного отдела аорты и ее висцеральных ветвей, рН желудка и тест на хеликобактер пилори. Из них женщин было 11, мужчин – 10. Возраст колебался от 16 до 69 лет.

У 19,0% (4 пациента) случаев консервативное лечение эффекта не дало. Больные направлены в ангиохирургическое отделение Запорожской областной клинической больницы, где проведена реконструктивная операция. Больные находятся под наблюдением, отмечается положительная динамика.

Ключевые слова: хронический панкреатит, хронический холецистит, колит и хроническая ишемическая болезнь органов пищеварения.

В настоящее время пристальное внимание уделяется диагностике и лечению абдоминального ишемического синдрома. Доказано положение о том, что наличие хронических заболеваний органов пищеварения не исключает наличие хронической абдоминальной ишемии. Локализация ишемического повреждения внутренних органов зависит от питающей его висцеральной артерии. Так, при патологии чревной стволы (ЧС) преимущественно страдают органы верхнего этажа брюшной полости: печень, поджелудочная железа, желудок, 12-перстная кишка [1]. Эрозивно-язвенные поражения при хронической ишемической болезни пищеварения (ХИБОП) наблюдаются в 46% случаев на фоне атеросклеротического поражения ЧС и верхней брыжеечной артерии (ВБА).

Ишемические поражения поджелудочной железы при ХИБОП занимают второе место и составляют 33,9% случаев, являясь следствием поражения селезеночной артерии (СА) или ЧС. Стеноз или окклюзия ВБА, НБА (нижняя брыжеечная артерия) проявляются различными нарушениями функций тонкого и толстого кишечника [2, 3].

При хроническом панкреатите нередки нарушения как экзокринного, так и эндокринного аппарата ПЖ. Для правильной трактовки диагноза необходимы данные лабораторных исследований: определение амилазы, липазы, трипсина и ингибитора трипсина, содержание которых, как правило, при ишемическом поражении ПЖ не выходит за пределы нормы или снижено.

Ишемическое поражение ПЖ подтверждается и данными УЗ исследования, при котором

можно наблюдать характерную картину: утолщение капсулы, неоднородность эхоструктуры с участками очагового фиброза; а также кистозно-фиброзное перерождение ткани ПЖ.

При изучении аутопсийного материала ПЖ отмечались очаги отека и склероза стромы, дистрофические изменения клеток железы, ангиосклероз с облитерацией сосудов. По данным Потапова Л. В. хроническая ишемия ПЖ как в эксперименте, так и в клинике приводит к выраженным морфологическим изменениям – дистрофической панкреатопатии (дистрофия железистой ткани, разрастание жировой ткани между ацинусами, усиленное развитие междольковой соединительной ткани).

Покровский А. В. и соавт. выделяют три стадии в течении ХИБОП:

I стадия – компенсированная или доклиническая, отсутствуют симптомы заболевания;

II стадия – субкомпенсации, проявляется клиническими симптомами лишь при приеме большого количества пищи;

III стадия – декомпенсации. В этой стадии боли в животе и нарушение функций кишечника носят постоянный характер, усиливаются после приема небольшого количества пищи.

Спиридонов А. А. и соавт. предлагают выделять и IV стадию заболевания – язвенно-деструктивных изменений в органах пищеварения. Авторы считают, что I стадия заболевания (наличие окклюзии артерии без клинических проявлений), по сути, еще не является ХИБОП, и выделяют ее в особую стадию с целью наблюдения за такими больными.

Первый функциональный класс (I ФК) – без

выраженной клинической симптоматики. Для этих больных характерно отсутствие нарушения кровотока в покое и появление абдоминальной боли лишь после нагрузочной пробы.

Второй функциональный класс (II ФК) – наличие признаков расстройств кровообращения в покое и усиление их после функциональной нагрузки, выраженная клиническая симптоматика: болевой, диспепсический синдромы, похудание, наличие эрозивно-язвенных поражений желудка, нарушение функции поджелудочной железы, дисфункция кишечника, наличие ишемических поражений печени.

К третьему функциональному классу (III ФК) отнесены больные с выраженными циркуляторными расстройствами, выявляемыми в покое и сочетающимися с постоянным болевым синдромом, выраженным похуданием и дистрофическими изменениями органов пищеварения – ишемической висцералгией [1, 3, 4].

По данным других авторов при ХИБОП в 15,8% случаев отмечались ишемические колиты, которые развивались на фоне поражения ВБА; в 6,7% случаев выявлены ишемические поражения печени и в 1,3% случаев – множественные поражения органов пищеварения. При ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) у таких больных выявлялось сочетанное поражение ЧС и ОПА (общая печеночная артерия) в первом случае и ЧС, СА и ВБА во втором. Другие авторы [3] также описывают возможность поражения печени и желчевыводящих путей, а учитывая прогрессирующее похудание при ишемической висцералгии, сопровождающееся упорными болями в животе, заставляют исключить опухоль брюшной полости. Профилактические терапевтические аспекты этой проблемы изучены мало. Ранняя диагностика и лечение ХИБОП в гастроэнтерологических стационарах практически отсутствуют.

Целью нашего исследования было определение состояния брюшного отдела аорты и ее непарных ветвей у больных с патологией поджелудочной железы, желчевыводящей системы и кишечника, нарушение пищеварения, кислотообразование и наличие хеликобактер пилори на примере из практики.

Материалы и методы исследования

На кафедре терапии и гастроэнтерологии Запорожской медицинской академии последипломного образования в течение ряда лет ведется тщательное обследование всех пациентов на наличие хронической ишемической болезни органов пищеварения. Мы провели анализ результатов обследования 194 пациентов различных возрастных групп с заболеваниями желудочно-кишечного тракта. Среди них мужчин было 74, женщин – 120 человек (хроническим панкреати-

том страдали 47 пациентов, заболеваниями желчевыводящей системы – 21, хроническим колитом – 20). У 21 пациента над аортой брюшного отдела выслушивался систолический шум различной степени выраженности и изменяющийся при физической нагрузке. Наряду со стандартным обследованием этим пациентам проводилась доплерография брюшного отдела аорты и ее висцеральных ветвей, рН желудка и тест на хеликобактер пилори. Из них женщин было 11, мужчин – 10. Возраст колебался от 16 до 69 лет.

Для определения, возможного, ишемического поражения органов пищеварения, большое значение придавалось детальному сбору анамнеза. Всегдастораживают жалобы больных на многочисленные обследования, прогрессирующее ухудшение самочувствия на фоне проводимой терапии при отсутствии изменений со стороны органов пищеварения. При этом данные выписок из историй болезни свидетельствуют о том, что клиническая картина не соответствует нарушениям, выявленным лабораторными, рентгенологическими и эндоскопическими методами исследования. При хроническом панкреатите и холецистите у больных боль корригирует с циклом пищеварения, при ишемическом панкреатите и холецистите эта связь отсутствует. Начавшись после приема пищи (при этом не обязательно через 15–20 мин.), боль продолжается дольше, может усиливаться и в ночное время. При хроническом панкреатите и холецистите можно проследить четкую связь между болевым синдромом и качеством пищи, при ишемическом поражении поджелудочной железы и желчного пузыря имеет значение количество пищи. При стенозе ЧС, от которого отходит общая печеночная артерия, возникает уменьшение кровообращения в печени. Это приводит, в конечном счете, к ишемическому поражению печени, так как она принадлежит к органам, чрезвычайно чувствительным к ишемии; желчного пузыря, так как он питается от пузырной артерии (веточка собственной печеночной артерии). Клинические и морфологические изменения печени, желчного пузыря у больных с ХИБОП определяются степенью окклюзии ЧС, или ПА, и ее продолжительности.

В результате проведенного исследования отмечено, что обычно больные обращались к врачу по поводу сопутствующей патологии. При обследовании, у этих больных выявлялись изменения в биохимических пробах печени, альфа-амилазы крови и мочи. Жалобы пациентов, довольно часто, были связаны с патологией поджелудочной железы и желчевыводящей системы, кишечника (боли в правом и левом подреберьях у 40% больных, желудочная диспепсия, горечь во рту, метеоризм, расстройство стула у 35% больных) или умеренной гепатомегалией. У 5 больных при поступлении основные жалобы были на тяжесть

в правом подреберье, слабость, утомляемость, умеренный болевой синдром в правом подреберье, у 15 – боли в левом подреберье и почти у всех – метеоризм. Чаще пациенты имели астеническую конституцию или похудели в течение последних 6–24 месяцев, что является следствием ограничения объема принимаемой пищи и нарушения всасывательной способности кишечника. Почти у всех больных при пальпации живота выявлялась болезненность в области брюшной аорты. Объективным специфическим признаком ХИБОП являлся систолический шум, выслушиваемый на 1,5–4 см ниже мечевидного отростка по средней линии живота (над БА), на уровне пупка и ниже, чаще, слева от него.

Все больные в течение длительного времени (от 5 до 15 лет) страдали сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями: гипертоническая болезнь – 6 пациентов (28,6%), ишемическая болезнь сердца – 4 (19,0%), сахарный диабет тип 2 – 3 (14,3%) или нарушение толерантности к глюкозе – 5 (23,8%), церебральным атеросклерозом – 2 (9,5%), перенесли острое нарушение кровообращения (ОНМК) – 1 (4,8%), TORCH-инфекция – у 12 человек (57,1%), вирус Эпштейн-Бара – у 3 (14,3%). У всех, 21 пациента, выявлено повышение кислотообразующей функции желудка и хеликобактериоз. Повышение уровня холестерина, дислипидемия выявлены у 1/3 больных. При УЗИ выявлены атеросклеротические изменения брюшного отдела аорты (неровность, а также эхопозитивные включения в ее просвете), ЧС – у 25% пациентов; изменения желчного пузыря – у всех пациентов (изменение толщины, структуры стенки желчного пузыря и состава желчи). Со стороны поджелудочной железы чаще всего определяли равномерное повышение эхогенности при нормальных ее размерах и четких контурах.

В гастроэнтерологическом отделении больным с хронической ишемической болезнью органов пищеварения назначались препараты, улучшающие гемодинамику (ингибиторы АПФ и др.), реологические свойства крови (пентоксифиллин и др.), гепатопротекторы, холестерин-нормализующие препараты (урсосан, урсохол и др.), назначались препараты системной энзимотерапии (флогэнзим, вобэнзим). Проводилась симптоматическая терапия. При выявлении *Helicobacter pylori* проводилась эрадикационная терапия согласно рекомендациям Маастрихтского соглашения. Схемы лечения подбирались индивидуально для каждого больного с учетом сопутствующих заболеваний. Положительный эффект от проводимой терапии достигнут у 86,7% пролеченных нами больных. У 19,0% (4 пациента) случаев консервативное лечение эффекта не дало. Больные направлены в ангиохирургическое отделение Запорожской областной клинической больницы, где проведена реконструктивная операция. Больные находятся под наблюдением,

отмечается положительная динамика.

Пример: Больной Д., 1973 года рождения, с 1989 года неоднократно лечился по поводу хронического гастродуоденита, доброкачественной гипербилирубинемии по типу синдрома Жильбера. В 2004 году впервые выявлена язва луковицы 12-перстной кишки, дуоденогастральный рефлюкс, эзофагит. При обследовании выявлена контаминация с *Helicobacter pylori*, проведена антихеликобактерная терапия. Пациент выписан с улучшением. В декабре 2006 года направлен на дуплексное исследование чревного ствола, брюшного отдела аорты, так как выслушивался грубый систолический шум в эпигастрии.

При доплерографии брюшного отдела аорты и ее висцеральных ветвей от 28.12.06 года – чревный ствол в начальном отделе не визуализируется, далее по чревному стволу кровотоков коллатеральный.

При ангиографии от 16.01.07 года выявлена окклюзия чревного ствола.

На основании данных дополнительных методов обследования и объективного осмотра больного выставлен диагноз: Абдоминальный ишемический синдром, окклюзия чревного ствола.

23.01.07 года выполнено хирургическое лечение – декомпрессия чревного ствола. Проведено лечение: кеталонг, цифран, вазокет, актовегин, мовалис. Рекомендовано продолжить прием вазокета 1 раз в день – 2 месяца, рабимака 1 таблетка утром до еды до 2-х недель; ограничить физические нагрузки и наблюдение сосудистого хирурга 2 раза в год.

В течение года после оперативного лечения прибавил в весе 10 кг, исчезли болевой и диспепсический синдромы, слабость, утомляемость, головная боль. Проводится динамическое наблюдение сосудистого хирурга, гастроэнтеролога. Динамика положительная.

Выводы

Таким образом, наличие систолического шума в эпигастриальной области и над другими магистральными артериями, безуспешность различных лечебных мероприятий могут указывать на возможность абдоминальных болей сосудистого генеза.

При постановке диагноза хронического панкреатита, хронического холецистита, хронического колита необходимо проводить комплексное обследование больных, включая, аускультацию брюшной аорты до нагрузки и после нее, с обязательным включением доплерографии брюшного отдела аорты и ее висцеральных ветвей для исключения хронической ишемической болезни органов пищеварения.

Стеноз одной или нескольких висцеральных артерий более чем на 50% является прямым показанием для направления больного на реконструктивную операцию в ангиохирургическое отделение.

Литература

1. Губергриц Н. Б., Агапова Н. Г. Абдоминальный ишемический синдром. // Достор, 2004. – № 3. – С. 7–11.
2. Лазебник Л. Б., Звенигородская Л. А. Хроническая ишемическая болезнь органов пищеварения. М.: «Анарсис», 2003–136 с.
3. Решетілов Ю. І. Проблема хронічних судинних захворювань органів травлення в сучасній гастроентерології. // Актуальні питання медичної науки та практики: Зб. наук. праць ЗМАПО. – Запоріжжя, 2006. – С. 263–267.
4. Харченко Н. В., Бабак О. Я. Гастроентерологія. – К.– 2007. – С. 563–578.

ХРОНІЧНА ІШЕМІЧНА ХВОРОБА ОРГАНІВ ТРАВЛЕННЯ

*Решетілов Ю. І., Проценко Н. Н., Кузнецова Л. Ф., Васильченко Е. Ю., Богослав Т. В., Івщенко Е. В.
Запорізька медична академія післядипломної освіти*

Ми провели аналіз результатів обстеження 194 пацієнтів різних вікових груп із захворюваннями шлунково-кишкового тракту. Серед них чоловіків було 74, жінок – 120 чоловік (хронічним панкреатитом страждали 47 пацієнтів, захворюваннями жовчовивідної системи – 21, хронічним колітом – 20). У 21 пацієнта над аортою черевного відділу вислуховувався систолічний шум різного ступеня виразності і змінювався при фізичному навантаженні. Разом із стандартним обстеженням цим пацієнтам проводилася доплерографія черевного відділу аорти і її вісцеральних гілок, рН шлунку і тест на хелікобактер пілорі. З них жінок було 11, чоловіків – 10. Вік коливався від 16 до 69 літ.

У 19,0% (4 пацієнт) випадків консервативне лікування ефекту не дало. Хворі направлені в ангіохірургічне відділення Запорізької обласної клінічної лікарні, де проведена реконструктивна операція. Хворий знаходяться під наглядом, відмічається позитивна динаміка.

Ключові слова: хронічний панкреатит, хронічний холецистит, коліт і хронічна ішемічна хвороба органів травлення.

CHRONIC ISCHEMIC ILLNESS of ORGANS of DIGESTION

*Yu. I. Reshetilov, N. N. Protsenko, L. F. Kuznetsova, E. Yu. Vasilchenko, T. V. Bogoslav, E. B. Ivshenco
Zaporizhzhya Medical Academy of Postgraduate Education*

We conducted the analysis of results of investigation 194 patients of different age groups with the diseases of gastrointestinal highway. Among them men was 74, women – 120 persons. (47 patients suffered by chronic pancreatic, by the diseases of the gall excretory system – 21, by the chronic colitis – 20). At a 21 patient above the aorta of abdominal department was hearkened to the systole noise of a different degree of expressed and changing at the physical loading. Along with the standard inspection to these patients was conducted doplerografiya abdominal department of aorta and her vistseralnih branches, pH stomach and test on helikobakter pilory. From them women was 11, men – 10. Age hesitated from 16 about 68 years.

Charts of medical treatment sneaked up individually for every patient taking into account the concomitant diseases the Positive effect from the conducted therapy is attained at 86,7% to medicate by us patients. At 19% (a 4 patient) cases the conservative medical treatment of effect did not give. Patients are directed in the angiosurgery separation of the Zaporozhian regional clinical hospital, where the rekonstruktive operation is conducted. Patients are under the supervision, a positive dynamics is marked.

Keywords: chronic pancreatic, chronic holetsistic, colitis and chronic ischemic illness of organs of digestion.

ЕФЕКТИВНІСТЬ РОЗИГЛІТАЗОНУ В ЗНИЖЕННІ ЖИРУ ПЕЧІНКИ ТА КОРЕКЦІЇ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ

Степанова О. В., Кравченко Н. О.*

Харківський національний медичний університет

*ДУ «Інститут терапії ім. Л. Т. Малої АМН України»

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) тісно пов'язана з інсулінорезистентністю (ІР), дисліпідемією, ожирінням і є серцево-судинним фактором ризику. Мета дослідження полягала в дослідженні зв'язку між ІР та НАЖХП, а також в оцінці розиглітазону як препарату, що збільшує чутливість до інсуліну. Після 6 місяців лікування розиглітазоном у осіб з ІР відзначена його ефективність у зниженні рівня НbA1c, корекції рівня ліпідів плазми крові, ферментів печінки і жиру печінки.

Ключові слова: інсулінорезистентність, жирова печінка, ферменти печінки, ліпіди, розиглітазон.

Порушення метаболізму ліпідів та ліпопротеїнів, а також підвищення оксидативного стресу викликає акумуляцію жиру в печінці та інсулінорезистентність (ІР) – важливий компонент метаболічного синдрому (МС), діабету та фактор ризику серцево-судинних захворювань [15–17]. Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) характеризується акумуляцією ліпідів в гепатоцитах та їх інфільтрацією в інші органи (скелетні м'язи, міокард, підшлункову залозу), що спричиняє ліпотоксичність і сприяє розвитку діабету [16, 22]. Жир печінки корелює зі ступенем ІР незалежно від маси тіла і цей зв'язок зумовлений порушенням пригнічення інсуліном ендогенної продукції глюкози [3, 8, 25]. Сполучення декількох факторів серцево-судинного ризику при МС потребують застосування комплексних схем лікування, які покращують чутливість тканин до інсуліну, модифікують дисліпідемію (ДЛП) та покращують глікемічний профіль. Рішенню цих проблем сприяє інтенсивна розробка препаратів, що мають властивості агоністів ядерних рецепторів, які активуються проліфератором пероксисом (PPARs) – тiazолідиндіонів (ТЗД) [2].

Таким чином, НАЖХП супроводжується ІР і є характерною ознакою МС. Печінка – основна мішень ураження при стані ІР, фактор ризику прогресування жирової печінки в неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) з притаманним цьому стану запаленням та ризиком прогресування цирозу. НАЖХП пов'язана з ІР, ДЛП, ожирінням, гіпертензією та діабетом. НАЖХП та НАСГ також вважаються незалежними факторами кардіоваскулярного ризику [2, 7, 13, 24, 23, 25, 26]. Клінічними дослідженнями також доведено, що активація PPAR γ приводить не тільки до зниження сироваткового рівня вільних жирних кислот (ВЖК), підвищення чутливості до інсуліну печінки та периферичних тканин, але й сприяє зниженню ліпотоксичності в панкреатичних

β -клітинах і покращує їх секреторну функцію [9, 14, 19]. Можливо протективний ефект ТЗД на β -клітини пояснюється зниженням стресорних факторів, пов'язаних з чутливістю до інсуліну, але є також дані, які свідчать про безпосередній вплив агоністів PPAR γ на функцію β -клітин. Експериментальними дослідженнями встановлено, що ТЗД можуть значно покращити стан печінки (підвищувати чутливість до інсуліну та знижувати вміст жиру) за умов їх застосовувати на ранніх стадіях жирової хвороби печінки [14]. Результати інших досліджень свідчать, що ТЗД у осіб з НАСГ не тільки знижують ступінь стеатозу, але й запалення та фіброз [19, 21]. Підвищення чутливості до інсуліну паралельно із зниженням експресії прозапальних генів та модуляція експресії адипокінів суттєво знижують фіброгенез печінки і цей факт заслуговує на увагу. ТЗД знижують сироватковий рівень ВЖК та відповідають за перерозподіл ліпідів між жировими депо. Цими властивостями ТЗД зумовлено їх використання у осіб з НАЖХП [25, 26].

Встановлений кореляційний зв'язок між ІР та жировою печінкою дозволяє припустити, що препарати, які покращують чутливість до інсуліну можуть сприяти зниженню вмісту жиру в печінці та знижувати ризик розвитку стеатогепатиту, фіброзу та цирозу. Два препарати розиглітазон і піоглітазон застосовуються для корекції метаболічних порушень характерних для ІР та лікування ЦД2. ТЗД активують PPAR γ і модулюють експресію окремих регуляторних генів метаболізму глюкози і ліпідів.

Мета роботи: оцінка ефективності застосування розиглітазона в зниженні ІР, корекції рівня ліпідів та вмісту жиру в печінці.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 113 осіб (жінок – 52, чоловіків – 61)

з ІР (індекс НОМА-ІР-ІРІ >2,5). Середній вік пацієнтів становив $55 \pm 3,5$ років. Антропометричні дослідження включали визначення обхвату талії (ОТ), ваги, зросту, індексу маси тіла (ІМТ) за формулою Кетле: $ІМТ = МТ : (зріст)^2$.

Офісний середній систолічний артеріальний тиск (САТ) та діастолічний артеріальний тиск (ДАТ) крові вимірювали згідно рекомендаціям Американської асоціації кардіологів. Індекс НОМА-ІР визначали за формулою:

$$\text{НОМА-ІР} = \frac{\text{інсулін натще (мкОд/мл)} \times \text{глюкоза натще (ммоль/л)}}{22,5}$$

Критерієм виключення з дослідження включали лабораторні ознаки інфікування вірусами гепатиту В, С, важкі супутні захворювання (серцева недостатність, злоякісні утворення) та зловживання алкоголем.

Рівень HbA_{1c} досліджували фотоколориметричним методом з використанням набору реагентів DAC – SpectroMed S.R.L. (м. Кишинів, Молдова). Нормативними значеннями HbA_{1c} вважали показники в межах 4,4–6,1%.

Рівень ліпідів сироватки крові визначали ферментативним методом згідно інструкції. Вимірювання проводили мікроспектрофотометром HUMAREIDER (Німеччина) при довжині хвилі 480–550 нм. Використовували контрольну сироватку HUMATROL (HUMAN, Німеччина). Рівень глюкози натще визначали глюкозооксидазним методом, імунореактивного інсуліну – імуноферментним методом згідно інструкції (DRG Products), Німеччина.

Визначення маленьких щільних часток ліпопротеїнів низької щільності (мщЛПНЩ) з підвищеними атерогенними властивостями визначали додаванням до 0,1 мл досліджуваного зразка 15 Од/мл розчину гепарина та 90 ммоль/л хлориду магнію. Суміш перемішували та витримували 10 хв. при 37°C . Потім зразки переносили на лід і через 15 хв. осад відокремлювали при 13000 об/хв. на протязі 15 хв. Супернатант використовували для визначення ХС маленьких щільних частинок ЛПНЩ за методикою визначення ХС [11].

Активність ферментів печінки аланін амінотрансферази (АлАт), аспартат амінотрансферази (АсАт) визначали клінічним методом та гамаглютаміламінотрансферази (ГГлт) з використанням наборів DAC – SpectroMed S.R.L. (м. Кишинів, Молдова). НАЖХП визначали за даними ультразвукового дослідження (УЗД) (IU22 Philips).

Корекція ІР та рівня ліпідів у 113 осіб з ІР та гіпертонією II ступеня проводилась розіглітазоном 4 мг/добу з подальшим підвищенням дози до 8 мг/добу на протязі 24 тижнів.

Вірогідність отриманих даних оцінювали за критеріями Student's.

Результати дослідження та їх обговорення

Серед обстежених пацієнтів, за даними УЗД,

більш як 50% становили особи з жировою печінкою з різним ступенем виразності (фото 1).

Згідно недавно запропонованим критеріям, які підвищують чутливість, НАЖХП діагностується по пересестуючому високому рівню амінотрансфераз на протязі понад 6 місяців (АлАт ≥ 30 од/л у чоловіків та ≥ 20 од/л у жінок) [1, 6, 20].

Застосування розіглітазона на протязі 24 тижнів у осіб з ІР супроводжується відновленням чутливості до інсуліну, пропорційним зниженням рівня глюкози сироватки крові і HbA_{1c} (табл. 1). Відзначено, що розіглітазон знижує рівень HbA_{1c} на 5,5% ($7,20 \pm 0,07\%$ проти $6,33 \pm 0,06\%$, $p < 0,001$), рівень ІРІ – на 8,06% ($18,52 \pm 4,25$ мкОд/мл проти $14,80 \pm 3,47$ мкОд/мл, $p > 0,05$), глюкози – на 15,94, ($6,68 \pm 0,31$ ммоль/л проти $5,59 \pm 0,20$ ммоль/л, $p < 0,001$) та рівень НОМА-ІР-ІРІ – на 32,6% ($3,90 \pm 0,41$ проти $2,84 \pm 0,35$, $p < 0,0001$).

Терапія розіглітазоном тривалістю 24 тижнів веде до значного зниження рівня трансаміназ і підвищення чутливості до інсуліну у осіб з ІР та НАЖХП. Відзначено також достовірне підвищення розіглітазоном рівня холестерина ліпопротеїнів високої щільності (ХСЛПВЩ) на 8,7% ($1,05 \pm 0,08$ ммоль/л проти $1,15 \pm 0,06$ ммоль/л, $p < 0,05$) (табл. 1).

При застосуванні розіглітазона відзначалася тенденція до підвищення концентрацію ХСЛПНЩ ($2,33 \pm 0,39$ ммоль/л проти $2,67 \pm 0,22$ ммоль/л, $p > 0,05$). Результати узгоджуються з даними попередніх досліджень [18, 21]. Не зважаючи на те, що розіглітазон підвищує рівень ХСЛПНЩ, але це підвищення відбувається за рахунок ХС великих за розміром часток ЛПНЩ, а не за рахунок маленьких щільних, які відрізняються атерогенними властивостями, в той час як рівень мщЛПНЩ знижувався ($0,13 \pm 0,02$ ммоль/л проти $0,08 \pm 0,03$ ммоль/л). Попередніми дослідженнями було доведено, що розмір часток ЛПНЩ корелював з загальною чутливістю до інсуліну та інтенсивністю захвату глюкози



Фото 1. Ультразвукові ознаки стеатозу печінки: гепатомегалія, підвищена ехогенність паренхіми, розмитий судинний рисунок

тканинами [12].

Таким чином, розіглітазон впливає на підфракції ЛПНЩ і збільшує кількість ліпопротеїнових часток з кращою функціональною спроможністю відносно функції транспорту ХС. Паралельно зі змінами профілю ЛПНЩ (збільшує розмір часток за рахунок вмісту ХС), розіглітазон суттєво покращував глікемічний контроль.

За даними інших попередніх досліджень розіглітазон здійснює мінімальний ефект на зниження рівня тригліцеридів (ТГ) сироватки крові, результати інших досліджень свідчать про незначне підвищення рівня ТГ [9]. В наших дослідженнях розіглітазон знижує вміст жиру в печінці, але при цьому відзначається тенденція до підвищення вмісту ТГ в сироватці крові (1,78±0,23 ммоль/л проти 1,82±0,44 ммоль/л, $p>0,05$).

Розіглітазон знижував ступінь виразності жирової печінки. Відзначається зниження рівня амінотрансфераз печінки: АсАт на 27,27%, (0,55±0,11 ммоль/л проти 0,40±0,09 ммоль/л,

$p<0,05$), АлАт на 41,2%, (0,34±0,04 ммоль/л проти 2,84±0,35 ммоль/л, $p<0,001$), ГГлт – на 47,04%, (27,03±0,21 ммоль/л проти 15,32±0,18 ммоль/л, $p<0,001$), що свідчить про суттєве покращення стану печінки та підвищення її антиоксидантної спроможності (табл. 1).

Результати наших досліджень свідчать про асоціацію між ГГлт та чутливістю до інсуліну у осіб без діабету. Потенційна протективна роль ГГлт проти оксидативного стресу може пояснювати зворотній зв'язок між рівнем ГГлт та чутливістю до інсуліну визначеному в наших дослідженнях. Основа такого зв'язку між ГГлт та оксидативним стресом може полягати в тому, що глутатіон є основним внутрішньоклітинним захисником проти вільних радикалів та пероксидів. Підвищення експресії ГГлт може бути протективною відповіддю на персистентний оксидативний стрес. Підтвердженням цьому є дані про позитивну асоціацію між рівнем ГГлт та С-реактивного білка [1].

Незначне зростання ваги та тенденція до зниження показника ОТ свідчить про перерозподіл

Таблиця 1

Корекція розіглітазоном інсулінорезистентності, порушень ліпідного обміну, рівня ферментів печінки та жиру печінки

Показники	До лікування	Після лікування	Δ (%)	Вірогідність
Вага (кг)	89,8±0,51	92,2±0,33	2,6	$p>0,05$
ОТ жінки	86,4±3,7	83,5±4,0	-3,4	$p>0,05$
чоловіки	97,2±4,3	93,6±3,8	-3,7	$p>0,05$
ІМТ (кг/м ²)	26,5±3,6	27,2±3,9	2,5	$p>0,05$
САТ (мм рт.ст.)	149±5,3	138±6,8	7,4	$p>0,05$
ДАТ (мм рт.ст.)	97±4,7	93±5,1	4,12	$p>0,05$
Глюкоза натще (ммоль/л)	6,68±0,31*	5,59±0,20*	-15,94	$p<0,001$
Рівень ІРІ				
(мкОд/мл)	18,52±4,25	14,80±3,47	-8,06	$p>0,05$
НОМА-ІР-ІРІ	5,46±0,41*	3,68±0,35*	-32,6	$p<0,0001$
HbA _{1c} (%)	7,20±0,07*	6,33±0,06*	-5,5	$p>0,001$
АлАт (ммоль/л)	0,34±0,04*	0,20±0,05*	-41,2	$p<0,0001$
АсАт (ммоль/л)	0,55±0,11*	0,40±0,09*	-27,27	$p<0,05$
ГГлт (Од/л)	27,03±0,21*	15,32±0,18*	47,04	$p<0,001$
ЗХС	4,18±0,65	4,66±0,54	10,8	$p>0,05$
ТГ (ммоль/л)	1,78±0,23	1,82±0,44	2,14	$p>0,05$
ЛПНЩ (ммоль/л)	2,33±0,39	2,67±0,22	12,7	$p>0,05$
мщЛПНЩ (ммоль/л)	0,13±0,02*	0,08±0,03*	-30,8	$p<0,001$
ЛПВЩ (ммоль/л)	1,05±0,08*	1,15±0,06*	8,7	$p<0,05$
Ступінь виразності НАЖХП				
Відсутній (%)	45,0	69,0	35,3	
незначний (%)	18,3	15,5	8,5	
помірний (%)	27,0	13,2	51,1	
значний (%)	9,7	2,3	72,3	

жиру між жировими депо: зменшується кількість жиру в абдомінальній області, який відзначається підвищеною функціональною активністю і впливає на розвиток ІР, та збільшується маса менш активного підшкірного жиру [26].

Терапія розіглітазоном супроводжується помірним зниженням тиску крові у гіпертензивних пацієнтів без діабету (САТ: $149 \pm 5,3$ мм.рт.ст. проти $138 \pm 6,8$ мм.рт.ст., $p > 0,05$, ДАТ: $97 \pm 4,7$ мм.рт.ст. проти $93 \pm 5,1$ мм.рт.ст., $p > 0,05$). Цей ефект не залежить від чутливості до інсуліну і свідчить про те, що PPAR γ регулюють судинний тонус можливо шляхом блокування кальцієвих каналів гладеньком'язових клітин, пригніченням вивільнення потужного вазоконстриктора ендотелина-1 і підвищенням вивільнення натрійуретичного пептиду С-типу [26]. Результати інших досліджень свідчать про властивість агоністів PPAR γ стимулювати вивільнення такого потужного вазодилатора як оксид азоту [5]. Результати попередніх досліджень також свідчать про комплексну роль PPAR γ в адипогенезі, метаболізмі глюкози і ліпідів, контролі запальних реакцій, тиску крові, затримці рідини нирками, чутливості до інсуліну. Усі ці ефекти реалізуються завдяки тому, що PPAR γ регулює вивільнення адипоцитами адипокинів, включаючи фактор некрозу пухлин альфа, ангіотензиноген, інтерлейкін-6 та інгібітор активатора плазміногена-1 [26]. Рівень циркулюючих ВЖК є основним фактором, який відповідає за чутливість до інсуліну [4, 10]. Антидіабетичний ефект ТЗД пов'язаний із зниженням сироваткового рівня ВЖК. Окрім цього, активування PPAR γ в жировій тканині посилює експресію ліпопротеїнази, транспортерів ВЖК таких як CD36 і FATP на поверхні адипоцитів, активність яких регулюється інсуліном. Оскільки FAT/CD36 не тільки збільшує захват ВЖК але й інтенсивність їх окислення, то здатність глітазонів підвищувати ек-

спресію FAT/CD36 інтенсифікує утилізацію ВЖК в клітинах, знижує їх ліпотоксичну дію, відновлює чутливість до інсуліну. Оскільки гепатоцити експресують FAT/CD36 в незначній мірі, зниження ВЖК та збільшення чутливості до інсуліну в гепатоцитах відбувається повільніше, але системна ІР знижується, підвищується ефективність захвату глюкози. Застосування розіглітазону на протязі 24 тижнів при ІР супроводжується покращанням чутливості до інсуліну, яке відбувається пропорційно зниженню глюкози натще та рівня HbA $_{1c}$. Відомо, що ТЗД, в тому числі розіглітазон, значно підвищують експресію PPAR γ , адипонектина та ліпопротеїнази в жировій тканині. Розіглітазон знижує жир печінки. Цей ефект пов'язують з підвищенням концентрації адипонектина в сироватці крові [26]. В експерименті було доведено, що розіглітазон та піоглітазон знижують вміст жиру в печінці та м'язах [9, 18, 19]. Зниження жиру печінки може сприяти підвищенню чутливості печінки до інсуліну. В нормі PPAR γ експресується переважно в адипозній тканині в той час як рівень експресії в печінці дуже незначний. Але дані відносно інтенсивності експресії PPAR γ в печінці при НАЖХП відсутні [19, 26]. Механізм, за допомогою якого, агоністи PPAR γ підвищують чутливість до інсуліну, утилізацію глюкози невідомий. Вважають, що ефект препаратів у м'язах та печінці не безпосередній, а є наслідком модифікації експресії генів адипозної тканини. Агоністи PPAR γ підвищують рівень експресії адипонектину, який збільшує чутливість до інсуліну шляхом активації окислення жирних кислот і пригнічення експресії фосфенолпіруваткарбоксікінази [21, 26].

Розіглітазон здійснює потенційно корисний ефект на зниження вмісту жиру в печінці незалежно від ефекту препарату на контроль глюкози крові (рис. 1).

Отримані данні, які підтвержують, що розі-

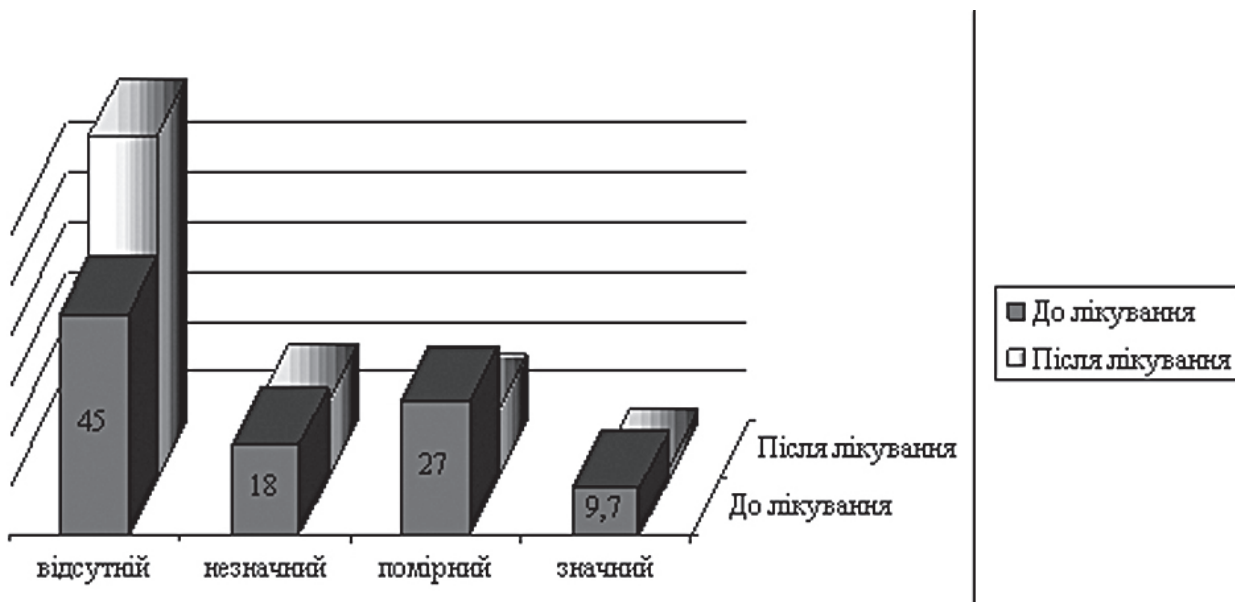


Рис. 1. Ефективність зниження ступеня виразності НАЖХП від значного до помірного і незначного та зростання відсотка осіб без НАЖХП на тлі терапії розіглітазоном

глітазон, за даними УЗД, суттєво знижує вміст жиру в печінці і сироватковий рівень АлАт. Біля 50% кліренса інсуліна здійснюється печінкою. Акумуляція жиру в печінці сповільнює кліренс інсуліна. Рівень ТГ печінки та кліренс інсуліна корелюють ($r=0,8-0,9$) і підвищення рівня ВЖК також знижує кліренс інсуліна на 40%. Розіглітазон підвищує кліренс інсуліну і знижує рівень жиру печінки. Є дані, що свідчать про значне зниження рівня ТГ (39%) в печінці розіглітазоном, але рівень інсуліну не змінювався при низьких або високих дозах інсулінового клампа. В іншому дослідженні розіглітазон знижував жир печінки на 22%, але про зміни рівня інсуліна при інсуліновому клампі не повідомлялось [9, 19].

Зниження жиру печінки залежить від тривалості лікування, дози препарату. Рівень АлАт знижувався у всіх пацієнтів. Нормальний рівень АсАт, (згідно новим критеріям Y. Chang та інш. і P. Andre та інш.) було досягнуто у 98% пацієнтів [1, 6]. Підвищення ваги було основним побічним ефектом терапії. Не відзначено випадків гепатотоксичності препарату або підвищення рівня АсАт.

Висновки

Таким чином, застосування розіглітазона в дозі 4 мг/добу на протязі 8 тижнів та 8 мг/добу в наступні 16 тижнів у пацієнтів з ІР та з НАСГ,

надлишковою вагою і порушенням толерантності до глюкози значно покращує чутливість до інсуліну і знижує рівень АлАт більш як на 40%. Розіглітазон знижує вміст жиру в печінці, але при цьому відзначається тенденція до підвищення вмісту ТГ в сироватці крові. Препарат впливає на підфракції ЛПНЩ і збільшує кількість ліпопротеїнових часток з кращою функціональною спроможністю відносно функції транспорту ХС. Розіглітазон знижував ступінь виразності жирової печінки. У пацієнтів з ІР і підвищеним базальним рівнем АлАт не відзначено високого ризику гепатотоксичності розіглітазона. Відбувається суттєве покращення глікемічного контролю, нормалізація рівня амінотрансфераз печінки: зниження АсАт на 27,27%, ($p<0,05$), АлАт на 41,2%, ($p<0,001$), ГГлт – на 47,04%, ($p<0,001$) та зниження НОМА-ІР на 32,6% ($p<0,0001$). Терапія розіглітазоном супроводжується помірним зниженням тиску крові. Незначне зростання ваги та тенденція до зниження показника ОТ свідчить про перерозподіл жиру між жировими депо: зменшується кількість жиру в абдомінальній області, який відзначається підвищеною функціональною активністю і впливає на розвиток ІР, та збільшується маса менш активного підшкірного жиру. Побічний ефект включав незначне підвищення ваги та, в окремих випадках, незначних набряків.

Література

1. Andre P., Balkau B., Born C. et al. Hepatic markers and development of type 2 diabetes in middle aged men and women: a three-year follow-up study: the D.E.S.I.R. Study (Data from an Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome). //Diabetes Metab. –2005. –Vol.31. –p.542–550.
2. Athyros V. G., Mikhailidis D. P., Didangelos T. P et al. Effect of multifactorial treatment on non-alcoholic fatty liver disease in metabolic syndrome: a randomized study. //Curr Med Res Opin.- 2006. –Vol.22. –P. 873–883.
3. Bloomgarden Z. T. Second World Congress on the Insulin Resistance Syndrome: insulin resistance syndrome and nonalcoholic fatty liver disease. // Diabetes Care. – 2005. –Vol.28. –p.1518–1523.
4. Bonora E., Kiechl S., Willeit J. et al. Insulin resistance as estimated by homeostasis model assessment predicts incident symptomatic cardiovascular disease in Caucasian subjects from the general population: the Bruneck study.// Diabetes Care. – 2007. –Vol.30. –p.318–324.
5. Calnek D. S., Mazzella L., Roser S. et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligands increase release of nitric oxide from endothelial cells. // Arterioscler. Thromb. Vase. Biol. – 2003. – Vol. 23. – P.52–57.
6. Chang Y., Ryu S., Sung E., Jang Y. Higher concentrations of alanine aminotransferase within the reference interval predict nonalcoholic fatty liver disease.// Clin Chem. – 2007. – Vol.53. –p. 686–692.
7. Cheal K. L., Abbasi F., Lamendola C. et al. Relationship to insulin resistance of the adult treatment panel III diagnostic criteria for identification of the metabolic syndrome. //Diabetes. – 2004. – Vol. 53. – p. 1195–1200.
8. Despres J. P., Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome.// Nature. – 2006. –Vol. 444. – p.881–887.
9. Duez H. B., Lamarche K. D. Uffelman, et al., “Dissociation between the insulin-sensitizing effect of rosiglitazone and its effect on hepatic and intestinal lipoprotein production. // TheJournal of Clinical Endocrinology & Metabolism.- 2008. –Vol. 93, № 5. –P. 1722–1729.
10. Hanley A. J., Williams K., Festa A. et al. Elevations in markers of liver injury and risk of type 2 diabetes: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study.// Diabetes. –2004. –Vol. 53. –p.2623–2632.
11. Hirano T., Yasuki Ito, Yoshina G. Measurement of small dense low-density lipoprotein particles //J. Atheros. And Thromb. –2004. – Vol.12, № 2. –P.67–72.
12. Lautamaki R., Nuutila P., Airaksinen et al. The effect of PPAR-agonist on LDL subclass profile in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease // Diabetic studies. –2006. –P.31–38.
13. Machado M., Cortez-Pinto H. Non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance. //Eur J GastroenterolHepatol. –2005. –Vol.17. –p.823–826.
14. Marra F. Lack of effect of delayed thiazolidinedione treatment may imply that these drugs are of limited efficacy in hepatic fibrosis, and that treatment of chronic liver disease might be successful only if the therapy were started very early. //Gut. –2006. –Vol.55. –P.917–919.
15. Musso G., Gambino R., Bo S. et al. Should Nonalcoholic Fatty Liver Disease Be Included in the Definition of

- Metabolic Syndrome? A cross-sectional comparison with Adult Treatment Panel III criteria in nonobese nondiabetic subjects // *Diabetes Care*. – 2008. – Vol.31. – p. 562–568.
16. Nannipieri M., Gonzales C., Baldi S. et al. Liver enzymes, the metabolic syndrome, and incident diabetes: the Mexico City Diabetes Study. // *Diabetes Care*. – 2005. – Vol.28. – p.1757–1762.
 17. Olufadi R., Byrne C. D. Clinical and laboratory diagnosis of the metabolic syndrome // *J. Clin. Pathol.* – 2008. – Vol. 61. – № 6. – p. 697–706.
 18. Nagashima K., Lopez C., Donovan D., et al. Effects of the PPAR γ agonist pioglitazone on lipoprotein metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus. // *The Journal of Clinical Investigation*. – 2005. – Vol. 115, № 5. – P. 1323–1332.
 19. Neuschwander-Terti B. A., Brunt E. M., Wehmeier K. R. et al. Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR γ -ligand rosiglitazone. // *Hepatology*. – 2003. – Vol.38. – P.1008–1017.
 20. Prati D, Taioli E, Zanella A, Della Torre E, Butelli S, Del Vecchio E, Vianello L, Zanuso F, Mozzi F, Milani S, Conte D, Colombo M, Sirchia G: Updated definitions ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med* 137:1–9, 2002.
 21. Promrat K., Lutchman G., Uwaifo G.I. et al. A pilot study of pioglitazone treatment for nonalcoholic steatohepatitis. // *Hepatology*. – 2004. – Vol.39. – P.188–196.
 22. Sattar N., Scherbakova O., Ford I. et al. Elevated alanine aminotransferase predicts new-onset type 2 diabetes independently of classical risk factors, metabolic syndrome, and C-reactive protein in the West of Scotland Coronary Prevention Study. // *Diabetes*. – 2004. – Vol.53. – p. 2855–2860.
 23. Schindhelm R.K., Dekker J.M., Nijpels G. et al. Alanine aminotransferase predicts coronary heart disease events: a 10-year follow-up of the Hoorn Study. // *Atherosclerosis*. – 2007. – Vol.191. – p.391–396.
 24. Targher G., Bertolini L., Padovani R. et al. Relations between carotid artery wall thickness and liver histology in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. // *Diabetes Care*. – 2006. – Vol.29. – P 1325–1330.
 25. Utzschneider K. M., Kahn S. E. Review: The role of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2006. – Vol.91. – p. 4753–4761.
 26. Wallace T. M., Utzschneider K. M., Tong G. et al. Relationship of liver enzymes to insulin sensitivity and intra-abdominal fat // *Diabetes care*. – 2007. – Vol.1. – 30. – p. 2673–2678.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РОЗИГЛИТАЗОНА В СНИЖЕНИИ ЖИРА ПЕЧЕНИ И КОРРЕКЦИИ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

Степанова Е. В., Кравченко Н. А.*

Харьковский национальный медицинский университет

**ГУ «Институт терапи им. Л. Т. Малой АМН України»*

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) тесно связана с инсулинорезистентностью (ИР), дислипидемией, ожирением и является сердечнососудистым фактором риска. Цель исследования заключалась в исследовании связи между ИР и НАЖБП, а также в оценке розиглитазона как препарата, повышающего чувствительность к инсулину. После 6 месяцев лечения розиглитазоном у лиц с ИР отмечена его эффективность в снижении уровня HbA_{1c}, коррекции уровня липидов плазмы крови, ферментов печени и жира печени.

Ключевые слова: инсулинорезистентность, жировая печень, ферменты печени, липиды, розиглитазон.

OF ROSIGLITAZONE EFFECT IN DECREASE FEATTY LIVER AND CORRECTION INSULIN RESISTENS

Stepanova H. V., Kravchenko N. A.*

Kharkiv National Medical University

**State organization «Therapy Institute L. T. Maloi AMS Ukraine »*

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is strongly associated with insulinoresisrens (IR), dyslipidemia, obesity and are risk factors for the development cardiovascular disease. This study was aimed at observing the relationship between IR and NAFLD, and evaluating the role of rosiglitazone acting as insulin-sensitizing agents. 6 month's treatment rosiglitazone is as effective in lowering HbA_{1c}, correction of lipid levels on plasma blood and of liver enzymes and of fatty liver in people with IR.

Keywords: insulinoresisrens, fatty liver, liver enzymes, lipids, rosiglitazone.

КОРЕКЦІЯ ПОРУШЕНЬ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ЕРИТРОЦИТУ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ ПОЄДНАНУ ІЗ ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ

Харченко В. В.

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика

У статті наведені дані про особливості структурно-функціонального стану еритроцитів у хворих неалкогольний жирової хворобою печінки в поєднанні з гіпертонічною хворобою. Виявлені зміни показників, що характеризують стан еритроцита: зниження індексу деформації еритроцита, АТФ-азної активності та пероксидантної резистентності, збільшення в'язкості еритроцитарної емульсії. Застосування диференційованої дієти, метаболічних препаратів, дозованої фізичної активності сприяло позитивній динаміці клініко-біохімічних показників та структурно-функціонального стану еритроцита.

Ключові слова: еритроцит, гіпертонічна хвороба, неалкогольна жирова хвороба печінки

Надмірна маса тіла та ожиріння характеризуються високою частотою поєднаної патології, серед якої особливе місце займає гіпертонічна хвороба (ГХ). Артеріальна гіпертонія на даний час вважається найбільш частим захворюванням серцево-судинної системи. Кількість хворих на ГХ на Україні складає біля 30% дорослого населення. В розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) поєднаної із ГХ є багато спільних патогенетичних механізмів, які обумовлені важливою роллю печінки в обміні ліпідів. Розвиток НАЖХП поглиблює метаболічні порушення, що негативно впливає на стан судинної стінки та перебіг ГХ. При НАЖХП на фоні надмірної маси тіла значно змінюється гормональний статус хворих, обумовлений впливом жирової тканини, яка синтезує ангіотензин, фактор некрозу пухлин, інтерлейкін-6, адіпонектин та інші, які активно впливають на серцево-судинну систему, вуглеводний та ліпідний обмін.

Відомо, що при ГХ в найбільшій мірі спостерігається ураження артерій великого та середнього калібру, проте, життєдіяльність клітин залежить від судин, що тісно прилягають до них, тобто від мікроциркуляторного русла. Крім цього, відомо, що стінки артерій великого та середнього калібру теж знаходяться в залежності від кровообігу капілярів, які живлять стінки артерій. Постачання кисню, поступлення гормонів та інших регуляторних компонентів, поживних речовин в клітини реалізується через капіляри. Капіляри тонко реагують на всі процеси, які відбуваються в клітині, змінюючи потік тих чи інших компонентів з метою найкращого забезпечення киснем та іншими речовинами тканини, що безперервно змінюють інтенсивність обміну в залежності від потреб організму. В процесах транскapілярно-

го обміну головна роль належить еритроцитам, які окрім транспорту кисню, мають здатність до специфічного транспорту багатьох біологічно активних речовин. Еритроцити зв'язують та транспортують плазмові фактори згортання крові та фібринолізу, такі як фібриноген, VII, IX, XI, XII фактори, тромбoplastин, плазміноген, урокіназу; гормони (інсулін, катехоламіни), медіатори та інші. Для виконання своїх функцій важливим для еритроцитів є збереження еластичності. Під час руху в мікроциркуляторному руслі діаметр судин часто менший за діаметр еритроцита і він змушений пристосовуватись, змінюючи свою конфігурацію до форми судини.

Найбільш суттєве значення в процесах деформації еритроцита відіграє стан його мембрани. Клітинна мембрана еритроциту, яка складається із ліпідного шару, інтегральних білків, має особливості білкового скелету. До білкового скелету мембрани еритроциту входить особливий білок спектрин, який розташований на внутрішній поверхні еритроцитарної мембрани і разом із актином приймає участь у скороченні та зміні форми еритроциту. Функція мембрани залежить також від щільності ліпідного шару еритроциту. Структурно-функціональний еритроцитів не вичений при НАЖХП в поєднанні із ГХ.

Мета та завдання дослідження – вивчення структурно-функціонального стану еритроциту та вплив на нього диференційованої дієти, метаболічних препаратів та дозованого фізичного навантаження у хворих НАЖХП поєднаною із ГХ.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 228 хворих з надмірною масою тіла та ожирінням, серед яких жінки склали –

169 (74,1%), чоловіки – 59 (25,9%). Крім загально клінічних та лабораторних досліджень, визначався – індекс маси тіла (ІМТ), об'єм талії (ОТ). Проводилось ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, визначення функціональних проб печінки – вміст в крові білірубину та його фракцій, активність аланін-транспептидази (АЛТ), аспартатрансамінази (АСТ), глутамілтранспептидази (ГГТП), лужної фосфатази (ЛФ), загального холестерину (ЗХ), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХЛПНЩ), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХЛПВЩ), глюкози, проведення глюкозотолерантного тесту у хворих із нормальними показниками рівня глюкози натще. Структурно-функціональні особливості еритроцитів оцінювали за їх здатністю до деформації: індекс деформації еритроцитів (ІДЕ) та відносну в'язкість еритроцитарної суспензії (ВВЕС) визначали модифікованими методами Федоров З. Д., Бессмельцев С. С., Котовщикова М. А. (1989). Для оцінки ступеня спонтанного агрегатування еритроцитів *in vivo* використовували метод В. А. Лапотнікова, Л. М. Хараша і виражали коефіцієнтом агрегації еритроцитів (КАЕ); вивчали резистентність еритроцитів до пероксидного впливу (ПРЕ) за методикою Григорович Н. О., Мавричева О. С.; відносний контактний гемоліз (ВКГ) та відносну АТФ-азну активність (ВА АТФ-аз) гемолізату по Шаплавському М. В. Для характеристики енергетичного обміну еритроцитів вивчали інтенсивність вживання еритроцитами крові глюкози за одну годину інкубації при 37°C за методикою Михеевої Л. І. та Плотнікової Л. Р.

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз клінічних проявів захворювання показав, що основною скаргами хворих були підвищена втомлюваність та зниження працездатності (у 100% хворих), диспепсичні розлади – метеоризм (у 100% хворих), порушення стільця: запори – у 107 (46,9%) хворих, схильність до послаблення стільця у 65 (28,5%) хворих; сухість в роті у 73 (32,0%) хворих, періодичні головні болі у 155 (70%) хворих, головокружіння – у 71 (31,1%) хворих, задишка при помірних фізичних навантаженнях мала місце у 167 (73,2%). Больовий синдром був мало виражений, в основному хворі відмічали відчуття тяжкості в ділянці правого підребер'я – 148 (64,9%) хворих. Підвищення артеріального тиску в межах: систолічний 130–139 мм рт.ст., діастолічний – 85–95 мм рт.ст. мав місце у 52 (22,8%) хворих; систолічний 140–159 мм рт.ст., діастолічний – 90–99 мм рт.ст. зареєстрований у 147 (64,5%) хворих; систолічний 160–179 мм рт.ст., діастолічний 100–109 мм рт.ст. відмічено у 29 (12,7%) хворих.

Згідно рекомендацій ВООЗ (1997) виділили

дві основні групи хворих – з надмірною масою тіла (ІМТ від 25 до 29,9) та ожирінням (ІМТ 30,0 та вище). Проте, враховуючи дані щодо особливостей порушень вуглеводного та ліпідного обміну, які можуть мати місце у хворих із незначними змінами ІМТ, хворих із надмірною масою тіла ми розділили на дві групи: першу – це 29 хворих із ІМТ від 25,0 до 26,9 кг/м²; другу – 87 хворих із ІМТ від 27,0 до 29,9 кг/м² і відповідно хворі із ожирінням склали третю групу хворих – 112 осіб.

При сонографії органів черевної порожнини виявлено, що у всіх хворих виявлено помірне збільшення розмірів печінки, мають місце сонографічні ознаки надмірного накопичення жиру, а у 185 (81,1%) хворих виявлені зміни з боку жовчного міхура – потовщення стінки; наявність жовчного сланку, збільшення розмірів жовчного міхура, у 117 (51,3%) хворих виявлена жирова інфільтрація підшлункової залози. Отримані дані свідчили про те, що у обстежених нами хворих мало місце абдомінальне ожиріння з підвищеною ектопією жиру не тільки в печінці, але й у інших органах.

Центральне місце в лікуванні хворих НАЖХП в поєднанні із ГХ займала дієтотерапія. Хворі, які виявляли високу комплаєнтність до дієтичних рекомендацій та підвищення фізичної активності були віднесені до основної групи (120 хворих); хворі, що не мали бажання змінювати спосіб життя та харчування склали групу співставлення (108 хворих). Хворим основної групи призначали дієту з обмеженням енергетичної цінності на 500 ккал при ІМТ від 25,0 до 26,9 кг/м²; на 700 ккал при ІМТ від 27,0 до 29,9 кг/м²; на 800–1000 ккал при ІМТ вище 30,0 кг/м². Обмеження енергетичної цінності раціону здійснювалось за рахунок обмеження вуглеводів, особливо з високим глікемічним індексом та жирів. Хворим основної групи рекомендували зміни способу життя шляхом підвищення фізичної активності за рахунок кардіоаеробних навантажень. Хворим рекомендували додаткову ходьбу з поступовим навантаженням від 30 хвилин до 60 хвилин на день, контроль здійснювався крокоміром. З метою нормалізації обміну речовин, покращення функціонального стану печінки хворим основної групи призначали урсофальк, цитраглінін, кардонат, магне-В6, пробіотики, ліпосомальну форму кверцетину протягом перших 10 днів з поступовим переходом на кверцетин по 500 мг 2 рази на день на весь період спостереження. Хворі групи порівняння отримували традиційну 5 дієту, гепатопротектори – ліволін, силібор, пробіотики, гіпотензивні середники по показах.

Спостереження за хворими на НАЖХП в поєднанні із ГХ показало, що хворі основної групи за період лікування втратили від 5 до 10% маси тіла. На фоні втрати маси тіла у пацієнтів покращився загальний стан, знизився артеріальний

тиск, підвищилась переносність фізичних навантажень, зменшилась астенизація. В результаті проведеного лікування виявлено нормалізацію активності трансаміназ, зменшення тімолової проби. У хворих НАЖХП в поєднанні із ГХ в основній групі після лікування відзначено зменшення атерогенних класів ліпідів, таких як ХЛПНЩ, ХЛПДНЩ, ТГ, а також підвищення вмісту в сироватці крові ХЛПВЩ. У хворих на НАЖХП в поєднанні із ГХ в групі порівняння виявлено зменшення активності трансаміназ, проте, показники ліпідного спектру крові змінились незначно, що свідчило про те, що застосування традиційного лікування НАЖХП в поєднанні із ГХ без обмеження енергетичної цінності раціону, підвищення фізичної активності та застосування метаболічних препаратів не впливає на основну патогенетичну ланку – ліпідний обмін.

Нами проведено вивчення структурно-функціональних показників еритроциту у хворих НАЖХП в поєднанні із ГХ, дані наведені в таблиці 1.

З наведених в таблиці 1 даних видно, що у обстежених нами хворих на НАЖХП в поєднанні із ГХ мали місце значні зміни структурно-функціональних показників еритроциту. Одним із важливих структурно-функціональних властивостей еритроцитів є їх висока здатність до деформації. Як видно із наведених даних, індекс деформації еритроциту у хворих основної групи в 2 рази, а групи зіставлення в 1,8 рази нижчий порівняно із здоровими ($p < 0,001$). Підвищення ригідності еритроциту супроводжується посиленням в'язкості еритроцитарної емульсії. Як видно із наведених даних, показник відносної в'язкості еритроцитарної суспензії підвищений в 1,9 рази у хворих основної та в 1,7 рази у хворих групи порівняння ($p < 0,001$).

Визначення коефіцієнту агрегації еритроцитів у хворих на НАЖХП в поєднанні із ГХ показало, що він знижений – в 1,9 рази у хворих основної і в 1,8 рази у хворих групи порівняння ($p < 0,001$). Зниження КАЕ пояснюється збільшенням в крові хворих кількості циркулюючих

еритроцитарних агрегатів, що свідчило про наявність синдрому гіперв'язкості. Це небажано у хворих із ГХ, так як підвищує ризик тромбоутворення. Про зміни структурно-функціонального стану еритроциту у обстежених хворих свідчить також зниження показника відносного контактного гемолізу еритроциту в обох групах ($p < 0,001$). Зниження індексу деформації еритроциту є відображенням підвищення ригідності мембрани еритроциту, що при порушеннях толерантності тканин до глюкози може поглиблювати резистентність до глюкози у еритроцитів. Підтвердженням цього є дані вивчення утилізації глюкози еритроцитами. Виявлено, що показник утилізації глюкози еритроцитами знижений у обстежених на НАЖХП в поєднанні із ГХ в основній групі та у хворих групи порівняння в 1,6 рази ($p < 0,001$). Зменшення утилізації глюкози еритроцитом, яка є основним джерелом енергії для цієї клітини, призвело до зниження показника АТФ-азної активності еритроцитів – в 2,1 рази у хворих основної та в 1,9 рази групи порівняння ($P < 0,001$).

Важливе місце в пошкодженні клітинних мембран має посилення процесів вільно радикального окислення, особливо для еритроцитів – клітин, багатих киснем та залізом. Визначення пероксидантної резистентності еритроциту у хворих на НАЖХП в поєднанні із ГХ показало, що вона знижена порівняно із здоровими в 1,9 рази у хворих основної та в 1,7 рази у хворих групи порівняння ($P < 0,001$).

Таким чином, у хворих на НАЖХП в поєднанні із ГХ поверхневі структури еритроциту зазнають морфо-функціональних змін, що поглиблює мікроциркуляторні порушення. Зміни еритроцитів у хворих зумовлені виснаженням енергетичнопластичних ресурсів еритроцитів та зниженням стійкості до пероксидантних впливів, що вказує на доцільність призначення метаболічних середників та антиоксидантів. Як видно, із даних наведених в таблиці 1 у хворих на НАЖХП в поєднанні із ГХ в основній групі показники структурно-функціонального стану

Таблиця 1

Структурно-функціональні показники еритроциту у хворих на НАЖХП в поєднанні із ГХ

Показники	Здорові (n=17)	1 група (n=120)		2 група (n=108)	
		До лікув.	Після лікув.	До лікув.	Після лікув.
ІДЕ у.о.	2,46±0,06	1,23±0,02*	2,15±0,07**	1,37±0,04*	0,95±0,06
ВВЕС у.о.	1,48±0,03	2,76±0,05*	1,32±0,04**	2,63±0,05*	2,12±0,06**
КАЕ	0,98±0,04	0,51±0,02*	0,95±0,05**	0,47±0,02*	0,63±0,03**
ВКГ %	25,70±0,36	14,1±0,31*	22,13±0,07**	13,98±0,35*	12,63±0,29
ВА АТФ-аз %	27,62±1,09	13,17±0,17*	25,14±1,16**	14,21±0,19*	14,33±0,25
ПРЕ %	5,86±0,14	3,14±0,11*	5,65±0,21**	3,05±0,13*	3,73±0,15**
УТЕ у.о./мл за 1 год.	1,26±0,04	0,75±0,03*	1,12±0,05**	0,78±0,04*	0,83±0,05

Примітка: * – вірогідно порівняно із здоровими ($P < 0,05$)

еритроциту після лікування зазнали виражених позитивних змін, в той час як у хворих групи порівняння тільки деякі із них статистично вірогідно змінились.

Позитивний вплив розробленого лікування пояснюється тим фактом, що метаболічні препарати такі як L-карнітин, магній, піродоксаль фосфат, L-лізін впливають на інтенсивність окисного фосфорилування, клітинного дихання, аеробного та анаеробного гліколізу, активність ферментів лактатдегідрогенази, інтенсивність обміну макроергічних фосфорних сполук і пластичного метаболізму, іонного гомеостазу. L-аргінін, який є компонентом цитраргініну, сприяє синтезу оксиду азоту – важливого вазодилататора, що покращує кровообіг.

Застосування кверцетину, який по антиоксидантній активності перевищує альфа-токоферол та ретинол, має позитивний вплив на клітинні мембрани, шляхом зменшення процесів перекисного окислення ліпідів. Збереження клітинної мембрани є важливою умовою збереження необхідної пластичності та виконання транспортної функції еритроцитом. Крім цього, кверцетин виявляє властивості вазодилататора, шляхом блокади процесів протеїнкіназного фосфорилування, включення кальцієвої АТФ-ази та зменшення поступлення кальцію в гладком'язові клітини судин. Діючи на рівні ендотелію кверцетин сприяє підвищенню вмісту в ендотелії ендogenous аденозину, підсилює продукцію оксиду

азоту – могутнього вазорелаксуючого медіатора. Кверцетин також виявляє антикоагулянтну активність. Значну увагу привертає кверцетин, заключений в фосфоліпідні ліпосоми. Гепатозахисна роль фосфотиділхолінових ліпосомальних препаратів відома. Поєднання кверцетину з фосфотиділхоліновими ліпосомами значно розширює діапазон дії як кверцетину, так і фосфотиділхоліну.

Висновки

1. Встановлено, що у хворих на НАЖХП в поєднанні із ГХ мають місце зміни структурно-функціональних показників еритроциту: зниження індексу деформації еритроциту, його АТФ-азної активності та пероксидантної резистентності, підсилюється в'язкість еритроцитарної емульсії.

2. Застосування диференційованої дієти, збільшення фізичної активності та призначення метаболічних препаратів, таких як цитраргінін, кардонат, магне В6, пробіотики, кверцетин, а також урсофальк сприяє позитивній динаміці клініко-біохімічних показників та структурно-функціонального стану еритроциту.

3. В якості критеріїв ефективності лікування на клітинному рівні у хворих на НАЖХП в поєднанні із ГХ, крім клінічних та біохімічних показників, рекомендовано визначати показники структурно-функціонального стану еритроциту.

Література

1. Бабак О. Я., Колесникова Е. В. Решенные и нерешенные вопросы терапии неалкогольной жировой болезни печени в рамках метаболического синдрома // Український терапевтичний журнал – 2006. – № 3. – с. 4–8.
2. Барабой В. А. Биоантиоксиданты. Киев.-Книга плюс. – 2006. – 460 с.
3. Бутрова С. А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению // РМЖ 2001;2: 56–60
4. Гжегоцький М. Р., Заячківська О. С. Система крові. Фізіологічні та клінічні основи. Львів:Світ. –2001. – 173с.
5. Ковальов В. Б., Ковган В. В., Колчына Е. Ю. Механізми лікувальної дії біофлавоноїду кверцетину // Укр.мед. альманах. – 1999. – № 2(4). – С. 176–184.
6. Мазур И. А., Чекман И. С., Беленечев И. Ф. и др. Метаболитотропные препараты. – Запорожье. – 2007. –304 с.
7. Коломоець М. Ю., Шаплавський М. В., Мардар Г. І., Чурсіна Т. Я. Еритроцит при захворюваннях внутрішніх органів. – Чернівці, 1998. – 220 с.
8. Хухліна О. Оцінка ефективності L-аргініну-L-глутамату в лікуванні хронічного гепатиту у хворих на цукровий діабет // Ліки України. – 2004.- №6.- С.103-106.
9. Цыганенко А.Я., Жуков В.И., Мясоєдов В.В., Загородний И.В. Клиническая биохимия. Триада - X.- Москва.- 2002.-491 с.
10. Bray G.A. Etiology and pathogenesis of obesity //Clin. Cornerstone.- 2004. – Vol. 2 (3). – P. 1–15.
11. Rogers M. E., Williams D. T., Niththyananthan R., et al. Decrease in erythrocyte glycophorin sialic acid content is associated with increased erythrocyte aggregation in human diabetes // Clin. Sci. – 2005. – Vol.82. – С. 309–313.
12. Rapin JR, Lespinasse C, Yoa R Wiernsperger N. Erythrocyte glucose consumption in insulin-dependent diabetes: effect of metformin in vitro. Diabete et Metabolisme, 14: 2001. – P. 164–167.

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЭРИТРОЦИТА И КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ В СОЧЕТАНИИ С ГИПЕРТЕНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Харченко В. В.

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика.

В статье приведены данные об особенностях структурно-функционального состояния эритроцита у больных неалкогольной жировой болезнью печени в сочетании с гипертонической болезнью. Выявлены изменения показателей, характеризующих состояние эритроцита: снижение индекса деформации эритроцита, АТФ-азной активности и пероксидантной резистентности, увеличение вязкости эритроцитарной эмульсии. Применение дифференцированной диеты, метаболических препаратов, дозированной физической активности способствовало положительной динамике клинико-биохимических показателей и структурно-функционального состояния эритроцита.

Ключевые слова: эритроцит, гипертоническая болезнь, неалкогольная жировая болезнь печени

THE STATE OF ERYTHROCYTE STRUCTURE AND FUNCTION AND CORRECTION OF DISORDERS IN PATIENTS WITH NONALCOHOLIC LIVER DISEASE IN COMBINATION WITH ARTERIAL HYPERTENSION

Kharchenco V. V.

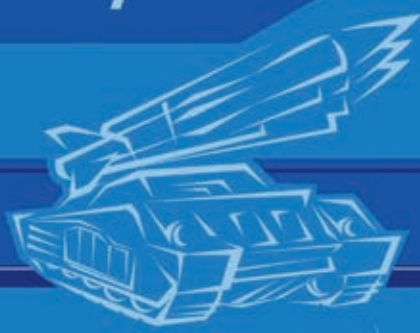
National Medical Academy of Postgraduate Education named P. L. Shupyk

In the article are cited the data about the special features of the structural-functional state of erythrocyte in the patients with the noalcoholic fatty disease of the liver in combination with the hypertonic disease. Changes in the indices, which characterize the state of the erythrocyte, are revealed: reduction in the index of the deformation of erythrocyte, ATP-ase of activity and peroxidant resistance, an increase in the viscosity of erythrocytic emulsion. The application of the differentiated diet, metabolic preparations, dosed physical activity contributed to the positive dynamics of clinical and biochemical indices and structural-functional state of erythrocyte.

Keywords: erythrocyte, hypertension, non-alcoholic fatty liver disease

UA-AI-09-004

ТЯЖЕЛАЯ АРТИЛЛЕРИЯ



ЗИВОКС

ЛИНЕЗОЛИД



СУЛЬПЕРАЗОН

ЦЕФОПЕРАЗОН/СУЛЬБАКТАМ



УНАЗИН

АМПИЦИЛЛИН/СУЛЬБАКТАМ



ДАЛАЦИН

КЛИНДАМИЦИН



ЦЕФОБИД

ЦЕФОПЕРАЗОН

За дополнительной информацией обращайтесь в Представительство «Pfizer H.C.P. Corporation» в Украине:
02098, г. Киев, ул. Березняковская, 29. Тел.: (044)-291-60-50.



**ТАЖЕЛАЯ
АРТИЛЛЕРИЯ**

СУЛЬПЕРАЗОН

**ЗАЩИЩЕННЫЙ
ЦЕФАЛОСПОРИН**

**(ЦЕФОПЕРАЗОН/
СУЛЬБАКТАМ)**

- ▣ Наряду с карбапенемами цефоперазон/сульбактам является полноценной альтернативой комбинированным режимам антибактериальной терапии при лечении инфекций, вызванных аэробно-анаэробными возбудителями.*

Сульперазон® (сульбактам натрия и цефоперазон натрия) 1 флакон порошка для приготовления раствора для инъекций содержит 500 мг + 500 мг или 1000 мг + 1000 мг сульбактама натрия и цефоперазона натрия соответственно (в соотношении 1:1) во флаконах из стекла №1, №5 и №10.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА

Показания к применению. Монотерапия. Лечение инфекций дыхательных путей (верхних и нижних отделов); перитонит, холецистит, холангит и другие инфекции брюшной полости; инфекции мочевыводящих путей (верхних и нижних отделов); септицемия; менингит; инфекции кожи и мягких тканей; инфекции костей и суставов; воспалительные болезни малого таза, эндометриты, гонорея и другие инфекции половых органов. Комбинированная терапия: ввиду широкого спектра антибактериальной активности сульбактама/цефоперазона, большинство инфекций возможно адекватно лечить монотерапией этим антибиотиком. Однако при определенных показаниях сульбактам/цефоперазон может использоваться с другими антибиотиками.

Способ применения и дозы. Для применения у взрослых рекомендовано применение Сульперазона® по 2–4 г в сутки, дозы следует вводить каждые 12 часов в равномерно распределенной дозе. При тяжелых или рефрактерных инфекциях суточная доза может быть повышена до 8 г.

Противопоказания. Сульперазон® противопоказан пациентам с аллергией на пенициллин, сульбактам, цефоперазон или любой цефалоспориин.

Побочные действия. Большинство побочных эффектов слабо или умеренно выраженные и не влияют на продолжение лечения. При применении выявлены следующие побочные эффекты: диарея, тошнота и рвота; макулопапулезные высыпания и крапивница; незначительное уменьшение количества нейтрофилов, обратимая нейтропения, может наблюдаться понижение уровня гемоглобина или гематокрита; головная боль, лихорадка, подергивание мышц, преходящее повышение показателей функциональных печеночных тестов АсАТ, АлАТ, уровня щелочной фосфатазы и билирубина; гипотензия, васкулит; флебит в месте инфузии; анафилактические реакции (в частности шок).

Особенности применения. Существуют сообщения о развитии тяжелых, а иногда и фатальных анафилактических реакций у пациентов, которые получали терапию бета-лактамами или цефалоспориинами. Как и при применении других антибиотиков, лечение цефоперазоном у некоторых пациентов может привести к развитию дефицита витамина К. У пациентов с нарушениями функции почек разной степени при применении Сульперазона® общий клиренс сульбактама тесно коррелирует с определенным клиренсом креатинина. У пациентов с болезнями печени и/или обструкцией желчевыводящих путей период полувыведения цефоперазона в плазме обычно продлевается, а выделение с мочой увеличивается.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами. При употреблении алкоголя во время курса лечения и в течение 5 дней после лечения цефоперазоном отмечались такие реакции, как покраснение лица, потливость, головная боль, тахикардия. Растворы Сульперазона® и аминогликозидов не следует непосредственно смешивать, поскольку между ними существует физическая несовместимость. Первичное разведение раствором Рингера лактата и 2% раствором лидокаина не рекомендовано.

Фармакологические свойства. Антибактериальным компонентом сульбактама/цефоперазона является цефоперазон — цефалоспориин третьей генерации, который действует на чувствительные микроорганизмы в стадии активной мультимпликации путем угнетения биосинтеза мукопептида клеточной мембраны.

Условия отпуска. По рецепту.

Перед использованием препарата необходимо ознакомиться с инструкцией по применению. Информация для врачей и фармацевтов.

Регистрационное удостоверение МЗ Украины UA/3754/01/01 и UA/3754/01/02 от 09.11.2005.

За дополнительной информацией обращайтесь в Представительство «Pfizer H.C.P. Corporation» в Украине: 02098, г. Киев, ул. Березняковская, 29. Тел.: (044)-291-60-50.

* Галкин Д.В., Козлов Р.С. Современные возможности терапии тяжелых инфекций: цефоперазон/сульбактам и его роль в преодолении резистентности возбудителей нозокомиальных инфекций. — Фарматека, 2006, №4 (119).
www.pharmateca.ru/cgi-bin/staty.pl?sid=1237&mid=1085056555&magid=100&full=1



ВПЛИВ КОМБІНОВАНОГО ФІТОПРЕПАРАТУ ЕУКАРБОНУ НА КЛІНІКО-БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОГЕПАТИТ, ПОЄДНАНИЙ ІЗ ОЖИРІННЯМ В ПЕРІОДІ МЕДИЧНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ

*Прудникова І. В., Фролов В. М.
Луганський державний медичний університет*

Вивчений вплив комбінованого фітопрепарату еукарбону на клініко-біохімічні показники у хворих на неалкогольний стеатогепатит, поєднаний із ожирінням в періоді медичної реабілітації. Встановлено, що застосування еукарбону в медичній реабілітації сприяє покращенню клінічної симптоматики, біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки та в цілому сприяє досягненню ремісії хвороби.

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатит, ожиріння, еукарбон, медична реабілітація

В сучасних умовах клініка внутрішніх хвороб характеризується частою зустрічаемістю сполучених (коморбідних) захворювань, які охоплюють водночас різні органи та системи. В цьому плані нашу увагу привернуло сполучення хронічних хвороб печінки та метаболічних розладів, насамперед у вигляді ожиріння (Ож) [1, 3]. Проблема хронічних невірусних захворювань печінки, насамперед, неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) в теперішній час залишаються актуальною у клінічній практиці у зв'язку зі значною поширеністю і стабільним зростанням кількості хворих за останні десятиріччя [6, 9, 12]. Клінічний досвід показує, що Ож досить часто зустрічається у хворих на НАСГ та при цьому несприятливо впливає як на клінічний перебіг хвороби, так і на функціональний стан печінки та сприяє прогресуванню НАСГ [9]. Незважаючи на це, в сучасній науковій літературі не приділяється належної уваги комплексному лікуванню та медичній реабілітації хворих із даною коморбідною патологією.

При розробці комплексної програми медичної реабілітації хворих на НАСГ, сполучений з Ож, нашу увагу привернула можливість використання сучасного комбінованого препарату еукарбону, який поєднує у себе водночас властивості ентеросорбенту та фітопрепарату [2]. Раніше нами вже був встановлений позитивний вплив еукарбону на вміст «середніх молекул» у сироватці крові хворих на НАСГ, поєднаний з Ож [4]. В цієї статті ми вважали доцільним узагальнити дані щодо впливу еукарбону на клініко-біохімічні показники при даній сполученій патології.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Стаття виконувалась відповідно до основного плану науково-дослідних робіт (НДР) Лугансько-

го державного медичного університету і являє собою фрагмент теми НДР «Клініко-патогенетичні особливості, лікування та медична реабілітація хворих на неалкогольний стеатогепатит, сполучений з ожирінням» (№ держреєстрації 0109U007770).

Метою та завданням дослідження було вивчення ефективності сучасного комбінованого препарату еукарбону в медичній реабілітації хворих на НАСГ, поєднаний із Ож.

Матеріали та методи дослідження

Під наглядом було 71 хворий на НАСГ, поєднаний з Ож, що знаходилися на обстеженні та лікуванні у спеціалізованому гастроентерологічному стаціонарі. Вік пацієнтів складав від 20 до 59 років, чоловіків серед обстежених було 34 (47,9%), жінок – 37 (52,1%). Діагноз НАСГ був встановлений у відповідності до стандартизованих протоколів діагностики та лікування хвороб органів травлення (Наказ МОЗ України № 271 від 2005 р.). Діагноз Ож ставився за даними анамнезу та результатами клінічного обстеження. При цьому використовували вивчення індексу маси тіла (ІМТ), який був запропонований Міжнародною групою по дослідженню ожиріння [13]. Серед обстежених нами хворих було 41 осіб (57,7%) з Ож II а ступеня, 25 осіб (35,2%) з II b ступеня та 5 хворих (7,1%) з Ож III ступеня. Хворі, які знаходилися під наглядом, були розподілені на дві групи, що рандомізовані за статтю, віком, тяжкістю перебігу патології ГБС та ступенем Ож – основну (36 пацієнтів) і зівставлення (35 хворих). Обстежені хворі з діагнозом НАСГ, сполучений з Ож, отримували загальноприйняті засоби медичної реабілітації згідно рекомендацій [6]. Наявність Ож була підставою для призначення від-

повідної дієтотерапії [5, 10]. Пацієнтам основної групи додатково призначали комбінований препарат еукарбон усередину по 1–2 таблетки 3 рази на день протягом 2–3 тижнів поспіль, у залежності від досягнутого ефекту.

Еукарбон – це комбінований препарат, який містить у своєму складі виключно природні мінеральні речовини й рослинні компоненти [2]. Один з основних компонентів еукарбону – активоване вугілля (*Carbo activatus*), отримане з лишайника, адсорбційні якості якого перевищують такі активованого вугілля, отриманого класичним способом при спаленні деревини, – адсорбує кишкові гази, бактеріальні токсини й інші продукти гнилісного розпаду вмісту кишечника, що викликають інтоксикацію, діарею й метеоризм. Листя сени (*Foliae Sennae*) і екстракт ревеню (*Extr. Rhei*), що входять до складу препарату, стимулюють перистальтику й чинять м'яку послаблюючу й вітрогінну дію, причому завдяки вмісту глікозиду антрахінону – послабляючий ефект виникає тільки в товстому кишечнику, не впливаючи при цьому на процеси травлення в шлунку й тонкому кишечнику. Таким чином, ліквідуються закрепи, які притаманні більшості хворих на НАСГ, сполучений з ожирінням, та попереджується всмоктування у товстому кишечнику токсичних речовин. До складу препарату також входять ефірні олії м'яти й фенхеля (*Aetheroleum Menthae*, *Aetheroleum Foeniculi*), які забезпечують його спазмолітичний та протизапальний ефекти. Сірка очищена чинить помірну послаблюючу дію та має антисептичні властивості. Крім того, встановлений нормалізуючий вплив сірки на активність тіолвміщуючих ферментів, що сприяє відновленню імунологічного гомеостазу. Таким чином, еукарбон з його адсорбуючою здібністю й стимуляцією функції кишечника не тільки сприяє запобіганню реабсорбції шкідливих продуктів обміну, але й перешкоджає надмірному газоутворенню, забезпечує формування м'яких калових мас, що має велике значення для хворих на НАСГ у сполученні з ожирінням, в яких досить часто виникають закрепи. Важливо, що еукарбон характеризується наявністю чітко вираженої детоксуючої активності, що робить його ефективним засобом у комплексному лікуванні й медичній реабілітації пацієнтів, зокрема НАСГ, сполученого з ожирінням.

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 [7], які включали визначення у крові рівня загального білірубину і його фракцій (прямої та непрямої), активності сироваткових амінотрансфераз – аланінамінотрансферази (АлАТ) і аспартатамінотрансферази (АсАТ);

вмісту холестерину, рівня альбуміну, активності екскреторних ферментів – лужної фосфатази (ЛФ) та гамаглутамілтраспептидази (ГГТП); тимолової проби. При цьому функціональні проби печінки визначалися в динаміці лікування та оцінювалися в комплексі з клінічними даними.

Статистичну обробку одержаних результатів досліджень здійснювали на персональному комп'ютері AMD Athlon 3600 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 [11].

Результати та їх обговорення

До початку проведення курсу медичної реабілітації хворих на НАСГ, сполучений з Ож, в обох групах, які були під наглядом, й була однотипова клінічна симптоматика, що характеризувалася наявністю загальної слабості, нездужання, субіктеричності склер, зниження апетиту й працездатності, тяжкості в правому підребер'ї, обкладеності язика білим або жовтуватим брудним нальотом, гіркоти в роті, гепатомегалії, чутливості печінкового краю при пальпації, підвищеної стомлюваності.

Клінічне обстеження в динаміці проведення медичної реабілітації дозволило встановити, що у хворих основної групи мало місце вірогідне прискорення ліквідації патологічної симптоматики, яка свідчить про наявність загострення хронічної патології печінки (тобто саме НАСГ) й досягнення стійкої клінічної ремісії захворювання (табл. 1).

Дійсно, з таблиці 1 видно, що в основній групі хворих, відмічено скорочення тривалості збереження гіркоти в роті відповідно до групи зіставлення в середньому на $4,7 \pm 0,2$ дні, тяжкості в правому підребер'ї – на $5,5 \pm 0,2$ дні, обкладеності язика нальотом – на $7,3 \pm 0,3$ дні, гепатомегалії – на $9,6 \pm 0,3$ дні, чутливості печінкового краю при пальпації – на $5,6 \pm 0,25$ дні, субіктеричності склер – на $6,3 \pm 0,2$ дні, підвищеної стомлюваності – на $3,6 \pm 0,2$ дні, загальної слабості – на $5,0 \pm 0,25$ дні, нездужання – на $5,3 \pm 0,2$ дні, зниження апетиту – на $5,2 \pm 0,2$ дні, зниження працездатності – на $5,1 \pm 0,2$ дні ($P < 0,05 - 0,01$).

Таким чином, отримані дані свідчать, що додаткове призначення хворим основної групи еукарбону сприяє вірогідному прискоренню ліквідації клінічних симптомів, що характеризували наявність загострення НАСГ. Це свідчить про ефективність застосування еукарбону й перспективність його використання в клінічній практиці. Водночас з поліпшенням клінічного стану відмічається також позитивна динаміка біохімічних показників крові, що характеризу-

Таблиця 1

Клінічне обстеження в динаміці

Клінічні показники	Групи обстежених		P
	основна (n=35)	зіставлення (n=36)	
Тривалість збереження (діб):			
гіркоти в роті	7,4±0,3	12,1±0,4	<0,05
тяжкості в правому підребер'ї	7,5±0,3	13,0±0,4	<0,01
обкладеності язика нальотом	12,3±0,4	19,6±0,5	<0,05
гепатомегалії	16,1±0,5	25,7±0,6	<0,01
чутливості печінкового краю	5,9±0,2	11,5±0,4	<0,05
субіктеричності склер	6,0±0,2	12,3±0,3	<0,01
підвищеної стомлюваності	6,6±0,2	10,2±0,3	<0,05
загальної слабості	7,2±0,25	12,2±0,35	<0,05
нездужання	7,1±0,2	12,4±0,3	<0,05
зниження апетиту	7,0±0,2	12,2±0,35	<0,05
зниження працездатності	7,2±0,3	12,3±0,4	<0,05

ють функціональний стан печінки: нормалізується рівень загального та зв'язаного білірубину, а також показник тимолової проби, активність сироваткових амінотрансфераз (АлАТ та АсАТ) та екскреторних ферментів (ЛФ, ГГТП).

В клінічному плані в групі зіставлення суттєво частіше зустрічалися залишкові явища загострення НАСГ у вигляді збереження астеничного або астено-невротичного синдрому, наявності помірної тяжкості у правому підребер'ї, гіркоти у роті. З об'єктивної симптоматики відмічалось в цей період обстеження також наявність помірної гепатомегалії. З загальної кількості 35 хворих у групі зіставлення у 10 осіб (28,6%) зберігалось вірогідне підвищення вмісту у сироватці крові фракції прямого білірубину, у 12 хворих (34,3%) – підвищення активності АлАТ в межах 0,8–1,2 ммоль/год.л, у 8 пацієнтів (22,9%) – АсАТ в межах 0,6–1,0 ммоль/год.л та також у 8 хворих (22,9%) – показника тимолової проби в межах 6,0–8,2 од. Таким чином, в групі зіставлення майже у третини хворих зберігалися клініко-біохімічні ознаки незавершеності загострення хронічного патологічного процесу у печінці, що потребує проведення в них у подальшому заходів медичної реабілітації.

Висновки

Хворі на НАСГ, сполучений з Ож, до початку медичної реабілітації скаржилися на наявність тяжкості у правому підребер'ї, гіркоти або металевого присмаку у роті. У більшості пацієнтів відмічалися також такі суб'єктивні симптоми коморбідної хвороби, як загальна слабкість, нездужання, підвищена дратівливість, емоційна неста-

більність, пониження загальної працездатності та інші прояви астеничного або астено-невротичного реєстрів. При об'єктивному дослідженні виявлялася помірно збільшення розмірів печінки (у межах 2–5 см), чутливість печінкового краю при пальпації, субіктеричність або блакитний відтінок склер (ознака Високовича).

При вивченні функціональних проб печінки було встановлено, що в обох групах обстежених хворих на НАСГ на тлі Ож (основної та зіставлення) на до початку лікування мало місце вірогідне підвищення рівня загального білірубину у крові (в середньому в 1,5 рази стосовно норми); вміст фракції прямого білірубину був підвищений в середньому в 2,8 рази, активність АлАТ – в 4,6 рази, АсАТ – в 5,2 рази, ЛФ – в 2,8 рази, ГГТП – в 2,6 рази, показник тимолової проби – в 2,7 рази, вміст загального холестерину в сироватці крові – в 1,5 рази, рівень сироваткового альбуміну у хворих був знижений у середньому в 1,3 рази.

Застосування у комплексі медичної реабілітації хворих на НАСГ, сполучений з Ож, еукарбонуумовило позитивну динаміку клінічних показників та нормалізацію так званих «функціональних проб печінки» у хворих основної групи, тобто сприяло прискоренню досягнення стійкої клініко-біохімічної ремісії хронічної патології печінки у вигляді НАСГ.

Виходячи з отриманих даних, можна вважати патогенетично обґрунтованим, доцільним та клінічно перспективним використання у комплексі медичної реабілітації хворих на НАСГ, сполучений з Ож, еукарбону оскільки при цьому досягається прискорення нормалізації клініко-біохімічних показників в обстежених хворих.

Література

1. Джемайло В. І. Ожиріння - актуальна проблема сучасності / В. І. Джемайло, Н. Г. Грінченко, О. В. Купрашенко // Журн. практичного лікаря. – 2007. – № 5/6. – С. 53–54.
2. Еукарбон: інструкція для клінічного застосування препарату / Затверджена 15.03.03 р. Наказом МОЗ України № 427.
3. Івахно І. П. Ожиріння: сучасний погляд на проблему / І. П. Івахно, І. М. Хоменко // Сімейна медицина. – 2005. – № 2. – С. 80–82.
4. Прудникова І. В. Вплив еукарбону на рівень «середніх молекул» у сироватці крові хворих на неалкогольний стеатогепатит, сполучений з ожирінням, в динаміці медичної реабілітації / І. В. Прудникова // Актуальні проблеми акушерства та гінекології, клінічної імунології та медичної генетики: збірник наукових праць. – 2009. – Вип. 16. – 257–267.
5. Сучасні методи лікування ожиріння та надлишкової ваги / В. В. Скиба, О. Ю. Тарапон, Т. І. Чабан, Ю. С. Лісайчук. – Київ, 2005. – 94 с.
6. Степанов Ю. М. Стеатоз печени и неалкогольный стеатогепатит: современный взгляд на патогенез, диагностику и лечение / Ю. М. Степанов, А. Ю. Філіпова // Здоров'я України. – 2004. – № 18 (103). – С. 20–21.
7. Унифицированные биохимические методы обследования больных: методич. рекомендации // под. ред. Л. Л. Громашевской. – Киев: МЗ Украины, 1990. – 64 с.
8. 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.
9. Філіппов Ю. О. Основні показники гастроентерологічної захворюваності в Україні / Ю. О. Філіппов, І. Ю. Скирда, Л. М. Петречук // Гастроентерологія: міжвід. зб. – Дніпропетровськ, 2006. – Вип. 37. – С. 3–9.
10. Харченко Н. В. Современные взгляды на ожирение и подходы к его лечению / Н. В. Харченко, Г. А. Анохина // Сучасна гастроентерологія. – 2002. – № 4. – С. 4–12.
11. Юнкеров В. И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В. И. Юнкеров, С. Г. Григорьев. – [2-е изд., доп.]. – СПб.: ВМедА, 2005. – 292 с.
12. Nahum Mendez-Sanchez M. A. Current concepts in pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease / M. A. Nahum Mendez-Sanchez // Liver intern. – 2007. – Vol. 27, № 4. – 423–433.
13. Weisell R. C. Body mass index as an indicator of obesity / R. C. Weisell // Pac. J. Clin. Nutr. – 2002. – Vol. 11. – P. 681–684.

ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОГО ФИТОПРЕПАРАТА ЭУКАРБОНА НА КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У БОЛЬНЫХ НЕАЛКОГОЛЬНЫМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ, СОЧЕТАННЫМ С ОЖИРЕНИЕМ В ПЕРИОДЕ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ

Прудникова И. В., Фролов В. М.

Луганский государственный медицинский университет

Изучено влияние комбинированного фитопрепарата эукарбона на клинико-биохимические показатели у больных неалкогольным стеатогепатитом, сочетанным с ожирением в периоде медицинской реабилитации. Установлено, что применение эукарбона в медицинской реабилитации способствует улучшению клинической симптоматики, биохимических показателей, которые характеризуют функциональное состояние печени и в целом способствует достижению ремиссии болезни.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, ожирение, эукарбон, медицинская реабилитация.

INFLUENCE OF COMBINED PHYTOPREPARATION EUCARBON ON CLINICAL-BIOCHEMICAL INDEXES AT THE PATIENTS WITH NONALCOHOLIC STEATOHEPATITIS COMBINED WITH OBESITY

Prudnikova I. V., Frolov V. M.

Lugansk State Medical University

Influence of combined phytopreparation eucarbon on clinical-biochemical indexes at the patients with nonalcoholic steatohepatitis combined with obesity was studied. It is set that application of eucarbon in a medical rehabilitation 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.

Keywords: nonalcoholic steatohepatitis, obesity, eucarbon, medical rehabilitation.

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ ПАНКРЕАТИТА

Ярешко В. Г., Рязанов Д. Ю.

Запорожская медицинская академия последипломного образования

Вступление

Механизмы морфологических изменений поджелудочной железы (ПЖ) при панкреатите, функционально-клиническое состояние больного, постоянно прогрессирующее течение и мало прогнозируемые исходы заболевания обосновывают необходимость рассмотрения вопросов диагностики и лечения его осложнений вне зависимости от этиологии и фазности проявления [8].

Инструментальные методы, применяемые в хирургической панкреатологии в течении многих лет, убедительно сформировались в виде лечебно-диагностических алгоритмов с четкой и объективной системой их оценки [1, 2, 5].

При этом сохранилась необходимость в конкретизации и дальнейшем изучении их эффективности в комплексной оценке полученных результатов, особенно для исключения субъективных факторов, влияющих на консервативную и хирургическую тактику [6, 7, 9]. Это тем более важно, что только в последнее десятилетие внедрены органосохраняющие принципы операций для органа, определяющего важнейшую функцию пищеварения [3, 4, 10].

Цель исследования – оптимизация этапных хирургических вмешательств при панкреатите с применением малоинвазивных инструментальных способов лечения и органосохраняющих операций.

Материалы и методы

На базе кафедры хирургии с курсом гнойно-септической хирургии Запорожской медицинской академии последипломного образования за период 1998–2008 гг. на лечении по поводу панкреатита и его осложнений находились 789 больных, из них в остром периоде заболевания 515 (65,3%), в хроническом – 274 (34,7%) пациента.

Результаты и обсуждение

Показаниями к оперативному лечению осложнений панкреатита являлись: 1) инфицированный панкреонекроз (ПЗ); 2) панератический абсцесс (ПА); 3) панкреатогенный асцит; 4) перитонит; 5) локальные осложнения – острые жидкостные образования (ОЖО), псевдокиста (ПК), панкреатическая флегмона (ПФ); 6) синдром

механической желтухи (МЖ); 7) наружный панкреатический свищ, сообщающийся с главным панкреатическим протоком (ГПП); 8) внутренний панкреатический свищ; 9) стойкий болевой синдром на фоне панкреатической протоковой гипертензии с дилатацией ГПП и содержанием фекальной эластазы-1 (ФЭ-1) от 50 до 200 мкг/г.

Операциями выбора при острых ПК были чрезкожные пункционно-аспирационные и пункционно-дренирующие под ультразвуковым контролем (УЗК) вмешательства, а также эндоскопическое дренирование в просвет желудка или двенадцатиперстной кишки.

При небольших размерах ПК диаметром до 60 мм выполнялась пункция и аспирация с однократной склеротерапией, при диаметре кист более 60 мм – наружное дренирование под УЗК. Противопоказанием к чрезкожному наружному дренированию ПК являлась связь полости кисты с ГПП при наличии неустранённой гипертензии. В этих случаях выполняли эндоскопическую папиллосфинктеротомию (ЭПСТ) или эндоскопическое внутреннее стентирование (ЭС). При сообщении полости ПК с ГПП склеротерапию считали противопоказанной.

Наличие неинфицированного экссудата в брюшной полости у больных с ПК, как и при ПА, не являлось противопоказанием к применению чрезкожной пункции основного очага. В этих случаях дренирование брюшной полости с эвакуацией экссудата уменьшало проявление синдрома эндогенной интоксикации.

Обязательным условием успешного выполнения эндоскопической цистогатростомии (ЭЦГС) и эндоскопической цистодуоденостомии (ЭЦДС) считали стерильный характер содержимого ПК, поскольку у 75% больных с инфицированными ПК потребовалось выполнение лапаротомии и панкреатсеквестрнекрэктоми (ПСНЭ), что обусловлено невозможностью адекватной санации остаточной полости.

Отсутствие эффекта от эндоскопических операций, инфицированный характер отделяемого являлись показанием к прямым операциям на ПЖ – цистэктомии, резекции ПЖ с кистой, а при наличии условий – операциям Frey или Beger. При рецидиве ПК и отсутствии её связи с ГПП выполняли повторные пункционно-дренирующие под УЗК или эндоскопические вмешательства.

При ПА операцией выбора являлось наружное дренирование под УЗК. Повторное выполне-

ние пункционно-дренирующей операции при отсутствии лечебного эффекта нецелесообразно. В этих случаях выполняли лапаротомию из минидоступа в проекции локализации остаточных секвестров, секвестрнекрэктомию (СНЭ), редренирование гнойника.

Установлены признаки, которые позволяют дифференцировать ПА от ПЗ с жидкостным компонентом: отсутствие секвестрации ПЖ, локализация гнойника вне ПЖ. Способ дооперационной дифференциальной диагностики этих состояний – компьютерная томография (КТ) с внутривенным контрастным усилением, интраоперационный – наличие секвестров или некроза ПЖ. При КТ отсутствие некротических изменений ПЖ позволяет поставить диагноз ПА, при оперативном лечении – отсутствие секвестрации или некроза ПЖ. Подобное деление создаёт реальные возможности унифицирования диагноза, тактики и способов лечения, прогностических оценок исхода.

Тактика лечения больных с неинфицированным ПЗ заключалась в применении консервативной терапии в условиях отделения реанимации. При наличии панкреатогенного экссудата выполняли лапароскопическое дренирование брюшной полости.

Абсолютными показаниями к выполнению первичных операций у больных ПЗ было: доказанное инфицирование очагов ПЗ, забрюшинного пространства; наличие панкреатогенного экссудата; наличие локальных осложнений (острая ПК, ОЖО, аррозивное кровотечение (АК), дигестивный свищ); билиарная этиология ПЗ.

Отказ от выполнения резекции ПЖ является принципиальным как в фазе неинфицированного, так и инфицированного панкреатита. Такой объём операции не уменьшает проявления синдрома полиорганной недостаточности и не предупреждает летальный исход у больных с неинфицированным ПЗ: все 5 больных, которым выполнена резекция ПЖ по поводу неинфицированного ПЗ, умерли. В фазе гнойно-некротических осложнений выполнение резекции ПЖ неизбежно сопряжено с удалением жизнеспособной части ПЖ, что приводит к выраженным функциональным нарушениям ПЖ в отдалённом послеоперационном периоде.

При инфицированном ПЗ с жидкостным компонентом после наружного дренирования под УЗК и эвакуации жидкой части гнойника выполняли этапные СНЭ преимущественно из минидоступов в проекции локализации остаточных секвестров не ранее 13–15-х суток, а при ПФ – из множественных доступов в проекции границ её распространения на 2–3-и сутки. При наличии внепанкреатических осложнений выполняли лапаротомию «по требованию», ПСНЭ, устраняли осложнения.

При клинических признаках персистирующей инфекции при инфицированном ПЗ, ПА и ПФ выполняли повторные этапные СНЭ из тех же доступов.

При билиарной этиологии острого панкреатита показана срочная ЭПСТ с холедохолитоэкстракцией и эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография (ЭРПХГ) в первые сутки от момента поступления больного, при невозможности её выполнения – консервативная терапия. При сохранении билиарной гипертензии или подозрении на неустранённый холедохолитиаз – повторная ЭРПХГ и отсроченная литоэкстракция. При наличии панкреатогенного экссудата – лапароскопическое наружное дренирование сальниковой сумки и брюшной полости. После купирования острого приступа панкреатита и отсутствии его локальных осложнений и инфицирования выполняли лапароскопическую холецистэктомию (ЛХЭ) при наличии холецистолитиаза до выписки больного из стационара: при лёгком панкреатите – на 6–8-е сутки, при ПЗ – на 19–22 сутки. При вторичном инфицировании очагов ПЗ выполняли наружное дренирование под УЗК с дальнейшей ПСНЭ преимущественно из локального селективного минидоступа в проекции локализации остаточных секвестров с одномоментной или отсроченной ЛХЭ. У пожилых больных с высоким анестезиологическим риском (ASA3-5) ЛХЭ выполняли по жизненным показаниям. При невозможности или неэффективности эндоскопического устранения протоковой гипертензии и санации холедоха или прогрессировании перитонита производили лапаротомные вмешательства с ревизией билиарной системы и дренированием сальниковой сумки и брюшной полости.

Консервативная терапия парапанкреатического инфильтрата оказалась эффективной в 65,5% случаев. Показаниями к операции являлись: наличие жидкостных образований – острая ПК, ПА; инфицированный ПЗ; ПФ; внутренний панкреатический свищ. Оперативное лечение начинали с наружного дренирования под УЗК, этапных ПСНЭ из селективных локальных минидоступов и только при наличии внутреннего панкреатического свища выполняли традиционные лапаротомные операции.

Показаниями к ранним повторным операциям при осложнениях панкреатита были: 1) сохраняющиеся признаки персистирующей инфекции; 2) локальные осложнения: АК, дигестивный свищ, абсцесс брюшной полости; 3) прогрессирующий перитонит; 4) ранняя спаечная острая кишечная непроходимость.

Анализ результатов лечения осложнений панкреатита в остром периоде заболевания показал, что этапное выполнение оперативных вмешательств с чередованием малоинвазивных и лапаротомных методов позволило достоверно снизить общую летальность с 14,6 до 2,3%, послеоперационную летальность с 29,2 до 4,9%, послеоперационные осложнения с 41,5 до 22,1%, частоту повторных операций с 43,3 до 20,4%.

Хирургическое лечение осложнений панкреа-

тита в хроническом периоде заболевания основано на оценке состояния билиарной, панкреатической протоковых систем, наличии локальных осложнений. При помощи корреляционного и кластарного анализа определены клинически значимые признаки осложнений в хроническом периоде панкреатита:

1) хронический панкреатит (ХП) без билиарной и панкреатической протоковой гипертензии с наличием ПК или ПА;

2) ХП с билиарной протоковой гипертензией без панкреатической протоковой гипертензии;

3) ХП с панкреатической протоковой гипертензией.

Каждая из указанных форм ХП может сочетаться с калькулёзом железы, портальной гипертензией, хронической дуоденальной непроходимостью, которые не являются самостоятельным показанием к операции, а лишь дополняют клиническую картину заболевания. Эти осложнения не требуют выполнения специфических операций, поскольку применяемые хирургические вмешательства позволяют их устранить. Консервативная терапия показана при отсутствии билиарной и панкреатической протоковой гипертензии, ПК или ПА и содержании ФЭ-1 менее 50 мкг/г или более 200 мкг/г.

Предложенные признаки оценки осложнений панкреатита в хроническом периоде заболевания позволяет выбрать способ оперативного вмешательства:

– при ХП без билиарной и панкреатической протоковой гипертензии с наличием ПК или ПА выполняется наружное дренирование под УЗК, при рецидиве – повторное дренирование и склеротерапия, при связи полости или наружного панкреатического свища с ГПП – операция Вегер (головка), операция Frey или Вегер в модификации Puestow или панкреатоеюнодуоденостомия (тотальное поражение), секторальная резекция (СР) (тело), дистальная резекция (хвост);

– при ХП с билиарной протоковой гипертензией без панкреатической протоковой гипертензии – эндоскопическое вмешательство (ЭПСТ) или эндоскопическая супрапапиллярная холедоходуоденостомия с ЭВС), при неэффективности – билиодигестивное соустье (супрадуоденальная холедоходуоденостомия или гепатикоюноностомия (ГЕС) по Ру);

– при ХП с панкреатической протоковой гипертензией применяется эндоскопическое вмешательство (ЭПСТ), при наличии ПК или ПА – наружное дренирование под УЗК. При ПК возможно выполнение ЭЦДС или ЭЦГС. При неэффективности эндоскопической операции или связи полости или наружного панкреатического свища с ГПП – операция Вегер (головка), операция Frey или Вегер в модификации Puestow или панкреатоеюнодуоденостомия (тотальное поражение), СР (тело), дистальная резекция (хвост).

Анализ результатов исследования показал, что выбор способа оперативного вмешательства с позиций состояния протоковой системы поджелудочной железы и печени с учётом исходного функционального состояния железы позволяет увеличить число органосохраняющих, отказаться от больших резекционных (панкреатодуоденальная резекция, дуоденопанкреатэктомия) операций и наложения цистодигестивных соустьев, ограничить показания к секторальной и дистальной резекции железы, что достоверно снижает общую и послеоперационную летальность с 18,8 до 2,3%, послеоперационные осложнения с 57,9 до 11,2%, частоту повторных операций с 31,6 до 10,5%, частоту рецидивов с 31,6 до 10,4%.

Причинами выполнения повторных операций при рецидивах осложнений панкреатита являлись:

1) после вмешательств на билиарной системе: МЖ вследствие продлённого стеноза интрапанкреатического отдела холедоха, стеноза большого сосочка двенадцатиперстной кишки, холедохолитиаза; рак ПЖ;

2) после резекций ПЖ: облитерация ранее наложенной панкреатоеюностомы (ПЕС); наружный панкреатический свищ, сообщающийся с ГПП; ПА;

3) после внутреннего дренирования панкреатических протоков и ПК: рецидив ПК вследствие облитерации цистодигестивного анастомоза; образование новых ПК; облитерация ранее наложенной ПЕС;

4) после наружного дренирования ПК под УЗК или марсупиализации ПЖ: наружный панкреатический свищ, сообщающийся с ГПП;

5) после ПЗ.

Устранение рецидивов осложнений панкреатита с применением малоинвазивных эндовидеолопароскопических и сонографических методов произведено в 84,3% случаев.

Таким образом, оценивая возможности существующих способов хирургического лечения панкреатита и его осложнений необходимо признать, что ни один из них не является окончательным, поскольку панкреатит – прогрессирующее воспалительно-дегенеративное заболевание, а поэтому хирургическая помощь должна сводиться к оптимальному применению на различных стадиях заболевания, с учётом фазы его течения и осложнений, последовательных этапных оперативных вмешательств со сменой малоинвазивных методов на лапаротомные и наоборот.

Выводы

1) Использование клинических, рентгенологических, ультразвуковых, эндоскопических, компьютерных методов совместно с исследованием активности тканевых и фекальных энзимов позволяет при многообразии осложнений панкреа-

тата в остром и хроническом периодах индивидуализировать способ лечения в 98,7% случаев.

2) Операции на основе интервенционной сонографии и эндовидеолaparоскопических технологий являются высокоэффективными, малотравматичными, объединяют диагностические и лечебные свойства, позволяют избежать недостатков традиционных операций и являются

основой стандартизации хирургического лечения осложнений панкреатита.

3) При осложнениях панкреатита органосохраняющие операции позволяют в лучшей мере обеспечить функционально благоприятные условия для пищеварительной системы, сохранить экзо- и эндокринную функцию поджелудочной железы.

Литература

1. Багненко С. Ф., Толстой А. Д., Гольцов В. Р. Протоколы диагностики и лечения острого панкреатита на разных стадиях заболевания // Тез. докл. первого конгр. московских хирургов. – М., 2005. – С. 84–85.
2. Березницький Я. С., Клігуненко О. М., Яльченко Н. А. Алгоритм організації діагностичних та лікувальних дій при гострому панкреатиті // Харківська хірургічна школа. – 2005. – № 1.1(15). – С. 195–198.
3. Данилов М. В. Повторные и реконструктивные хирургические вмешательства в лечении больных рецидивирующим панкреатитом // Тез. докл. первого конгр. московских хирургов. – М., 2005. – С. 292–293.
4. Современные тенденции в хирургическом лечении осложнённых форм хронического панкреатита / В. М. Копчак, И. М. Тодуров, И. В. Хомяк и др. // Матеріали 21 з'їзду хірургів України. – Запоріжжя, 2005. – Т.1. – С. 186–188.
5. Стандарты диагностики и лечения панкреонекроза / В. С. Савельев, М. И. Филимонов, Б. Р. Гельфанд, С. З. Бурневич // Тез. докл. первого конгр. московских хирургов. – М., 2005. – С. 112–113.
6. Хірургічна тактика при порожнинних утвореннях у хворих на гострий панкреатит / П. Г. Кондратенко, М. В. Конькова, О. О. Васильев, О. І. Литвинов // Шпитальна хірургія. – 2004. – № 2. – С. 14–16.
7. Эндоскопические методы диагностики и лечения острого билиарного панкреатита / А. И. Дронов, И. А. Ковальская, И. Л. Насташенко и др. // Экспериментал. и клин. мед. – 2004. – № 3. – С. 39–41.
8. Яицкий Н. А., Седов В. М., Сопия Р. А. Острый панкреатит. – М.: МЕДпресс-информ, 2003. – 224 с.
9. Andren-Sandberg A., Dervenis Ch. Pancreatic Pseudocysts in the 21st Century. Part I: Classification, Pathophysiology, Anatomic Considerations and Treatment // Pancreas. - 2004. – Vol. 5, № 1. – P. 8–24.
10. Wilmer A. ICU management of severe acute pancreatitis // Eur. J. Intern. Med. – 2004. – Vol. 15. – P. 274–280.

СУЧАСНІ МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ І ЛІКУВАННЯ УСКЛАДНЕНЬ ПАНКРЕАТИТУ

Ярешко В. Г., Рязанов Д. Ю.

Запорізька медична академія післядипломної освіти

Вивчено результати діагностики й хірургічного лікування 789 хворих з ускладненим панкреатитом, з них у гострому періоді захворювання було 515 (65,3%), у хронічному – 274 (34,7%) пацієнта. Показано, що основою сучасного хірургічного лікування панкреатиту є етапні втручання із застосуванням малоінвазивних інструментальних способів та органозберігаючих операцій, які дозволяють у гострому періоді захворювання вірогідно знизити загальну летальність із 14,6 до 2,3%, післяопераційну летальність із 29,2 до 4,9%, післяопераційні ускладнення з 41,5 до 22,1%, у хронічному – загальну й післяопераційну летальність із 18,8 до 2,3%, післяопераційні ускладнення з 57,9 до 11,2%.

Ключові слова: панкреатит, діагностика, лікування.

MODERN METHODS OF DIAGNOSTICS AND TREATMENTS OF COMPLICATIONS OF THE PANCREATITIS

Jareshko V. G., Rjazanov D. Y.

Zaporizhzhya medical academy of postgraduate education

Results of diagnostics and surgical treatment of 789 patients with the complicated pancreatitis are investigated, from them in the acute period of disease was 515 (65,3%), in chronic – 274 (34,7%) the patient. It is shown, that a basis of modern surgical treatment of a pancreatitis are staging interventions with application noninvasive tool ways and organpreserve operations which allow to lower authentically in the acute period of disease the general lethality with 14,6 to 2,3%, postoperative lethality with 29,2 up to 4,9%, postoperative complications with 41,5 up to 22,1%, in chronic - the general and postoperative lethality with 18,8 up to 2,3%, postoperative complications with 57,9 up to 11,2%.

Keywords: a pancreatitis, diagnostics, treatment.

СТАН СИСТЕМИ ГЛУТАТІОНУ ПРИ МЕДИЧНІЙ РЕАБІЛІТАЦІЇ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ С НИЗЬКОГО СТУПЕНЯ АКТИВНОСТІ З ВИКОРИСТАННЯМ КОМБІНОВАНОГО ФІТОЗАСОБУ БОНДЖИГАРУ

*Соцька Я. А., Фролов В. М., Санжаревська І. В., Борзенко І. А.
Луганський державний медичний університет*

Стан системи глутатіону при медичній реабілітації хворих на хронічний вірусний гепатит С низького ступеня активності з використанням комбінованого фітозасобу бонджигару

Вивчений стан системи глутатіону при медичній реабілітації хворих на хронічний вірусний гепатит С (ХВГС) низького ступеня активності (НСА) з використанням комбінованого фітозасобу бонджигару (БДГ). Встановлено, що включення БДГ до комплексу медичної реабілітації хворих на ХВГС НСА позитивно впливає на стан системи глутатіону.

Ключові слова: хронічний вірусний гепатит С, низький ступінь активності, бонджигар, медична реабілітація.

Однією з найбільш актуальних проблем сучасної інфектології є хронічний вірусний гепатит С (ХВГС), що пов'язано з прогресуючим зростанням захворюваності переважно осіб молодого, найбільш працездатного віку, частими несприятливими результатами ХВГС у вигляді фіброзу і цирозу печінки, а також нерідким розвитком небажаних побічних ефектів стандартної інтерферонотерапії [12, 14]. В даний час всю більшу увагу медичної громадськості привертає можливість застосування засобів фітотерапії з метою лікування і медичної реабілітації хворих з хронічною патологією внутрішніх органів, зокрема з хронічними гепатитами [5, 7]. В цьому плані нашу увагу привернула можливість використання у лікуванні та медичній реабілітації хворих з ХВГС низького ступеня активності (НСА) [4] сучасного комбінованого фітозасобу бонджигару (БДГ) [1, 3]. До складу БДГ входять екстракти з традиційних європейських та екзотичних східних аюрведичних лікарських рослин [15, 16, 17]. Цей комбінований фітопрепарат володіє гепатопротекторними та антиоксидантними властивостями, протизапальною дією, покращує функціональний стан печінки та відтік жовчі з жовчного міхура (ЖМ), сприяє знешкодженню хімічних токсинів, захищає клітини печінки від дії токсичних речовин [1, 3]. БДГ вважається ефективним при гострих та хронічних захворюваннях печінки різного генезу, жировій інфільтрації паренхіми печінки, при ураженнях печінки внаслідок дії гепатотоксичних препаратів, а також при наявності системних інфекцій, які сприяють формуванню неспецифічної патології печінки та жовчовивідних шляхів [3, 7]. У наших попередніх роботах була встановлена ефективність

застосування БДГ при медичній реабілітації хворих із наявністю ХВГС та хронічною неалкогольною хворобою (ХНХ), зокрема позитивний вплив цього фітозасобу на біохімічні показники, які характеризують функціональний стан печінки [2]. Виходячи з цього, ми вважали доцільним проаналізувати інші можливі позитивні ефекти БДГ у хворих на ХВГС НСА, зокрема на показники системи глутатіону.

Метою та завданням дослідження стало вивчення впливу комбінованого фітозасобу бонджигару на показники системи глутатіону у хворих на ХВГС НСА.

Матеріали та методи дослідження

Під наглядом знаходилися дві рандомізовані групи хворих на ХВГС НСА: основна (50 осіб), яка отримувала курс медичної реабілітації з застосуванням БДГ, і група зіставлення (42 особи), яка одержувала медичну реабілітацію з використанням традиційних фітопрепаратів з розторопші плямистої (карсіл або сілібор) та гепатопротектору есенціале Н. БДГ призначали по 2 капсули 3 рази на день після вживання їжі протягом 30–40 днів поспіль. Діагноз ХВГС НСА встановлювався експертним шляхом з урахуванням даних анамнезу, результатів клінічного та лабораторного (біохімічного) обстеження, яке характеризувало функціональний стан печінки, а також даних сонографічного дослідження органів черевної порожнини [4]. В усіх обстежених хворих вірусна етіологія хронічного ураження печінки була встановлена за допомогою імуноферментного аналізу крові на наявність маркерів вірусу гепатиту С (HCV) та потім підтверджене

на методом ланцюгової полімеразної реакції. До роботи включали лише хворих з наявністю низького ступеня активності ХВГС, що характеризувалося помірним цитолізом (активність АЛАТ не перевищувала 2,0 ммоль/л·год та активність АсАТ була не вище 1,4 ммоль/л·год) при вірусному навантаженні не більше 300 тис/мл копій РНК HCV [4].

Обсяг біохімічного обстеження включав визначення рівня загального білірубину та його фракцій (вільної та зв'язаної), активності сироваткових амінотрансфераз (АЛАТ, АсАТ) з врахуванням коефіцієнту де Рітиса (АсАТ/АЛАТ), екскреторних ферментів (лужної фосфатази – ЛФ та гамаглутамілтрансептидази – ГГТП), показника тимолової проби, вмісту холестерину та β -ліпопротеїдів, загального білка та білкових фракцій, цукру крові, протромбінового індексу уніфікованими методами [11]. Для реалізації мети дослідження у всіх обстежених хворих вивчали наступні показники системи глутатіону – відновлений глутатіон (ВГ) та окислений глутатіон (ОГ), рівень яких визначали згідно методики [8–10]. Статистичну обробку отриманих результатів дослідження здійснювали на персональному комп'ютері Intel Pentium III 800 за допомогою одно- і багатофакторного дисперсійного аналізу (пакети ліцензійних програм Microsoft Office 97, Microsoft Excel 97 та Statistica) [6].

Результати дослідження та їх обговорення

При проведенні біохімічного обстеження було встановлено, що до початку проведення реабілі-

таційних заходів в обох групах хворих на ХВГС НСА, мали місце однотипові зсуви з боку системи глутатіону (табл. 1).

З таблиці 1 видно, що рівень ВГ, який підтримує високу активність тіолвмісних ферментів та чинить стабілізуючий вплив на вміст високореакційних SH груп у мембранах еритроцитів, був зниженим в середньому в 1,6 рази у пацієнтів обох груп і становив $0,61 \pm 0,04$ ммоль/л в основній групі та $0,62 \pm 0,03$ ммоль/л в групі зіставлення (при нормі $1,0 \pm 0,07$ ммоль/л; $P < 0,05$). Одночасно концентрація ОГ була вище норми в середньому в 3,5 рази в обох обстежених групах і складала в основній групі $0,55 \pm 0,03$ та групі зіставлення $0,57 \pm 0,02$ ммоль/л (при нормі $0,16 \pm 0,02$ ммоль/л; $P < 0,001$). В результаті коефіцієнт співвідношення ВГ/ОГ становив у хворих основної групи $1,11 \pm 0,02$ і групи зіставлення – $1,09 \pm 0,02$, що було відповідно в 5,6 та 5,7 рази нижче за показник норми ($6,25 \pm 0,03$; $P < 0,001$). Отже, встановлено, що у хворих із даною коморбідною патологією ГВС має місце дисбаланс у системі глутатіону, пов'язаний зі збільшенням споживання ВГ під час нейтралізації вільних радикалів, які утворюються внаслідок активації процесів ліпопероксидації, при цьому виявлені зсуви були однотиповими в обох групах обстежених хворих.

При повторному біохімічному обстеженні було встановлено, що під впливом реабілітаційних заходів з включенням комбінованого фітозасобу БДГ у хворих основної групи спостерігалася чітко виражена позитивна динаміка з боку показників системи глутатіону (табл. 2).

Таблиця 1

Показники системи глутатіону у хворих на ХВГС НСА до початку проведення медичної реабілітації (M \pm m)

Показники	Норма	Групи хворих		P
		основна (n=50)	зіставлення (n=42)	
ВГ, ммоль/л	$1,0 \pm 0,07$	$0,61 \pm 0,04^*$	$0,62 \pm 0,03^*$	$> 0,1$
ОГ, ммоль/л	$0,16 \pm 0,02$	$0,55 \pm 0,03^{***}$	$0,57 \pm 0,02^{***}$	$> 0,1$
ВГ/ОГ	$6,25 \pm 0,03$	$1,11 \pm 0,02^{***}$	$1,09 \pm 0,02^{***}$	$> 0,1$

Примітки:

* – при $P < 0,05$, ** – $P < 0,01$, *** – $P < 0,001$; стовпчик P – вірогідність різниці між основною групою і групою зіставлення

Таблиця 2

Показники системи глутатіону у хворих на ХВГС НСА після завершення курсу медичної реабілітації (M \pm m)

Показники	Норма	Групи хворих		P
		основна (n=50)	зіставлення (n=42)	
ВГ, ммоль/л	$1,0 \pm 0,07$	$0,95 \pm 0,03$	$0,74 \pm 0,04^*$	$< 0,05$
ОГ, ммоль/л	$0,16 \pm 0,02$	$0,18 \pm 0,03$	$0,37 \pm 0,03^{**}$	$< 0,01$
ВГ/ОГ	$6,25 \pm 0,03$	$5,27 \pm 0,05^*$	$2,0 \pm 0,02^{**}$	$< 0,01$

Примітки:

* – при $P < 0,05$, ** – $P < 0,01$, *** – $P < 0,001$; стовпчик P – вірогідність різниці між основною групою і групою зіставлення

З таблиці 2 видно, що в основній групі хворих концентрація ВГ у крові збільшилася в середньому в 1,56 рази відносно початкового рівня, водночас вміст ОГ знизився в 3,1 рази, у зв'язку з чим відмічена нормалізація цих показників у пацієнтів, які отримували БДГ. Показово, що коефіцієнт ВГ/ОГ у хворих основної групи збільшився в середньому в 4,7 рази відносно вихідного рівня ($P < 0,001$), хоча і залишався в 1,18 рази менш показника норми ($P < 0,05$). В той же час в групі зіставлення відмічена суттєво менша позитивна динаміка вивчених показників системи глутатіону. Дійсно, рівень ВГ в групі зіставлення збільшився лише в 1,19 рази відносно початкового значення цього показника та складав при цьому в середньому ($0,74 \pm 0,04$) ммоль/л, що було в 1,35 рази нижче показника норми ($P < 0,05$) та в 1,28 рази нижче відповідного показника основної групи ($P < 0,05$). Концентрація ОГ у хворих групи зіставлення знизилася у порівнянні з вихідним рівнем в середньому в 1,5 рази та становила ($0,37 \pm 0,03$) мкмоль/л, що однак було в 2,3 рази вище показника норми ($P < 0,01$) та в 2,1 рази вище відповідного показника в основній групі ($P < 0,01$). Виходячи з того, що у хворих групи зіставлення зберігалися суттєві зсуви рівня ВГ та ОГ, після завершення медичної реабілітації коефіцієнт ВГ/ОГ в цій групі також був значно нижче норми (в середньому в 3,1 рази; $P < 0,01$) та відповідного коефіцієнта основної групи (кратність розбіжностей складала 2,6 рази; $P < 0,01$).

Отже, отримані результати свідчать, що включення комбінованого фітозасобу БДГ до комплексу медичної реабілітації хворих на ХВГС НСА позитивно впливає на стан системи глутатіону, оскільки забезпечує чітко виражену позитивну динаміку вмісту ВГ та коефіцієнту ВГ/ОГ у крові.

Вивчення динаміки клінічних показників та даних біохімічного обстеження, які характеризують функціональний стан печінки, показало, що в основній групі хворих вже протягом перших двох тижнів з моменту початку реабілітаційних заходів з включенням БДГ зникає більшість клінічних симптомів, що свідчать про загострення захворювання, тоді, як у групі зіставлення це відмічається у середньому на 6–10 днів пізніше. У хворих основної групи зменшується та потім в більшості випадків ліквідується слабкість, не-

здужання, тяжкість у правому підребер'ї, гіркота у роті, покращується самопочуття пацієнтів, збільшується їхня розумова та фізична працездатність. Показово, що в більшості випадків пацієнти відмічають суттєве покращення емоційного настрою, зникнення надмірної дратівливості, формування позитивного погляду на оточуюче. Одночасно з поліпшенням клінічного стану хворих основної групи відмічається також позитивна динаміка біохімічних показників крові, що характеризують функціональний стан печінки: нормалізується рівень зв'язаного білірубину та активність амінотрансфераз, екскреторних ферментів (ЛФ та ГГТП), показник тимолової проби.

Виходячи з отриманих нами даних, можна вважати патогенетично обґрунтованим та клінічно перспективним включення сучасного комбінованого фітозасобу БДГ до програми медичної реабілітації хворих на ХВГС НСА.

Висновки

1. До початку медичної реабілітації у хворих на ХВГС НСА було виявлено суттєвий дисбаланс з боку системи глутатіону, зокрема рівень ВГ був зниженим в середньому в 1,6 рази, коефіцієнт ВГ/ОГ – в 5,6–5,7 рази, одночасно концентрація ОГ була вищою за норму в середньому в 3,5 рази, що свідчило про функціональну недостатність системи глутатіону та внаслідок цього, суттєве зменшення протиокисидантних властивостей крові.

2. Включення сучасного комбінованого фітозасобу БДГ в програму медичної реабілітації хворих на ХВГС НСА сприяє покращанню загального стану хворих, ліквідації проявів інтоксикації, нормалізації функціонального стану печінки за даними клініко-лабораторного обстеження і в цілому обумовлює досягнення стійкої клініко-біохімічної ремісії ХВГС.

3. Встановлено позитивний вплив БДГ у хворих на ХВГС НСА на показники системи глутатіону. Даний фітопрепарат сприяє збільшенню вмісту ВГ до норми, суттєвому підвищенню коефіцієнту ВГ/ОГ.

4. Отримані дані дозволяють вважати патогенетично обґрунтованим та клінічно перспективним включення сучасного комбінованого фітозасобу БДГ до програми медичної реабілітації хворих на ХВГС.

Література

1. Бонджигар на защите вашей печени // Провизор. – 2007. – № 15. – С. 17–18.
2. Ефективність комбінованого фітозасобу бонджигару в медичній реабілітації хворих на хронічний вірусний гепатит С низького ступеня активності, сполучений з хронічним холециститом / Я. А. Соцька, Т. П. Гарник, І. О. Санжаревська [та інш.] // Український медичний альманах. – 2009. – Том 12, № 5. – С. 45–47.
3. Камолова Н. Бонджигар в терапии больных патологией печени и желчнокаменной болезни / Н. Камолова // Проблемы гастроэнтерологии (Душанбе). – 2007. – № 4. – С. 124–126.
4. Карпов С. Ю. Клиническая характеристика и особенностей течения хронического гепатита С низкой степени активности / С. Ю. Карпов, П. Е. Крель // Клиническая медицина. – 2005. – № 1. – С. 14–19.
5. Корсун О. В. Сучасні підходи до фітотерапії хронічного гепатиту / О. В. Корсун, В. Ф. Корсун // Фітотерапія. – 2006. – № 3. – С. 3–7.

6. Лапач С. Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – Киев: Морион, 2002. – 160 с.
7. Литвинова Е. В. Гепатопротекторы растительного происхождения в лечении заболеваний печени / Е. В. Литвинова // Фитотерапия. – 2007. – № 3. – С. 75–80.
8. Мазо В. К. Глутатион как компонент антиоксидантной системы желудочно-кишечного тракта / В. К. Мазо // Росс. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1999. – № 1. – С. 47–53.
9. Мальцев Г. Ю. Методы определения содержания глутатиона и активности глутатионпероксидазы в эритроцитах / Г.Ю. Мальцев, Н.В. Тышко // Гигиена и санитария. – 2002. – № 2. – С. 69-72.
10. Мещишен И. Ф. Окисление и восстановление глутатиона / И. Ф. Мещишен, И. В. Петров // Укр. биохим. журн. – 1983. – Т. 55, № 4. – С. 571–573.
11. Унифицированные биохимические методы обследования больных: методич. рекомендації // под. ред. Л. Л. Громашевской. – Киев: МЗ Украины, 1990. – 64 с.
12. Філіппов Ю. О. Основні показники гастроентерологічної захворюваності в Україні / Ю. О. Філіппов, І. Ю. Скирда, Л. М. Петречук // Гастроентерологія: міжвід. зб. – Дніпропетровськ, 2006. – Вип. 37. – С. 3–9.
13. Энциклопедия лекарственных растений (La Sante par les plantes) / Б. Арналь-Шнебеллен, П. Гетц, Э. Грассар, М. Юнен [и др.] – Б.м. «Ридерз Дайджест», 2004. – 350 с.
14. Chen S. L. The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection / S. L. Chen, T. R. Morgan // Int. J. Med. Sci. – 2006. – № 3. – P. 47–52.
15. Pengelly A. The constituents of medicinal plants. An introduction to the chemistry and therapeutics of herbal medicines / A. Pengelly. – Sunflower herbaris, 2006. – 105 p.
16. The aurvedic pharmacopoea of India. – Government of India Ministry of health ans family welfare department of aush. – Dely, 2007. – 862 p.
17. Wiart C. Medicinal plants of Asia and Pacific / C. Wiart. – Taylor&Francis Group, 2006. – 295 p.

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЛУТАТИОНА ПРИ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С НИЗКОЙ СТЕПЕНИ АКТИВНОСТИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КОМБИНИРОВАННОГО ФИТОПРЕПАРАТА БОНДЖИГАРА

Соцкая Я. А., Фролов В. М., Санжаревская И. В., Борзенко И. А.

Луганский государственный медицинский университет

Изучено состояние системы глутатиона при медицинской реабилитации больных хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС) низкой степени активности (НСА) с использованием комбинированного фитопрепарата бонджигара (БДГ). Установлено, что включение БДГ в комплекс медицинской реабилитации больных на ХВГС НСА положительно влияет на состояние системы глутатиона.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С, низкая степень активности, бонджигар, медицинская реабилитация.

THE STATE OF GLUTATION SYSTEM DURING THE MEDICAL REHABILITATION OF THE PATIENTS WITH CHRONIC VIRAL HEPATITIS C WITH THE LOW ACTIVITY AT USE OF COMBINED PHYTOPREPARATION BONDJIGAR

Sotska YA. A., Frolov V. M., Sanzharevska I. V., Borzenko I. A.

Lugansk State Medical University

The state of glutation system during the medical rehabilitation of the patients with chronic viral hepatitis C (CVHC) with the low activity (LA) at use of combined phytopreparation bondjigar (BDG) was studied. It was set that BDG application at the medical rehabilitation complex of patients with CVHC LA positively influences on state of glutation system.

Keywords: chronic viral hepatitis C, low degree of activity, bondjigar, medical rehabilitation.

ВПЛИВ МЕТАБОЛІЧНО АКТИВНОГО ПРЕПАРАТУ ГЕПАДИФУ НА ФУНКЦІОНАЛЬНІ ПРОБИ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ТОКСИЧНИЙ ГЕПАТИТ, СПОЛУЧЕНИЙ З ХРОНІЧНИМ НЕКАЛЬКУЛЬОЗНИМ ХОЛЕЦИСТИТОМ НА ТЛІ ОЖИРІННЯ

Шапвалова І. О., Фролов В. М.

Луганський державний медичний університет

Метою дослідження було вивчення впливу гепадифу на біохімічні показники при лікуванні хворих на хронічний токсичний гепатит, сполучений з хронічним некалькульозним холециститом на тлі ожиріння. Під наглядом знаходилось дві групи хворих на ХТГ, сполучений з ХНХ на тлі ожиріння по 32 особи у кожній. Хворі основної групи додатково в якості гепатопротектору отримували гепадиф. Встановлено, що застосування гепадифа має переваги щодо загальноприйнятого лікування, оскільки сприяє прискоренню ліквідації клінічних проявів захворювання і нормалізації біохімічних показників, що характеризують функціональний стан печінки.

Ключові слова: хронічний токсичний гепатит, хронічний некалькульозний холецистит, ожиріння, гепадиф, функціональні проби печінки

В теперішній час хронічні токсичні гепатити (ХТГ) залишаються актуальною проблемою [1, 19]. Особливої уваги стосовно розробки раціональних схем лікування заслуговує досить часта наявність у хворих на ХТГ сполученої патології [5, 8]. За даними клініко-епідеміологічних досліджень, значну питому вагу серед хронічної патології гепатобіліарної системи (ГБС) займає хронічний некалькульозний холецистит (ХНХ) [4, 15]. Поряд з підвищенням захворюваності на хронічні ураження ГБС у теперішній час спостерігається також збільшення частоти виникнення так званих «метаболічних» захворювань, пов'язаних з порушенням обміну речовин та метаболічного гомеостазу в цілому, зокрема ожиріння (Ож) [12, 18]. Клінічний досвід показує, що розвиток ХТГ вельми притаманний для мешканців промислових регіонів, що обумовлено високим рівнем забруднення оточуючого середовища хімічно шкідливими речовинами, які містяться у відходах та викидах великих підприємств, та їхнім негативним впливом на паренхіму печінки, а також при зловживанні суррогатами алкоголю або ліками [6, 11, 14].

При розробці раціональних підходів до лікування хворих на хронічну патологію ГБС, зокрема ХТГ, сполучений з метаболічними розладами відмічена позитивна дія сучасного метаболічно активного препарату гепадифу [2, 3, 7, 13]. В наших попередніх роботах була встановлена ефективність гепадифу при лікуванні хворих на ХТГ, сполучений з ХНХ та Ож, та його позитивний вплив на активність ферментів антиоксидатного захисту [17]. Тому було доцільним вивчити вплив гепадифу на біохімічні показники, які характеризують функціональний стан печінки, у

хворих з даною патологією.

Метою та завданням дослідження було вивчення впливу гепадифу на біохімічні показники, які характеризують функціональний стан печінки, при лікуванні хворих на ХТГ, сполучений з ХНХ на тлі Ож.

Матеріали та методи дослідження

Під наглядом знаходилось дві групи хворих на ХТГ, сполучений з ХНХ на тлі Ож по 32 особи у кожній, які були рандомізовані за віком, статтю та тяжкістю перебігу ХТГ. Вік хворих складав від 28 до 52 років, осіб чоловічої статі було 39 (60,9%), жіночої – 25 (39,1%). Усі хворі, які були під наглядом, постійно мешкали у великому промисловому регіоні Донбасу з високим рівнем забруднення довкілля екологічно шкідливими речовинами, що негативно впливає на стан здоров'я населення.

Хворі на ХТГ, сполучений з ХНХ на тлі Ож обох груп отримували загальноприйнятту терапію [13, 14]. Хворі основної групи додатково в якості гепатопротектору отримували гепадиф по 1 флакону у 5% розчині 400,0 глюкози внутрішньовенно крапельно 1 раз на добу на протязі 10 діб, далі по 2 капсули 3 рази на день протягом 30–40 діб. Гепадиф затверджений Наказом МОЗ України № 726 від 3.11.2006 р. в якості лікарського препарату, зареєстрований в Україні та дозволений до клінічного застосування (реєстраційне посвідчення № UA/5324/01/01). До складу гепадифу входять карнітину оротат, DL-карнітину гідрохлорид, аденозин, ціанокобаламін, піридоксин, антиоксидантна фракція екстракту печінки [2]. Препарат стимулює метаболізм жирів – компонентів β-окисного пере-

творення вільних жирних кислот у мітохондріях гепатоцитів, біосинтетичні процеси, запобігає некрозу гепатоцитів, нормалізує процес проліферації гепатоцитів, систему печінкових ферментів і відновлює нормальну функцію печінки [10].

Обсяг біохімічного обстеження включав визначення загального білірубину та його фракцій (вільної та зв'язаної), активності амінотрансфераз (АлАТ, АсАТ) з вираховуванням коефіцієнту де Рітиса (АсАТ/АлАТ), екскреторних ферментів (лужна фосфатаза – ЛФ та гамаглутамілтранспептидаза – ГГТП), показника тимолової проби, рівню холестерину та β -ліпопротеїдів, загального білка та білкових фракцій, цукру крові, протромбінового індексу уніфікованими методами [16].

Статистичну обробку одержаних результатів досліджень здійснювали на персональному комп'ютері Intel Pentium III 800 за допомогою дисперсійного аналізу з використанням пакетів ліцензійних програм Microsoft Office 97, Microsoft Excel Stadia 6.1 / prof і Statistica, враховуючи основні принципи використання статистичних методів у клінічних дослідженнях [9].

Результати дослідження та їх обговорення

В клінічному плані у хворих на ХТГ, сполучений з ХНХ та Ож, в період загострення хронічного патологічного процесу у ГБС, відмічається поєднання диспептичного, гепатоспленомегалічного, астено-невротичного або астено-депресивного симптомокомплексів. За даними біохімічного обстеження, які характеризують функціональний стан печінки в обстежених хворих, відмічалось помірне підвищення вмісту загального рівня білірубину у сироватці крові, збільшення кількості фракції прямого (зв'язаного) білірубину, актив-

ності сироваткових амінотрансфераз – АлАТ і АсАТ, показника тимолової проби, активності екскреторних ферментів – ЛФ та ГГТП, рівня холестерину та β -ліпопротеїдів у сироватці крові, що свідчить про наявність в обстежених хворих до початку лікування синдромів цитолізу та водночас – внутрішньопечінкового холестазу (тобто холестатичного компоненту) (табл. 1).

Повторне обстеження після завершення курсу лікування дозволило встановити, що в основній групі хворих (яка отримувала гепадиф), в більшості випадків – у 28 хворих (87,5%) досягнута стійка клінічна ремісія захворювання, а у 4 (12,5%) – значне покращення стану здоров'я, однак залишався помірно виражений астеничний синдром. У групі зіставлення стійка клінічна ремісія досягнута у 19 хворих (59,4%), покращення стану здоров'я зі збереженням помірно вираженого астеничного синдрому – у 13 (40,6%).

Поряд з прискоренням ліквідації клінічної симптоматики загострення захворювання, у хворих основної групи, яка отримувала гепатопротекторний препарат гепадиф, відмічено позитивний вплив даного препарату на біохімічні показники, що характеризують функціональний стан печінки (табл. 2).

Так, у основній групі хворих із загостренням ХТГ, сполученого з ХНХ та Ож, відмічається нормалізація як загального рівня білірубину, так і концентрації прямого (зв'язаного) білірубину, активності сироваткових амінотрансфераз (АлАТ та АсАТ) та екскреторних ферментів (ЛФ, ГГТП), а також показника тимолової проби. У групі зіставлення тенденція до нормалізації функціональних проб печінки була суттєво менше виражена, ніж у хворих основної групи. Тому після завершення курсу лікування в групі

Таблиця 1

Біохімічні показники, що характеризують функціональний стан печінки у хворих на ХТГ, сполучений з ХНХ на тлі Ож, до початку лікування (М \pm m)

Біохімічні показники	Норма	Групи обстежених хворих		Р
		основна (n=32)	зіставлення (n=32)	
Білірубін (мкмоль/л):				
– загальний	12,2–20,5	28,9 \pm 2,2*	28,1 \pm 2,0*	>0,1
– прямий	3,2–3,5	12,3 \pm 1,9**	11,6 \pm 1,8**	>0,1
– непрямий	9,0–15,0	16,6 \pm 2,0	16,5 \pm 1,9	>0,1
АлАТ (ммоль/год·л)	0,3–0,68	1,89 \pm 0,12**	1,92 \pm 0,14**	>0,05
АсАТ (ммоль/год·л)	0,2–0,54	1,39 \pm 0,13**	1,37 \pm 0,12**	>0,05
Тимолова проба (од.)	0–5	7,8 \pm 0,05*	7,6 \pm 0,06*	>0,1
ЛФ (ммоль/л)	1,2–5,0	8,3 \pm 0,1**	8,0 \pm 0,12**	>0,05
ГГТП (мкмоль/л)	30–55	85,2 \pm 2,2**	82,4 \pm 2,5**	>0,05
Холестерин (ммоль/л)	4,2–5,6	6,9 \pm 0,11**	6,8 \pm 0,12**	>0,05
β -ліпопротеїди, г/л	3,2 \pm 0,08	5,9 \pm 0,09**	5,7 \pm 0,08**	>0,1

Примітка: вірогідність різниці відносно норми:

* – при Р<0,05, ** – при Р<0,01, *** – при Р<0,001; стовпчик Р – вірогідність між показниками в основній групі та групі зіставлення.

Таблиця 2

Біохімічні показники, що характеризують функціональний стан печінки у хворих на ХТГ, сполучений з ХНХ на тлі Ож, після завершення лікування (M±m)

Біохімічні показники	Норма	Групи обстежених хворих		P
		основна (n=32)	зіставлення (n=32)	
Білірубін (мкмоль/л):				
– загальний	12,2–20,5	16,6±1,2	20,9±1,5	=0,05
– прямий	3,2–3,5	3,5±0,2	8,6±0,5*	<0,05
– непрямий	9,0–15,0	13,1±0,4	12,3±0,8	<0,05
АлАТ (ммоль/год·л)	0,3–0,68	0,54±0,05	1,1±0,09**	<0,01
АсАТ (ммоль/год·л)	0,2–0,54	0,45±0,03	0,78±0,1*	<0,05
Тимолова проба (од.)	0–5	4,2±0,03	6,3±0,05*	<0,05
ЛФ (ммоль/л)	1,2–5,0	4,6±0,12	6,5±0,06*	<0,05
ГГТП (мкмоль/л)	30–55	52,5±1,4	66,9±2,1*	<0,05
Холестерин (ммоль/л)	4,2–5,6	5,3±0,06	6,1±0,05*	<0,05
β-ліпопротеїди, г/л	3,2±0,08	3,1±0,05	4,3±0,05*	<0,05

зіставлення зберігалось вірогідне підвищення рівня прямого (зв'язаного) білірубину (в 2,5 рази стосовно норми та відповідного показника основної групи; $P < 0,05$), активності АлАТ – в 2,0 рази ($P < 0,01$) та АсАТ – в 1,7 рази нижче ($P < 0,05$) активності амінотрансфераз у групі зіставлення.

Таким чином, отримані дані вказують на недостатню ефективність традиційного лікування і підтверджують необхідність включення в комплекс лікувальних заходів більш ефективних детоксуючих та гепатозахисних препаратів, зокрема гепадифу.

Висновки

1. В клінічному плані у хворих на ХТГ, сполучений з ХНХ на тлі Ож, в період загострення хронічного патологічного процесу у ГБС, відмічається поєднання диспептичного, гепато спленомегалічного, астено-невротичного або астено-депресивного симптомокомплексів.

2. Для пацієнтів з ХТГ, сполучений з ХНХ на тлі Ож, характерно наявність порушень з боку біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки у вигляді незна-

чного підвищення рівня загального білірубину за рахунок фракції прямого білірубину, збільшення активності сироваткових амінотрансфераз – АлАТ та АсАТ, показника тимолової проби, помірно виражене підвищення активності в сироватці крові екскреторних ферментів – ЛФ та ГГТП, а також збільшення вмісту холестерину та β-ліпопротеїдів, що свідчило про наявність холестатичного компоненту при загостренні хронічної сполученої патології ГБС.

3. Включення сучасного метаболічно активного препарату гепадифу до комплексу лікування хворих на ХТГ, сполучений з ХНХ на тлі Ож, сприяє покращенню клінічної (суб'єктивної та об'єктивної) симптоматики та лабораторних (біохімічних) показників, що характеризують функціональний стан печінки в обстежених пацієнтів та, таким чином, обумовлює досягнення клініко-біохімічної ремісії сполученої хронічної патології ГБС.

4. Перспективою наших подальших досліджень є продовження дослідження фармакологічних механізмів сучасного гепатопротекторного препарату гепадифу, зокрема його впливу на показники метаболічного гомеостазу у хворих ХТГ, сполучений з ХНХ на тлі Ож.

Література

- Архій Е. Й. Токсичні гепатити: етіологія, патогенез, клінічні прояви та можливості лікування з використанням препарату Нераг Compositum / Архій Е. Й., Паш О. М. // Биологическая терапия. – 2006. – № 2. – С. 11–16.
- Гепадиф: інструкція для медичного застосування препарату / Затверджена 03.11.2006 р. Наказом МОЗ України № 726.
- Губергриц Н. Б. Эффективность гепадифа в лечении неалкогольного стеатогепатита, развившегося вследствие абдоминального ишемического синдрома / Губергриц Н. Б., Голуб Е. Ю. // Клінічна та експериментальна патологія. – Чернівці, 2008. – Т. 7, № 3. – С. 142–146.
- Диагностика и лечение заболеваний жёлче-
- выводящих путей / Под ред. Маева И. В.. – М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2003. – 96 с.
- Иванова Л. Н. Патология пищеварительной системы в условиях экологического прессинга / Иванова Л. Н.. – Луганск: изд. ЛГМУ, 2000. – 170 с.
- Ивашкин В. Т. Токсический гепатит, вызванный отравлением суррогатами алкоголя / Ивашкин В. Т., Буеверов А. О. // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2007. – Т. 17, № 1. – С. 4–8.
- Зелінська Н. Б. Лікування метаболічного синдрому у дітей із застосуванням препарату Гепадиф / Зелінська Н. Б., Бегутова Т. М. // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2008. – № 1. – С. 71–77.
- Крылов А. А. К проблеме сочетаемости заболеваний

- / Крылов А. А. // Клиническая медицина. – 2000. – № 1. – С. 56–58.
9. Лапач С. Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н.. – Киев: Морион, 2002. – 160 с.
 10. Машковский М. Д. Лекарственные средства: Руководство для врачей / Машковский М. Д.. – [15-е изд.]. – М.: Новая Волна, 2005. – С. 633–634.
 11. Особенности влияния загрязнения окружающей среды на здоровье населения промышленных городов Донецкого региона / Киреева И. С., Чудова И. Г., Ермоленко В. П., Могильный С. М. // Довкілля та здоров'я. – 1997. – № 3. – 33 – 35.
 12. Пасієшвілі Л. М. Ожиріння як соціальна проблема. Етапи формування в осіб із захворюваннями біліарного каналу / Пасієшвілі Л. М., Железнякова Н. М., Пасієшвілі Т. М. // Сучасна гастроентерологія. – 2008. – № 6 (44). – С. 6–9.
 13. Передерий В. Г. Сравнительная эффективность применения гепатопротекторов при хронических диффузных заболеваниях печени / Передерий В. Г., Чернявский В. В., Шипулин В. П. // Сучасна гастроентерологія. – 2008. – № 3. – С. 81–83.
 14. Полунина Т. В. Медикаментозные гепатиты / Полунина Т. В., Маев И. В. // Фарматека. – 2006. – № 12 (127). – С. 63–71.
 15. Попова Ю. С. Болезни печени и желчного пузыря. Диагностика, лечение, профилактика / Попова Ю. С. – СПб.: Крылов, 2008. – 192 с.
 16. Унифицированные биохимические методы обследования больных: методич. рекомендации / под ред. Громашевской Л. Л.. – Киев: МЗ Украины, 1990 – 64 с.
 17. Шаповалова І. О. Вплив гепадифу на активність ферментної ланки системи антиоксидантного захисту у хворих на хронічний токсичний гепатит, сполучений з хронічним некалькульозним холециститом та ожирінням / Шаповалова І. О. // Актуальні проблеми акушерства та гінекології, клінічної імунології та медичної генетики: збірник наукових праць. – 2009. – Вип. 18. – 257–267.
 18. Ogden C. The epidemiology of obesity / C.Ogden, S.Yanovski, M.Carrol // Gastroenterol. – 2007. – Vol. 132. – P. 2087–2102.
 19. Marino G. Management of drug-induced liver disease / G. Marino, H. J. Limmerman // Cur. Gastr. Reports. – 2007. – Vol. 3. – P. 38–48.

ВЛИЯНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИ АКТИВНОГО ПРЕПАРАТА ГЕПАДИФА НА ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПРОБЫ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ТОКСИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ, СОЧЕТАННЫМ С ХРОНИЧЕСКИМ НЕКАЛЬКУЛЕЗНЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ НА ФОНЕ ОЖИРЕНИЯ

Шаповалова И. А., Фролов В. М.

Луганский государственный медицинский университет

Целью данного исследования было изучение влияния гепадифа на функциональные пробы печени у больных хроническим токсическим гепатитом, сочетанным с хроническим некалькульозным холециститом (ХНХ) на фоне ожирения. Обследованы 2 группы больных с ХТГ, в сочетании с ХНХ на фоне ожирения по 32 человека в каждой. Больные основной группы дополнительно получали гепадиф. Установлено, что применение гепадифа имеет преимущества перед общепринятым лечением, поскольку способствует более быстрой ликвидации клинических проявлений заболевания и нормализации биохимических показателей.

Ключевые слова: хронический токсический гепатит, хронический некалькульозный холецистит, ожирение, гепадиф, функциональные пробы печени.

INFLUENCE OF METABOLICALLY ACTIVE PREPARATION HEPADIF ON LIVER FUNCTIONAL TESTS OF THE PATIENTS WITH CHRONIC TOXIC HEPATITIS, COMBINED WITH A CHRONIC UNCALCULOSIS CHOLECYSTITIS ON BACKGROUND OBESITY

Shapovalova I. A., Frolov V. M.

Lugansk State Medical University

The purpose of this study was to examine the influence of gepadifa on liver function tests in patients with chronic toxic hepatitis, associated with chronic non-calculous cholecystitis (HNH) in the presence of obesity. The study involved 2 groups of patients with chymotrypsinogen, in conjunction with HNH against the background of obesity by 32 people each. Patients of the group additionally received gepadif. Found that the use gepadifa has advantages over conventional treatment, because it promotes a more rapid elimination of clinical manifestations and normalization of biochemical parameters.

Keywords: chronic toxic hepatitis, chronic non-calculous cholecystitis, obesity, Hepadif, liver functional tests.

КОМБІНОВАНА АНТИСЕКРЕТОРНА ТЕРАПІЯ В ЛІКУВАННІ ЕРОЗИВНО-ВИРАЗКОВИХ УРАЖЕНЬ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ У ХВОРИХ НА ГОСТРІ ЛЕЙКЕМІЇ

Скрипник І. М., Маслова Г. С.

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», г. Полтава

У хворих на гемобластози досить часто зустрічаються розлади роботи шлунково-кишкового тракту (ШКТ), які проявляються у вигляді різних диспепсичних явищ з боку стравоходу, шлунка, дванадцятипалої кишки, кишечника. Симптоматика уражень травного тракту зумовлена розвитком запальних, ерозивних, виразкових процесів у слизових оболонках, які можуть виникати як на фоні основного захворювання, так і бути ускладненням поліхіміотерапії (ПХТ).

Найбільш часто ураження гастродуоденальної зони зустрічається у хворих на справжню поліцитемію (СП). У 80% пацієнтів з СП при проведенні верхньої ендоскопії, були виявлені ендоскопічні ознаки гастриту та гастродуоденіту, 30% з яких мали ерозивно-виразковий характер. Під час дослідження біоптатів слизової оболонки шлунка (СОШ) відмічались явища лейкоцитарної інфільтрації та ознаки порушення мікроциркуляції, зумовлені підвищенням функціональної активності нейтрофілів периферичної крові, які шляхом вивільнення мієлопероксидази та катіонних білків сприяють посиленню запальної реакції у СОШ та утворенню лейкоцитарно-тромбоцитарних агрегатів [2], що призводять до погіршення трофіки слизової оболонки (СО) із виникненням кровотеч. Другим важливим аспектом у патогенезі уражень гастродуоденальної зони у пацієнтів з СП є підвищений вміст у крові гістаміну, який стимулює секрецію хлористоводневої кислоти парієтальними клітинами СОШ. Однак, у 70% хворих на СП виявляється зниження кислотоутворюючої функції шлунка, а у 30% – нормальні її показники.

При вивченні стану системи травлення у хворих на гострі лейкемії, неходжкінські злоякісні лімфоми діагностували структурно-функціональні зміни (СО) у всіх відділах ШКТ Лосева М. І., Поспелова Т. І. [4]. Визначення рН шлункового вмісту в антральному відділі та тілі шлунка не виявило підвищення кислотоутворюючої функції, гіпоацидний стан зафіксовано у 33 (66%) хворих, анацидний – у 13 (26%), нормоацидний – у 4 (8%) пацієнтів. Під час проведення ендоскопії хронічний гастрит був діагностований у 48 (96%) чоловік, ерозивно-виразкові зміни СО – у 3 (6%) хворих. Інфікованість *Helicobacter*

pylori (НР) у хворих онкогематологічними захворюваннями складала 52%, що значно нижче ніж у пацієнтів гастроентерологічного профілю. За результатами морфологічного дослідження біоптатів СО антрального відділу, тіла та кардіального відділу шлунка, а також СО товстої кишки у хворих на гемобластози діагностували неспецифічні атрофічні зміни різного ступеня з явищами фіброзу та склерозу підслизового шару, зменшення товщини СО.

При обстеженні 254 хворих на хронічний мієлолейкоз (ХМЛ) у 68 (27%) хворих виявлені симптоми, характерні для різних розладів ШКТ. Частота та інтенсивність диспепсичних проявів залежала від фази захворювання [1]. Так, у хронічній фазі частіше спостерігались печія, біль у животі, а у фазі бластної кризи – нудота, втрата апетиту, блювота, нестійкі випорожнення. На ранніх стадіях захворювання виявлялось підвищення секреторної та кислотоутворюючої функції шлунка, а при прогресуванні лейкемії переважали гіпосекреторні та гіпоацидні стани, іноді ахлоргідрія.

Необхідно зазначити, що додатковим фактором у розвитку ерозивно-виразкових уражень ШКТ у хворих на гемобластози є ПХТ. Сучасні програми ПХТ є високоефективними, але одночасно і досить токсичними. Цитостатичні препарати (циклофосфан, вінкрістин, доксорубіцин, етапозид, цитозар та ін.), що входять до складу стандартних схем ПХТ, викликають зміни СО на всьому протязі ШКТ [6]. Вони впливають безпосередньо на СО ШКТ, викликаючи загибель швидкопроліферуючих клітин епітелію. Найбільш виражена токсична дія спостерігається у антрациклінових препаратів (доксорубіцину), які інгібують у мітохондріях систему цитохрому С, викликаючи тим самим руйнування клітин, що діляться. Ураження саме слизової ШКТ обумовлене метаболізмом антрациклінів у печінці та виділенням їх через жовч у кишечник без зворотного всмоктування [7].

Отже, у хворих на гемобластози досить часто виникають ерозивно-виразкові ураження СО ШКТ, які можуть ускладнюватись кровотечами та загрожувати життю пацієнтів. Дані патологічні зміни розвиваються як в результаті порушен-

ня мікроциркуляції на фоні основного захворювання, так і внаслідок проведеної хіміотерапії. Саме в теперішній час досить гостро постає питання розробки та своєчасного призначення засобів профілактики уражень СО у пацієнтів з онкогематологічними захворюваннями, особливо за умов наявності в анамнезі езофагітів, ерозивних гастритів, виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки, колітів як самостійних захворювань.

За наявності у хворих онкогематологічного профілю диспепсичних явищ, симптомів гастро-дуоденального дискомфорту, болю в епігастральній ділянці необхідно проводити обстеження на інфікованість *Helicobacter pylori*. Згідно з рекомендаціями «Консенсусу Маастрихт-3» щодо сучасних методів діагностики хелікобактерної інфекції, існують наступні ствердження:

- якщо хворому не проводилась верхня ендоскопія, з метою діагностики доцільно використовувати уреазний дихальний тест, визначення антигену *H. pylori* у калі або серологічний тест;
- якщо хворому проводилась верхня ендоскопія, можливо використання швидкого уреазного тесту.

У випадку діагностування *Helicobacter pylori* необхідно проводити ерадикацію з урахуванням рекомендацій «Консенсусу Маастрихт-3» (Флоренція, 2005). Терапією «першої лінії» залишається потрійна схема, до складу якої входять один антисекреторний препарат класу інгібіторів протонної помпи (ІПП) і два антибактеріальних (амоксацилін, кларитроміцин або ін.). За наявності зниження чутливості до кларитроміцину понад 15–20% у популяції конкретного регіону в якості схеми ерадикації «другої лінії» зберігла своє значення квадротерапія, до складу якої входять ІПП, тетрациклін, метронідазол, препарати колоїдного вісмуту.

Відповідно до сучасних поглядів на терапію виразкової хвороби, необхідно дотримуватись правила Бурже, згідно з яким для загоєння виразкового дефекту необхідно підтримувати показники внутрішньошлункового рН > 3 не менше 18 годин на добу. Даним вимогам відповідають лише ІПП, які на відміну від антацидів та H_2 -блокаторів гістамінових рецепторів (H_2 -БГР), забезпечують необхідний рівень рН у шлунку протягом необхідного періоду часу. В клінічній практиці використовуються наступні ІПП: омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол, езомепразол, які об'єднують ряд спільних властивостей. Всі препарати даної групи є похідними бензimidазолу і є нестійкими до дії хлористоводневої кислоти. Вони надходять в організм у вигляді «проліків» і перетворюються в активну (сульфенамідну) форму під впливом хлористоводневої кислоти. Всі ІПП мають спільний механізм дії, а саме, акумулюються у кислотному середовищі парієтальної клітини, де їх сульфе-

намідні форми утворюють дисульфідні сполуки з основними цистеїнами у ферментній системі H^+/K^+ -АТФази (протонної помпи). При використанні всіх ІПП спостерігається чіткий дозозалежний ефект.

Препарати даної групи володіють високим рівнем безпечності. Всі ІПП, окрім пантопразолу та рабепразолу, метаболізуються переважно за рахунок ензимів системи цитохрому P_{450} (CYP2C19 та CYP3A4), що потребує оцінки лікарської взаємодії при одночасному прийомі з іншими препаратами. ІПП добре переносяться хворими і лише у 5% пацієнтів викликають небажані побічні ефекти у вигляді головного болю, нудоти, діареї. Єдиним протипоказанням до призначення препаратів даної групи є виражена печінкова недостатність.

ІПП відрізняються за своєю структурою, особливостями метаболізму, вираженістю та тривалістю антисекреторного ефекту. На наш погляд, на особливу увагу заслуговує пантопразол (контролок) – оригінальний ІПП 2-го покоління, який має суттєві переваги перед препаратами своєї групи:

1. Пантопразол (контролок) діє дистально на рівні рецепторів, завдяки чому він пригнічує як базальну, так і стимульовану секрецію хлористоводневої кислоти незалежно від природи стимулятора (ацетилхолін, гістамін, гастрин).

2. Активна форма пантопразолу – циклічний сульфенамід – у каналцях парієтальних клітин ковалентно зв'язується з цистеїнами у ферментній системі H^+/K^+ -АТФази. Підвищення кислотності після прийому пантопразолу відбувається тільки за рахунок нового утворення протонної помпи, а не в результаті руйнування сполучення дисульфід-скорочуючими речовинами. Після прийому пантопразолу повне відновлення кислотності відбувається через 46 годин на відміну від інших ІПП (для лансопразолу цей період складає 15 годин, для омепразолу та рабепразолу – 30 годин). Отже, пантопразол (контролок) при використанні один раз на добу забезпечує тривале пригнічення секреції хлористоводневої кислоти.

3. Пантопразол (контролок) – є найбільш високоселективним ІПП з максимальною дією у кислотному середовищі за умов рН < 3 (при більш високих значеннях рН залишається не активним), тому препарат впливає безпосередньо на секреторні парієтальні клітини і не призводить до розвитку небажаних біологічних ефектів.

4. Пантопразол (контролок) – володіє найбільшою хімічною стабільністю, навіть при нейтральному рН.

5. Пантопразол сприяє попередженню некритичного ураження СО за рахунок підсилення захисних властивостей слизу. Це відбувається завдяки збільшенню продукції протективних простагландинів, підвищенню доступності ради-

калів сільфгідрилу та скорочення тривалості антиоксидантного стресу на рівні СОШ.

В якості анти секреторних засобів у складі антихелікобактерної терапії в Росії використовуються як H_2 -БГР (ранітидин, фамотидин, нізатидин, роксатидин), так і ІПП (омепразол, ланзопразол, езомепразол, пантопразол, рабепразол). Хоча, згідно Маастрихтського консенсусу ІІІ, в якості антисекреторних засобів передбачено призначення виключно препаратів класу ІПП.

Серед H_2 -БГР на особливу увагу заслуговує препарат третього покоління – фамотидин (квamatел), який завдяки своїм фармакологічним властивостям можна віднести до найбільш ефективних лікарських засобів, що призначаються при кислотозалежних ураженнях ШКТ. Нізатидин та роксатидин за фармакодинамічними ефектами практично не відрізняються від фамотидину і не мають перед ним суттєвих переваг, крім того відзначаються значною вартістю. На відміну від H_2 -БГР І та ІІ покоління фамотидин (квamatел) є високо селективним антисекреторним засобом, володіє значно більшою активністю (в 40 разів активніше за циметидин та в 8–10 разів активніше за ранітидин) та тривалістю дії (до 12 годин). Проте, до головних переваг фамотидину (квamatелу) перед препаратами своєї групи можна вважати практично відсутність взаємодії з системою цитохрому P_{450} , завдяки чому він не впливає на метаболізм інших лікарських засобів. Також він не знижує активності алкогольдегідрогенази у печінці, не збільшує рівень пролактину, не викликає антиандрогенного ефекту. Фамотидин (квamatел) досить добре переноситься пацієнтами. Побічні ефекти у вигляді незначних шлунково-кишкових розладів, головного болю, висипки на шкірі спостерігаються у 0,43% випадків [5].

При доборі протикислотних засобів з метою корекції ерозивно-виразкових уражень СО ШКТ у хворих на гемобластози необхідно враховувати можливість призначення фамотидину (квamatелу) у пацієнтів із нормальними та навіть дещо зниженими показниками секреторної і кислототворюючої функції шлунка, завдяки здатності препарату стимулювати регенераторні процеси у крайових клітинах виразок, підсилювати кровоток і тим самим покращувати захисні властивості СО, стимулювати синтез протекторних простагландинів, гідрокарбонатів та протективного слизу за одночасного пригнічення продукції пепсину [3]. Додатковою перевагою фамотидину (квamatелу) є наявність ін'єкційної форми для внутрішньовенного введення, що надає можливість його використання при такому небезпечному ускладненні хіміотерапії як шлунково-кишкова кровотеча. Крім цього, існують дані, що H_2 -БГР за рахунок підвищення в 1,8–2,5 рази ферментативної активності дипептидази та луж-

ної фосфатази у СО тонкої кишки покращують її гідролітичну функцію, що має велике значення, враховуючи часте виникнення ентеропатій на фоні проведення ПХТ.

З метою більш ефективного досягнення кислотосупресії, особливо у осіб із супутнім хронічним панкреатитом вважаємо за доцільне проведення комбінованої антисекреторної терапії із застосуванням ІПП та H_2 -БГР.

H_2 -БГР, інгібуючи гістамінзалежну аденілатциклазу панкреатитів, пригнічують синтез панкреатичних ферментів, уповільнюють гідрокінетичну фазу екзокринної функції підшлункової залози [3].

Надзвичайно важливим ефектом фамотидину (квamatелу) для хворих на лейкемії із зниженою резистентністю СО верхніх відділів ШКТ є здатність препарату стимулювати регенераторні процеси, підвищувати захисні властивості СОШ шляхом підсилення в ній кровоточу, інтенсифікації синтезу простагландинів, гідрокарбонатів і протективного слизу за одночасного інгібування продукції пепсину незалежно від показників кислотопродукції [5].

Мета роботи – підвищити ефективність лікування ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони (ГДЗ) як ускладнень ПХТ у хворих на гемобластози шляхом застосування комбінованої антисекреторної терапії – ІПП і H_2 -БГР.

Нами обстежено 62 хворих на гострі і хронічні лейкемії, з яких 24 (35%) хворих виявились НР-позитивні, а 38 (65%) хворих НР-негативні.

Для подальшого аналізу нами відібрано 38 хворих на гострі та хронічні лейкемії (13 – гостра лімфобластна лейкемія, 12 – гостра мієлоїдна лейкемія, 5 – множинна мієлома, 4 – неходжкінська злоякісна лімфома, 4 – хронічна мієлоїдна лейкемія).

Хворі на гостру мієлоїдну лейкемію отримували курси ПХТ за схемою «5+2» і «7+3», гостру лімфобластну лейкемію – двофазний курс індукції ремісії за Hoelzer, множинну мієлому – мелфалан, адриаміцин, дексаметазон, неходжкінську лімфому – флударабін, циклофосфан, хронічну мієлоїдну лейкемію – гідроксисечовина.

У всіх хворих за даними внутрішньошлункової рН-метрії встановлена помірна гіперацидність.

У всіх обстежених хворих за даними верхньої ендоскопії мали місце ерозивні зміни СОШ та дванадцятипалої кишки (від 2 до 12 мм), з них у 17 (45%) хворих поверхневі ерозії, у 21 (55%) хворих глибокі ерозії. У 10 (26%) хворих виявлено загострення раніше діагностовано виразкової хвороби дванадцятипалої кишки, у 4 (11%) хворих – виразкової хвороби шлунка.

Стан інфікованості хворих НР вивчали на підставі гістологічного методу та cito-тесту «Фармаско» визначення НР у фекаліях.

У 20 (53%) хворих були наявні ознаки заострення хронічного рецидивуючого панкреатиту (ХРП).

Всі обстежені хворі в залежності від супутнього ХРП розподілялись на дві групи:

I – 18 хворих на гемобластози з ерозивно-виразковими ураженнями ГДЗ;

II – 20 хворих на гострі і хронічні лейкемії з ерозивно-виразковими ураженнями ГДЗ та супутнім ХРП.

В крові та сечі визначали активність амілази по Сміт-Роу і Каравею, в крові – концентрацію продуктів розпаду фібрину/фібриногену (ПРФ) як показника попереднього виходу у кров панкреатичних протеаз, насамперед трипсину. Стан перекисного окислення ліпідів оцінювали за рівнем концентрації ТБК-реактивних, пероксиду водню – за активністю супероксиддисмутази (СОД) крові.

Хворим I групи призначали пантопразол (контролок) 40 мг 2 рази на добу 10 днів, потім 40 мг вранці 3 тижні. Хворим II групи – пантопразол (контролок) в режимі дозування та тривалістю аналогічно I групі, а також фамотидин (квamatел) 40 мг інфузійно крапельно в перші п'ять днів з наступним прийомом 40 мг на добу 10 днів з переходом на квamatел 20 мг ввечері 10 днів. При дуоденостазі 7 хворим II групи з метою покращення моторно-евакуаторної функції призначали додатково домперидон (мотіліум) 30 мг на добу в перші 5–7 днів.

В I групі больовий абдомінальний синдром різного ступеня інтенсивності мав місце у 15 (83%) хворих, в II групі – у 100% хворих. Хворі II групи крім больового синдрому в епігастрії, відмічали біль постійного характеру, переважно в нічний час з іррадіацією його в спину, нудоту після їжі, у 9 (45%) хворих мала місце блювота. При об'єктивному обстеженні у хворих II групи встановлено болючість при пальпації в проекції головки та тіла підшлункової залози (ПЗ), позитивні симптоми Мейо-Робсона, ультрасонографічно зареєстровано збільшення головки ПЗ та зниження її ехографічної щільності.

Під впливом лікування повне зникнення больового абдомінального синдрому зареєстровано у хворих I групи через $3,9 \pm 0,2$ дня та через $4,8 \pm 0,4$ дня у хворих II групи; інтенсивність диспепсичних скарг знижувалась повільно.

Застосовані лікувальні комплекси через 4 тижні забезпечують у 100% хворих рубцювання виразок та загоєння ерозій. Досягнення клінічної ремісії у хворих I групи спостерігалось через 2 тижні у 16 (89%), II групи – у 14 (70%) хворих.

Надзвичайно важливим ефектом пантопразолу (контролоку) поряд з антисекреторним є цитопротективна дія, зумовлена підсиленням функціонування слизового бар'єра ГДЗ шляхом збільшення продукції протективних простагландинів, підвищення доступності радикалів сульфгідрилу і

зменшення ступеню антиоксидантного стресу СО. Пантопразол, на відміну від омепразолу, у різних режимах дозування виявив більшу ефективність щодо захисту слизового бар'єра [8].

У хворих II групи визначалось підвищення активності амілази крові в 1,5 рази, сечі – в 3,4 рази, а рівень ПРФ в 6,7 рази. Клінічна ремісія ХРП зареєстрована через $14 \pm 1,3$ доби. В результаті лікування у 17 (85%) хворих визначались нормальні показники активності амілази крові і сечі, а у 3 (15%) їх зниження. Рівень ПРФ крові нормалізувався у 13 (65%) хворих, а у 7 (35%) хворих він знизився до $15 \pm 2,8$ мг%.

Призначення комплексної терапії із застосуванням контролоку і квamatелу дозволяє вже в перші дні лікування отримати виражений антисекреторний ефект, що сприяє швидкому зменшенню інтенсивності больового синдрому і є переконливою підставою для рекомендації її при даному варіанті синтропії.

У хворих I і II груп до лікування рівень ТБК-реактивних крові порівняно з практично здоровими підвищувався в 1,9 рази та в 2,3 рази відповідно. Після лікування встановлено зниження їх рівня в 1,6 і 1,7 рази відповідно ($p < 0,01$). Аналогічна динаміка змін характерна для рівня пероксиду водню в крові. Спостерігалось зростання рівня пероксиду водню в 2,3 та 2,9 рази до лікування у хворих I та II груп і зменшення його вмісту після проведеної терапії в 1,7 та 2 рази відповідно ($p < 0,05$). Активність інтегрального ферменту антиоксидантного захисту СОД крові знижувалась до лікування у хворих I і II груп в 2,7 та 3,5 рази, порівняно з практично здоровими, а після лікування підвищувалась в 2,1 та 2,3 рази відповідно. Таким чином, у хворих на гемобластози з ерозивно-виразковими ураженнями ГДЗ, в тому числі і у поєднанні з ХРП спостерігаються значне підвищення процесів пероксидації та зниження активності антиоксидантного захисту.

Висновки

1. З метою лікування та превенції ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони, які виникають внаслідок ускладнень поліхіміотерапії, у хворих на гемобластози доцільно проведення антисекреторної терапії.

2. Ефективним сучасним методом кислото-супресії у цієї категорії хворих, зокрема за наявності супутнього хронічного панкреатиту, є застосування комбінованої антисекреторної терапії – ІПП і H_2 -БГР, що зумовлене різними механізмами дії препаратів на секреторний цикл парієтальних клітин та панкреатици.

3. Найбільш ефективною і максимально безпечною є комбінація оригінального ІПП II покоління пантопразолу (контролоку) і H_2 -БГР III покоління фамотидину (квamatелу).

Література

1. Абдулкадыров К. М. Хронический миелолейкоз / Абдулкадыров К. М., Бессмельцев С. С., Руковицин О. А. – СПб.: Специальная литература, 1998. – 464 с.
2. Бессмельцев С. С. Сопоставление сонографических признаков поражения органов брюшной полости у больных гемобластозами с результатами патоморфологических исследований секционного материала / Бессмельцев С. С., Абдулкадыров К. М. // Казанский мед. журн. – 1992. – Т. 73, № 2. – С. 89–93.
3. Дегтярева И. И. Эффективность применения кваматела при заболеваниях органов пищеварения / Дегтярева И. И., Скрышник И. Н., Козачок Н. Н. // Сучасна гастроентерологія. – 2002. – № 4. – С. 70–77.
4. Лосева М. И. Полиорганный патология у больных гемобластозами в отдаленном периоде лечения / Лосева М. И., Поспелова Т. И. // Терапевт. архив. – 1999. – Т. 71, № 7. – С. 39–42.
5. Скрышник И. Н. Современные подходы к назначению блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов для лечения заболеваний органов пищеварения // Сучасна гастроентерологія. – 2005. – № 2. – С. 80–85.
6. Скришник І. М. Профілактика ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони як важлива складова комплексної супровідної терапії хворих на гемобластози / Скришник І. М., Маслова Г. С. // Новості медицини і фармації. – 2008. – № 239. – С. 42–44.
7. Скришник І. М. Морфофункціональний стан органів системи травлення при онкогематологічних захворюваннях // Скришник І. М., Маслова Г. С. // Міжвідомчий збірник. Гастроентерологія. – 2007. – Вип. 38 – С. 72–75.
8. Blandizzi C. Gastroprotective effect of pantoprazole against experimental mucosal damage / Blandizzi C., Natale G. // Fundam. Clin. Pharmacol. – 2000. – Vol. 14. – P. 89–99.

COMBINATION ANTISECRETION THERAPY IN TREATMENT OF EROSIIVE AND ULCER LESION OF GASTROINTESTINAL TRACT IN ACUTE LEUKEMIA PATIENTS

Skrypnik I. M., Maslova G. S.

Ukrainian Medical Stomatological Academy (Poltava)

Modern view on treatment of erosive and ulcer affection of gastroduodenal zone in case of acute leukemia during polychemical therapy is presented in the article. The effective method of treatment consisting of integrated proton pump inhibitor and H₂-blocketor in order to reach the maximum antisecretory effect, including existence of attendant chronic relapse pancreatitis.

ХРОНІЧНИЙ ХОЛЕЦИСТИТ: АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ДАНИХ ОФІЦІЙНОЇ СТАТИСТИКИ МОЗ УКРАЇНИ ЗА 2006-2008 рр.

Філіппов Ю. О., Скирда І. Ю

ДУ «Інститут гастроентерології АМН України»

У роботі висвітлені деякі епідеміологічні аспекти холециститу і холангіту за трирічний період (2006–2008 рр.) в Україні в цілому, а також у її областях та м. Києві та Севастополі. У результаті проведеного дослідження виявлена стійка тенденція зростання поширеності й захворюваності на ці недуги населення України. Найбільш інтенсивне зростання зазначених показників спостерігається в Миколаївській та Дніпропетровській областях, де темп цього процесу є найвищим серед інших територій, які увійшли в дослідження.

Ключові слова: поширеність, захворюваність, холецистит, холангіт

Вступ

Патологія біліарного тракту є актуальною для сучасної медицини проблемою. Не дивлячись на певні успіхи терапії, пов'язані з появою на фармакологічному ринку нових ефективних засобів для корекції функціональних розладів органів травлення, відмічається чітка тенденція до зростання захворюваності жовчовивідної системи [6].

Так, за даними наукового прогнозування, захворюваність хворобами органів травлення в найближчі 15–20 років збільшиться в світі на 30–50% за рахунок зростання числа хвороб, в основі яких лежать стресові, дискінетичні, метаболичні механізми. Зазначені тенденції характерні й для патології жовчовивідної системи, із захворюваннями якої реєструється 388 людини на 10 тис. населення. Вони складають понад 25, а за деякими даними до 50% хворих з патологією органів травлення [3]. Доросле населення страждає на різну патологію жовчовивідної системи в 50–60% випадків [4].

Хронічному холециститу належить центральне місце серед захворювань біліарної системи. Проблема до кінця не вирішена і хвороба наносить великі економічні збитки. Захворюваність на хронічний холецистит продовжує зростати. Так, в Україні у 1977 р. поширеність була 3,9 на 1000 населення, в той час як у 2008 р. вона вже складала 38,8. З приводу хронічного холециститу в 13,3% випадків хворі госпіталізуються по два, три і більше разів, причому до 6,8% – у тому ж році. Ця хвороба протікає тривало, роками та десятиліттями, причому періоди ремісії чергуються із загостреннями [8, 9].

Хронічний холецистит – хронічне поліетіологічне запальне захворювання жовчного міхура (ЖМ), що поєднано з функціональними порушеннями (дискінезіями ЖМ та сфінктер-

ного апарату жовчовивідних шляхів), змінами фізико-хімічних властивостей та біохімічної структури жовчі (дисхолією) [7]. За визначенням МКХ 10, під поняттям хронічний холецистит розуміється запальне захворювання, що зумовлює ураження стінки ЖМ, створення в ньому каменів та моторно-тонічних порушень біліарної системи.

Хронічний холецистит – широко розповсюджене захворювання жовчовивідних шляхів, виявляється з частотою 6–7 випадків на 1000 населення. Зростання випадків захворювання чітко пов'язано з віком. Треба відзначити, що хронічний холецистит частіше став виявлятися у молодому віці, тобто 30–34 роки. Однак, за даними ряду авторів, у 42,3% випадків він спостерігається вже в осіб віком 20 років і, навіть, більш ранньому. Частіше захворюванням в молодому віці страждають жінки. Співвідношення чоловіків та жінок складає 1:1,6. В старших вікових групах ця різниця стирається. Найбільш інтенсивне зростання захворюваності відмічено у віці 41–50 років. Причому серед чоловіків вона зросла в 3,2, а серед жінок – у 2,6 рази. За даними автопсії хронічний холецистит було діагностовано в 6,6% випадків від матеріалів усіх розтинів серед чоловіків та у 24,3% – серед жінок. З віком вірогідність захворювання зростає [5].

Основні причини хронічного холециститу криються в особливостях харчування та способу життя сучасної людини. У раціоні стало більше тваринних жирів, цукру й інших солодоців. І в той же час менше продуктів, багатих рослинними волокнами – овочів, фруктів, хліба з борошну грубого помелу. Різко скоротилась й фізична активність людини. Гіпокінезія, безумовно, негативно впливає на процеси евакуації жовчі з жовчного міхура й жовчовивідних шляхів, тим самим сприяючи розвитку в них хронічного запального процесу [10]. Фактори ризику хро-

нічного холециститу: жіноча стать, вік старше 50–60 років, ожиріння, вагітність, прийом пероральних контрацептивів, естрогенвміщуючих препаратів, низький вміст клітковини в їжі, вживання тваринної їжі (у вегетаріанців жовчні камені виникають рідше), низька концентрація у сироватці крові ліпопротеїдів високої щільності та висока – тригліцеридів [1, 2, 11].

Притаманне хронічному холециститу різноманіття клінічних проявів, тривалий перебіг, затихання загострень зумовлюють часті звертання за медичною допомогою. Важливість даної патології визначається не тільки медичними, а й соціальними аспектами, у зв'язку з частим її виявленням у найбільш працездатному віці та високими показниками непрацездатності.

Мета дослідження – проаналізувати поширеність та захворюваність на холецистит і холангіт (ХХ) серед населення України та їх динаміку за період 2006–2008 рр.

Матеріали та методи

В роботі застосовані структурно-логічний аналіз та клініко-статистичний метод. Вивчення рівня захворюваності та поширеності проводилось непрямым методом на підставі аналізу матеріалів офіційної статистики Центру медичної статистики МОЗ України. Було здійснено вивчення показників у динаміці 2006–2008 рр. в Україні та в розрізі адміністративних територій на 100 тис. дорослого населення. Для виявлення характеру змін щодо визначення загальної тенденції використовувався темп приросту. Для його обчислення за вихідну величину були прийняті показники поширеності й захворюваності за кожний з попередніх років, а інші розраховувались у відсотковому відношенні до неї [3].

Результати

Встановлено, що за вказаний період показник поширеності патології підвищився в країні на 4,2%: з 3723,7 – у 2006 р. до 3880,1 – у 2008 р. При цьому відбувалося його поступове зростання по роках з темпом приросту в період 2006–2007 рр. – 2,2% та 2007–2008 рр. – 1,9%.

За 3 роки в усіх адміністративних територіях України виявилось зростання показника поширеності холециститу і холангіту за виключенням трьох областей: Волинської, Запорізької, Тернопільської, де він знизився на 2, 1, 0,7 та 0,7% %, відповідно, а також АР Крим та м. Севастополя, де також відбулось зниження показника на 1,6 і 0,7% %, відповідно. Причому в Запорізькій області значне зменшення показника відбулось саме в перший з проаналізованих років, тобто у 2006 р., коли темп зниження склав 1,9%.

Така ситуація притаманна Волинській, Тернопільській областям та м. Севастополю, коли

в той же період часу показник поширеності знизився (на 1,2%, 1,0% та 1,3%, відповідно), що й обумовило загальне зменшення показника у цих територіях за 3 вказаних роки.

У решті адміністративних територій темп приросту поширеності холециститу і холангіту в зазначений період коливався від 0,5% – в Івано-Франківській до 10,3% – в Миколаївській області. Значне її підвищення виявилось у Миколаївській (на 10,3%), Дніпропетровській (на 9,9%), Чернігівській (на 9,0%), Полтавській (на 8,9%) та Хмельницькій (на 8,2%) областях. Причому в Чернігівській та Дніпропетровській областях максимальне зростання показника зареєстровано саме в перший рік спостереження (2006 р.) – на 7,0% та 6,2%, відповідно. У наступний рік (2007 р.) суттєве зростання показника поширеності ХХ відзначено в Миколаївській області (на 7,5%).

Важливою уявляється й та обставина, що показник поширеності у деяких областях і адміністративних територіях значно відрізняється від показників по Україні в цілому. Так, якщо 3 роки тому в 2006 р. поширеність ХХ в Україні дорівнювала 3723,7 на 100 тис. дорослих, то в Київській області та м. Києві показник перевищував загальноукраїнський у 1,8 і 2,4 рази, відповідно. Аналогічна ситуація простежується й в останній рік вивчення (2008 р.), коли показник поширеності в країні становив 3880,1, а на перше місце вийшло м. Київ, де він склав 8998,9 на відповідну кількість населення, що у 2,3 рази більше, ніж в цілому в Україні.

За результатами аналізу виявлено збільшення кількості випадків ХХ, що встановлюються вперше в житті в Миколаївській області та м. Севастополі. За вивчений період темп їх приросту виявився 25,2% та 23,4%, відповідно. Це узгоджується з вищевикладеними даними стосовно поширеності патології, коли Миколаївська область також посіла перше місце за темпом приросту показника. В цілому в Україні темп приросту захворюваності за 3 роки (2006–2008 рр.) склав 0,6%. Значно підвищився показник захворюваності також у Житомирській та Сумській областях (на 12,9% та 12,8%, відповідно).

Проте в тринадцяти областях спостерігається зниження цього показника, що певною мірою можна пояснити проблемою звертань населення за медичною допомогою, на які впливають соціально-економічні фактори, зокрема, боязнь втратити роботу, зниження життєвого рівня сім'ї та ін. Крім того, в цих областях щорічний темп приросту захворюваності був значно нижче приросту поширеності. Така розбіжність динаміки в цих показниках свідчить про наявність неконтрольованої ситуації.

Слід наголосити, що суттєве зниження показника вперше встановлених діагнозів, як і показника поширеності, за цей період часу відбулось

в областях Західного регіону: Тернопільській (на 13,6%), Івано-Франківській (на 12,4%) та Волинській (на 10,0%). В Тернопільській області відбулось зменшення кількості вперше встановлених діагнозів у перший рік вивчення (2006 р.) – на 18,3%. В цілому по країні за 3 роки показник захворюваності знизився у перший рік – на 1,4% й підвищився в наступному (2007 р.) – на 2,0%. Упродовж вивченого періоду часу найвищі показники були зареєстровані в Івано-Франківській, Закарпатській областях та м. Києві. Причому в першій спостерігається певна різноспрямованість між значенням показника та його динамікою: при суттєвій кількості випадків вперше встановлених діагнозів ХХ, динаміка за роками виявилась негативною. Темп зниження захворюваності у вказаній області становив 9,9% та 2,7%, відповідно у 2007 і 2008 рр.

Враховуючи дані проведеного аналізу, а також те, що рання діагностика та лікування ХХ має велике клінічне значення із-за можливої трансформації функціональних порушень у жовчовивідній системі в жовчнокам'яну хворобу, ми вважаємо за необхідне звернути увагу лікарів на активне виявлення осіб, які складають групу підвищеного ризику щодо згаданої патології.

Інтерес до проблеми пояснюється також частим залученням до патологічного процесу суміжних органів (печінки, підшлункової залози, шлунка та дванадцятипалої кишки) та виникненням ускладнень, що призводять до інвалідизації.

Висновки

1. Встановлено, що за 2006–2008 рр. показник поширеності холециститу і холангіту підвищився в країні на 4,2%: з 3723,7 – у 2006 р. до 3880,1 – у 2008 р. При цьому відбувалося його поступове зростання по роках з темпом приросту в період 2006–2007 рр. – 2,2% та 2007–2008 рр. – 1,9%. Значне підвищення показника виявилось у Миколаївській (на 10,3%), Дніпропетровській (на 9,9%), Чернігівській (на 9,0%), Полтавській (на 8,9%) та Хмельницькій (на 8,2%) областях.

2. В цілому в Україні темп приросту захворюваності за 3 роки складав 0,6%. Значно підвищився показник захворюваності у Житомирській та Сумській областях (на 12,9% та 12,8%, відповідно). Суттєве зниження показника вперше встановлених діагнозів, як і показника поширеності, відбулось в областях Західного регіону: Тернопільській (на 13,6%), Івано-Франківській (на 12,4%) та Волинській (на 10,0%).

Література

1. Бартош Л. Ф. Новые подходы к диагностике и лечению гиперкинетических дискинезий жёлчного пузыря в сочетании с хроническим некалькулёзным холециститом / Бартош Л. Ф., Балакина И. В., Гриднева Л. М. // Клиническая медицина. – 2004. – Т. 82, № 9. – С. 57–59.
2. Белоусова Е. А. Причины, механизмы и методы терапии абдоминальной боли и нарушений пищеварения при билиарной дисфункции / Белоусова Е. А. // Фарматека. – 2004. – № 13. – С. 28–31.
3. Болезни печени и желчевыводящих путей: руководство для врачей / под ред. Ивашкина В. Т.. – [2-е изд.]. – М.: ООО Изд. Дом «М-Вести», 2005. – 536 с.
4. Вехновская И. З. Изучение качества жизни больных с дискинезией желчевыводящих путей / Вехновская И. З., Загидуллин Ш. З., Гурылева М. Э. // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2006. – № 1–2. – М24.
5. Иванченкова Р. А. Хроническое заболевание желчевыводящих путей / Иванченкова Р. А. – М.: Издательство «Атмосфера», 2006. – 416 с.
6. Ильченко А. А. Заболевания жёлчного пузыря и жёлчных путей / Ильченко А. А. – М.: Анахарсис, 2006. – 448 с.
7. Ильченко А. А. Хронический бескаменный холецистит / Ильченко А. А. // Consilium Medicum. – 2005. – Т. 7, № 6. – С. 456–459.
8. Лечение хронических холециститов / Лоранская И. Д., Ракитская Л. Г., Малахова Е. В. [и др.] // Лечащий врач. – 2006. – № 6. – С. 12–17.
9. Cholecystitis during pregnancy. A case report and brief review of the literature / C. Chloptsios, V. Karanasiou, G. Ilias [et al.] // Clin. Exp. Obstet. Gynecol. – 2007. – Vol. 34, № 4. – P. 250–251.
10. Incidence, natural history, and risk factors for biliary sludge and stones during pregnancy / C. W. Ko, S. A. Beresford, S. J. Schulte [et al.] // Hepatology. – 2005. – Vol. 41, № 2. – P. 359–365.
11. Marschall H. U. Gallstone disease / H. U. Marschall, C. Einarsson // J. Intern. Med. – 2007. – Vol. 261, № 6. – P. 529–542.

ХРОНИЧЕСКИЙ ХОЛЕЦИСТИТ: АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ДАННЫХ ОФИЦИАЛЬНОЙ СТАТИСТИКИ МЗ УКРАИНЫ ЗА 2006—2008 гг.

Филлипов Ю. А., Скирда И. Ю.

ДУ «Институт гастроэнтерологии АМН Украины»

В работе освещены некоторые эпидемиологические аспекты холецистита и холангита за трехлетний период (2006–2008 гг.) в Украине в целом, а также в её областях и гг. Киеве и Севастополе. В результате проведенного исследования выявлена стойкая тенденция роста распространенности и заболеваемости этими болезнями населения Украины. Наиболее интенсивное увеличение указанных показателей наблюдается в Николаевской и Днепропетровской областях, где темп этого процесса наивысший среди других территорий, которые вошли в исследование.

Ключевые слова: распространенность, заболеваемость, холецистит, холангит.

CHRONIC HOLETYSITIT: STATE-OF-THE-ART REVIEW OF DATA OF OFFICIAL STATISTICS OF MOZ OF UKRAINE FOR 2006—2008 gg.

Ю. А. Filippov, I. Yu. Skirda

DU «Institute of gastroenterology of AMN Ukraine»

Some epidemiologic aspects of cholecysitits and cholangitis for 3 years (2006–2008 yrs) in Ukraine and its regions, including Kyiv, Sevastopol are analyzed. The strong tendency of increasing incidence and prevalence of these diseases in Ukrainian population was revealed. The most intensive increase of these indices is at Nikolaev and Dnipropetrovs'k regions.

Keywords: prevalence, incidence, cholecystitis, cholangitis.

ЦЕЛИАКИЯ У ДЕТЕЙ. ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ (литературный обзор)

Боярская Л. Н., Иванова Е. А.

Запорожский государственный медицинский университет

Целиакия (Ц) (*нетропическая спру, глютен – чувствительная энтеропатия, глютенная болезнь, болезнь Ги-Гертера-Гейбнера, кишечный инфантилизм, идиопатическая стеаторея*) – это генетически детерминированная, аутоиммунная энтеропатия индуцированная глютеном, белковой частью злаковых. Она приводит к хроническому воспалению тонкой кишки, атрофии ворсин, с частым развитием синдрома мальабсорбции и постепенным вовлечением в патологический процесс многих органов и систем.

До недавнего времени это заболевание считалось редким (1:5000–10000). Но широкое внедрение в практику скрининговой диагностики существенно изменило имеющиеся представления о распространенности Ц. Эпидемиологические изучения в Европе и Соединенных Штатах указывают, что распространенность Ц среди детей составляет 1:300–1:80 [13, 25, 28]. При этом число не диагностируемых случаев остается достаточно высоким [17] и составляют у детей около 90% [28]. С другой стороны, в силу несовершенства диагностических критериев Ц и прямых ошибок в диагностике, в том числе морфологической, может наблюдаться гипердиагностика заболевания [1].

В Украине, в связи со сложностью диагностики нет статистических данных о частоте Ц не только у взрослых, но и у детей. До 2003 года ди-

агностировать Ц было практически невозможно, кроме единичных случаев классической Ц, которая проявлялась тяжелой диареей, нарушением всасывания и связанным с ним осложнениями [6]. Диагноз ставился только на основании клинической картины и улучшения состояния после исключения из питания глиадинсодержащих продуктов.

Ц является полиэтиологическим заболеванием, которое развивается у генетически предрасположенных лиц в ответ на введение белка злаковых – глютена. В разных злаковых культурах глютен имеет разное название: в пшенице – глиадин (α -, β -, γ - и ω - фракции), в ячмене – гордеин, во ржи – секалинин, в овсе – авенин. Каждая из глиадиновых фракций является токсичной, а α -глиадин, вероятно, наиболее токсичным [3].

Существует несколько теорий патогенеза Ц, но по мнению Всемирного общества гастроэнтерологов основной является генетическая теория Ц [1]. Развитие заболевания связано с наличием генов HLA-DQ2 аллели A1*0501 и B1*0201, которые выявляют у 90–95% больных целиакией и HLA-DQ8, которые выявляют у 5–10% больных [22]. Экспрессия HLA-DQ2 или HLA-DQ8 является необходимым, но недостаточным условием для развития заболевания. У близнецов частота встречаемости данных генов составляет около 60–70% [29]. Ц также ассоциирована с не-HLA регионом на длинном плече 5-й хромосомы (5q31–33) [30]; большой интерес для исследователей представляет и длинное плечо хромосомы 11 (11q) и 19 [29].

Предполагается, что белки глютена связываются с DQ2 и DQ8-пептидными комплексами, которые экспрессируются на поверхности антигенпрезентирующих клеток. Образовавшийся комплекс DQ-пептид глиадина активирует Т-клетки в собственной пластинке слизистой оболочки кишки. Активированные глиадином

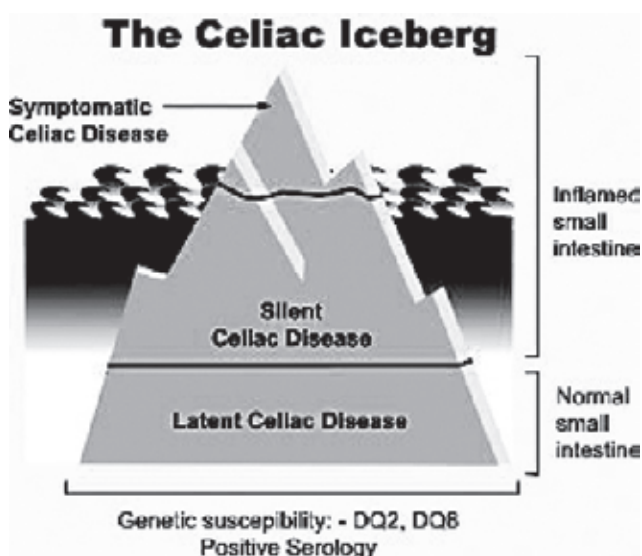


Рис. 1. Взаимотношение клинической симптоматики от клинической картины, представленное в виде айсберга [32]

Т-клетки секретируют $\text{INF-}\gamma$, что приводит к активации других лимфоцитов и выбросу ферментов повреждающих энтероциты [4]. В ответ на проникновение глютена в собственную пластинку слизистой запускается цитокиновый каскад, который приводит к повреждению плотных контактов и, как следствие, к проникновению белков через кишечный эпителий. Основным белком плотных контактов – зонулин. При Ц увеличивается секреция зонулина, связывание его с поверхностью клетки, перестройке цитоскелета и потери взаимодействия окклюдин-зонулин. В результате увеличивается проницаемость эпителия (Drago S, El Asmar R, 2006). Поврежденные эпителиоциты пропускают глютен в собственную пластинку слизистой. В ответ на это запускается каскад аутоиммунных реакций, который может затрагивать другие органы и системы организма [24].

Иммунный ответ на глиадин связан с образованием комплекса глиадин с тканевой трансглутаминазой, которая его дезаминирует. Образовавшийся комплекс, который обладает сродством к HLA DQ2 или HLA DQ8 на В-лимфоцитах, активизирует пролиферацию и дифференцировку плазматических клеток, которые синтезируют специфические антитела (антиглиадиновые антитела (АГА), антитела к ТТГ (АТТГ) и эндомиозию (АЭМА)) [3].

Даже 50 мг пшеничной муки может привести к атрофии слизистой оболочки тонкой кишки, а восстановление ее на фоне диеты происходит достаточно долго, не ранее чем через полгода [7]. Атрофия слизистой оболочки приводит к снижению или отсутствию ферментов, которые вырабатываются в щеточной каемке энтероцитов, что приводит к непереносимости соответствующих пищевых веществ. Изменяется состав нормальной микрофлоры нижних отделов тонкой и толстой кишок, что приводит к нарушению метаболизма жирных кислот, холестерина, желчных кислот, снижению синтеза витаминов К и группы В, снижению ферментации непереважившихся остатков пищи, повышенному всасыванию токсичных веществ, образующихся в кишке вследствие микробного метаболизма (гистамин, кадаверин) и развивающихся вследствие этого аллергических реакций. В результате дефицита Са, Р, витамина К развивается синдром остеопении и остеопороз.

Общепринятой классификации Ц нет [1]. Классификация, предложенная в рамках Стандартов диагностики и лечения Ц у детей, принятых на XI съезде детских гастроэнтерологов (Москва, 2004) включает: 1) формы Ц: – типичная; – атипичная или малосимптомная; – скрытая или латентная. 2) периоды заболевания: – латентный (от введения глютена до появления клинических проявлений (1,5–2 месяца)); – клинической манифестации; – начальной ремиссии (до 3 месяцев

соблюдения диеты); – неполной ремиссии (3–12 месяцев соблюдения диеты); – ремиссии (более 1 года).

По данным зарубежных авторов выделяют такие клинические формы Ц [32]:

- Классическая или типичная (Classical Celiac Disease)
- Атипичная (Celiac Disease with Atypical Symptoms)
- Латентная (Latent Celiac Disease).
- Безмолвная (Silent Celiac Disease).

Некоторые авторы считают латентную и безмолвную (скрытую) Ц одними из крайних клинических вариантов атипичной Ц и объясняют их (не всегда) невнимательностью врача, ошибками диагностики [1].

Также выделяют потенциальную и рефрактерную Ц [4].

Атипичная Ц – проявляется внекишечными симптомами и диагноз устанавливается на основании положительного серологического тестирования, биопсии с явлениями атрофии ворсин и исчезновении симптомов на безглютеновой диете.

Латентная форма Ц характеризуется отсутствием каких-либо морфологических и клинических проявлений. Рассматривается как состояние «предболезни». Диагноз устанавливается на основании положительного серологического тестирования при отсутствии атрофии ворсин в биоптате. Рефрактерная форма – характеризуется тяжелым течением и требует применение глюкокортикостероидных гормонов.

Безмолвная форма – симптомы отсутствуют, но положительные серологические тесты и при биопсии находят атрофию ворсин. Для выявления больных необходимо проведение скринингового исследования в группах риска.

Потенциальная форма – отсутствует атрофия слизистой, но увеличено число межэпителиальных клеток, выявляется экспрессия HLA класса II. Обычно эту форму выявляют у ближайших родственников больных Ц, больными их не считают и соблюдение безглютеновой диеты не рекомендуют.

Ц может длительное время не проявляться клинически, потому что компенсаторные возможности слизистой оболочки достаточно высокие. Ц может манифестировать как в детском возрасте, так и у взрослых. Часто её называют «Великий Мим», так как под маской многих болезней может скрываться Ц [7]. Проявления Ц разнообразны с поражением не только желудочно-кишечного тракта, но и с поражением кожи, нервной системы, с проявлениями витаминно-минеральной и белковой недостаточности. При несоблюдении диеты, даже при улучшении состояния в течении длительного времени, повреждение кишечника прогрессирует, с последующим развитием тяжелых осложнений

(инсулинзависимый сахарный диабет, хронический гепатит, тиреозит, артрит по типу ревматоидного, недостаточность надпочечников, стоматиты, язвы кишечника, бесплодие, опухоли, эпилепсия, системные заболевания соединительной ткани и др.). Нередко клинические проявления ассоциированных заболеваний преобладают над симптомами собственно энтеропатии, что вызывает диагностические трудности.

Симптомы классической формы заболевания у детей раннего возраста (8–24 мес. жизни), как правило возникают через 3–5 месяцев после введения в рацион ребенка глютенсодержащих продуктов, но в редких случаях могут возникнуть и раньше, в течении первого месяца. Основные симптомы в этот период: диарея (частый, зловонный, светлый, увеличенный по объему стул), метеоризм, увеличение размеров живота, рвота, задержка роста, недостаточная прибавка массы тела, мышечная гипотония, слабость, вялость, пассивность (рис. 2). Ребенок отстаёт в физическом, нервно-психическом развитии, отказывается сидеть, ходить.

Типична манифестация Ц у детей после перенесенного инфекционного заболевания (кишечной инфекции, ОРВИ), профилактических прививок; у взрослых – во время беременности, после родов. Заболевание может начаться и без видимой причины.

Многоликость Ц связана с поражением разных органов и систем. При этом чаще доминируют гастроинтестинальные симптомы (типичная целиакия): диарея (у 60%), запоры (у 20%), лактазная недостаточность (у 50% больных с гастроинтестинальными симптомами), тошнота, рвота (48%), боль в животе, метеоризм, большой выпяченный живот. Обильные, жидкие или кашицеобразные испражнения, с очень неприятным запахом, с блеском из-за большого содержания жира, пенистые вследствие наличия в них негидролизированных углеводов, с частотой 2–3 раза в сутки (83,4%).

Поражение других систем может встречаться с разной частотой и в разном сочетании.

Симптомы со стороны кожи и слизистых: афтозный стоматит (рецидивирующий) (29,2%), ангулярный хейлит, рецидивирующий фурункулез (18,6%), витилиго (3%), атопический дерматит (постоянный или периодический), герпетический дерматит, аллопеция (4%), узловатая эритема, псориаз, распространенный кожный зуд (37,8%), ломкость и деформация ногтей.

Со стороны нервной системы: периферическая полинейропатия, церебральная атаксия, эпилепсия (3,5–5,5%), головные боли (44,7%), обмороки (5%), депрессия, раздражительность (64%), лабильность настроения, дефицит внимания (15%), деменция, наличие кальцификатов в головном мозге; бессонница, снохождение (43%).

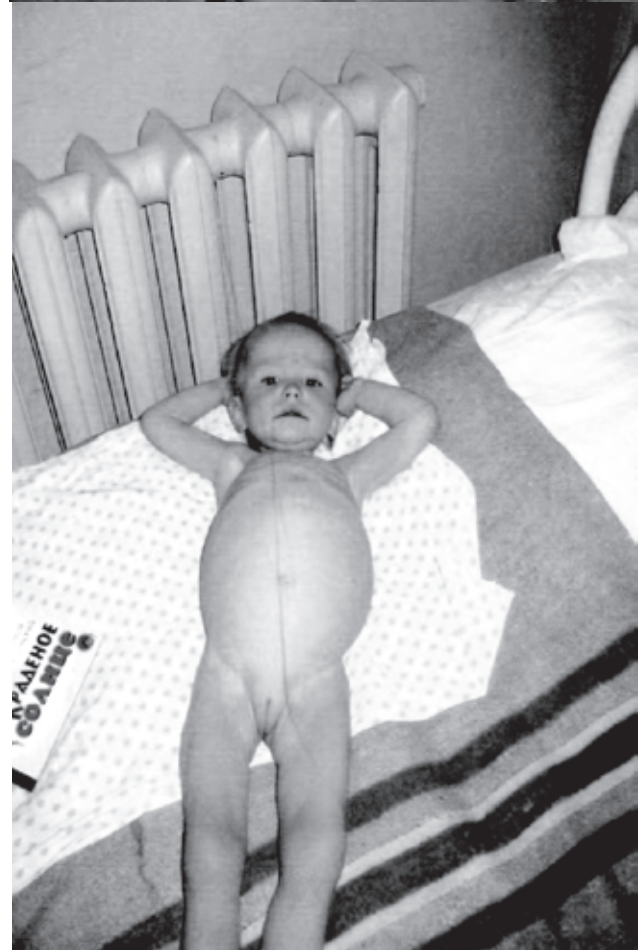
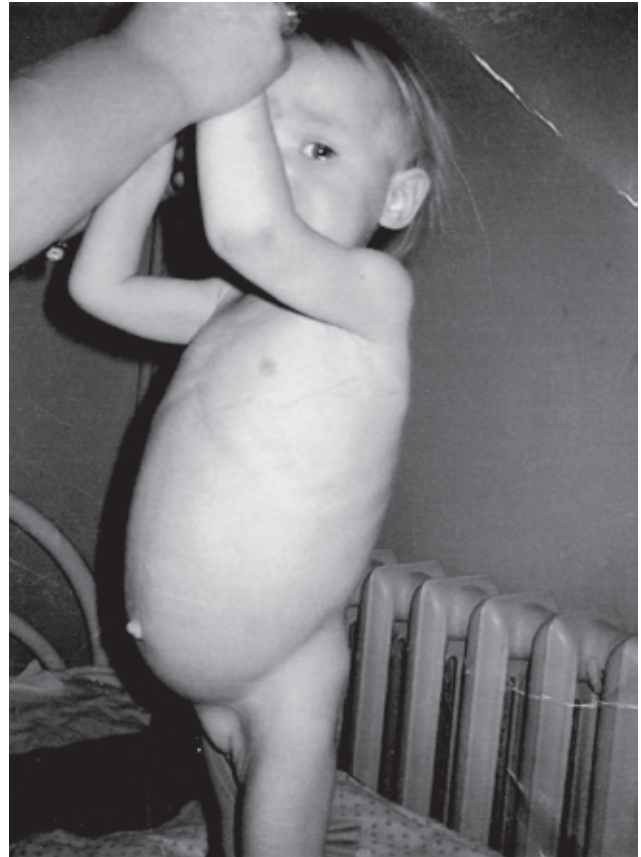


Рис. 2. Ребенок с классической формой целиакии (фотографии предоставлены д. м. н., проф. Ревновой М. О., С.-Петербург)



**1% населения
земного шара**

**болен
ЦЕЛИАКИЕЙ!**

**А что ТЫ
знаешь о себе?**



Украинское общество целиакии

Создано в декабре 2007 года.
Официальная регистрация: 13.02.2010,
Киев № 285/5.

Открыто 14 региональных обществ:

Киев, Харьков, Винница, Житомир,
Львов, Закарпатье, Запорожье,
Днепропетровск, Донецк, Крым,
Одесса, Николаев, Херсон, Чернигов.

Работа общества:

- Проведение конференций и семинаров для врачей по вопросам целиакии.
- Информационный сайт общества <http://celiac-ukraine.com>.
- Регулярные заседания общества в Киеве (информация на сайте).
- Ежеквартальные заседания региональных обществ (информация на сайте).
- Работа школы «Моя жизнь без глютена» для новых пациентов (запись по телефону (044) 295-64-30 или 066 048-41-21).
- Проверка продуктов на содержания в них глютена.
- Школа безглютеновой кулинарии (информация на сайте).
- Ежегодное проведение Международного дня целиакии.
- Работа информаторов общества (информация на сайте).
- Выпуск методических рекомендаций для врачей.
- Выпуск информационной литературы для пациентов.

Члены общества могут получить консультацию гастроэнтеролога и диетолога (запись по телефону (044) 295-64-30 или 066 048-41-21).

За дополнительной информацией о работе общества можно обращаться к президенту общества Наумовой Ольге Александровне:
моб. тел.: 067 509-52-19
E-mail: Dr.ONaumova@gmail.com

Президент общества:

Наумова Ольга Александровна
врач-диетолог центра аллергических заболеваний верхних дыхательных путей института отоларингологии им. проф. А. И. Колумийченко АМН Украины

Вице-президент и научный руководитель общества:

Губская Елена Юрьевна, д. мед. н.,
доцент кафедры внутренней медицины № 1 Национального медицинского университета.

Со стороны системы крови: анемия (в большинстве случаев железодефицитная (86,3%) – рефрактерная к терапии препаратами железа [26]; фолиеводефицитная у 10–40% детей с целиакией и у 90% взрослых, редко витамин В12 дефицитная), лейкопения (у 9% детей), коагулопатия (удлинение протромбинового времени, частые носовые кровотечения), тромбоцитоз и редко тромбоцитопения (4,5% у детей) (в основном, как осложнение аутоиммунной патологии) [18].

Со стороны костной системы: нарушение минеральной плотности костной ткани [5] и, как следствие, остеопороз и остеопения (у 100% больных с целиакией) [2], дефекты зубной эмали (рис. 3), распространенный кариес (37,6%), низкий рост, артриты и артралгии (32,9%), (сакроилит у 63% пациентов с целиакией), боли в костях, особенно ночью (52,8%), переломы (повторные) (6%).

Аллергические проявления – 71,2%: пищевая аллергия, дерматиты, риниты, бронхиты, бронхиальная астма [8].

Ассоциированные аутоиммунные болезни: сахарный диабет 1 типа – 4,5% (0,97–16,4%) [21], тиреоидит (18%) [11, 31], гепатит (6–8%) [12, 23], холангит [20], ревматоидный артрит (1,5–7%); идиопатическая дилатационная кардиомиопатия (5,7%), полиэндокринопатии, заболевания соединительной ткани, опухоли кишечника и других органов (по данным Ревновой М. О. встречаются в 350 раз чаще при Ц, чем в популяции). Риск развития аутоиммунной патологии, в случае если диагноз Ц выставлен до 2-х летнего возраста и начата антиглиадиновая диета, составляет 5%, если диагноз установлен в возрасте 4–12 лет риск составляет 16%, и если диагноз установлен по-

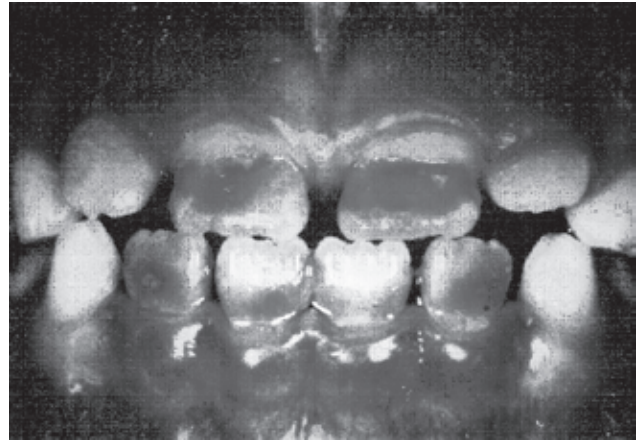


Рис. 3. Дефекты зубной эмали у больного целиакией (фотография предоставлена д. м. н., проф. Ревновой М. О., С.-Петербург)

сле 20 лет – 34% (David Elliot, 2003).

Существует тесная связь между селективным дефицитом Ig A и Ц. Около 2% детей с Ц имеют дефицит Ig A, а у 7,7% детей с селективным дефицитом Ig A есть Ц [24].

Распространенность Ц среди детей с синдромом Дауна находится в пределах 5–12% [14], Ц среди детей с синдромом Тернера (6,4%) [15], с синдром Уильямса (9,5%) [19].

Клинические проявления Ц имеют некоторую возрастную характеристику (табл. 1) [6].

Наличие тех или иных симптомов со стороны различных органов и систем, а также наличие ассоциированных с Ц заболеваний у больного или у его родственников, относят ребенка в группу риска по Ц. Частота целиакии в группах риска в среднем составляет 5–10% [17].

Раньше Ц диагностировали на основании

Таблица 1

Возрастные особенности клинического течения целиакии

Раннее детство, дети младше 2-х лет жизни	Дети старше 2-х лет, подростки	Взрослые
Диарея (частый, зловонный, большой по объему стул светлого цвета) Метеоризм и увеличение живота в размерах Тошнота, рвота Недостаточный прирост массы тела Недостаточное развитие жировой ткани Анорексия Истончение волос Психомоторное возбуждение Мышечный тремор	Диарея/запоры Анемия (железо/фолиеводефицитная) Потеря аппетита Низкий рост и вес Остеопороз Проявления гиперчувствительности (диатез, аллергическая сыпь, поллиноз)	Диспепсия Боль в брюшной полости Потеря массы тела Психоэмоциональные нарушения (тревожность, депрессия и др.) Миопатия, невропатия Вторичные иммунодефицитные состояния Ассоциированные заболевания Анемии Поражение слизистой оболочки ротовой полости (афтозные язвочки, обложенность языка, воспалительные заболевания ротовой полости (глоссит, стоматит) Бесплодие, спонтанные аборт Боль в костях и суставах, остеопороз, переломы Синдром хронической усталости

клинических особенностей и повышения уровня антиглиадиновых антител. Сейчас разработаны алгоритмы диагностики Ц, которые включают клинические особенности, серологические (АГА Ig A, Ig G, ЕМА Ig A, Ig G; ТТГ), морфометрические (биопсия кишки с морфометрией биоптата), генетические (HLA DQ-2, HLA DQ-8) исследования [12].

«Пошаговый» алгоритм диагностики целиакии представляют следующим образом:

1-й шаг – тщательно изучить анамнестические и клинические данные;

2-й шаг – определить уровень антиглиадиновых и, если есть возможность, других вышеупомянутых антител, специфичных для целиакии;

3-й шаг – выполнить биопсию слизистой оболочки тонкого кишечника;

4-й шаг – оценить эффект строгой безглютеновой диеты в течении 3–6 и более месяцев. При положительном клиническом эффекте, нормализации гистологической картины слизистой оболочки и снижении или исчезновении специфических антител диагноз целиакии окончательно подтвержден.

5-й шаг – при получении результатов, подтверждающих диагноз целиакии, учитывая, что целиакия – заболевание наследственное, обследовать ближайших родственников больного. При обнаружении больных назначить им соответствующее лечение.

Антитела к глиадину (АГА) у детей имеют высокую диагностическую ценность. У взрослых частота обнаружения АГА падает с увеличением возраста, поэтому они наименее подходят для проведения эпидемиологических исследований. Уровни АГА Ig G у не леченных больных Ц тем ниже, чем старше были дети в момент выявления заболевания [9]. Но высокие уровни антиглиадиновых антител часто обнаруживаются при гастроинтестинальных воспалительных и инфекционных заболеваниях.

Более чувствительным и специфичным является определение антиэндомизимальных антител (АЭМА) и антител к тканевой трансглутаминазе (АТТГ). Ложноотрицательными бывают результаты теста у детей с Ц в возрасте до 2 лет, что связывают с часто встречающимся у них относительным дефицитом IgA (Вохмянина Н. В., Ревна М. О., 2004).

Необходимо отметить, что если концентрация антител к глиадину в крови уменьшается с воз-

растом пациента, то концентрация АТТГ остается на постоянном уровне. Считается, что АТТГ часто бывают ложноотрицательными у детей до 2 лет, а по данным Ревновой М. О. – вплоть до 7 лет (Ревна М. О., 2005). Поэтому детям раннего возраста необходимо определение АГА Ig G, специфичность которых в этом возрасте достигает 95,5%.

Серологические тесты проводят также, если есть сомнения в соблюдении антиглиадиновой диеты (как показывают исследования, диету соблюдают около 50–65% [29]), а также для оценки ее эффективности.

Использование для установки диагноза только результатов серологической диагностики без биопсии является спорным, так как могут быть как ложноположительные так и ложноотрицательные результаты. И диагноз можно поставить ребенку у которого Ц нет. А это означает пожизненную диету. Поэтому золотым стандартом диагностики Ц является биопсия тонкой кишки с качественным гистологическим исследованием биоптата (до начала безглютеновой диеты!) [27].

В настоящий момент для диагностики Ц рекомендуется брать 4 биоптата из слизистой луковицы и 2 из дистального отдела 12-перстной кишки [16].

Диагностическим критерием целиакии является атрофия слизистой с гипертрофией крипт (рис. 3). Морфологическая стадия целиакии устанавливается в соответствии с классификацией М. Marsh (1995) или с использованием основных гистологических критериев атрофической энтеропатии (с учетом предварительного микроанатомического исследования), характерных для не леченой Ц, которые могут отличаться различной степенью выраженности (количественно) [1].

В норме интраэпителиальный лимфоцит (ИЭЛ) на 5–10 эпителиальных клеток (верхняя граница нормы = 25 ИЭЛ на 100 эпителиальных клеток) Диагностически значимо > 40 ИЭЛ на 100 эпителиальных клеток!

Классификация Marsh для клинициста:

Marsh 3 – высокая вероятность целиакии. Если ТТГ и/или АЭА+, то целиакия

Marsh 2 – целиакия менее вероятна. Если ТТГ и/или АЭА+, то целиакия

Если ТТГ и/или АЭА-, то исключить другие причины

Marsh 1 – НЕ специфично для целиакии. Если ТТГ и/или АЭА+, то целиакия

Таблица 2

Модифицированная классификация Marsh (Oberhuber et al., 1999)

	Тип 0	Тип 1	Тип 2	Тип 3a	Тип 3 b	Тип 3 c
иэл	<40	>40	>40	>40	>40	>40
Крипты	Норма	Норма	Гипертрофия	Гипертрофия	Гипертрофия	Гипертрофия
Ворсины	Норма	Норма	Норма	Умеренная атрофия	Выраженная атрофия	Отсутствуют

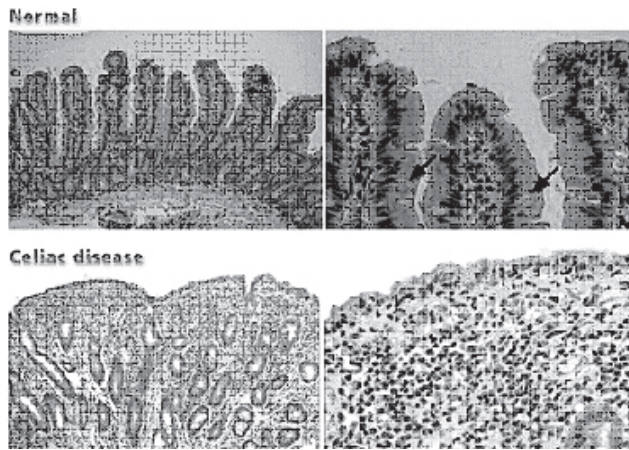


Рис. 3. Морфологическая картина слизистой тонкого кишечника в норме и при целиакии

Единственная терапия при целиакии – это пожизненная строгая антиглиадиновая диета с исключением продуктов содержащих злаковые культуры. При этом следует учитывать, что кроме «явного» глютен в продуктах может присутствовать «скрытый» глютен. «Явный» глютен – указывается на упаковке, а «скрытый» нет. «Скрытый» глютен может присутствовать в пищевых добавках. Рекомендованные приемлемые уровни глютен составляют < 20 ppm (ppm – 1 мг на 100 г сухого продукта) [1]. Крупами не содержащими глютен считаются рис, гречиха, кукуруза, пшено. Некоторые лекарства содержат глютен, поэтому необходимо строго изучить инструкцию или проконсультироваться с врачом или фармацевтом, прежде чем назначать их ребенку.

В настоящий момент существуют специализированные безглютеновые продукты – заменители хлебобулочных, кондитерских и макаронных изделий для питания больных с целиакией. Это хлеб, макароны, кексы, печенье, йогурты, мука, конфеты. В Украине эти продукты представлены фирмами «Безглютен» (Польша), «Доктор Шер» (Италия), «Оргран» (Австралия).

Созданы лечебные смеси для питания детей первого года жизни не содержащие глютен, детские каши без глютена («Нестле», «Детолакт»). На отсутствие глютена в продукте указывает

знак «перечеркнутый колосок».

Элиминация глиадина является основополагающим в лечении Ц, но необходима коррекция дефицитных состояний, возникших на фоне синдрома мальабсорбции, и вторичных нарушений со стороны других органов и систем. Рекомендуется назначение витаминов, ферментов, препаратов кальция, железа. Только при тяжелом торпидном течении прибегают к глюкокортикоидам.

При своевременно начатой, строгой пожизненной диете прогноз благоприятный.

В мире проблема целиакии является достаточно актуальной. Существует множество организаций, обществ, ассоциаций, которые занимаются проблемами больных целиакией. Основные задачи и цели обществ больных целиакией: распространение информации о целиакии на всех уровнях общества; забота об интересах больных целиакией; социальная поддержка; организационное развитие общества. Проводятся исследования направленные на создание «безглютеновых» сортов злаковых, иммунизации грудных детей (создание вакцин против целиакии), поиск новых лекарственных средств (блокаторы выработки зонулина, блокаторы тканевой трансглутаминазы, блокаторы дезаминирования глиадина).

Проблема диагностики Ц стоит остро и в Украине. Отсутствует настороженность врачей: педиатров, подростковых врачей, терапевтов, аллергологов, гинекологов, гастроэнтерологов, неврологов и других. Все случаи торпидного течения любой патологии требуют исключения целиакии, заболевания разрушающего из года в год организм человека начиная от детского до зрелого возраста. Своевременная диагностика и правильно назначенная диета резко изменяют качество жизни и прогноз пациентов и позволяют уменьшить затраты на лечение. У нас имеются все возможности серологического и эндоскопического исследования больных. Важно заподозрить заболевание, для чего требуется тщательное изучение жалоб, анамнеза семьи, анамнеза жизни и болезни ребенка. Мы предлагаем для обсуждения анкету, разработанную нами, для анализа клинико-анамнестических показателей позволяющих выявить больных целиакией.

Анкета

1. Семейный анамнез

Ф. И. О. _____
 Домашний адрес _____
 Контактный телефон (дом., моб.) _____
 Возраст матери _____
 Возраст отца _____
 Заболевания матери в раннем возрасте: _____

 Заболевания отца в раннем возрасте: _____

Дисбактериоз кишечника у родителей (да/нет) _____
 ОРВИ (частые/редкие) _____
 Перенесенные детские инфекции (подчеркнуть):
 корь, краснуха, эпид. паротит, ветряная оспа, скарлатина, инфекционный мононуклеоз.
 «Д» – учет с диагнозом: _____

 Непереносимость продуктов у мамы (да/нет, каких?) _____

 у отца _____
 Какими симптомами проявляется у мамы _____

у отца _____
 Проявления пищевой аллергии (есть/нет), на какие продукты? у мамы _____
 у отца _____
 Нарушение характера стула (запоры, разжиженный, неустойчивый, с примесями, неприятным запахом, обильный, частый) у мамы (да/нет), у папы (да/нет)
 Наследственные болезни в семье (у кого):
 Сахарный диабет 1 типа
 Аутоиммунный тиреоидит
 Гепатит В, С
 Системная красная волчанка
 Ревматоидный артрит
 Склеродермия
 Заболевания надпочечников
 Тромбоцитопеническая пурпура
 Заболевания желудочно-кишечного тракта (хронические запоры, диарея, гастроэнтерит, язвенная болезнь, дисбактериоз кишечника, неспецифический язвенный колит, синдром раздраженного кишечника, целиакия) _____
 Заболевания почек (гломерулонефрит, пиелонефрит)
 Эпилепсия
 Миастения
 Онкопатология
 Туберкулез
 Бронхиальная астма
 Поллиноз
 Атопический дерматит

Курение (сколько сигарет в сутки) _____ употребление алкоголя (подчеркнуть)

Акушерский анамнез

Проф. вредности _____ :
 Повторные спонтанные аборт (количество) _____
 Мед. аборт (количество) _____
 Мертворождаемость, внутриутробная гибель плода (да/нет)
 Рождение ребенка от предыдущей беременности: недоношенного, с низкой массой тела при рождении, здорового.
 Состояние здоровья первого ребенка: здоров, стоит на «Д» учете с Дз: _____
 Характеристика стула первого ребенка: оформленный, кашицеобразный, разжиженный, более 2 раз в день, с патологическими примесями, склонность к запорам (подчеркнуть)
 Тип стула по Бристольской шкале (по таблице) _____

Течение настоящей беременности

Возраст беременной: менее 16 лет, старше 35 лет (подчеркнуть)
 Масса тела до беременности: менее 50 кг, ожирение.
 Прибавка массы тела за период беременности: _____ кг
 Анемия во время беременности (да/нет):
 Обострение хронических заболеваний (да/нет), каких _____
 Болела ли во время беременности (ОРВИ) да/нет.
 Какие препараты принимала: витамины, антибиотики, гормоны, снотворные _____

Стул: запоры, поносы, неустойчивый, ежедневный, оформленный.

Исследование на TORCH-инфекции (да/нет): токсоплазмоз _____, хламидии _____, герпес _____, цитомегаловирус _____, краснуха _____

Назначенное лечение _____

Как протекала беременность: нормально, с угрозой прерывания I, II, III, токсикоз I, II, III (подчеркнуть)

Группа крови матери _____, резус _____

Роды в сроке _____ нед

Роды самостоятельные, со стимуляцией, путем кесарева сечения, выдавливание.

2. Анамнез жизни и болезни ребенка

Ф. И. О ребенка _____

Дата рождения _____, полных лет _____

Масса тела ребенка при рождении: _____

Рост _____

Выписан домой после род. дома на _____ сутки

Находился в ОПН (да/нет), диагноз _____

Находился в реанимационном отделении (да/нет), проводилась ИВЛ (да/нет), диагноз _____

течение периода новорожденности (1-й месяц): гладкое, осложнилось _____

Грудное вскармливание (да/нет), до какого возраста _____,

Молочные смеси с какого возраста _____, какие _____

Введение прикорма с какого возраста _____

Какие продукты прикорма преимущественно получал ребенок: овощное пюре, фруктовое пюре, овсяная каша, манная каша, гречневая каша, рисовая каша.
 Реакция на прикорм: кожные проявления, изменение характера стула (разжижение, учащение, запоры, примеси в стуле), вздутие живота, беспокойство, нарушение сна.

Прививки по возрасту (да/нет)

Реакция на прививки _____

Масса тела ребенка в 1 год _____

Частота ОРВИ : 1 раз в год, до 4 раз в год, более 4 раз в год.

Перенесенные заболевания _____

Острые кишечные инфекции (да/нет).

Находится на «Д»-учете (да/нет), с каким диагнозом _____

С какого возраста были проявления пищевой аллергии с _____ мес., от 1 года до 2 лет, от 2 лет до 3 лет, старше 3-х лет, проявлений нет

Выставляли диагноз дисбактериоз кишечника (да, нет)

Получал лечение по поводу дисбактериоза (да/нет, какое?) _____

Эффект: положительный, отрицательный, без эффекта, недостаточный.

Диагностированы ли ребенку когда-нибудь экзема, нейродермит, атопический дерматит, аллергический ринит, бронхиальная астма? (да/нет, подчеркнуть, что именно).

Была ли анемия у ребенка (да/нет), получал препараты железа (да/нет), эффект(+, -)

Отмечались ли когда-нибудь судороги (да/нет)

Нарушение сумеречного зрения (да/нет)

Носовые кровотечения, обмороки (подчеркнуть, если да)

Нарушение чувствительности кожи: жалобы на неприятные ощущения, покалывания, жжение, зуд (да/нет).

Беспокоят ли ребенка периодически боли в животе (да/нет) _____

Причина, локализация: _____

Консультировались у гастроэнтеролога (да/нет)

Отмечаются ли у ребенка беспричинные подъемы температуры (да/нет)

Отмечаете ли вы изменения в поведении у ребенка:

- раздражительность,
- капризность,
- снижение внимания, памяти
- утрата приобретенных навыков,
- депрессия,
- утомляемость,
- агрессивность,
- неспокойный сон,
- бессонница.

Жалуется ли ребенок на головные боли, боли в костях, суставах, в области сердца.

Имели ли место переломы костей, как часто _____, в каком возрасте _____, где _____

Имеется ли у ребенка кариес, изменение зубной эмали, налеты на зубах (да/нет)

Имеется ли чрезмерное выпадение волос, участки облысения на голове, ломкость ногтей (да/нет)

Какой аппетит у ребенка в настоящий момент

Отмечалось снижение аппетита, повышение его или смена периодов полного отсутствия до резкого повышения

Какие продукты плохо переносит: _____

Какой стул у ребенка: нормальный (оформленный, не более 2 раз в день), склонность к запорам, неустойчивый стул, частый, обильный, с жирным блеском, с примесями, с неприятным запахом, разжиженный, пенистый.

Тип стула по Бристольской шкале

(по таблице): _____

Частота стула в сутки _____

Отмечаются ли периоды изменения характера стула (да/нет)

Вес ребенка в данный момент _____, рост _____

Имело ли место снижение массы тела (да/нет), задержка роста (да/нет).

Отмечается ли отставание в физическом развитии (да/нет), нарушение речи (да/нет).

Выставлялись ли ребенку когда-нибудь такие диагнозы:

- гастродуоденит, гастрит,
- язвенная болезнь
- энтериты
- инвагинация кишечника
- синдром раздраженной кишки
- дисбактериоз кишечника
- неспецифический язвенный колит
- ДЖВП

- панкреатит, холецистит
- рецидивирующий стоматит

Наблюдался ли ребенок у невролога (да/нет), с каким диагнозом:

- минимальная мозговая дисфункция
- полинейропатия
- эпилепсия
- судорожный синдром
- перинатальное поражение ЦНС
- синдром повышенной нейрорефлекторной возбудимости
- синдром дефицита внимания
- головные боли
- ВСД

Тип 1 Отдельные твердые комки, как орехи (труднопроходящие)



Тип 2 Колбасовидный, но комковатый



Тип 3 Колбасовидный, но с трещинами на поверхности



Тип 4 Колбасовидный или змеевидный, гладкий и мягкий



Тип 5 Мягкие комочки с четкими краями (легкопроходящий)



Тип 6 Пушистые рваные кусочки, пористый кал



Тип 7 Водянистый, без твердых кусочков, целиком жидкость

Рис. Бристольская шкала формы кала

Литература

1. Клинические аспекты целиакии у детей: Пособие для практических врачей-педиатров // Коровина Н. А., Захарова И. Н. и др. — М.: МедЭкспертПресс. — 2007. — 79 с.
2. Абдулова Е. А. Остеопения и остеопороз у больных с заболеваниями, сопровождающимися синдромом нарушенного всасывания // Научно-практический журнал «Гастроэнтерология» Санкт-Петербурга. — 2008. — № 2-3. — С. 39-41.
3. Захарова И. Н., Коровина Н. А. и др. Целиакия у детей: диагностика и лечение // Педиатрия. — №1. — 2008.
4. Парфенов А. И., Сабельникова Е. А., Крумс Л. М., Гудкова Р. Б. Глютенчувствительная целиакия и профилактика аутоиммунных и онкологических заболеваний // Терапевтический архив. — 2007. — № 2. — С. 5-11.
5. Парфенов А. И., Кондратьева О. А. Нарушение минеральной плотности костной ткани у больных целиакией // Терапевтический архив. — 2006. — № 3. — С.85-88.
6. Передерий В. Г., Губская Е. Ю. Целиакия: актуальность проблемы для семейного врача // Клинико-лабораторные особенности и диагностика // Семейная медицина, 2006. - № 2. — С. 34-36.
7. Ревнова М. О., Романовская И. Э. Целиакия: болезнь или образ жизни // С.-Петербург. — 2006. — 144 с.
8. Романенко О. П., Вохмянина Н. В. Необходимость

- організації селективного скринінга на целиакию // *Лечащий врач*. – 2000. – № 10. – С. 36–37.
9. Рославцева Е. А., Лысыков Ю. А. и др. Проблемы иммунологической диагностики целиакии у детей // *Бюллетень сибирской медицины*. – 2005. – приложение 2. – С. 56–60.
 10. Эммануэль В. Л., Вохмянина Н. В., Ревна М. О., Красногорский И. Н. Лабораторная диагностика целиакии (методические рекомендации). – СПб. – 2004. – 25 с.
 11. Ansaldi N., Palmas T., Corrias A., et al. Autoimmune thyroid disease and celiac disease in children. // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* – 2003. – 37 (1). – P. 63–66
 12. Bardella M. T, Vecchi M., Conte D. et al. Chronic unexplained hypertransaminasemia may be caused by occult celiac disease // *Hepatology*. – 1999. – 29 (3). – P. 654–657.
 13. Bingley P. J., Williams A. J., Norcross A. J. et al. Undiagnosed coeliac disease at age seven: population based prospective birth cohort study // *BMJ*. – 2004. – 328 (7435). – P. 322–323.
 14. Bonamico M., Mariani P., Danesi H. M. et al. Prevalence and clinical picture of celiac disease in Italian Down syndrome patients: a multicenter study // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* – 2001. – 33 (2). – P. 139–143.
 15. Bonamico M., Pasquino A. M., Mariani P. et al. Prevalence and clinical picture of celiac disease in Turner syndrome // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2002. – 87 (12). – P. 5495–5498.
 16. Bonamico M., Thanasi E. et al. Duodenal Bulb in Celiac Disease: A Multicenter Study // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* – 2008. – 47 (5). – P. 618–622.
 17. Fasano A., Berti I., Gerarduzzi T., Not T., Colletti R. B., Drago S. et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study // *Arch Intern Med.* – 2003. – 163. – P. 286–292.
 18. Fisgin T., Yarali N., Duru F., Usta B., Kara A. Hematologic manifestation of childhood celiac disease // *Acta Haematol.* – 2004. – 111. – P. 211–214.
 19. Giannotti A., Tiberio G., Castro M. et al. Coeliac disease in Williams syndrome // *J Med Genet.* – 2001. – 38 (11). – P. 767–768.
 20. Gogos C. A., Nikolopoulou V., Zolota V. et al. Autoimmune cholangitis in a patient with celiac disease: a case report and review of the literature // *J Hepatol.* – 1999. – 30. – P. 321–324.
 21. Holmes G. K. Screening for coeliac disease in type 1 diabetes // *Arch Dis Child.* – 2002. – 87 (6). – P. 495–498.
 22. Hill I. D., Dirks M. H., Liptak G. S. et al. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* – 2005. – 40. – P. 1–19.
 23. Kaukinen K., Halme L., Collin P. et al. Celiac disease in patients with severe liver disease: Gluten-free diet may reverse hepatic failure // *Gastroenterology*. – 2002. – 122. – P. 881–888.
 24. Lenhardt A., Plebani A., Marchetti F. et al. Role of human-tissue transglutaminase IgG and anti-gliadin IgG antibodies in the diagnosis of coeliac disease in patients with selective immunoglobulin A deficiency // *Dig Liver Dis.* – 2004. – 36. – P. 730–734.
 25. Maki M., Mustalahti K., Kokkonen J., et al. Prevalence of celiac disease among children in Finland // *N Engl J Med.* – 2003. – 348 (25). – P. 2517–2524.
 26. Mody R. J., Brown P. I., Wechsler D. S. Refractory iron deficiency anemia as the primary clinical manifestation of celiac disease // *J Pediatr Hematol Oncol.* – 2003. – 25. – P. 169–172.
 27. Rashid M. Diagnosing Celiac Disease With a Positive Serological Test and Without an Intestinal Biopsy // *Pediatrics*. – 2005. – 116. – P. 1054–1055
 28. Ravikumara M., Nootigattu V. K., Sandhu B. K. Ninety percent of celiac disease is being missed // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* – 2006. – 45 (4). – P. 497–499.
 29. Rodrigues A. F., Jenkins H. R. Investigation and management of coeliac disease // *Archives of Disease in Childhood.* – 2008. – 93. – P. 251–254.
 30. Percopo S., Babron M. C., Whalen M., De Virgiliis S., Coto I., Clerget-Darpoux F. et al. Saturation of the 5q31–q33 candidate region for coeliac disease // *Ann Hum Genet.* – 2003. – 67. – P. 265–268.
 31. Valentino R., Savastano S., Tommaselli A. P. et al. Prevalence of coeliac disease in patients with thyroid autoimmunity // *Horm Res.* – 1999. – 51 (3). – P. 124–127.
 32. National Institutes of Health, "National Institutes of Health Consensus

РОЛЬ РЕЦЕПТОРОВ PPAR В РЕГУЛЯЦИИ ОСНОВНЫХ ЗВЕНЬЕВ ПАТОГЕНЕЗА МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Бабак О. Я., Клименко Н. Н.

Харьковский национальный медицинский университет

Наличие метаболического синдрома (МС) значительно повышает риск развития сердечно-сосудистых катастроф у больных с артериальной гипертензией (АГ). МС ассоциируется с большим количеством классических или, так называемых, новых факторов риска развития сердечно-сосудистых событий, а также с ранними признаками поражения сердечно-сосудистой системы и почек. В патогенезе МС задействованы ожирение и инсулинорезистентность, а также совокупность независимых факторов, которые включают образование провоспалительных молекул печеночного, сосудистого и иммунологического происхождения.

Пероксисом пролифератор-активирующие рецепторы (PPAR) – ядерные транскрипционные факторы, группа внутриядерных, которые принадлежат к семейству ядерных гормональных рецепторов и являются центральными регуляторами энергетического гомеостаза, метаболизма глюкозы и липидов, дифференциации адипоцитов, что обуславливает перспективность их дальнейших исследований. Внимание к PPAR рецепторам обусловлено их ключевой ролью в регуляции жирового и углеводного метаболизма в целом, а также в формировании МС (инсулинорезистентности) и СД 2-го типа в частности. Известно, что наибольшее влияние на PPAR-γ оказывают препараты – стимуляторы PPAR γ группы глитазонов, но при их назначении возникает целая цепочка побочных эффектов, что ограничивает их использование. Недавно в некоторых экспериментальных исследованиях доказано, что некоторые препараты группы блокаторов АТ II имеют частичную PPAR-гамма-активность, способствуя повышению инсулинчувствительности. Показано, что использование лекарственных препаратов с таким двойным механизмом действия, как у телмисартана, будет особенно эффективным у больных с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний и метаболических нарушений.

Ключевые слова: метаболический синдром, PPAR, РААС, антагонисты рецепторов к ангиотензину II.

Метаболический синдром (МС) является одной из самых актуальных мировых медико-социальных проблем. Широкая распространенность МС, его роль в развитии коморбидных заболеваний – сахарного диабета 2 типа (СД2Т), артериальной гипертензии (АГ), дислипидемии, атеросклероза не вызывает сомнений и определяет интенсивность научных поисков ключевых звеньев патогенеза, диагностики, профилактики и лечение этого симптомокомплекса [11].

Учитывая разногласия многочисленных результатов поиска первопричин возникновения данной патологии, все еще дискутируется вопрос о том, обусловлен ли МС генетически или развивается исключительно вследствие взаимодействия факторов внешней и внутренней среды. Существующие представления о патогенезе МС преимущественно выступают в виде составляющих трех теорий. Наиболее старая из них – глюкоцентрическая. В конце 80-х гг. прошлого века ей на смену пришла липоцентрическая теория. Наконец, в настоящее время наиболее бурно развиваются исследования в русле липокиновой теории МС [6].

Несмотря на признание большинством исследователей доминирующего значения инсулинорезистентности (ИР) в патогенезе МС, не все механизмы развития его основных компонентов могут быть объяснены только ИР, особенно у пациентов с «неполным метаболическим синдромом». В настоящее время установлено, что, помимо ИР и гиперинсулинемии (ГИ), существуют другие механизмы, которые приводят к увеличению количества жировой ткани в организме и повышают риск развития атеросклероза [12, 47]. Выявлены механизмы, с помощью которых ожирение способствует своему дальнейшему развитию и при достижении определенной степени запускает развитие порочного круга: ожирение – ИР – ГИ – ожирение и т. д. [5].

Метаболизм питательных веществ и гомеостаз энергии в организме жестко регулируются эндокринными, паракринными и аутокринными сигналами, которые контролируют экспрессию и активность ключевых метаболических ферментов и транспортных белков путем транскрипционных и посттранскрипционных механизмов. Одну из центральных ролей в регуляции клеточ-

ной дифференцировки, синтеза и метаболизма липидов и углеводов играют транскрипционные регуляторы липидной природы – ядерные рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом (Peroxisome Proliferator Activated Receptor – PPAR, NR1Cs) – представляющие собой один из классов лиганд-активируемых факторов транскрипции [16]. Уровень экспрессии/активности этих рецепторов тесно связан с чувствительностью адипозной ткани к инсулину, дифференцировкой адипоцитов, окислением жирных кислот (ЖК) и метаболизмом липидов [21].

Физиологическими лигандами (активаторами) PPARs являются нативные и окисленные ненасыщенные жирные кислоты, такие как олеиновая, линоленовая, эйкозопентаеновая и арахидоновая, простагландины G2 и 15d-PGJ2, являющихся наиболее мощными природными лигандами [27]. В противоположность другим гормональным ядерным рецепторам (ЯР), имеющим строго специфичные лиганды, PPAR активируются широким спектром метаболитов и синтетических активаторов с различной структурой и в широком диапазоне концентраций [9]. Роль рецепторов PPAR в регуляции метаболизма получила более широкое признание после установления того факта, что некоторые гипополипидемические (фибраты), гипотензивные (антагонисты рецепторов ангиотензина II) препараты, а также инсулиновые сенситайзеры (тиазолидиндионы) являются синтетическими лигандами рецепторов PPAR α и PPAR γ , соответственно [10, 1].

У животных и человека определены три вида рецепторов, PPARs: PPAR α , PPAR β/δ и PPAR γ . PPAR α экспрессируется, главным образом, в тканях с высоким уровнем катаболизма ЖК (печень, мозг, бурый жир, почки, сердце, скелетные мышцы). PPAR γ – в белой и бурой жировой ткани, и, в незначительной степени, в сердце и скелетных мышцах. Оба типа рецепторов экспрессируются в сосудистой эндотелии, гладкомышечных клетках сосудов и в макрофагальных пенистых клетках. PPAR δ экспрессируются в большинстве тканей [12].

Рецепторы PPARs состоят из лиганд – (LBD) и ДНК-связывающих областей (DBD). Активируясь, PPARs образуют гетеродимеры с другим ядерным рецептором, ретиноидным рецептором X (RXR), и оба связываются на отвечающих элементах PPAR (PPRE – proliferator response element) в области промоторов генов-мишеней, регулируя экспрессию последних. PPAEs состоят из повторяющихся последовательностей AGGTCA, разделенных одной базовой парой (DR-1 и DR-1). PPARs, подобно другим ЯР, вступают во взаимодействие протеин-протеин с разнообразными ядерными протеинами, известными как коактиваторы и корепрессоры, которые осуществляют промежуточный контакт между гетеродимерами PPAR-RXR, хроматином и

основной транскрипционной структурой и которые повышают активацию и репрессию экспрессии гена, соответственно [13]. Транскрипционный ответ в сильной степени также зависит от химической структуры лиганда, природы PPRE, структуры промотора и экспрессии коактиваторов и корепрессоров в данном типе клеток [14].

Кристаллографические исследования свидетельствуют о том, что связывание лиганда с PPARs вызывает существенную структурную реорганизацию рецептора в отличие от LBD рецептора ретиноидной кислоты (RAR), который подвергается структурным трансформациям после связывания с агонистом. Эти данные свидетельствуют о том, что основной вклад лиганда рецептора PPARs заключается в стабилизации определенной структуры, способной обеспечивать взаимодействия протеин-протеин с коактиваторами (для комплекса PPARs с агонистом) или корепрессорами (для комплекса PPARs с антагонистом) [15].

Человеческий ген PPAR γ расположен на хромосоме 3 и охватывает геномный сегмент более 150 kb. Он состоит из 9 экзонов (A1, A2, B и 1–6), среди которых две различные изоформы мРНК PPAR γ и протеин, PPAR γ 1 и PPAR γ 2, образуются с использованием отдельных промоторов и 5 экзонов. мРНК PPAR γ 1 состоит из экзонов A1, A2 и 1–6 и транслируются из промотора P2, тогда как мРНК PPAR γ 2 являются комбинацией экзонов B и 1–6 и транслируются из промотора P2. Два протеина отличаются присутствием добавочных 28 NH2 – терминальных аминокислот PPAR γ 2 (рис. 1).

Экспрессия генов, продукты которых участвуют в регуляции уровня ЖК в адипоцитах, контролируется транскрипционными факторами PPAR γ , SREBP-1c (sterol regulatory element binding protein) и печеночным рецептором X (LXR α) [16, 24].

В число генов, регулируемых в адипоцитах PPAR γ , входят гены: 1) белков, осуществляющих транспорт ЖК-FATP и CD, которые участвуют в транспорте ЖК из внеклеточного пространства, а также адипоцит – специфичный, СЖК-связывающий транспортный белок aP2 (FABP4), который транспортирует ЖК в ядро клетки; 2) белков LXR α и инсулин-индуцирующего протеина INSIG-1, регуляторов экспрессии и созревания транскрипционного фактора SREBP-1c; 3) фермента фосфоенолпируват-карбоксилазы (PEPCK-C), ключевого фермента глицеронеогенеза в адипоцитах [17]. Таким образом, активация PPAR γ жирными кислотами приводит к их ускоренной утилизации в процессе биосинтеза триацилглицеролов.

Как отмечалось выше, PPAR γ экспрессируется в жировой ткани, тонкой кишке и макрофагах, экспрессия намного ниже в скелетных мышцах, сердце и других органах [18]. Экспрессия

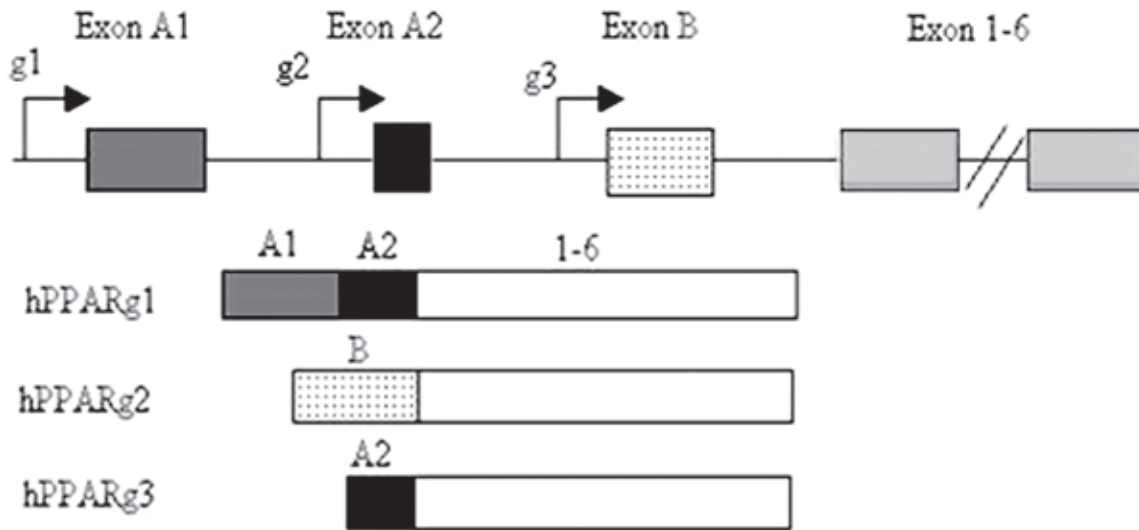


Рис. 1. Геномная структура 5'-праймерных концов гена PPAR гамма человека [15]

PPAR γ 2 ограничена только адипозной тканью, тогда как PPAR γ 1 экспрессируется во многих других тканях [12, 13]. PPAR γ является многофункциональным рецептором в различных органах и тканях. Исследования *in vivo* и *in vitro* показали критическую роль рецептора в регуляции дифференцировании адипоцитов и накоплении липидов в жировой ткани, в поддержании жизнеспособности и нормального функционирования дифференцированных адипоцитов [12]. PPAR γ может способствовать превращению макрофагов в пенистые клетки путем увеличения захвата окисленных липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), способствуя тем самым атерогенезу [19] или путем увеличения потока холестерина при фармакологической активации ТЗД через LXR, связанный с кассетным протеином A1 (ABCA1) [20]. PPAR γ в макрофагах подавляет продукцию воспалительных цитокинов и улучшает чувствительность к инсулину [19]. Эти ЯР играют определенную роль в регуляции гомеостаза костной ткани [21], гипертрофии сердца [22], гипертензии, индуцированной высококалорийным питанием [23].

Противовоспалительное и антиатерогенное действие PPAR

Многочисленными исследованиями показано, что при атеросклеротическом поражении сосудов важнейшую роль играют три компонента: дисфункция эндотелия, нагруженного окисленными липопротеидами (ЛП), макрофаги и пролиферирующие и мигрирующие в очаг липидоза и воспаления сосудистой стенки гладкомышечные элементы меди [24]. PPAR экспрессированы во всех этих элементах: клетках эндотелия, гладкой мускулатуры сосудов и макрофагах [25].

Дисфункция эндотелия (ДЭ) рассматривается как нарушение баланса между синтезом провос-

палительных цитокинов, индуцируемых ангиотензином II (АП), и производством оксида азота (NO). Установлено, что агонисты PPAR γ препятствуют развитию ДЭ, тормозя экспрессию рецептора ангиотензина II 1 типа (AT2R1) [24].

Макрофаги – основные иммунные клетки в хронических воспалительных заболеваниях, включая атеросклероз, играют центральную роль в образовании атеросклеротической бляшки. Индукция моноцитов/макрофагов к образованию пенистых клеток осуществляется путем экспрессии аполипотеина B-48R. Агонисты PPAR α и γ существенно подавляют экспрессию апоB-48R мРНК и протеина в моноцитах/макрофагах. Показано, что в макрофагах, дефицитных по PPAR α , усилен захват окисленных ЛПНП и снижен выход холестерина (ХС) по сравнению с клетками дикого типа [26].

Первоначально было установлено, что макрофаги накапливают окисленные ЛПНП, содержащие 9- и 13-гидроксиоктадекановые кислоты (9- и 13-HODE). Последние активируют PPAR γ , которые индуцируют экспрессию скавенджер рецептора СД36. Это указывает на проатерогенный эффект PPAR γ [27]. Однако, недавно было установлено, что одновременно PPAR γ стимулирует транскрипцию и LXR α , и транспортера ХС – ABCA-1, что приводит к оттоку липидов из макрофагов [24].

Активация рецепторов PPARs наиболее эффективно снижает хронические воспалительные процессы и в меньшей степени влияет на острое воспаление. PPAR α не только влияет на метаболизм и транспорт липидов, окисление ЖК и гомеостаз глюкозы, но также проявляет противовоспалительные эффекты. Эти эффекты связаны с ингибированием провоспалительных цитокинов, молекул адгезии и белков экстрацеллюлярного матрикса или со стимуляцией продукции противовоспалительных молекул. В целом,

PPAR α знижує вироботку провоспалительних цитокинів, що обмежує воспалительні реакції і атерогенез. Предполагають, що шляхи, опосередовані PPAR α , інгібують ініціацію і прогресування атеросклероза, особливо пов'язані з ним воспалительні відповіді [2, 26, 27].

Експресія PPAR α макрофагами супресує шлях ядерного фактора NF- κ B, що забезпечує антиатерогенний ефект *in vivo* в місцях атеросклеротичного пошкодження судин. Активізація SR BI, опосередована PPAR α , може виконувати важливу захисну функцію при розвитку атеросклероза [3, 26].

Агоністи PPAR γ здатні зменшувати експресію CD36, що супроводжується зменшенням захопту окислених ЛП і затримкою розвитку атеросклероза; інгібуванням утворення провоспалительних цитокинів (фактора некрозу опухолей – альфа (TNF α), інтерлейкінів -6, -1 β і -2 (IL-6, IL-1 β , IL-2)) шляхом угнетення транскрипції фактора NF- κ B, посилення продукції синтази оксиду азоту, желатинази B1, скавенджер рецептора А. Також рецептори PPAR γ подавляють зв'язування моноцитів з молекулами адгезії, що знаходяться на поверхності ендотелію, і проникнення макрофагів в субінтимальне простір. PPAR γ подавляють експресію ендотелієм молекул адгезії, угнетують транскрипцію гена тромбосансинтази, рецептора тромбосану, тромбоцитозависимого і базального факторів росту фібробластів [4, 28].

Рецептори PPAR і метаболізм ліпідів

Якщо рецептори PPAR α контролюють експресію генів, продукти яких приймають участь в катаболізмі ліпідів [29], то рецептори PPAR γ грають ключову роль в процесах ліпогенезу, переважно в білій жировій тканині, і відповідають за диференціювання преадипоцитів, що важливо не тільки для збереження маси жирової тканини, але і для забезпечення адекватної її чутливості до інсуліну, а отже, і для нормального перебігу ліпогенезу [5, 11].

Відомо, що великі зрілі адипоцити втрачають чутливість до інсуліну і характеризуються низькою відповідною продукцією ліпопротеїноліпази, в відповідь на стимуляцію інсуліном. Підвищення активності PPAR γ 2 в преадипоцитах супроводжується накопиченням більш чутливих до інсуліну малих жирових клітин в підшкірній жировій клітковині і індукцією апоптозу великих адипоцитів як в підшкірній, так і в висцеральній жировій тканині [6, 30]. Зміна процесів диференціювання адипоцитів сприяє прискоренню процесу адипогенезу, а утворення адипоцитів невели-

кого розміру збільшує чутливість жирової тканини до інсуліну і зменшує секрецію факторів прогресування IP – адипонектину, резистину, лептину, IL-6, ФНО- α , інгібітора активатора плазміногена 1 (PAI-1), протеїну хемотаксису моноцитів-1 (MCP-1), ангіотензіногена і інших [7, 31].

Підвищення експресії адипонектину агоністами PPAR γ є ключовим ланкою в корекції IP, так як цей адіпокин покращує чутливість печінки до інсуліну [19] і грає важливу роль в нормалізації вмісту ліпідів в печінці і чутливості печінки і м'язів до інсуліну у осіб з СД2Т [7].

Агоністи PPAR δ покращують ліпідний профіль в периферическій крові, стимулюють окислення ліпідів в клітках скелетних і гладких м'язів, збільшуючи їх чутливість до інсуліну, в макрофагах угнетують експресію генів, що відповідають за синтез провоспалительних цитокинів, зменшують концентрацію атерогенних класів ЛП і стимулюють утворення ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВП) [8, 32].

Отже, всі три ізоформи рецепторів PPARs є основними ефекторами регуляції метаболізму ліпідів. Активізація PPAR α передбачає утилізацію ЖЖ як джерела енергії, в основному в печінці, тоді як PPAR δ відповідає за ті ж процеси в клітках м'язів. PPAR γ активують накопичення резервів ліпідів в адипоцитах в формі тригліцеридів (ТГ), стимулюючи процеси адипогенезу. Не викликає сумніву, що ці зміни відбуваються не тільки на ліпідному, але і на вуглеводному обміні, і вони походять при активній участі жирової тканини, що суперечить представленням про її пасивну роль тільки як інертного депо ліпідів [32].

Рецептори PPAR і метаболізм глюкози

Внутрішньоклітинний обмін лише умовно розділяють на ліпідний, вуглеводний і білковий, що демонструє відома схема, в центрі якої знаходиться ацетил СоА. Це особливо помітно проявляється на прикладі розгляду ролі рецепторів PPAR в вуглеводному обміні. Ці рецептори, в першу чергу впливаючі на метаболізм ліпідів, тісно пов'язані з виникненням IP, МС і захворювань, що виникають внаслідок цієї патології [33].

PPAR, ключовий регулятор окислення ЖЖ, є одночасно важливим елементом утворення глюкози в печінці. Відомо, що печінка в період між прийомами їжі постійно постачає в кровоток глюкозу, що є єдиним субстратом харчування для мозку, еритроцитів, сітчаточки очей і ниркових каналців. Голодання призводить до посилення експресії і активності PPAR в печінці, що сприяє

β -окислению ЖК, высвобождаемых из адипозной ткани. Установлено, что мышцы с делецией гена PPAR α имеют повышенную чувствительность к инсулину и защищены от ИР при содержании на высокожировой диете. Однако, при голодании у этих мышечей развивается тяжелая гипогликемия, наблюдается накопление липидов в печени, повышенный уровень СЖК в плазме и гипокетонемия [34]. Связано это с тем, что рецепторы PPAR непосредственно участвуют в регуляции глюконеогенеза, стимулируя экспрессию гена киназы-4 пируватдегидрогеназы, фермента, фосфорилирующего и инактивирующего пируватдегидрогеназный комплекс, в результате чего пируват превращается в глюкозу, а не в СЖК. Поэтому в физиологических условиях печень реагирует на гипогликемию усилением гликогенолиза и глюконеогенеза с высвобождением глюкозы в кровь [6, 34].

Активация рецепторов PPAR γ , в свою очередь, сопровождается многочисленными метаболическими и сосудистыми эффектами как следствие ингибирования или повышения экспрессии значительного количества генов, участвующих в контроле углеводного и липидного обменов, микроциркуляции, свёртывающей системы и воспалительного ответа организма. В результате увеличивается экспрессия и транслокация транспортёра глюкозы GLUT-4. Это вызывает ремоделирование адипозной ткани и висцерального жирового депо, тогда как PPAR γ повышает секрецию адипокинов, таких как адипонектин, стимулирующий окисление ЖК в печени и скелетных мышцах [35]. Экспериментальные работы показали, что активация PPAR γ увеличивает захват ЖК адипоцитами, снижает липотоксическое повреждение инсулиночувствительности тканей. В скелетных мышцах PPAR γ повышает поглощение глюкозы, снижая уровень глюкозы в крови. Кроме того, подавление G-протеина в печени может быть опосредовано инсулиночувствительностью ткани при непосредственном участии PPAR γ [36].

Таким образом, уменьшение концентрации СЖК и глюкозы в крови снижает эффекты липо- и глюкотоксичности и способствует восстановлению секреторной активности β -клеток поджелудочной железы, поэтому назначение препаратов, активирующих PPAR γ приводит к непосредственному защитному действию в отношении функций этих клеток [37].

Агонисты рецепторов PPAR γ

Открытие физиологической роли PPAR γ в метаболизме липидов и углеводов привело к синтезу и клиническому использованию синтетических лигандов PPAR γ – селективных агонистов тиазолидиндионов (ТЗД), которые представляют собой лекарственные средства, улучшающие чув-

ствительность к инсулину. Однако, применение данных синтетических лигандов PPAR γ у пациентов с СД2Т, помимо благоприятных эффектов, вызывало целый ряд побочных действий, таких как нежелательное увеличение веса, задержка жидкости, периферические отеки, повышение потенциального риска сердечной недостаточности и др. Эти эффекты связаны либо с использованием высоких доз полных агонистов PPAR γ , либо с особенностями их метаболизма [2]. Так, например известно, что розиглитазон способен повышать уровень ХС ЛПНП и увеличивать риск инфаркта миокарда. Поэтому, в настоящее время считается оправданной стратегия, основным лозунгом которой является «активация посредством частичной модуляции». Это может быть достигнуто за счет использования соединений с частичным агонизмом к рецепторам PPAR γ , так называемым селективным модуляторами PPAR [7].

Следует также отметить, что свойствами частичных агонистов PPAR γ обладают некоторые блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА II), широко используемые в клинической практике в качестве гипотензивных средств [10]. Согласно результатам современных экспериментальных и клинических исследований, кроме антигипертензивного эффекта, БРА II благоприятно влияют на метаболизм глюкозы и липидов и обладают выраженным антипролиферативным эффектом, предотвращая возникновение и прогрессирование диабетической нефропатии [39].

В настоящее время концепция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) представлена в следующем виде. Под воздействием ренина почек, образующегося при снижении АД и гипоксии, ангиотензиноген (полипептид, не обладающий прессорной активностью) гидролизует, образуя также неактивный декапептид – ангиотензин I, который в дальнейшем под действием ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) превращается уже в ангиотензин II (АП) – октапептид, являющийся высокоактивным соединением, реализующий свои эффекты через специфические ангиотензиновые рецепторы (АТ) (рис. 2). При этом наблюдается сильное сосудосуживающее действие, быстрое повышение АД, повышается общее периферическое сосудистое сопротивление. Кроме того, ангиотензин II стимулирует секрецию альдостерона, а в больших концентрациях увеличивает секрецию антидиуретического гормона, вызывающего повышение реабсорбции натрия и воды и симпатическую активацию. Все эти эффекты также способствуют развитию гипертензии [40].

Установлено, что существует несколько подтипов АТ-рецепторов (АТ1, АТ2, АТ3, АТ4 и др.), располагающихся в различных органах и тканях. Рецепторы АТ1 обнаружены в кровеносных сосудах, печени, почках, сердце и кардио-

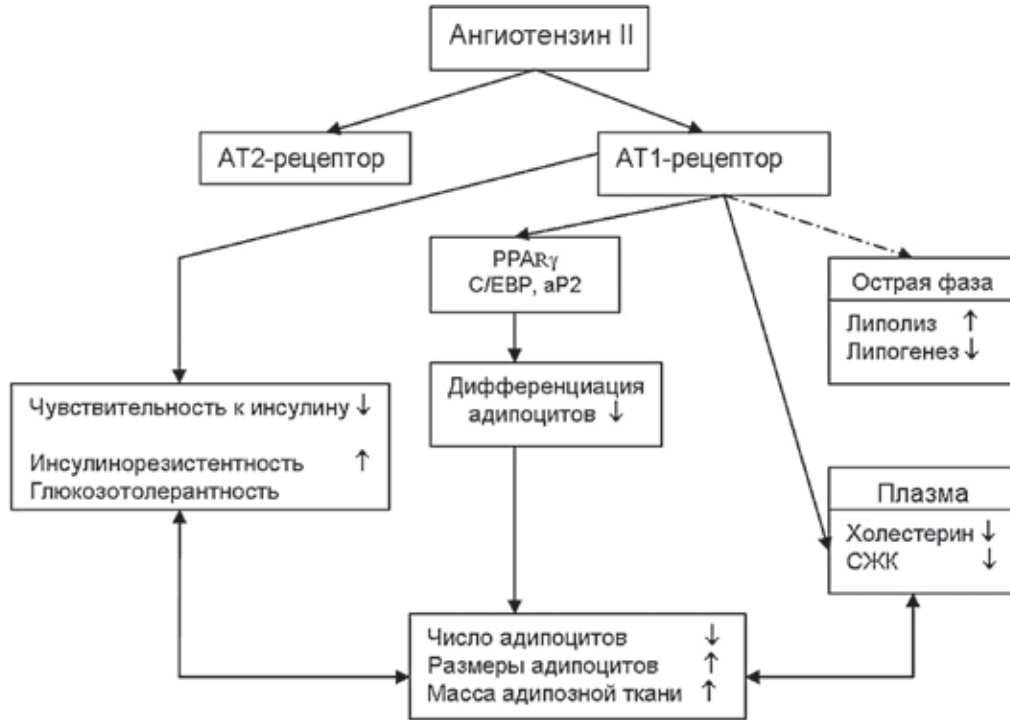


Рис. 2. Роль AT1 и AT2 рецепторов в функции адипозной ткани. СЖК – свободные жирные кислоты; PPAR γ – ядерный рецептор ядра, активируемый пролифератором пероксисом; C/EBP – семейство печеночных факторов транскрипции, содержащих СААТ энхансер-связывающие протенины; aP2 – рецепторы 2-го типа к ангиотензину II СЖК-связывающий транспортный белок [40]

васкулярные эффекты АТ II опосредуются этим рецептором. Физиологическая роль рецептора АТ2 не исследована; однако, он обнаруживается в кровеносных сосудах, почках, сердце и легких и может иметь физиологически противоположный эффект по сравнению с действием АТ1. Селективное блокирование рецептора АТ1 БРА может позволить свободному АТ II стимулировать неблокированные рецепторы АТ2, вызывая возможный положительный эффект на сердечно-васкулярную систему [41].

В настоящее время группа БРА представлена четырьмя подгруппами, различающимися химической структурой:

- бифениловые производные тетразола (лозартан, ирбесартан, кандесартан);
- небифениловые производные тетразола (телмисартан);
- небифениловые нететразолы (эпросартан);
- негетероциклические соединения (валсартан).

Лозартан и кандесартан являются пролекарствами и действуют через свои активные метаболиты, образующиеся после превращения в печени. Остальные препараты являются непосредственно активными формами. БРА различаются также по характеру связывания с рецепторами. Лозартан, валсартан, ирбесартан, кандесартан, телмисартан действуют на рецепторы АТ как неконкурентные антагонисты АТII, а эпросартан и тазосартан, напротив, являются конкурентными антагонистами АТII. Для всех

БРА характерна высокая аффинность к рецептору АТ [42].

Клинические исследования показали, что использование БРА II (лозартана, валсартана и др.) приводит к замедлению процессов фиброобразования миокарда левого желудочка (ЛЖ), что выражается в снижении эхоплотности миокарда при проведении эхокардиографии. И может быть объяснено стимуляцией апоптоза гипертрофированных гладкомышечных клеток интимы сосудов и повышением образования вазодилататоров – NO и простаглицлина, в результате чего увеличивается просвет артериальных сосудов и повышается их эластичность. Кроме того, при применении БРА II улучшается работа фильтрационного аппарата почек: у больных с нефропатией снижается микро- и макроальбуминурия, уровень сывороточного креатинина [43]. Так, в крупномасштабном исследовании RENAAL показано, что использование лозартана у больных с АГ, СД2Т и протеинурией снижает потерю белка с мочой на 40%, риск удвоения сывороточного креатинина – на 25%, а риск развития терминальной почечной недостаточности – на 28% [43].

В настоящее время доказано, что БРА II также обладают отчетливым гипоурикемическим эффектом. Лучший эффект на уровень мочевой кислоты оказывает лозартан (50–100 мг/сут), затем валсартан (80–160 мг/сут), ирбесартан (150–300 мг/сут) и кандесартан (8–16 мг/сут) [44].

Результаты нескольких завершившихся в последнее время экспериментальных исследований эффективности БРА II свидетельствуют об уменьшении ИР тканей за счет стимуляции ядерных рецепторов PPAR γ клеток жировой, мышечной тканей и гепатоцитов, причем эффект этот сопоставим с действием пероральных гипогликемических препаратов. Со стимуляцией рецепторов PPAR γ связаны также гиполипидемические эффекты БРА II (снижение уровня ОХС, ТГ, ХС ЛПНП, повышение содержания антиатерогенных ЛПВП).

Рассматривают два возможных механизма воздействия сартанов на систему рецепторов PPAR γ . Во-первых, БРА II селективно блокируют рецепторы AT $_1$, что приводит к стимуляции рецепторов AT $_2$ и PPAR γ . Во-вторых, предполагают, что БРА II могут проникать через мембрану клетки и ядра, и связываться непосредственно с рецепторами PPAR γ , что активирует продукцию инсулиночувствительного протеина [43].

Чаще всего механизм связывания БРА II с рецепторами PPAR, рассматривают на примере телмисартан, который является частичным агонистом PPAR γ рецепторов. Телмисартан может влиять на активность PPAR γ через конформационные изменения или фосфорилирование рецептора; посредством влияния на активность коактиваторов и корепрессоров, модулирующих транскрипционную активность PPAR γ ; через эндогенные лиганды PPAR γ . Среди прочих сартанов, телмисартан обладает максимальной эффективностью в отношении активации PPAR γ . Важным преимуществом является то, что телмисартан проявляет эту активность в концентрациях, соответствующих рекомендованным для лечения АГ [45].

На молекулярном уровне механизм связывания телмисартана с молекулой PPAR γ представляет собой сильное гидрофобное взаимодействие с большим количеством остатков аминокислот, образующих петли H3 и H7. При изучении связывания некоторых тетразолсодержащих сартанов (кандесартана, ирбесартана, олмесартана и лозартана) с LBD рецептора установлено, что они могут взаимодействовать с остатками аминокислот петли H3, однако не H7. Эпросартан, наоборот, взаимодействует с петлей H7, но не H3. Ни один из этих препаратов не образовывал водородных связей с LBD и не проявлял какого-либо взаимодействия с петлей AF-2 [44].

Уровни сывороточного инсулина положительно, а уровни адипонектина отрицательно коррелируют с индексом массы тела (ИМТ). Вызывают интерес результаты исследований, в которых лечение высокими дозами телмисартана приводит к уменьшению уровней инсулина в сыворотки и снижению ИР, не затрагивая уровней адипонектина. Это свидетельствует о том, что телмисартан способен улучшать чувствительность к

инсулину посредством иных механизмов, кроме непосредственной индукции адипонектина [10]. Так, было продемонстрировано, что в сосудистых эндотелиальных клетках телмисартан ингибирует цитокин-индуцированную экспрессию генов молекул адгезии блокированием активности ядерного фактора NF-kB независимо от PPAR γ -активации, через рецепторы AT $_1$ [46].

Учитывая высокую эффективность телмисартана, продемонстрированную в экспериментальных и клинических исследованиях, было принято решение инициировать масштабное и длительное исследование, похожее по дизайну на HOPE, с использованием ингибитора АПФ рамиприла с уже доказанной эффективностью и БРА II телмисартана [47]. Результаты этого исследования четко показали, что относительно влияния на АД телмисартан оказался несколько эффективнее, чем рамиприл, а комбинация двух препаратов лидировала с большим отрывом. Среднее изменение систолического АД за весь период наблюдения составило $-6,0$ мм рт.ст. на фоне приема рамиприла, $-6,9$ мм рт.ст. на фоне приема телмисартана и $-8,4$ мм рт.ст. при использовании комбинации. Диастолическое АД в среднем снизилось на $4,6$; $5,2$ и $6,0$ мм рт.ст. соответственно. Телмисартан показал лучшие результаты в лечении пациентов с гипертрофией миокарда, проявляя более выраженный эффект в уменьшении мышечной массы миокарда. Частота возникновения такого побочного эффекта, как сухой кашель, была выше в группе пациентов, получавших рамиприл ($4,2\%$ против $1,1$, $p < 0,001$). Однако при лечении телмисартаном чаще, чем при лечении рамиприлом, возникала гипотензия ($2,7\%$ против $1,7$, $p < 0,001$) [48]. Исходя из предпосылки, что органопротективные эффекты гипотензивных средств в основном зависят от степени снижения АД, естественно было бы ожидать столь же значимые различия между исследуемыми стратегиями блокады РААС по влиянию на конечные точки, однако таких различий в ONTARGET не было получено [48].

Телмисартан был так же эффективен, как и рамиприл, в снижении главной конечной точки ($p < 0,003$) и столь же эффективен в снижении дополнительных конечных точек, таких же, как и в исследовании HOPE ($p < 0,001$), при сохранении более 90% преимуществ применения рамиприла у пациентов с высоким кардиоваскулярным риском. Как и ожидалось, переносимость телмисартана была значительно лучше в связи с меньшим количеством таких побочных эффектов, как кашель и ангионевротический отек. Одним из основных доказательств исследования является то, что БРА II телмисартан не увеличивает риск развития ИМ у пациентов высокого риска, а снижает его [48].

Также интерес клиницистов вызывает эффективность сочетанного применения БРА II и тиазолидиндионов. При сравнении эффекта пио-

глітазона (1 мг/кг/день) в поєднанні з кандесартаном і високої дози піоглітазона (2 мг/кг/день) в формі монотерапії, було виявлено отчетливе впливання на кардіоаскулярне пошкодження. Обнаружено, що поєднання піоглітазона з кандесартаном не змінює АД, ваги тіла, глюкозу крові або рівень інсуліну в плазмі у крыс – самців в моделі самопроизвольного гіпертонічного шоку (SHRSP). Їх поєднання значально угнетає серцеву гіпертрофію у SHRSP тварин, в відмінні від монотерапії з використанням високих доз тиазолидиндіонів. Показано переваги поєднаної терапії піоглітазона з кандесартаном [49].

На сьогоднішній день ефективність сартанів в терапії пацієнтів з МС не викликає сумнівів. В експериментальних роботах на моделі тварин показано, що один з БРА II – олімесартан – значально зменшує розміри адипоцитів у крыс, що знаходяться на фруктозній дієті, і покращує ІР. Блокада РААС під впливом БРА II, валсартана, покращує захоп інсуліну скелетними м'язами і ослаблює підвищення концентрації глюкози в плазмі. Інсулін – індукційоване фосфорильоване субстрату – 1 рецептора інсуліну (IRS-1), зв'язь IRS-1 з регуляторною суб'єдиницею р85 фосфоінозитид – 3-кінази (PI3-K), активність PI3-K і транслокація GLUT 4 в плазматичну мембрану покращуються при лікуванні валсартаном. АТІІ угнетає секрецію інсуліну дозо-залежно у гіперглікемічних мишей. Застосування БРА II в більшій ступені, ніж інгібіторів АПФ зменшує запалення і фіброз в підшлудочної залозі, запобігаючи подальшому розвитку і прогресуванню СД2Т і МС [48].

В теперішній час на різних етапах клінічної оцінки знаходяться декілька нових БРА II. Takeda Pharmaceuticals провели 2 і 3 фази клінічних випробувань нових поколінь БРА II – азилсартана (ТАК-536) і його пролекарства азилсартан медоксомила (ТАК-491) у пацієнтів з АГ. Азилсартан є потужним антагоністом рецепторів АТ1, має структурне спорідненість з кандесартаном, але відрізняється більш високою ліпофільністю, і більш вираженим впливом на метаболізм глюкози. На моделі мишей з СД2Т показано, що дуже низькі дози азилсартана значально покращують експресію гена PPAR γ в адипозній тканині. Дозо-залежне дослідження *in vivo* продемонструвало, що азилсартан є більш потужним стимулятором експресії гена PPAR γ в порівнянні з кандесартаном. При цьому комбінація азилсартана з хлорталідонем (нетіазидним сульфоніламідним діуретиком), призводить до додаткового вираженого кардіопротективного ефекту. Це поєднання препаратів привабливо як метаболічними, так і гемодинамічними перспективами [50].

Новий покоління БРА II – К-868 – відрізняється

високою зв'язуючою афінністю до рецепторів АТ1 і є частинним агоністом PPAR γ . К-868 має антигіпертензивні властивості, схожі з кандесартаном. В той же час цей препарат має більш виражені метаболічні ефекти, порівняно з іншими представниками класу БРА II. В предіабетическій моделі ожиріння і ІР крыс лінії Zucker введення К-868 покращувало глюкозотолерантність, зменшувало рівень інсуліну і інгібувало підвищення глюкози і глікованого гемоглобіну HbA1c, тоді як введення подібних доз кандесартана такими ефектами не володіє. Відносно низька доза К-868 (1 мг/кг) зменшує протеїнурію більш ефективно, ніж перевищує її в 30 раз дозу валсартана. Здатність обмежувати пошкодження нирок здійснюється шляхом інгібування продукції запальних цитокінів через частинну активацію PPAR γ [50].

Крім К-868, іншим компонентом з бивалентною фармакологією антагонізму до рецепторів АТ1 і частинним агонізмом до PPAR γ , був ідентифікований і вивчений Pfizre (Нью-Йорк, США) – PF03838135. У діабетических крыс лінії Zucker цей препарат зменшує інсуліночутливість, набагато сильніше, ніж телмісартан і порівняно з ефектом повного агоніста PPAR γ – піоглітазоном, але в той же час зменшує вагу тіла [47].

На лінії генетически модифікованих мишей і серед пацієнтів з мутацією гена PPAR показано, що як частинний агонізм, так і неповний антагонізм рецепторів цього типу забезпечує оптимальний підхід до корекції метаболіческих порушень. Регульована БРА II експресія генів, залучених до метаболізму ліпідів в адипоцитах, більш низька, ніж при застосуванні тиазолидиндіонів. БРА II викликають помірне підвищення активності цих ферментів порівняно з ефектом ТЗД [42].

Висновки

Потенціальне впливання лігандів PPAR γ на МС і його основні компоненти – фактори ризику кардіоаскулярних ускладнень, СД, ІР – привабливають увагу до вивчення рецепторів PPARs. Розглядаючи рецептори PPAR γ як загальну фармакологіческу мішень, можна пояснити деякі ефекти, спостережувані при лікуванні і ТЗД, і блокаторами РААС, в тому числі покращення чутливості до інсуліну (в частині через регуляцію рівнів адипоцитокінів), запобігання розвитку СД2Т і кардіоаскулярних ускладнень, зменшення АД. При кращому розумінні механізмів і факторів МС і його окремих компонентів, повний спектр дисфункційованих органів і клітин, які безпосередньо залучаються до регуляторних сигнальних шляхів, повинні стати мішенню для нових терапевтических стратегій.

Література

1. Квиткова Л. В., Еленская Т. С., Благовещенская О. П. Инсулинорезистентность и факторы ее определяющие // Сибирский медицинский журнал. – 2008. – № 5. – С. 12–16.
2. Ковалева О. Н., Виноградова С. В. Механизмы метаболических эффектов телмисартана (Прайтора)// Рациональная фармакотерапия– 2009. – № 4(13). – С. 14.
3. Колчанов Н. А., Воевода М. И., Кузнецова Т. Н. и др. Генные сети липидного метаболизма// Бюллетень СО РАМН. – 2006. – № 2 (120). – С.29–42.
4. Полосьянец О. Б. Сартаны в кардиологической практике// Русский медицинский журнал. Кардиология. – 2008. –Т. 16. – № 11. –С. 274–282.
5. Строев Ю. И., Цой М. В., Чурилов Л. П., Шишкин Классические и современные представления о метаболическом синдроме. Часть 2. Патогенез// Вестник Санкт-петербургского университета. –2007. – № 4. –С. 3–14.
6. Стуров Н. В. Органопротективные свойства блокаторов рецепторов ангиотензина II (сартанов)// Справочник поликлинического врача. – 2009. – № 8.
7. Чубриева. С. Ю., Глухов Н. В., Зайчик А. М. Жировая ткань как эндокринный регулятор// Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2008. – Сер. 11. – Вып. 1. –С. 32–43.
8. Astarci E., Banerjee S. PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma)// Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol.- July 2008.
9. Ayuko Nakano, Yoshiyuki Hattori, Chie Aoki et al. Telmisartan inhibits cytokine-induced nuclear factor- κ B activation independently of the peroxisome proliferator-activated receptor- // Hypertension Research. – 2009. – Vol.32. –P. 765–769.
10. Babaev V., Ishiguro H., Ding L. et al. Macrophage expression of peroxisome proliferator-activated receptor α reduces atherosclerosis in low density lipoprotein receptor deficient mice // Circulation. – 2007. – Vol. 116. – P. 1404–1412.
11. Bagry H. S., Raghavendram S., Carli F. Metabolic syndrome and insulin resistance // An-esthesiology. – 2008. – Vol.108(3). – P. 506–523.
12. Beltowski J. Role of leptin in blood pressure regulation and arterial hypertension // J.Hypertens. – 2006. –Vol.5. –P.:789–801.
13. Chawla A., Boisvert W. A., Lee C.-H., et al. A PPAR γ -LXR/ABCA1 pathway in macrophages is involved in cholesterol efflux and atherogenesis // Molecular Cell.- 2001. – 7, № 1. – P. 161–171.
14. Cheng L., Ding G., Qin Q., et al. Cardiomyocyte-restricted peroxisome proliferator-activated receptor-delta deletion perturbs myocardial fatty acid oxidation and leads to cardiomyopathy// Nat Med. – 2004. – Vol.10(11). – P. 245–1250.
15. Cresci S. PPAR genomics and pharmacogenomics: implications for cardiovascular disease// PPAR Research. – 2008. – Vol. 2008. – 11Pages.
16. Desvergne B., Michalik L., Wahli W. Transcriptional Regulation of Metabolism //Physiol. Rev. – 2006. – Vol. 86. – P. 465–514.
17. Duan S. Z., Ivashchenko C. Y., Russell M. W., et al. Cardiomyocyte-specific knockout and agonist of peroxisome proliferator-activated receptor- γ both induce cardiac hypertrophy in mice // Circulation Research. – 2005. – 97, № 4. – P. 372–379.
18. Fang Zhang, Brian E. Lavan, Francine M. Gregoire Selective Modulators of PPAR- γ Activity: Molecular Aspects Related to Obesity and Side-Effects// Hindawi Publishing Corporation PPAR Research. – 2007. – Vol. 2007. – Article ID 32696– 7 P.
19. Fogo A. B. Potential for peroxisome proliferator-activated receptor-[gamma] agonists in progression: beyond metabolism// Current Opinion in Nephrology and Hypertension. – 2008. – Vol. 17. – Issue 3. – P. 282–285.
20. Gema Medina-Gomez, Sarah Gray, Antonio Vidal-Puig Adipogenesis and lipotoxicity: role of peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) and PPAR γ coactivator-1 (PGC1) // Public Health Nutrition . –2007. – Vol.10. – P. 1132–1137.
21. Gilde A. J., Fruchart J. C., Staels B. Peroxisome Proliferator-Activated Receptors at the Crossroads of Obesity, Diabetes, and Cardiovascular Disease // J. Am. Coll Cardiol. – 2006. – 48. – A24 – A32.
22. He W. PPAR γ 2 Pro12Ala polymorphism and human health // PPAR Research . – 2009. – Vol. 2009. – Article ID 849538. – 15P.
23. Hsueh WA, Quinones MJ. Role of endothelial dysfunction in insulin resistance// Am J Cardiol. – 2003. –Vol.92. – P.10J–17J.
24. Imai T., Takakuwawa R., Marchand S., et al. PPAR is required in mature white and brown adipocytes for their survival in the mouse // Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2004. – 101. – P. 4543–4547.
25. Jun Iwanami, Masaki Mogi, Masaru Iwai, Masatsugu Horiuchi Inhibition of the renin-angiotension system and target organ protection// Hypertension Research. – 2009. – Vol.32. –P. 229–237.
26. Kadowaki T., Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors //Endocr. Rev. – 2005. – Vol. 26(3). – P. 439–451.
27. Kliewer S. A. , Sundseth S. S. , Jones S. A. , et al. Fatty acids and eicosanoids regulate gene expression through direct interactions with peroxisome proliferator-activated receptors α and γ // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 1997. – Vol. 94. – No. 9. – P. 4318–4323.
28. Kurtz T. W. Beyond the classic angiotensin-receptor-blocker profile// Nature Reviews Cardiology. – 2008. –Vol.5. –P. S19–S26.
29. Kurtz T. W., Klein U. Next generation multifunctional angiotensin receptor blockers // Hypertension Research. – 2009. – Vol.32. – P.826–834.
30. Leone T., Weinheimer C., Kelly D. A critical role for the peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR α) in the cellular fasting response: the PPAR α -null mouse as a model of fatty acid oxidation disorders// Proc Natl Acad Sci USA . – 1999. –Vol.96. – P. 7473–7478.
31. Li X., Hansen P.A., Xi L. et al. Distinct mechanisms of glucose lowering by specific agonists for peroxisomal proliferator activated receptor gamma and retinoic acid X receptors// J. Biol. Chem. – 2005. – Vol. 280(46). –P. 38317–38327.
32. Masaru Imai, Masatsugu Horiuchi Role of renin-angiotensin system in adipose tissue dysfunction// Hypertension Research. – 2009. – Vol.32. –P. 425–427.
33. Matchar D. B., McCrory D. C., Orlando L. A. et al. Systematic Review: Comparative Effectiveness of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers for Treating

- Essential Hypertension // *Ann. Intern. Med.* – 2008. – Vol.148. – P. 16–29.
34. Nicol C. J., Adachi M., Akiyama T. E., et al. PPAR γ in endothelial cells influences high fat diet-induced hypertension // *American Journal of Hypertension.* – 2005. – Vol. 18, № 4. – P. 549–556.
 35. Odegaard J. I., Ricardo-Gonzalez R. R., Goforth M. H. et al. Macrophage-specific PPAR γ controls alternative activation and improves insulin resistance // *Nature.* – 2007. – 447, № 7148. – P. 1116–1120.
 36. Privalsky M. L. The role of corepressors in transcriptional regulation by nuclear hormone receptors // *Annu Rev Physiol.* – 2004. – Vol. 66. – P. 315–360.
 37. Quinn C. E., Hamilton P. K., Lockhart C. J. Thiazolidinediones: effects on insulin resistance and the cardiovascular system // *British J. Pharmacology.* – 2008. – Vol. 153. – P. 636–645.
 38. Rabe K., Lehrke M., Parhofer K.G., Broedl U.C. Adipokines and Insulin Resistance // *Mol. Med.* – 2008. – Vol.14(11–12). – P.741–751.
 39. Rigamonti E., Chinetti. Gbaguidi G., Staels B. Regulation of macrophage functions by PPAR α , PPAR γ , and LXRs in mice and men // *Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol.* – 2008. – Vol. 28. – P. 1050–1059.
 40. Rosen E. D., Fitzgerald M. L., Randow F. et al. The role of PPAR-gamma in macrophage differentiation and cholesterol uptake // *Nat Med.* – 2001. – Vol. 7. – P. 41–47.
 41. Rosen E.D., Spiegelman B.M. PPAR γ : a nuclear regulator of metabolism, differentiation, and cell growth // *J. Biol. Chem.* – 2001. – Vol. 276(41). – P. 37731–37734.
 42. Scheen A. J., Paquot N. PPAR-gamma receptors, new therapeutic target in metabolic and cardiovascular diseases // *Rev Med Liege.* – 2005. – Vol.60(2). – P. 89–95.
 43. Sugawara A., Takeuchi K., Uruno A. et al. Negative regulation of rat thromboxane receptor gene by 15-deoxy-D12, 14-PGJ2 and troglitazone by activating PPAR-g in vascular smooth muscle cells // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 1998. – Vol. 9. – P. 358A.
 44. Taishi Nakamura, Eiichiro Yamamoto, Keiichiro Kataoka et al. Beneficial effects of pioglitazone on hypertensive cardiovascular injury are enhanced by combination with candesartan // *Hypertension.* – 2008. – Vol.51. – P.296–301.
 45. Teboul L., Febbraio M., Gaillard D. et al. Structural and functional characterization of the mouse fatty acid translocase promoter: activation during adipose differentiation // *Biochem. J.* – 2001. – Vol. 360. – № 2. – P. 305–312.
 46. Tham D. M., Yi-Xin Wang, Rutledge J.C. Modulation of Vascular Inflammation by PPARs // *Drug News Perspect.* – 2003. – Vol. 16(2). – P. 109.
 47. Tsuchida A., Yamauchi T., Takekawa S. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) α activation increases adiponectin receptors and reduces obesity-related inflammation in adipose tissue. Comparison of activation of PPAR α , γ , and their combination // *Diabetes.* – 2005. – Vol. 54. – P. 3358–3370
 48. Unger R. H., Yan-Ting Zhou Lipotoxicity of β -Cells in Obesity and in Other Causes of Fatty Acid Spillover // *Diabetes.* – 2001. – Vol.50 (Suppl. 1). – P.S118–S121.
 49. van Zwieten P.A. Angiotensin II receptor antagonists (AT1-blockers, ARBs, sartans): similarities and differences // *Neth Heart J.* – 2006. – Vol. 14(11). – P. 381–387.
 50. Wan Y., Chong L.-W., Evans R. M. PPAR- γ regulates osteoclastogenesis in mice // *Nature Medicine.* – 2007. – 13, № 12. – P. 1496–1503.

РОЛЬ РЕЦЕПТОРІВ PPAR У РЕГУЛЯЦІЇ ГОЛОВНИХ МЕХАНІЗМІВ ПАТОГЕНЕЗУ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ

Бабак О. Я., Кліменко Н. М.

Харківський національний медичний університет

Наявність метаболічного синдрому (МС) значно підвищує ризик розвитку серцево-судинних подій у пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ). МС асоціюється з великою кількістю класичних або так званих нових факторів ризику розвитку серцево-судинних подій, а також з ранніми ознаками ураження серцево-судинної системи та нирок. У патогенез МС залучені ожиріння та інсуліно-резистентність, а також сукупність незалежних факторів, що включають утворення прозапальних молекул печінкового, судинного та імунологічного походження.

Пероксисом проліфератор-активуючі рецептори (PPAR) – ядерні транскрипційні фактори, група внутрішньоядерних білків, що належать до сімейства ядерних гормональних рецепторів і є центральними регуляторами енергетичного гомеостазу, метаболізму глюкози та ліпідів, диференціації адипоцитів, що зумовлює перспективність їх подальших досліджень. Увага до PPAR рецепторів обумовлена їх ключовою роллю в регуляції жирового та карбогідратного метаболізму взагалі, а також у формуванні МС (інсулінорезистентності) і ЦД 2-го типу зокрема. Відомо, що найбільший вплив на PPAR- γ виявляють препарати – стимулятори PPAR γ групи глітазонів, але при їх призначенні виникає ціла низка побічних ефектів, що обмежує їх використання. Нещодавно в ряді експериментальних досліджень доведено, що деякі препарати групи блокаторів АТ II мають часткову PPAR-гамма-активність, сприяючи підвищенню інсуліночутливості. Показано, що використання

лікарських препаратів з таким подвійним механізмом дії, як у телмісартану, буде особливо ефективним у хворих із високим ризиком серцево-судинних захворювань і метаболічних порушень.

Ключові слова: метаболічний синдром, PPAR, РААС, антагонисти рецепторів до ангіотензину II.

PPAR RECEPTORS ROLE IN THE REGULATION OF THE MAIN LINKS OF METABOLIK SYNDROME PATHOGENESIS

Babak O. Y., Klymenko N. N.

The Kharkov national medical university

The metabolic syndrome is a common precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes that is characterized by the clustering of insulin resistance, dyslipidemia, and increased blood pressure. In humans, the nuclear receptor peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) has emerged as a transcriptional regulator of metabolism whose activity can be modulated by direct binding of small molecules. As the master regulator of fat-cell formation, PPAR γ is required for the accumulation of adipose tissue and hence contributes to obesity. Yet PPAR γ ligands are clinically effective antidiabetic drugs, although side effects limit their utility.

In contrast to ordinary antihypertensive and antidiabetic agents, molecules that can simultaneously block the angiotensin II receptor and activate PPAR γ have the potential to treat both hemodynamic and biochemical features of the metabolic syndrome and could provide unique opportunities for the prevention and treatment of diabetes and cardiovascular disease in high-risk populations. It is clear that telmisartan acts on both angiotensin receptors and PPAR γ , and could therefore be a first line of defence against the metabolic syndrome that commonly presages cardiovascular disease and type 2 diabetes.

Keywords: metabolic syndrome, PPAR, RAAS, antagonist of receptor for angiotensin II.

ХРОНИЧЕСКАЯ АБДОМИНАЛЬНАЯ ИШЕМИЯ

Губергриц Н. Б., Голуб Е. Ю.

Донецкий национальный медицинский университет

*Нет редких болезней —
есть редкие диагнозы*

Рейнберг С. А.,

выдающийся рентгенолог

В статье представлен обзор литературы об эпидемиологии, этиологии, патогенезе абдоминального ишемического синдрома. Проведен анализ клинических проявлений, информативности различных методов диагностики, эффективности лечения.

Ключевые слова: абдоминальный ишемический синдром, атеросклероз брюшной аорты и ее ветвей, диагностика, доплерография, лечение.

Абдоминальный ишемический синдром (АИС) – диагноз, который крайне редко ставится в гастроэнтерологической практике, хотя в 75,5% случаев при аутопсии умерших от ИБС, гипертонической болезни, атеросклероза церебральных артерий, артерий нижних конечностей и от их осложнений выявляется атеросклероз брюшного отдела аорты и его ветвей [10]. То есть, диагностика АИС практически не проводится, несмотря на возможность использования в клинической практике не только инвазивных (ангиография), но и неинвазивных (доплерография) методов. Одна из основных причин такой ситуации – неспецифичность клинических проявлений заболевания, недостаточные знания врачей о нём. В связи с этим соответствующие методы исследования не назначаются, правильный диагноз не ставится, и поэтому лечение оказывается неэффективным. Ещё одним следствием недостаточной диагностики АИС является то, что более, чем в половине случаев, диагноз ставится только при развитии острого нарушения мезентериального кровообращения, то есть при его тяжёлом нарушении. В более ранних стадиях, когда АИС следует лечить с целью не допустить острой хирургической ситуации, диагностика не проводится.

История изучения АИС начинается с сообщения Despre (1834) об инфаркте кишечника с его предшествующей ишемией. С того времени АИС описывали под различными названиями: «интермиттирующая анемическая дисперистальтика», «перемежающаяся ангиосклеротическая диспрагия», «интестинальная ангина», «брюшная ангина», «брюшная жаба», «висцеральная ангина», «хроническая ишемия кишечника», «ишемическая болезнь органов пищеварения» [10]. В МКБ-10 АИС или его синонимы не имеют шифра; собственные шифры имеют лишь атеросклероз аорты (I 70,0), аневризма брюшной аорты без упоминания о разрыве (I 71,4), эмболия и

тромбоз брюшной аорты (I 74,0), синдром компрессии чревного ствола брюшной аорты (I 77,4), сосудистые болезни кишечника (K 55,0 – острые сосудистые болезни кишечника; K 55,1 – хронические сосудистые болезни кишечника; K 55,2 – ангиодисплазия ободочной кишки; K 55,8 – другие сосудистые болезни кишечника; K 55,9 – сосудистые болезни кишечника неуточнённые).

При АИС нарушен кровоток в брюшном отделе аорты и/или в её непарных висцеральных ветвях, первой из которых является чревный ствол (от него отходят селезёночная, общая печёночная и левая желудочная артерии), второй – верхняя и третьей – нижняя брыжеечные артерии.

Классификация причин АИС представлена на рисунке 1.

Врождённые факторы компрессии – аномалии отхождения и положения висцеральных ветвей, давление серповидной связки диафрагмы или медиальных ножек диафрагмы (чревный ствол расположен между этими ножками), элементов (ганглиев) солнечного сплетения.

К приобретённым компрессионным факторам относят опухоли, аневризмы брюшной аорты, периартериальный или ретроперитонеальный фиброз, спаечный процесс, давление увеличенных соседних органов (например, головки поджелудочной железы при её увеличении).

Аномалии развития висцеральных ветвей, приводящие к АИС: аплазия или гипоплазия артерий, фибромускулярная дисплазия, врождённые гемангиомы и свищи.

К развитию АИС приводят заболевания артерий: атеросклероз, неспецифический аортоартериит, посттравматические аневризмы и артерио-венозные свищи, артерииты [9].

Особым вариантом АИС считают синдром Лериша, развивающийся при хронической окклюзии бифуркации брюшной аорты и подвздошных артерий, обычно связанный с атеросклеротическим поражением. Обычно при этом синдроме в

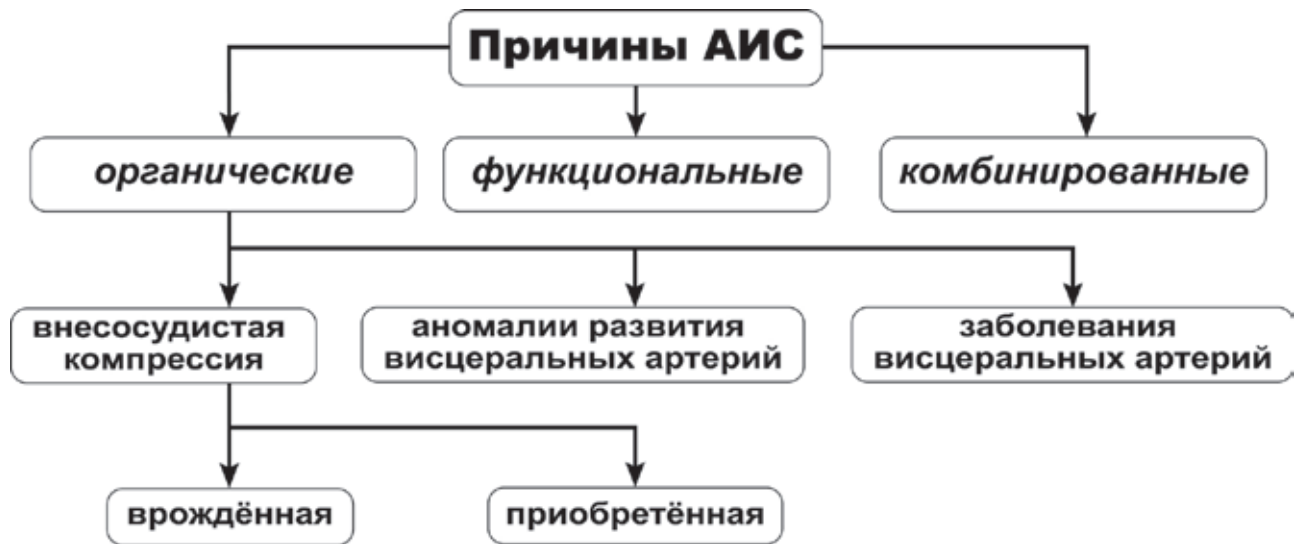


Рис. 1. Этиологическая классификация АИС [10]

клинике доминируют проявления ишемии нижних конечностей, однако, в некоторых случаях может развиваться ишемия в бассейне нижней брыжеечной артерии [11].

Факторы, вызывающие внесосудистую компрессию артерий называют экстравазальными; они являются причиной АИС в 10–38% случаев. Основные этиологические факторы (заболевания, аномалии развития и положения артерий) считают интравазальными; они вызывают АИС в 62–90% случаев. Причём, самой частой причиной АИС является атеросклероз (в 52,2–88,3% случаев) [10, 11].

В патогенезе АИС участвует нарушение реологических и коагуляционных свойств крови, дислипидемии (особенно типа IIА), интенсификация перекисного окисления липидов (ПОЛ) и т. д. [10].

Выделяют 4 стадии в патогенезе АИС [15]. В первой стадии включаются основные патогенетические факторы с развитием ишемии органов и тканей, нарушениями в дыхательной цепи митохондрий, избытком катехоламинов. Вторая стадия – это стадия развития дефицита АТФ, ингибирования цикла трикарбоновых кислот, гликолиза, АТФ-зависимых катионных насосов и накопления жирных кислот; в результате формируются существенные изменения в липидном бислое клеточных мембран. Третья стадия – формирование «липидной триады» (активация липаз, фосфолипаз + активация детергентного действия избытка жирных кислот и лизофосфолипидов на мембраны + активация ПОЛ). Четвёртая стадия – некробиоз клеток и тканей.

АИС приводит к морфологическим и функциональным нарушениям всех органов брюшной полости, причём, при интравазальной этиологии (при атеросклерозе) изменения обычно выражены больше, чем при экстравазальной. Это объясняют тем, что при атеросклерозе одновременно

поражаются несколько артериальных бассейнов.

Обращает на себя внимание высокая частота эрозивно-язвенных изменений слизистой гастродуоденальной зоны у пациентов с АИС, причём, чаще поражается слизистая желудка в антральном отделе и в области малой кривизны. Так, в 44,0% случаев при АИС выявляют язвы желудка, в 24,8% случаев – язвы дуоденальной локализации, в 11,1% случаев – язвы и желудка, и двенадцатиперстной кишки, в 16,5% случаев – эрозии антрального отдела желудка, в 4,6% случаев – эрозии в луковице двенадцатиперстной кишки. При этом *Helicobacter pylori* определяется редко – лишь у трети пациентов [10]. Столь частые эрозивно-язвенные изменения объясняют снижением продукции и изменением качественного состава желудочной слизи, нарушением ощелачивающей функции антрального отдела желудка. Доминирующим гистологическим признаком при АИС является прогрессирующая атрофия слизистой желудка, преимущественно в антральном отделе, что связано с особенностями васкуляризации и чувствительности к гипоксии. У 78,9% пациентов с АИС имеет место гипоацидность, у 67,8% – нарушения моторной и эвакуаторной функций желудка [10, 15].

При хроническом ишемическом поражении поджелудочной железы постепенно нарастает её функциональная недостаточность (снижение и экзо-, и эндокринной функций), морфологически наиболее часто встречаются разрастания соединительной ткани внутри долек и между ними, вокруг сосудов и протоков, липоидоз, атрофия ацинусов с замещением их соединительной и жировой тканью (рис. 2). Атеросклероз брюшной аорты и чревного ствола может провоцировать кальцификацию поджелудочной железы (рис. 3).

При пункционной биопсии печени больных с

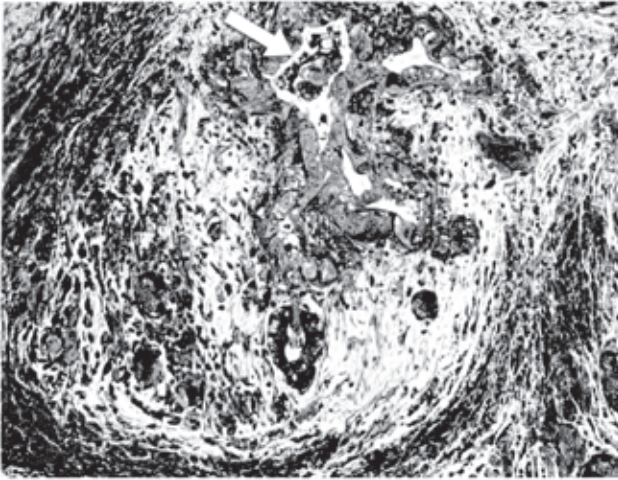


Рис. 2. Биоптат піджелудочної жєлєзи больного с АИС (Morgenroth K. et al., 1991 [23]). Крайне вираженна атрофія ацинарного апарату і фіброз. В фібрино змєнєнних зонах прослєживаються лишь остаточні слєды протоков. В просветє протоков невеличкі очаги проліферації епітеліа (стрєлка). Небєльша лімфоцитарна інфільтрація фібриної ткани. Окраска: основної фуксин і метиленова синька. Ув. х 390

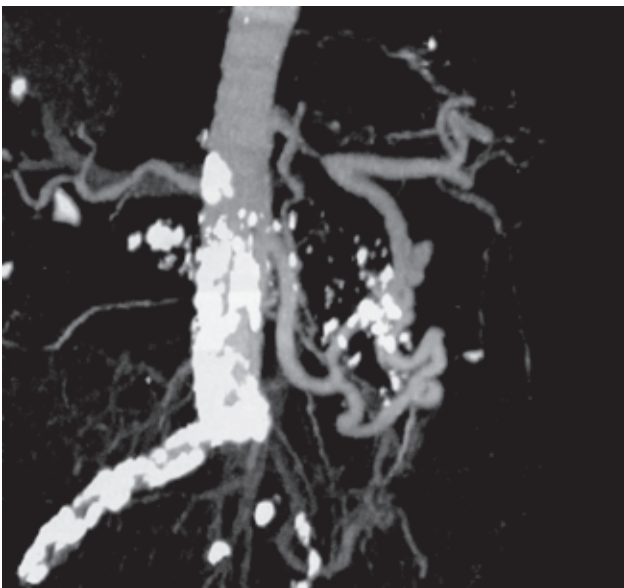


Рис. 3. Спиральная КТ-ангиография (Brambs H. J., 2001 [22]). Тяжёлый атеросклероз чревного ствола в сочетании с кальцификацией поджелудочной железы

АИС в подавляющей части случаев определяется жировой гепатоз (обычно крупнокапельный стеатоз), перигепатоцеллюлярный, перипортальный и центральный фиброз, баллонная дистрофия гепатоцитов, умеренно выраженный портальный (перипортальный) гепатит. Частота жировой дистрофии гепатоцитов обусловлена гипер- и дислипидемией у больных атеросклерозом как причиной АИС, а также и собственно гипоксией печени. У части больных определяется повышение АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы в 1,5–2 раза. В 21,7% случаев имеет место гипербилиру-

бинемия до 30 мкмоль/л. При тяжёлом течении АИС снижается белковосинтетическая функция печени (уменьшение показателей альбуминов, протромбина, фибриногена в крови) [10].

При ишемии тонкой и толстой кишки возможно развитие их инфаркта и гангрены с распространением некроза на все слои кишки. При проходящих нарушениях («синдром исчезающего колита») морфологические изменения касаются только поверхностных слоёв слизистой кишки (изъязвления, очаги атрофии и деструкции) [8, 12]. Для хронического варианта АИС характерны следующие морфологические изменения слизистой оболочки тонкой кишки [11, 16]:

- атрофия ворсин и крипт;
- уменьшение количества крипт;
- уменьшение количества бокаловидных клеток;
- наличие «гипопорообразных» крипт и извитых ворсин или неправильной формы низких ворсин, участков слизистой с отсутствием ворсин и атрофией крипт

В результате в 15,0% случаев развивается мальабсорбция со снижением массы тела вплоть до кахексии, диареей, стеатореей. Важнейшими морфологическими признаками ишемических колитов являются следующие [10]:

- частая локализация в селезёночном изгибе;
- поверхностный некроз слизистой с сохранением эпителия крипт на большом протяжении;
- наличие тромбов или сгустков фибрина в мелких артериях;
- макрофаги, нагруженные гемосидерином;
- замещение собственной мышечной пластинки соединительной тканью.

При ишемических колитах страдает моторика толстой кишки: замедляется пассаж содержимого с развитием запоров, метеоризма. Возможно формирование сегментарных стенозов, стриктур толстой кишки [8].

Единой классификации АИС не существует. Наиболее рациональна и удобна на практике классификация Лазебника Л. Б. и Звенигородской Л. А. (2003) [10] (табл. 1).

Кроме того, выделяют функциональные классы хронической ишемической болезни органов пищеварения [10] (табл. 2).

Выделяют три стадии течения АИС: стадия компенсации (клинические проявления отсутствуют), субкомпенсации (симптомы появляются при приёме большого количества пищи), декомпенсации (симптомы постоянны, усиливаются после приёма небольшого количества пищи) [18].

Классические клинические проявления АИС складываются из трёх симптомов: боли в животе, дисфункции кишечника и похудания [8]. Боли появляются или усиливаются после приёма пищи, так как на высоте пищеварения органы

Таблиця 1

Хроническая ишемическая болезнь органов пищеварения

I Ишемические гастродуоденопатии:
<ul style="list-style-type: none"> – атрофический гастрит, атрофический дуоденит; – эрозивный гастрит, эрозивный дуоденит (острый, хронический); – ишемические язвы желудка, двенадцатиперстной кишки.
Осложнения:
<ul style="list-style-type: none"> – хроническая ишемическая язва желудка, двенадцатиперстной кишки; – острое желудочное кровотечение; – пенетрирующая язва желудка, двенадцатиперстной кишки; – прободная язва желудка, двенадцатиперстной кишки.
II Ишемические поражения поджелудочной железы (ишемические панкреатопатии):
<ul style="list-style-type: none"> – острый ишемический панкреатит; – хронический ишемический панкреатит; – липоматоз поджелудочной железы.
Осложнения:
<ul style="list-style-type: none"> – секреторная и инкреторная недостаточность поджелудочной железы; – сахарный диабет; – киста поджелудочной железы; – склероз поджелудочной железы; – панкреонекроз.
III Ишемические поражения печени (ишемические гепатопатии):
<ul style="list-style-type: none"> – острый ишемический гепатит; – хронический ишемический гепатит; – неалкогольный стеатогепатит.
Осложнения:
<ul style="list-style-type: none"> – фиброз печени; – цирроз печени; – печёночно-клеточная недостаточность; – печёночная кома.
IV Ишемические поражения кишечника (энтероколопатии):
<ul style="list-style-type: none"> – ишемические энтеропатии (мезентериальная ишемия); – ишемическая энтеропатия с синдромом нарушенного всасывания; – хронические ишемические язвы тонкой кишки; – ишемические колопатии с атрофией слизистой оболочки; – ишемический колит; – ишемические язвы толстой кишки.
Осложнения:
<ul style="list-style-type: none"> – стриктуры толстой кишки; – острая кишечная непроходимость; – острое кишечное кровотечение; – инфаркт кишечника; – гангрена кишечника; – каловый перитонит.

Таблиця 2

Функциональные классы хронической ишемической болезни органов пищеварения

Первый функциональный класс (ФК I) – выраженной клинической симптоматики нет; характерно отсутствие нарушения кровотока в покое и появление абдоминальной боли лишь после нагрузочной пробы.
Второй функциональный класс (ФК II) – наличие признаков расстройств кровообращения в покое и усиление их после функциональной нагрузки; выраженная клиническая симптоматика: болевой, диспептический синдромы, похудание, нарушение функции поджелудочной железы, дисфункция кишечника.
Третий функциональный класс (ФК III) – выраженные циркуляторные расстройства в покое, постоянный болевой синдром, органические изменения органов пищеварения.
Четвёртый функциональный класс (ФК IV) – деструктивные изменения органов пищеварения

брюшной полости нуждаются в большем притоке крови, который не может быть обеспечен при АИС. В связи с этим возникновение боли зависит не от качества, а от количества пищи, принятой пациентом. Этот момент следует учитывать при дифференциальной диагностике АИС и хронического панкреатита. Вообще, самый частый неправильный диагноз, который ставят больным с АИС – это хронический панкреатит, так как при этом заболевании также развиваются боли после еды, плохо купируются. Кроме того, диагноз хронического панкреатита, сложно объективизировать. Следовательно, при наличии болей в животе после еды при отсутствии явной органической причины, выявляемой традиционными методами визуализации, обычно ставят диагноз хронического панкреатита. В дифференциальной диагностике также важно учитывать, что боли при АИС могут провоцироваться или совпадать с приступами стенокардии, эпизодами подъёма или снижения артериального давления. Боли, как правило, не имеют чёткой локализации. Их интенсивность может быть различной в зависимости от чувствительности органов пищеварения к ишемии и от степени нарушения кровотока. Нередко боли по интенсивности достигают характера «морфинных», что является ещё одной причиной сложности дифференциальной диагностики АИС с заболеваниями поджелудочной железы (например, при хроническом панкреатите и, особенно, при раке поджелудочной железы также имеют место интенсивные, крайне плохо купирующиеся боли). Характер боли также зависит от выраженности сосудистых нарушений (варьирует от чувства тяжести в эпигастрии до ноющих болей и далее – до жгучих болей) и индивидуальных особенностей висцеральной чувствительности [9]. Дисфункция тонкой кишки проявляется неустойчивым стулом или диареей, метеоризмом и прогрессирующей мальабсорбцией, а дисфункция толстой кишки – запорами [18]. Похудание связано с мальабсорбцией, а также с отказом больных от пищи из-за боязни появления боли (ситофобии) [15, 21]. Кстати, ситофобия характерна также для хронического панкреатита, что является ещё одной причиной постановки этого неправильного диагноза при АИС.

При объективном исследовании симптомом, позволяющим заподозрить АИС, является систолический шум. Если он выслушивается на 2–4 см ниже мечевидного отростка по срединной линии, то речь идёт об атеросклерозе брюшной аорты и/или чревного ствола. Если шум выслушивается ниже – чуть выше пупка, – то следует думать о стенозе верхней брыжеечной артерии. Однако, этот шум появляется лишь при сужении артерии на 80–90%. При пальпации могут определяться пульсация и болезненность брюшной аорты [10, 16].

Разберём особенности клинических проявле-

ний ишемического поражения отдельных органов брюшной полости.

Для ишемических гастродуоденопатий характерна манифестация в виде желудочнокишечного кровотечения, в случае язвенного поражения – отсутствие сезонности обострений. Нередко язвы – гигантские (диаметр более 3 см), длительно не рубцуются [9].

При ишемических панкреатопатиях боли локализируются в эпигастрии и левом подреберье, возникают после еды и имеют большую продолжительность (несколько часов). В отличие от хронического панкреатита банальной этиологии (алкогольной, билиарной и т. д.) при ишемической панкреатопатии, как и при других проявлениях АИС, боли зависят от объёма принятой пищи, а не от её характера. В связи с этим пациенты принимают пищу малыми дробными порциями, как уже было выше сказано, нередко развивается ситофобия. Более сложные взаимоотношения возникают при сочетании поражения чревной артерии с воспалительными заболеваниями поджелудочной железы. С одной стороны, нарушения кровоснабжения способны вызывать ишемическую панкреатопатию, с другой – вследствие анатомической близости поджелудочной железы и чревного ствола он может быть вторично вовлечён в воспалительный процесс, например, при остром панкреатите [9].

Симптомы ишемической гепатопатии также весьма неспецифичны: тяжесть в правом подреберье, горечь во рту, общая слабость, умеренное увеличение печени. Субиктеричность кожи и склер определяется лишь у пятой части пациентов.

При ишемическом поражении тонкой и толстой кишки чаще, чем при ишемии других органов брюшной полости, развиваются острые проявления (инфаркт, гангрена кишечника, кишечное кровотечение, кишечная непроходимость). Диагностика этих состояний разработана лучше, чем других вариантов АИС.

Острая мезентериальная ишемия (острое расстройство кровообращения в системе брыжеечных артерий) чаще связано с эмболией артерий, например, тромбом из левого предсердия при митральном стенозе или мерцательной аритмии. При этом развивается инфаркт тонкой кишки. Так, в случае отсутствия коллатерального кровообращения, эмболия верхней брыжеечной артерии вызывает некроз практически всей тощей и подвздошной кишки, а также правой половины толстой кишки. Жизнеспособной остаётся лишь проксимальная часть тощей кишки. При инфаркте кишечника развиваются тяжёлые боли в животе и шок, резко нарушается барьерная функция кишки. Развивается расширение кишки в результате увеличенной секреции и резкого ухудшения всасывания воды и электролитов, прекращается перистальтика. Вследствие нако-

плення жидкості в кишкe зменшується об'єм циркулюючої крові, знижуються серцевий выброс і артеріальне тиск. Пищеварення і всасування в тонкій кишкe припиняються, а її вміст інфікується кишечною флорою і само стає джерелом вираженої інтоксикації. Через підвищення проникності кишечної стінки рідина з просвіта кишки потрапляє в брюшну порожнину, одночасно відбувається транслокація кишечної флори, розвивається перитоніт [11, 16].

Хронічна мезентеріальна ішемія звичайно пов'язана з атеросклерозом верхньої брыжеечної артерії і її гілок. Так як звуження просвіта судин відбувається поступово, то розвивається коллатеральний кровотік. В результаті клінічні прояви не настільки важкі, як при гострій мезентеріальній ішемії. В клініці переважають болі в животі, особливо на висоті їжі, мальабсорбція, похудіння. Можливо розвиток стриктури тонкої кишки [11, 16].

Виділяють 3 клінічних варіанта ішемічного коліту: гангренозну, транзиторну і структуруючу [16]. Гангренозна форма проявляється клінікою гострого живота з каловим перитонітом, кишечним кровотеченням. Транзиторна форма представлена різкими схваткообразними болями в животі з тенезмами, діареєю з примісью крові. Ця ситуація може завершитися разрешенням або трансформацією в структуруючу форму. В першому випадку поверхні ерозії і дрібні кровоизлияния в слизистій кишкi зникають до наступного погіршення кровопостачання. Во другому випадку зміни поширюються в підслизисту, м'язовий шар, потім відбувається рубцювання з формуванням сегментарних стриктур.

Болі при ішемічному коліті частіше локалізуються в гіпогастрії, супроводжуються запорами, метеоризмом. Частим симптомом є наявність крові в калі. При важкому перебігу прогресує частична кишечна непрохідність, приєднуються недостаточність анального сфінктера і сфінктера сечового міхура [10].

При ішемічному ураженні органів їжі в анамнезі пацієнтів мають місце різні прояви атеросклерозу: ІБС, порушення мозкового кровообігу, перемежувана хромота; нерідко пацієнти страждають артеріальною гіпертензією, цукровим діабетом. Крім того, АІС звичайно розвивається у хворих старше 50 років.

Діагностика АІС не є складною, особливо після впровадження в клінічну практику ангіографії і доплерографічного дослідження судин. Проблема полягає в недостатньому знанні лікарів про АІС і зв'язі з цим – з рідким призначенням дослідження, підтверджуючого нали-

чие ішемічного ураження органів брюшної порожнини.

Виділяють наступні групи діагностичних методів в залежності від їх чутливості при АІС [10]:

I. Анамнез (чутливість 78%) – наявність серцево-судинних захворювань, облітеруючого ендартеріїту, метаболічного синдрому, цукрового діабету.

II. Пальпація і аускультация брюшної аорти (чутливість 50–60%).

III. Інструментальні методи

– УЗІ (чутливість 50–75%);

– доплерографічне дослідження

(чутливість 80%);

– КТ (чутливість 78–82%);

– ангіографія (чутливість 90–95%).

План обстеження при підозрі на АІС представлений в таблиці 3.

При УЗІ брюшної аорти виявляють зміну її діаметра, атеросклеротичні бляшки і кальцифікати в стінці, нерівність і бугристість внутрішнього контуру (рис. 4).

Доплерографічне дослідження судин дозволяє оцінити максимальну, мінімальну лінійні і середню швидкості кровотоку, індекси пульсативності, резистентності, систолодіастолічне співвідношення, які змінюються при атеросклерозі відповідних судин. Виявляють також якісні зміни доплерограмм: преривистий характер доплерографічної кривої, високі і двугорбі піки, розширені систолічні вершини і др. [10]. Для виявлення прихованих форм АІС проводять доплерографічне дослідження з навантажувальними пробами (велозгометрія, їжова навантаження і др.).

Ангіографію слід проводити лише в склад-

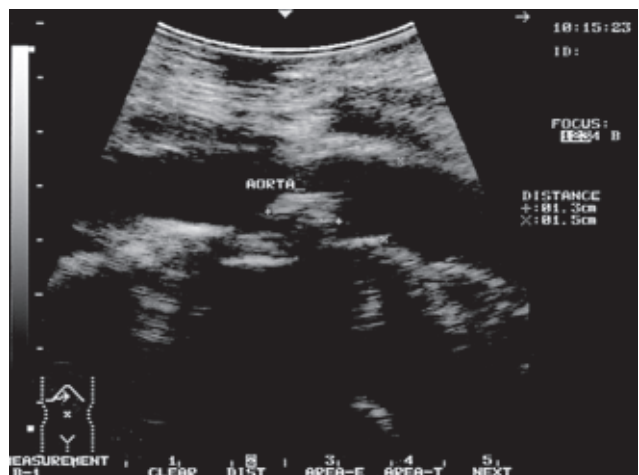


Рис. 4. УЗІ абдомінальної аорти. Визуалізується атеросклеротична бляшка розміром 15x13 мм (власне спостереження)

Таблиця 3

План обстеження больного с АИС (по Лазебник Л. Б. с соавт., 2003 [10])

Оценка клинико-биохимических показателей
<ul style="list-style-type: none"> – тщательный сбор анамнеза с выделением групп риска по возможному развитию атеросклеротического поражения висцеральных артерий; – общеклинический анализ крови, мочи, кала; – биохимическое исследование крови; – исследование липидного спектра крови; – исследование гормонов щитовидной железы; – исследование ПОЛ; – исследование показателей свёртывающей системы крови.
Оценка гемодинамических показателей висцерального кровотока:
<ul style="list-style-type: none"> – УЗИ брюшной аорты и её висцеральных ветвей; – доплеровское исследование чревного ствола, селезёночной артерии, общей печёночной артерии, верхней и нижней брыжеечных артерий; – функциональные пробы: пищевая нагрузка, велоэргометрическая проба и др; – ангиографическое исследование брюшного отдела аорты и её висцеральных ветвей.
Оценка функциональных и морфологических изменений
<ul style="list-style-type: none"> – органов пищеварения – ФЭГДС, колоноскопия; – исследование желудочной секреции, диагностика инфекции <i>Helicobacter pylori</i>; – исследование функционального состояния поджелудочной железы; – гистологическое исследование слизистой гастродуоденальной зоны, тонкой, толстой кишки; – пункционная биопсия печени, определение маркеров вирусной инфекции; – морфологическое исследование брюшной аорты, чревного ствола, селезёночной артерии, общей печёночной артерии, верхней и нижней брыжеечных артерий (материал, полученный при оперативном лечении).

ных случаях и для решения вопроса об оперативном лечении.

Результаты исследования структурных изменений печени, поджелудочной железы неспецифичны. У 60–80% больных при УЗИ, КТ определяются признаки жировой дистрофии этих органов, холестероз жёлчного пузыря как проявления липидного дистресс-синдрома, одним из компонентов которого является и сам атеросклероз [20].

Особого внимания заслуживают рентгенологические симптомы ишемических поражений толстой кишки (чаще поражаются селезёночный угол и нисходящий отдел; прямая кишка поражается редко в связи с эффективным кровоснабжением из других источников) [10]:

- дефекты наполнения различной величины, напоминающие «отпечатки пальцев» (ранний признак) или так называемый симптом «дымчатой трубы», или картина псевдополипоза;
- наличие щелевидных участков просветления между контрастным веществом и стенкой кишки, обусловленных сегментарным спазмом ишемизированных участков кишки;
- сегментарные стенозы.

При колоноскопии отмечается наличие синеватых неправильной формы участков слизистой с отёком и контактной кровоточивостью. Слизистая толстой кишки имеет пёстрый вид,

определяются эрозии и геморрагии. При тяжёлой ишемии формируются язвы различного размера по окружности кишки, стриктуры, особенно в зоне селезёночного угла [16].

Основные методы лечения АИС – оперативные; они представлены различными операциями, обеспечивающими реваскуляризацию органов брюшной полости. Плановое хирургическое вмешательство показано при сужении хотя бы одной из висцеральных артерий на 50% и более [20].

Выделяют 3 группы плановых оперативных вмешательств при АИС (0):

- реконструктивные операции, направленные на ликвидацию окклюзии и восстановление кровотока по прежнему руслу (эндартерэктомия, резекция с протезированием, имплантация);
- операции, направленные на создание новых путей кровотока в обход поражённого участка артерии – шунтирующие операции (аортоартериальное и межартериальное шунтирование, аорто-артериальные и межартериальные анастомозы);
- чрескожная эндоваскулярная ангиопластика окклюзионно-стенотических поражений брюшной аорты, чревного ствола; лазерная реканализация стенозирующих и окклюдующих поражений.

При острой мезентериальной ишемии только

немедленная лапаротомия и резекция поражённой части кишки (при возможности – эмболектомия) могут спасти жизнь больного [10, 16].

Консервативное лечение АИС направлено как на улучшение кровоснабжения органов пищеварения, так и на предотвращение осложнений и отдаление необходимости хирургического вмешательства. Основные направления консервативного лечения АИС следующие [9, 10]:

- коррекция гипер- и дислипидемии для уменьшения прогрессирования атеросклероза;
- антиоксидантные средства;
- антиагрегантная терапия, препараты, уменьшающие вязкость крови;
- сосудорасширяющие средства;
- гипогликемические средства при наличии сахарного диабета;
- симптоматическая терапия, направленная на уменьшение структурных изменений и улучшение функционального состояния органов пищеварения;
- лечение осложнений.

Терапия АИС начинается с лечебного питания в рамках стола №5 (5п) по Певзнеру М. И. (в зависимости от преимущественного поражения печени или поджелудочной железы).

Рекомендации по питанию больных могут быть следующими:

- 5–6-разовый приём пищи;
- ограничение или исключение высококалорийных рафинированных продуктов и блюд (сахара, кондитерских изделий, маргарина, животных жиров, мучных изделий и т. д.);
- источником углеводов должны быть овощи, в т. ч. немного картофеля (запечённого, отварного);
- липотропные продукты (нежирный творог, гречневая, пшеничная, овсяная каши в умеренном количестве);
- незаменимые компоненты пищи (сезонные овощи, свежие соки, зелень, отвар шиповника, аптечные дрожжи);
- продукты, содержащие полноценный белок (рыба, нежирные сорта мяса, птица, кролик, яйца, творог, молочнокислые продукты);
- продукты функционального питания и пищевые добавки (соевый лецитин, продукты моря, добавки из морских водорослей, спирулина, витаминно-минеральные смеси);
- замена животных жиров (кроме рыбьего) растительными — соевым, оливковым, подсолнечным, арахисовым, кукурузным маслами;
- обогащение пищи лецитином, холином, инозитолом, магнием, йодом, витаминами А, В, С, Е;
- обогащение пищевыми волокнами, особенно пектином (хлеб из зерна грубого помола, пшено, капуста, сухофрукты, пшеничные отруби, овощи, фрукты и т. д.).

Необходимо постепенное (!) снижение массы

тела у больных с избыточным питанием. Голодание с целью снижения массы тела противопоказано, так как способствует прогрессированию атеросклероза, жировой дистрофии печени [2]. Для коррекции гиперлипидемии назначают статины (ловастатин, сумвастатин, флувастатин, оторвастатин и др.), секвестранты жёлчных кислот (холестирамин, квестран и др.), препараты никотиновой кислоты (ксантинола никотинат, ниацин), фибраты (гемфиброзил, ципрофибрат). При лечении статинами следует помнить об их гепатотоксичности.

Из антиагрегантов рекомендуют тиклопедин, который обладает специфическим ингибирующим действием экзогенной АТФ на тромбоциты. Для улучшения микроциркуляции показан трентал (пентоксифиллин), особенно его новая лекарственная форма – трентал 400. В качестве ангиопротектора и средства, снижающего вязкость крови назначают доксицил (добезилат кальция). Как антиоксиданты используют токоферол, предуктал, витамины А, С, Е.

При всех вариантах АИС показаны нитраты. Одним из лучших препаратов для лечения АИС является Оликард 40 ретард или Оликард 60 ретард (изосорбид-5-мононитрат). В отличие от изосорбида динитрата, который метаболизируется в печени до активных действующих веществ, изосорбид-5-мононитрат не проходит этапа метаболизма в печени, обладает стопроцентной биодоступностью. Важно, что Оликард начинает действовать быстро и, в то же время, имеет продолжительный эффект – 24 часа. Пролонгированное действие связано с наличием дозирующей мембраны, окружающей каждую микросферу препарата (микросферы заключены в ретард-капсулу), поэтому терапевтическая концентрация в плазме крови удерживается в течение суток. Преимуществами Оликарда являются также хорошая переносимость, приём один раз в сутки, высокая эффективность, минимальный риск развития толерантности, отсутствие синдрома отмены, приём один раз в сутки.

Патогенетически обосновано назначение препаратов эссенциальных фосфолипидов, лучшим из которых является Эссенциале Н. Эссенциальные фосфолипиды тормозят одновременно несколько звеньев патогенеза АИС [1–7, 14, 17]:

- имеют гиполлипидемический и гипогликемический эффекты;
- улучшают реологические свойства крови, микроциркуляцию, уменьшают агрегацию тромбоцитов и эритроцитов;
- обеспечивают антиоксидантные свойства мембран, уменьшение образования F₂-изопростанов;
- защищают мембрану не только гепатоцитов, но и панкреатоцитов, других клеток от повреждения;
- повышают метаболический, детоксикаци-

- онный, экскреторный потенциал мембран;
- защищают митохондриальные и микросомальные энзимы от повреждения токсинами;
 - обеспечивают функционирование транспортных систем клетки;
 - обеспечивают текучесть мембран;
 - замедляют синтез коллагена и повышают активность коллагеназы; подавляют трансформацию липоцитов в фибробласты (торможение фиброгенеза);
 - тормозят синтез провоспалительных цитокинов;
 - имеют иммуномодулирующие свойства (регулируют продукцию антител к неоантигенам);
 - влияют на клеточный цикл и клеточную дифференциацию;
 - участвуют в синтезе простагландинов;
 - эмульгаторы жёлчи, обеспечивают её нормальное коллоидное состояние, увеличивают толерантность к пищевым нагрузкам.

Так как при АИС постепенно прогрессируют мальдигестия и мальабсорбция из-за снижения желудочной и панкреатической секреции, нарушения продукции кишечных ферментов и всасывания в тонкой кишке, практически всем больным необходимы ферментные препараты

для заместительной терапии. Эти препараты показаны не только при ярких клинических проявлениях АИС, но и при так называемом синдроме «стареющих органов пищеварения». Этот синдром — тот же АИС, но протекающий без боли, а с преобладанием постепенно нарастающего снижения функции органов пищеварения (постепенно появляются и прогрессируют метеоризм, снижение толерантности к пищевым нагрузкам, нарушения стула, дискомфорт в животе после приёма пищи, похудание). «Золотым стандартом» ферментного препарата для заместительной терапии является Креон. В зависимости от выраженности мальдигестии и мальабсорбции следует назначать Креон 10000 или Креон 25000, Креон 40000.

Основной целью нашей статьи было обратить внимание практических врачей на проблему АИС, его частоту и наличие реальных возможностей верификации диагноза, назначения правильного лечения. Мы должны помнить о проблеме АИС, изучать его проявления, разрабатывать тактику эффективного лечения. Не случайно Уинстон Черчилль отмечал: «Наши проблемы не исчезнут от того, что мы закроем глаза и перестанем на них смотреть».

Литература

1. Бабак О. Я. Хронические гепатиты / Бабак О. Я.. – К.: Блиц-Информ, 1999. – 208 с.
2. Болезни печени и желчевыводящих путей / Под ред. Ивашкина В. Т.. – М.: М-Вести, 2002. – 416 с.
3. Буеверов А. О. Некоторые патогенетические и клинические вопросы неалкогольного стеатогепатита / Буеверов А. О., Маевская М. В. // Клини. перспективы гастроэнтерол., гепатол. – 2003. – № 3. – С. 2–7.
4. Гепатопротекторы-антиоксиданты в терапии больных с хроническими диффузными заболеваниями печени / Дегтярёва И. И., Скрыпник И. Н., Невойт А. В. [и др.] // Новые мед. технологии. – 2002. – № 6. – С. 18–23.
5. Гундерманн К. Й. Новейшие данные о механизмах действия и клинической эффективности эссенциальных фосфолипидов / Гундерманн К. Й. // Клини. перспективы гастроэнтерол. гепатол. – 2002. – № 2. – С. 21–24.
6. Гуревич К. Г. Эссенциальные фосфолипиды в лечении заболеваний печени / Гуревич К. Г. // Качеств. клин. практ. – 2002. – № 4. – С. 1–4.
7. Ігнатов В. А. Патогенетичне значення прозапальних і профіброгенних цитокинів у формуванні фіброзувальних реакцій при хронічних гепатитах: Автореф. дис. канд. мед. наук (14.01.02) / Ігнатов В. А. / Інститут терапії АМН України. – Луганськ, 2002. – 19 с.
8. Ишемическая болезнь кишок / Коломойская М. Б., Дикштейн Е. А., Михайличенко В. А. [и др.] – К.: Здоров'я, 1986. – 132 с.
9. Калинин А. В. Хронический абдоминальный ишемический синдром. Особенности клиники и диагностики / Калинин А. В., Степура Д. К., Токмулина Г. М. // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – Прил. № 21. Материалы IX Российской гастроэнтерологической Недели. – М., 2003. – С. 52.
10. Лазебник Л. Б. Хроническая ишемическая болезнь органов пищеварения / Лазебник Л. Б., Звенигородская Л. А.. – М.: Анахарсис, 2003. – 136 с.
11. Логинов А. С. Болезни кишечника / Логинов А. С., Парфёнов А. И.. – М.: Медицина, 2000. – 632 с.
12. Ләпедат П. Инфаркт кишечника / Ләпедат П.. – Бухарест: [б. и.], 1975. – 280 с.
13. Нарушения микроциркуляции при хронической ишемической болезни органов пищеварения и дислипотеидемии / Савельев В. С., Петухов В. А., Бычков С. Г. [и др.] // Грудн. и сердечно-сосуд. хирургия. – 1999. – № 4. – С. 40–45.
14. Нидерау К. Эссенциальные фосфолипиды в лечении хронических вирусных гепатитов В и С / Нидерау К. // Укр. мед. часопис. – 1998. – № 3. – С. 81–82.
15. Ойроткинова О. Ш. Атеросклероз и абдоминальная ишемическая болезнь / Ойроткинова О. Ш., Немытин Ю. В.. – М.: Медицина, 2001. – 312 с.
16. Парфенов А. И. Энтерология: рук. для врачей / Парфенов А. И.. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ООО «Мед. информ. агентство», 2009. – 880 с.
17. Подымова С. Д. Механизмы алкогольных повреждений печени и их фармакологическая коррекция эссенциальными фосфолипидами / Подымова С. Д. // Материалы конференции «Алкогольная болезнь печени. Пути фармакологической коррекции». – М., 1999. – С. 1–6.
18. Покровский А. В. Диагностика и хирургическое лечение синдрома хронической абдоминальной ишемии. Метод. рекомендации / Покровский А. В., Казанчан П. О. – М.: [б. и.], 1980. – 25 с.

19. Покровский А. В. Заболевания аорты и её ветвей / Покровский А. В. – М.: Медицина, 1979. – 324 с.
20. Савельев В. С. Холестероз жёлчного пузыря / Савельев В. С., Петухов В. А., Болдин Б. В. – М.: ВЕДИ, 2002. – 192 с.
21. Сердечно-сосудистая хирургия: Руководство / Под ред. Бураковского В. И., Бокерия Л. А. – 2-е изд., доп. – М.: Медицина, 1996. – 767 с.
22. Brambs H. J. Inflammatory bowel diseases: Radiological diagnostics / Brambs H. J., Rieber A.. – Freiburg (Germany): Falk Foundation e.V., 2001. – 63 p.
23. Morgenroth K. Pancreatitis / Morgenroth K., Kozushek. – Berlin; New York: Walter de Gruyter, 1991. – 120 p.

ХРОНІЧНА АБДОМІНАЛЬНА ІШЕМІЯ

Губергриц Н. Б., Голуб Е. Ю.

Донецький національний медичний університет

У статті представлено огляд літератури про епідеміологію, етіологію, патогенез абдомінального ішемічного синдрому. Проведено аналіз клінічних проявів, інформативності різних методів діагностики, ефективності лікування.

Ключові слова: абдомінальний ішемічний синдром, атеросклероз черевної аорти та її галузей, діагностика, доплерографія, лікування.

CHRONIC ABDOMINAL ISCHEMIA

Gubergrits N. B., Golub E. Y.

Donetsk National Medical University

In the article literature review about epidemiology, aetiology, pathogenesis of abdominal ischemic syndrome is presented. The analysis of clinical manifestations, informativity of various methods of diagnostics, efficiency of treatment is carried out.

Keywords: abdominal ischemic syndrome, atherosclerosis of abdominal aorta and its branches, diagnostics, dopplerography, treatment.

КИШКОВІ ДИСБІОЗИ – ІСТОРІЯ ТА СЬОГОДЕННЯ ПРОБЛЕМИ

Дмитрієва С. М.

Запорізька медична академія післядипломної освіти

Проблема раціональної корекції дисбіотичних розладів нормальних біотопів сьогодні набуває міждисциплінарного значення. Технології еубіотичного моделювання і відновлення використовуються при корекції транзитного дисбіозу новонароджених в ранньому неонатальному періоді, при лікуванні бактеріальних вагінозів у гінекологічній практиці, вважаються обов'язковою складовою реабілітаційної програми у реконвалесцентів гострих інфекційних захворювань та інших категорій терапевтичних та хірургічних пацієнтів різного віку після активної антибіотикотерапії, лікування імунодепресантами тощо.

Історія питання відстежує три основні підйми інтересу клініцистів щодо проблеми контролю та підтримки нормального кишкового біоценозу. Так, ще у середині ХХ в. А. Ф. Білібін (1970) писав про «біотичне розгальмування» як результат нераціонального використання антибіотиків, й на теперішній час даний аспект проблеми залишається досить актуальним. У 80-х рр. до питань діагностики і корекції кишкового дисбіозу звернулися педіатри і неонатологи. Саме в той період проблема оформилася концептуально, й з іменами провідних педіатрів та дитячих хірургів того часу пов'язані розробка та впровадження в широку клінічну практику технологій превентивної біокорекції (В. А. Таболін та ін., 1988; П. С. Мощич та ін., 1988), замісної біотерапії (Е. М. Лук'янова та ін., 1986) та селективної деконтамінації товстої кишки (Ю. Ф. Ісаков та ін., 1985; Бондаренко Г. П. та ін., 1990). Початок третього й теперішнього періоду приходиться на 90-і рр. та збігається із широким впровадженням у гастроентерологічну практику ерадикаційних технологій, коли вже перші антихелікобактерні прописи містили лікарські засоби, що суттєво пригнічували колонізаційну резистентність товстої кишки. Шляхи удосконалення технологій раціональної корекції кишкових дисбіозів за вимогами часу висвітлено в трудах провідних гастроентерологів України (О. Я. Бабак та ін., 1997; Ю. О. Філіппов та ін., 1999; Н. В. Харченко та ін., 2000). Але в останнє десятиліття опрацювання проблеми спрямувалося екстенсивним шляхом лише з промоції нових ліків, й сьогодні спостерігається феномен, коли практичний лікар, маючи міцний арсенал біопрепаратів та кишкових антисептиків, часто не отримує очіку-

ваний результат лікування хворих із дисбіозами кишечника.

Як причину такого становища можна визначити деякі зрушення пріоритетів у самому ставленні до проблеми кишкового дисбіозу, яке не може бути однозначним. Дисбіоз кишечника є клініко-лабораторним синдромом, що має рівноцінні клінічну та мікробіологічну складові. Залежно від клінічної ситуації даний синдром виступає або як біологічний маркер дефіциту системних метаболічних розладів та імунологічного захисту макроорганізму, або як преморбід і патогенетичний супровід запальних захворювань травної системи, або як окремий стан, що вимагає корекції та лікування (хоча у МКХ-10 такої дефініції, як дисбіоз кишечника, немає). Тобто у кожному випадку лікар має диференційовано оцінити природу та характер дисбіотичних порушень, що виявлені, та призначити превентивну біокорекцію, замісну біотерапію або селективну деконтамінацію товстої кишки. Ключем до практичної реалізації такого диференційованого підходу могла би стати сучасна, єдина для всіх клініцистів, класифікація кишкових дисбіозів, що була б прийнята з'їздом спеціалістів або затверджена робочою групою по даній проблемі. Такої класифікації на даний час немає. З іншого боку, на теперішній час практичним лікарям запропонована велика номенклатура ліків, більшість яких атестовані як універсальні засоби для корекції і лікування дисбіозів. Між тим, корекція змін у кількісному та якісному складі мікрофлори кишечника має здійснюватися лише за принципами етіотропного впливу з дотриманням селективності втручання у кожному клінічному випадку.

Кінцевою метою застосування технологій превентивної біокорекції, замісної біотерапії або селективної деконтамінації товстої кишки є підтримка або відновлення еубіозу кишечника. У загальному значенні еубіоз (або нормофлора) – це оптимальне співвідношення різноманітних популяцій мікробів окремих органів і систем, що визначає еволюційне створену нормальну мікроекологічну систему, яка бере участь в забезпеченні гомеостазу здорового макроорганізму. Основними мікробними біоценозами організму людини є шкіра, шлунково-кишковий тракт, вагіна, верхні дихальні шляхи. Відомо, що у кишечнику бактерій міститься більше, ніж клітин

у всьому макроорганізмі. За складом мікрофлора кишечника підрозділяється на облігатну та факультативну частини.

Кількісно-якісний склад та співвідношення мікроорганізмів суттєво змінюється в залежності від відділу кишечника. Так, у дорослої людини кількість склад бактерій у верхніх відділах тонкої кишки становить не більше 10^4 – 10^5 КУО/мл і представлений лактобактеріями, біфідобактеріями, бактероїдами, ентерококами тощо; у клубовій кишці сукупна кількість мікроорганізмів становить до 10^8 КУО/мл хімусу. Основними факторами регуляції мікро екології тонкої кишки є антибактеріальна дія жовчі; кишкова перистальтика, ферментативна активність, нормальний стан кишкового епітелію і слиз, що містить інгібітори росту мікроорганізмів. При порушенні зазначених механізмів наростає мікробне забруднення тонкої кишки з розвитком синдрому надлишкового бактеріального росту (bacterial overgrowth syndrome), який діагностується за клінічними (діарея на тлі синдрому мальабсорбції) та лабораторними показниками (підвищення вмісту бактерій у тонкій кишці до 10^{11} КУО/мл за результатами бактеріологічного дослідження дуоденального аспірату та показниками водневого дихального тесту з лактулозою).

У товстій кишці здорової людини кількість мікроорганізмів становить 10^{11} – 10^{12} КУО/г фекалій з переважним (90–95%) вмістом анаеробних видів, таких як біфідобактерії, бактероїди, лактобактерії, вейлонели, пептострептококів, клостридії. Аероби товстої кишки представлені кишковою паличкою, лактозонегативними ентеробактеріями (протей, ентеробактерії, цитробактер, серрації), ентерококами, стафілококами, дріжджоподібними грибами.

Домінування біфідобактерій в складі облігатної мікрофлори товстої кишки (10^9 – 10^{11} КОЕ/г) визначається її функціями зі здійснення захисту кишкового бар'єру від проникнення мікробів і токсинів у внутрішнє середовище організму шляхом асоціації зі слизовою оболонкою кишечника; з реалізації антагоністичної активності щодо патогенних та умовно патогенних мікроорганізмів за рахунок вироблення органічних жирних кислот; з участі в утилізації харчових субстратів та активізації пристінного травлення; із синтезу амінокислот та вітамінів, із сприяння процесам всмоктування іонів кальцію, заліза, вітаміну Д. Біфідобактерії є також представниками вагінальної мікрофлори (10^6 КУО/г вагінального вмісту). Тому саме біфідобактерії найчастіше містяться у складі пробіотичних препаратів.

До групи нормальних кислото утворювачів відноситься інший представник облігатної мікрофлори – лактобактерії мають своїм середовищем різні відділи травного тракту від порожнини рота до товстої кишки. У шлунку лактобацили містяться в кількості 10^2 – 10^3 КУО/мл шлунково-

го соку, в тонкій кишці до 10^3 – 10^4 КУО/мл кишкового соку, в товстій кишці 10^6 – 10^8 КУО/г фекалій. Лактобактерії входять у склад більшості препаратів для корекції синдрому надлишкового бактеріального росту тонкої кишки, оскільки є основною ланкою формування колонізаційної резистентності даного біотопу за рахунок здатності здатні щодо утворення молочної кислоти, перекису водню, продукування лізоциму та інших речовини з антибіотичною активністю.

До облігатної мікрофлори кишечника також відносяться ешеріхії (10^7 – 10^8 КУО/г), бактероїди (10^7 – 10^9 КОЕ/г), ентерококи (10^5 – 10^8 КОЕ/г фекалій), анаеробні пропіонобактерії, пептострептококи. Факультативна мікрофлора кишечника представлена пептококами, стафілококами (епідермальні, сапрофітні), стрептококами, бацилами (*B. subtilis*, *B. pumilis*, *B. cereus*), дріжджовими і дріжджоподібними грибами (не більш за 10^3 КОЕ/г фекалій). Деякі представники факультативної групи також використовуються у складі сучасних пробіотиків. Умовно патогенні ентеробактерії включають представників сімейства Enterobacteriaceae (клебсієли, протеї, цитробактери, ентеробактерій, серрації) і складають транзиторну групу мікро екології товстої кишки.

У здоровому організмі постійно підтримується біологічна рівновага нормофлори. Відомо, що постійну мікрофлору кишечника складає 17 сімейств, 45 родів і близько 500 видів бактерій. Дисбіоз за основним визначення – це зміна кількісного та якісного складу, транслокацією різних мікроорганізмів в інші біотопи; надлишковим ростом мікрофлори зі змінам її властивостей. Розрізняють первинний (коли спочатку змінюється мікрофлора, а потім приєднуються ушкодження слизової оболонки кишечника) і вторинний (внаслідок захворювань шлунково-кишкового тракту, прийому лікарських препаратів тощо) дисбіоз. Розвитку дисбіозів можуть сприяти численні чинники екзогенної та ендогенної природи. Так, для новонароджених це патологія вагітності та пологів, бактеріальний вагіноз і мастит у матері, пізні прикладання до грудей, тривале перебування в пологовому будинку і можливість заселення кишечника агресивними штамами мікроорганізмів навколишнього середовища. наявність локалізованих гнійних інфекцій, захворювання із синдромом мальабсорбції, первинні імунodefіцити. У дітей раннього віку такими чинниками є раннє штучне вигодовування, часті гострі респіраторно-вірусні інфекції та диспепсичні розлади, рахіт, анемії, хронічні розлади живлення, аномалії конституції. В дітей дошкільного і шкільного віку – знаходження в замкнених колективах, часті ГРВІ, алергічні хвороби. У юнаків і дорослих – професійні шкідливості, зловживання алкоголем та наркоманія, вікові зміни властивостей мікрофлор-

ри (так, у похилому віці спостерігається зменшення канцеролітичних властивостей кишкової палички, збільшення числа штамів, які синтезують холестерин, збільшення кількості гемолітичної флори). Незалежно від віку людини чинниками, що сприяють порушенням еубіозу, є стреси, незбалансоване харчування, кишкові інфекції, лікування антибактеріальними препаратами, тривала гормонотерапія, лікування нестероїдними протизапальними препаратами, хіміо- і променевої терапії в онкологічних хворих, імунodefіцитні стани.

Клінічні прояви дисбактеріозу залежать від якісно-кількісних порушень в складі мікрофлори за варіантами лідируючого умовно-патогенного агента або мікробних асоціацій, а також від компенсаторних можливостей макроорганізму (стану системного та місцевого імунітету, колонізаційної резистентності слизової кишечника та детоксикаційної функції кишкової мікрофлори). Найбільш характерними ознаками дисбактеріозу вважають наступні: синдром шлунково-кишкової диспепсії, синдроми мальабсорбції та мальдігестії, симптоми полігіповітамінозу. Але клінічна діагностика синдрому дисбіозу кишечника не вважається доцільною, оскільки такі прояви як порушення загального стану (інтоксикація, зневоднення), зниження маси тіла, симптоми ураження слизових оболонок шлунково-кишкового тракту, порушення травлення в різних відділах шлунково-кишкового тракту більш пов'язані з перебігом основного захворювання, яке супроводжується дисбіотичними розладами в основних нормальних біотопах макроорганізму. Залежно від виразності клінічних проявів виділяють три клініко-бактеріологічні ступені дисбіозу кишечника: компенсований, субкомпенсований та декомпенсований.

«Золотим стандартом» діагностики дисбіозу кишечника є лише мікробіологічне дослідження калу за уніфікованою методикою в умовах спеціалізованої лабораторії. Численні «напівкількісні» (мікробіологічне визначення концентрації окремих мікроорганізмів) та «сигнальні» методи (визначення муцину або білкових тіл у калі, мікроскопія фекального мазку, визначення лізоциму у копрофільтратах тощо) мають лише допоміжне значення.

Клінічними показаннями до проведення мікробіологічного дослідження є наступні: тривалий перебіг кишкових розлади, при яких не вдається виділити патогенні мікроорганізми; тривалий період реконвалесценції після гострих кишкових захворювань; дисфункція кишечника в осіб, які отримували антибіотикотерапію, імунодепресивне лікування, гормональну терапію тощо; наявність гнійно-запальних вогнищ, які важко піддаються лікуванню; періопераційний період у осіб з факторами ризику розвитку дисбактеріозу кишечника; алергічні захворювання.

Якісні мікробіологічні критерії діагнозу дисбіозу кишечника визначаються порушеннями нормального співвідношення між анаеробної та аеробної мікрофлорою: зниження концентрації але зникнення біфідобактерій та лактобактерій, наростання концентрації кишкових паличок зі зміненими властивостями та вмісту умовно патогенних мікроорганізмів. За ступенем дисбіотичних порушень виділяють: I ступінь – зниження вмісту біфідобактерій при нормальній кількості аеробної флори; II ступінь – вміст аеробів дорівнює кількості анаеробів; III ступінь – перевага аеробів над анаеробною флорою аж до повного зникнення останніх. За існуючим стандартом, референтні значення показників окремих представників мікрофлори додаються до результату мікробіологічного дослідження на дисбіоз кишечника.

Згідно інтегрованої робочої класифікації кишкового дисбіозу виділяють такі фази його розвитку: I фаза – латентна, без клінічних проявів, характеризується зниженням вмісту біфідо- і лактобактерій на один-два порядки; II фаза – «пускова» (початкова) з вираженим дефіцитом біфідобактерій, зростанням вмісту неповноцінних кишкових паличок, появленням умовно-патогенної флори та грибів, клінічно проявляється легкими розладами травлення; III – фаза агресії аеробної флори при важких інфекційно-запальних захворюваннях, активної антибіотикотерапії: значно збільшується вміст умовно-патогенної флори; клінічно виражені дисфункція травного тракту та загальне погіршення стану хворого; IV – фаза асоціативного дисбіозу з глибокими порушеннями мікрофлори та накопиченням ендотоксинів; можливі висівм патогенної флори; діарея має упорний характер, загальний стан хворого суттєво порушений.

Таким чином, алгоритм діагностики кишкового дисбіозу містить наступні кроки: виявлення причин формування дисбіозу, наявність характерних клінічних ознак, негативні результати бактеріологічних ат серологічних досліджень на патогенну флору, відсутність ефекту від антибіотикотерапії, обов'язкове лабораторне підтвердження дисбіозу.

Сучасні принципи корекції кишкового дисбіозу передбачають: визначення та лікування основного захворювання; проведення заходів з підвищення імунобіологічного захисту макроорганізму; призначення дієти (у сполученні з превентивною біокорекцією або замісною біотерапією) з метою регулювання хімічних процесів у кишечнику, нормалізації процесів травлення та всмоктування з корекцією травлення і всмоктування с адекватною корекцією метаболічних порушень, заходи з відновлення кишкового еубіозу.

З метою безпосереднього впливу на мікроекологію товстої кишки сьогодні запропоновані:

пробіотики – препарати життєздатних мікроорганізмів (монокультури бактерій нормальної мікрофлори кишечника, самоелімінувальні антагоністи, комбіновані препарати, аутоштами бактерій), застосування яких поліпшує баланс кишкової мікрофлори; пребіотики – неперетравлювані інгредієнти, які спроможні селективно стимулювати ріст популяції або активності нормо флори; синбіотики – препарати, які містять сполучення пробіотиків та пребіотиків; мультипробіотики; біопрепарати на основі метаболітів кишкової мікрофлори. Для селективної деkontамінації товстої кишки використовуються кишкові антисептики, що не знижують колонізаційну резистентність та бактеріофаги (моно- або полівалентні).

Використання лікувальних технологій слід виконувати за наступними правилами: для превентивної біокорекції (тобто для профілактики розвитку кишкового дисбіозу або при латентному дисбіозі) припустимо застосування монотерапії пробіотиками або пребіотиками; умовою ефективності замісної біотерапії є сполучене використання пробіотиків та пребіотиків (альтернативою є застосування синбіотиків); селективна деконтамінація товстої

кишки проводиться в два етапи: на першому здійснюється санація кишечника за допомогою бактеріофагів або кишкових антисептиків, на другому етапі – проводиться повний курс замісної біотерапії.

Таким чином, протягом останніх десятиріч поняття кишкового дисбіозу, спочатку – чисто мікробіологічне, ввійшло в широку клінічну практику. Сучасний лікар озброєний ефективними технологіями відновлення еубіотичної рівноваги кишкової мікрофлори; має достатній арсенал різноманітних лікарських засобів щодо диференційованого здійснення превентивної біокорекції, замісної біотерапії або селективної деконтамінації товстої кишки за принципами раціонального вибору ліків та методів корекції дисбіозу кишечника. Слід лише пам'ятати старий постулат: «треба лікувати не хворобу, а хворого» без надлишкового обтяження проблеми, яка на теперішній час технічно є повністю вирішальною за умовами коректного слідкування чинним клінічним алгоритмам та сучасним протоколам лікування захворювань, перебіг яких супроводжується розвитком синдромів надлишкового бактеріального росту тонкої або дисбіозу товстої кишки.

DYSBIOSES OF INTESTINES – A HISTORY AND A MODERN CONDITION OF THE PROBLEM

Dmitrieva S.

Zaporizhzhya medical academy of postgraduate education

The history of the problem and the modern representations about rational use of the technologies of correction of dysbioses of intestines in the lecture are submitted.

НПЗЗ-ГАСТРОПАТІЇ: МИНУЛЕ, СЬОГОДЕННЯ І МАЙБУТНЄ

Свінціцький А. С., Катеренчук І. П., Ярмола Т. І.*

Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця

**Українська медична стоматологічна академія*

Лікування і профілактика захворювань шлунково-кишкового тракту, пов'язаних з прийомом нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), є однією з важливих проблем як сучасної гастроентерології, так і загалом внутрішньої медицини.

Минуле. Понад 2500–3500 років тому, у древньому Єгипті і Римі були відомі цілющі властивості кори верби, природного джерела саліцилатів, як жарознижуючого і втамовуючого біль засобу. На папірусах, датованих II тисячоріччям до нашої ери, знайдених німецьким єгиптологом Георгом Еберсом серед інших 877 медичних рецептів, описані рекомендації по використанню листя мирти (які також містять саліцилову кислоту) при ревматичному болю і радикуліті. Близько тисячі років потому батько медицини Гіпократ у своїх настановах рекомендував використовувати кору верби у вигляді відвару при лихоманці та болю під час пологів.

У 1757 році преподобний Едмунд Стоун, сільський вікарій з графства Оксфордшир (Великобританія), зацікавившись надзвичайною гіркою кори верби, подібною на смак з рідким і дорогим засобом для лікування малярійної лихоманки – хіною, розпочав клінічні спостереження із застосуванням кори верби. Ці дослідження знайшли своє завершення у його листі від 25 квітня 1763 р. президенту Лондонського королівського товариства, де, зокрема, повідомлялось: «В Англії росте дерево, кора якого, як я переконався на досвіді, є сильно в'язучим засобом і дуже ефективна для лікування лихоманки та інших захворювань, які супроводжуються періодичними нападами жару». 2 червня того ж року, виступаючи перед Королівським товариством, Стоун на підставі своїх досліджень обґрунтував використання настою з кори верби при захворюваннях, які супроводжуються лихоманкою.

Пізніше відвар кори верби для знеболення застосовували у поєднанні з настойкою маку. У такому вигляді їх використовували аж до середини XIX сторіччя, коли розвиток хімії дозволив почати серйозні дослідження складу лікарських засобів з рослинної сировини.

Використання нестероїдних протизапальних засобів бере свій початок з 1874 року, коли у Німеччині Г. Кольбе розробив технологію синтезу саліцилової кислоти. Одночасно з вивченням клінічної ефективності нового препарату, почали

з'являтися перші повідомлення про його несприятливі впливи на шлунково-кишковий тракт. Вже через 2 роки у журналі Lancet була опублікована стаття Mayers A. B. з результатами використання саліцилової кислоти для лікування хворих на гострий ревматизм, у якій були відзначені негативні впливи препарату на шлунково-кишковий тракт. По суті, це повідомлення можна вважати першим повідомленням про несприятливі впливи нестероїдних протизапальних засобів на шлунково-кишковий тракт, тобто про гастропатії.

З кінця XIX сторіччя нестероїдні протизапальні засоби почали досить широко використовуватись у клінічній практиці. Крім гострого суглобового ревматизму, їх почали використовувати при різних патологічних станах, які супроводжувались болем та лихоманкою, зокрема при таких захворюваннях, як туберкульоз і черевний тиф. Крім саліцилової кислоти з'являються інші саліцилати.

Одночасно з більш широким застосуванням саліцилатів накопичуються дані про їх побічні ефекти. У медичних літературних джерелах з'являються повідомлення про гастродуоденальні враження, проявами яких були гастралгії і диспепсичні явища. На той час причиною цих явищ вважали місцеву подразнюючу дію, хоча в окремих випадках деякі автори вважали, що клінічна симптоматика могла відображати картину більш глибоких анатомічних змін. З'явилися вказівки, що прийом саліцилатів може приводити до розвитку шлункових кровотеч, а для зниження гастроентерологічних ризиків препарати почали випускати у вигляді облаток, драже і капсул.

Для зменшення подразнюючої дії саліцилати рекомендували приймати після їжі. Побутувала точка зору, що переносимість препаратів можна покращити завдяки їх одночасному прийому з шипучими напоями, імовірно, маючи на увазі їх запивання лужними мінеральними водами.

Цікавим є те, що з метою запобігання пошкоджуючим впливам НПЗЗ використання наявних на той час противиразкових засобів (атропін, антациди, препарати вісмуту) не практикувалось.

Пошук шляхів зниження НПЗЗ-гастропатій став причиною розробки нових лікарських засобів.

Згідно наявних у літературі даних хімік Фелікс Хоффман, який займався аніліновими барвниками, керуючись особистими мотивами,

розробив методику промислового синтезу ацетилсаліцилової кислоти. Батько Ф. Хофмана страждав на артрит (імовірно, ревматоїдний артрит), але не переносив саліцилати з-за гострого подразнення шлунка (що не було дивним, адже доза саліцилатів 4–6 г в день є без сумніву сильним подразником). Гофман розшукав у літературі матеріали про похідні саліцилату натрію з меншою кислотністю і наткнувся на дані про ацетилсаліцилову кислоту. Ацетилсаліцилова кислота була більш приємною на смак і більш ефективно допомагала його батькові.

На відміну від свого попередника – саліцилату натрію, ацетилсаліцилова кислота (АСК) дійсно є значно ефективнішою і гарніше переноситься. Однак саме широке використання зручної і надійної ацетилсаліцилової кислоти породило проблему НПЗЗ-гастропатії у її нинішньому популярному масштабі, яка на початку 90-х років ХХ сторіччя розцінювалась деякими дослідниками як справжня епідемія.

Поскілки досвід застосування АСК показав високу потребу в анагетичних і протизапальних препаратах, у другій половині ХХ сторіччя фармакологічна промисловість розробила і впровадила у клінічну практику велику кількість різних класів НПЗЗ, які відрізняються за переносимістю, ефективністю і зручністю застосування. Так, зокрема, можна виділити індометацин, який з'явився у 50 роки (препарат з потужною протизапальною дією, але з великим числом побічних ефектів), з кінця 60-х років – ібупрофен, який до цього часу використовується у клінічній практиці, як найбільш безпечний НПЗЗ. У середині 80-х років з'явився диклофенак, який протягом тривалого часу розглядали як «золотий стандарт» по співвідношенню ефективність/переносимість. Диклофенак і зараз залишається одним з найбільш популярних препаратів з знеболюючою і протизапальною дією.

Слід зазначити, що вивчення гастродуоденальних ускладнень, що виникали на фоні прийому НПЗЗ тривало протягом всього періоду використання цих засобів. Ще в 30-і роки ХХ сторіччя було доведено, що АСК може обумовлювати пошкодження слизової оболонки шлунка з формуванням ерозій. Однак вивчення НПЗЗ-гастропатій тривалий час не проводилось. Початок детального вивчення НПЗЗ гастропатій у всьому світі відноситься на кінець 70 – початок 80 років минулого сторіччя.

Чим це було обумовлено? З широким використанням НПЗЗ та намаганням покращити якість життя пацієнтам з хронічним больовим синдромом (переважно людям літнього віку та з хронічними захворюваннями ревматичного генезу) лікарі почали відзначати значне зростання популяційної частоти небезпечних гастродуоденальних ускладнень. Пацієнти з ревматичними захворюваннями, які приймали НПЗЗ, гинули

вдвічі частіше від шлунково-кишкових кровотеч і перфорацій, ніж пацієнти з аналогічними ревматичними захворюваннями, які не приймали НПЗЗ. Очевидним став той факт, що половина шлункових кровотеч спровокована прийомом НПЗЗ і що від гастродуоденальних ускладнень гинуть тисячі людей. Так, у 1967 році у США від НПЗЗ-індукованих гастропатій загинуло 16500 чол., що перевищило число померлих від таких соціально значимих захворювань, як бронхіальна астма та лімфогрануломатоз. Витрати на лікування цієї патології обчислювались мільярдами доларів.

Виникає питання – чому протягом досить тривалого проміжку часу не надавалось відповідної уваги проблемі НПЗЗ-гастропатій? Адже протягом досить тривалого часу саліцилати використовувались як знеболювальні та протизапальні препарати у великих дозах і це, безумовно, приводило до частого розвитку гастродуоденальних ускладнень. Це обумовлено низкою різноманітних причин об'єктивного і суб'єктивного характеру.

1. Імовірно, протягом тривалого проміжку часу НПЗЗ не використовувались так широко, як у наш час. При тих же ревматичних захворюваннях, одночасно з призначенням протизапальних засобів, досить широко використовувались фізіотерапевтичні і курортні методи лікування та реабілітації. Але основним мабуть було те, що вивченню цієї патології не надавали належної уваги.

2. До створення і впровадження у повсякденну клінічну практику гастродуоденофіброскопів діагностика поверхневих змін слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки була практично неможливою. Одночасно діагностика виразкової хвороби базувалась на особливостях клініки, яка при НПЗЗ-гастропатіях є досить невизначеною, а основний інструментальний метод – рентгенологічне дослідження дозволяв визначити лише великі виразки і рубцеву деформацію шлунка і дванадцятипалої кишки. Саме тому НПЗЗ-гастропатії, при яких суб'єктивні ознаки можуть бути слабо виражені або зовсім відсутні, у переважній більшості випадків залишались недиагностованими, а при розвитку ускладнень і поступлень хворих до хірургічних стаціонарів хірургами хронологічний зв'язок ускладнення з прийомом НПЗЗ практично не вивчався. З іншого боку, при відсутності альтернативи у вигляді безпечних НПЗЗ і реальної можливості медикаментозної профілактики гастродуоденальних ускладнень ця патологія протягом тривалого проміжку часу вважалась неминучою.

Вважається, що термін НПЗЗ-гастропатії («NSAID-gastropathy») для визначення патології уражень слизової оболонки верхніх відділів травного тракту, що виникали на фоні прийому НПЗЗ і характеризувались розвитком ерозій і виразок,

був вперше запропонований Roth S. і Bennet R. E. у 1987 г. Запровадження цього терміну передбачало визначення патології, яка виникала на фоні прийому НПЗЗ і її відмежування від запалення слизової оболонки, яке визначалось як гострий або хронічний гастрит. Однак і зараз термін «НПЗЗ-гастропатія», як окрема нозологічна форма залишається невизначеним. Ця невизначеність була підтримана висловлюванням провідного американського гастроентеролога з світовим іменем Graham D., який у 1996 році зазначив що «найважливішими причинами розвитку виразкової хвороби є *Helicobacter pylori* і прийом НПЗЗ». Ряд гастроентерологів пропонують НПЗЗ-гастропатію відносити до «симптоматичних» виразок.

Незважаючи на певну термінологічну невизначеність, дослідження проведені у 80–90 роках ХХ сторіччя, дозволили охарактеризувати основні особливості НПЗЗ гастропатій: переважну локалізацію змін у антральному відділі шлунка і помірно виражену суб'єктивну симптоматику (відсутність клінічних ознак, які визначаються як «німа» виразка). За результатами проведеного багаторічного дослідження ARAMIS, було виділено ряд найважливіших факторів розвитку даної патології – виразковий анамнез, похилий вік, супутній прийом глюкокортикостероїдів та ін. Результати дослідження ARAMIS досить чітко висвітлює проблему після чого було остаточно підтверджено різну виразковості різних класів НПЗЗ.

Поворотним моментом у вивченні НПЗЗ-гастропатії стало відкриття Vane J. у 1971 р. механізму дії цих препаратів, коли було визначено основну ланку патогенезу НПЗЗ-гастропатій (блокада циклоксигенази) і зниження локального синтезу простагландинів, які є центральним регулятором протективних механізмів слизової оболонки, з'явилися нові можливості методик специфічного лікування і профілактики.

Сьогодення. З'ясовано, що основний механізм лікувальної дії НПЗЗ обумовлений перериванням циклоксигеназного шляху метаболізму арахідонової кислоти, у результаті чого пригнічується синтез простагландинів, які є важливими факторами розвитку запального процесу. Відкриті і вивчені дві форми циклоксигенази (ЦОГ): структурна (ЦОГ-1) і індукована (ЦОГ-2). ЦОГ-1 відповідає за захисні властивості слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, а ЦОГ-2 бере участь в утворенні простагландинів у ділянці запалення [3]. Причому НПЗЗ пригнічують продукцію простагландинів не лише у ділянці запалення, але і на системному рівні, тому розвиток гастропатій є запрограмованим фармакологічним ефектом цих препаратів [11].

Як відомо, пригнічення синтезу простагландинів приводить до зменшення секреції слизового гелю, зниження секреції бікарбонатів, погіршення кровотоку слизової оболонки шлунка, у результаті чого відбувається порушення захис-

них і репараційних властивостей її клітин, а це приводить до утворення ерозій і виразок.

У результаті екскреції жовчу кислотних печінкових метаболітів НПЗЗ з послідуєчим дуоденогастральним рефлюксом розвивається місцеве пошкодження. Однак у пошкодженні слизової відіграють роль не лише місцеві впливи НПЗЗ, що підтверджується утворенням гастродуоденальних виразок при застосуванні парентеральних і ректальних форм НПЗЗ.

Характерним є і те, що досить часто загальнопрактикуючі лікарі і навіть лікарі-ревматологи не надають належної уваги з'ясуванню побічних впливів НПЗЗ, діагностуючи лише виражений вплив, тоді як при ретельному обстеженні пацієнтів їх відсоток з клінічними проявами та ендоскопічними змінами, пов'язаними з прийомом НПЗЗ, зростає втричі [6].

НПЗЗ можуть викликати різні пошкодження верхніх відділів травного тракту: підслизові кровотечі, ерозії і виразки. Відмінності між ерозіями та виразками базуються на гістологічних даних про глибину ураження. За даними ендоскопії ерозії бувають маленькими, лінійними і поверхневими, не виходять за межі слизової оболонки, тоді як виразки є більшими, глибшими за розмірами, сягаючи м'язового шару [20].

При короткочасному застосуванні НПЗЗ розвиваються зміни слизової, які носять дозозалежний характер [19] і характеризуються ультраструктурним пошкодженням поверхневого епітелію через декілька хвилин і ендоскопічно видимими підслизовими крововиливами і ерозіями через декілька годин після їх застосування (гостра НПЗЗ-гастропатія) [16]. Після одноразового прийому 650–1300 мг ацетилсаліцилової кислоти практично у 100% випадків виникає порушення слизової, але при подальшому його застосуванні у більшості людей спостерігається адаптація, яка проявляється зменшенням пошкодження шлунково-кишкового тракту, незважаючи на тривалий прийом препарату [13, 18].

Існує ризик ураження всіх відділів шлунково-кишкового тракту, але переважно уражується антральний відділ шлунка [13].

Клінічне значення «гострої» НПЗЗ-гастропатії до кінця не з'ясоване, так як не існує чіткої межі між гострим пошкодженням, яке розвивається при короткочасному прийомі НПЗЗ, і подальшому розвитку виразкових дефектів або більш серйозних ускладнень при тривалому прийомі НПЗЗ. У більшості досліджень встановлено, що наявність поверхневого пошкодження слизової шлунково-кишкового тракту не є передумовою суттєвого ураження при подальшому прийомі препарату. Це найкраще продемонстровано на прикладі суліндаку, який викликає мінімальні пошкодження слизової при короткочасному прийомі, але, згідно результатів недавно проведеного дослідження, відносний ризик розви-

тку кровотеч з верхніх відділів травного тракту вище, ніж при прийомі любого іншого НПЗЗ.

На відміну від нетривалого прийому НПЗЗ тривала терапія цими препаратами може привести до хронічного ураження слизової шлунково-кишкового тракту з утворенням гастродуоденальних виразок з подальшими серйозними ускладненнями (кровотечею або перфорацією), які у деяких випадках стають причиною смерті. Нерідко можуть виникати безсимптомні пошкодження слизової, що становлять загрозу для життя. Важкі ураження при наявності виразки зустрічаються з однаковою частотою у шлунку і дванадцятипалій кишці. За даними ряду авторів, геморагії, ерозії і виразки слизової шлунково-кишкового тракту зустрічаються у 50–75% пацієнтів, які тривало приймають НПЗЗ. Доза і тривалість прийому НПЗЗ є одними з визначальних факторів ризику розвитку гастродуоденальних виразок і їх ускладнень. Високий ризик виникнення виразки відзначається при тривалій терапії, але максимальний – у перший місяць прийому препарату. Зниження ризику у подальшому, пояснюється адаптаційними механізмами, завдяки яким слизова оболонка набуває властивостей протистояти пошкодуючим впливам НПЗЗ. Однак механізми адаптації повністю не з'ясовані, імовірно вони пов'язані з збільшенням швидкості продукції слизу і появою популяції молодих епітеліальних клітин [17].

Кожен з нестероїдних протизапальних засобів може викликати пошкодження слизової, однак відносний ризик розвитку ускладнень у різних груп препаратів є неоднаковим. Існують дані, що найбільш високий ризик розвитку ускладнень притаманний піроксикаму і послідовно зменшується для прийому індометацину, напроксену, ібупрофену [15].

У середині 80-х років ХХ ст. був синтезований мізопростол – синтетичний аналог простагландину Е – специфічний антагоніст негативного впливу НПЗЗ на слизову оболонку травного тракту. Проведені у той час контрольовані клінічні дослідження засвідчили високу ефективність мізопростолу при лікуванні НПЗЗ-гастропатій. У дослідженні MUCOSA, у яке було залучено понад 8 тис. пацієнтів, було доведено, що мізопростол є ефективним профілактичним засобом, який дозволяє при тривалому застосуванні суттєво знизити ризик розвитку серйозних гастродуоденальних подій. У США і Канаді мізопростол є препаратом першої лінії для лікування і профілактики НПЗЗ-гастропатій. На жаль, мізопростол має низку недоліків, у першу чергу побічних ефектів, пов'язаних з його системною дією (насамперед, диспепсія і діарея). Достатньо висока вартість препарату, небажані ефекти і незручна схема прийому обмежують його широке застосування.

Обмеження його застосування також пов'язане з впровадженням у практичну діяль-

ність гастроентерологів блокаторів H₂-рецепторів гістаміну та блокаторів протонної помпи. Однак блокатори H₂-рецепторів гістаміну не виправдали себе, як засоби профілактики НПЗЗ-гастропатій.

Класичне дослідження OMNIUM засвідчило, що омепразол є таким же ефективним засобом профілактики НПЗЗ-гастропатій, як і мізопростол (800 мкг на 4 прийоми для лікування і 400 мкг на 2 прийоми для профілактики). При цьому омепразол краще усуває диспепсичні прояви і значно рідше викликає побічні ефекти. Однак, в останні роки почали накопичуватись дані, що ІПП при НПЗЗ-гастропатіях не завжди викликають очікуваний ефект. Їх лікувальна і профілактична дія значною мірою визначається різноманітними ендо- і екзогенними факторами, і насамперед, інфікованістю слизової оболонки *H. pylori*. Підтвердженням цьому є результати проведеного у США дослідження профілактичного ефекту ІПП (лансопризолу) і мізопростолу, проведеного професором Graham D. і співробітниками у 2002 році. У дослідження були включені 537 хворих, які мали в анамнезі виразки шлунка і тривалий час приймали НПЗЗ. Критерієм включення у дослідження була відсутність *H. pylori*. Частота рецидивів оцінювалась через 3 місяці. Результати дослідження засвідчили, що у даного контингенту хворих ІПП (як профілактичний засіб) були менш ефективними, ніж мізопростол.

Відсутністю ефективних засобів профілактики НПЗЗ-гастропатій обумовлені пошуки «ідеальних» НПЗЗ з мінімальними побічними ефектами та пошук ефективних гастропротекторів, які б гарно переносились, не мали побічних ефектів та були універсальними щодо різних класів НПЗЗ. Знову проявляється підвищена зацікавленість до використання колоїдного субцитрату вісмуту, як у монотерапії, так і в комбінації з ІПП.

Сьогодні остаточно не вивчена роль інфекції у патогенезі НПЗЗ-гастропатій. Результати проведених досліджень багаточисельні і суперечливі, однак, практичному лікарю необхідно керуватись положеннями Маастрихтського консенсусу-2000, де запропоновані основні показання до проведення антихелікобактерної терапії. В них вказано, що *H. pylori* і НПЗЗ є незалежними етіологічними факторами пептичного звиразкування.

Відкриття ЦОГ-2 забезпечило створення нового класу НПЗЗ – селективних інгібіторів ЦОГ-2, тобто створення нового класу засобів, які переважно блокують ЦОГ-2. Розшифровка молекулярної структури ЦОГ-2 дозволила вдосконалити синтез нових препаратів, найбільш ефективним з яких є мелоксикам.

Мелоксикам був розроблений і впроваджений у практичну діяльність в 90-і роки ХХ сторіччя. Вже з самого початку впровадження цього препарату, було відзначено його суттєвий вплив на зниження частоти розвитку гастроінтестиналь-

них ускладнень порівняно з іншими НПЗЗ [3,4]. Так, у проведеному метааналізі 12 досліджень, до якого було залучено понад 20 тисяч пацієнтів, було відзначено значне зниження ризику виникнення серйозних гастроінтестинальних ускладнень (виразок, перфорацій, кровотеч) (36 і 48% порівняно з терапією диклофенаком натрію, піроксикамом, напроксеном) [1, 2]. При проведенні порівняльного аналізу з диклофенаком і піроксикамом не відзначено достовірних відмінностей щодо розвитку кардіоваскулярних побічних реакцій та порушень функції нирок.

У іншому дослідженні при проведенні порівняльного аналізу з мелоксикамом і аспірином у пацієнтів з захворюваннями ревматичного генезу, було відзначено високий профіль безпеки, меншу токсичність і гарну переносимість [14].

Терапевтична ефективність і безпека мелоксикаму встановлена у численних рандомізованих дослідженнях, проведених в Україні та інших країнах [5, 7, 9, 10, 12].

При порівнянні мелоксикаму з диклофенаком натрію та піроксикамом при тривалому їх застосуванні було відзначено більш високий профіль безпеки мелоксикаму завдяки його меншій гепато- і нефротоксичності.

Перевагою і важливою особливістю мелоксикаму є ще і те, що він практично не здійснює негативного впливу при одночасному застосуванні із серцевими глікозидами, адреноблокаторами, діуретиками, цитостатиками, що має істотне значення при призначенні цього засобу хворим з відповідними захворюваннями.

Мелоксикам можна застосовувати перорально, внутрішньом'язово й ректально.

Мелоксикам випускається вітчизняною фармакологічною промисловістю під торговою назвою «Ревмоксикам» (ВАТ «Фармак»). Випускається в табл. по 7,5 і 15 мг та 1% розчин 1,5 мл, а також у ректальних супозиторіях по 15 мг.

Майбутнє. Безсумнівно залишається необхідність широкого застосування нестероїдних протизапальних засобів, що значною мірою обумовлено помолодінням захворювань ревматичного генезу, постарінням населення, зростанням числа пацієнтів з кардіоваскулярними ризиками, які протягом тривалого часу приймають ацетилсаліцилову кислоту у низьких дозах та ін. Крім того, ці препарати є доступними, зде-

більшого відпускаються без рецептів. Клінічний ефект забезпечує надійний комплаєнс.

Тому пошук надійних і безпечних лікарських засобів залишається актуальною проблемою.

Імовірно, що у подальшому наукові пошуки будуть спрямовані за такими напрямками:

– впровадження у клінічну практику інгібіторів 5-ліпооксигенази;

– впровадження тріфолілових пептидів;

– впровадження нових технологій з урахуванням феномену адаптації слизової оболонки при прийомі НПЗЗ.

5-ліпооксигеназа є ключовим ферментом у метаболізмі арахідонової кислоти. Тому є припущення, що за умови створення лікарських засобів з зрівноваженим балансом 5-ліпооксигенази і циклоксигенази будуть отримані препарати з мінімальними гастроуденальними ризиками.

Відкриті тріфолілові пептиди покращують адаптацію слизової оболонки до пошкоджуючих факторів, у зв'язку з чим існує перспектива їх використання у якості протекторних засобів, що зменшать несприятливі впливи НПЗЗ.

В останні роки досить активно вивчаються механізми гастропротекції і зокрема механізми адаптації слизової оболонки до несприятливих впливів НПЗЗ. Наукові пошуки спрямовані на вивчення стану кровообігу, механізмів ангіогенезу, балансу проліферації і апоптозу епітеліоцитів шлунка, епідермальному та трансформуючому факторам росту.

Однак, незважаючи на постійну зацікавленість до вивчення природи і особливостей гастропатій, проблема безпечного використання НПЗЗ залишається актуальною і у подальшому вимагатиме нових пошуків і нових досліджень. Глибоке розуміння молекулярних механізмів дозволить створити нові похідні НПЗП, мішенню яких будуть окремі елементи сигнальної системи функцій клітини і запалення. З'ясування механізмів вивільнення арахідонової кислоти з ліпідів мембрани фосфоліпазою A2, транспорт арахідонової кислоти ліпідами організму, модифікація транскрипції ізоформ ЦОГ, вплив на різноманітні кінінази дозволить у недалекій перспективі створювати нові ефективні і безпечні лікарські засоби, які, покращуючи якість життя пацієнтів, будуть безпечними при тривалому, при необхідності, протягом всього життя, їх використанні.

Література

1. Астахова А. В. Нестероидные противовоспалительные средства: спектр побочных реакций // Безопасность лекарств. – 2000. – Бюллетень № 1. – С. 26–30.
2. Бадюкин В. В. Применение мелоксикама при ревматических заболеваниях // Здоров'я України. – 2006. – № 8 (141). – С. 28.
3. Викторов А. П. Безопасность современных нестероидных противовоспалительных препаратов: между Сциллой и Харібдой? // Укр. ревматолог. журнал. – 2002. – № 4 (10). – С. 12–22.
4. Викторов О. П. Сучасний стан фармакогляду в Україні // Вісник фармакології і фармації. – 2006. – № 8. – С. 83–94.
5. Дзяк Г. В., Викторов А. П., Гришина Е. И. Нестероидные противовоспалительные препараты. – К.: Морион, 1999. – 122 с.
6. Ждан В. М., Катеренчук І. П., Ярмола Т. І. Діагностика, профілактика і лікування НПЗП-гастропатій.

- Полтава, 2005, 135с.
7. Коваленко В. М., Вікторов О. П., Мальцев В. І. та ін. Принципи подання інформації про побічні дії лікарських засобів при їх медичному застосуванні (Методичні рекомендації для лікарів). – Київ, 2004. – 37 с.
 8. Коваленко В. та ін. Вплив тривалого застосування деяких нестероїдних протизапальних препаратів на розвиток та загострення гастропатій у ревматологічних хворих // Ліки України. – 2004. – № 1. – С. 87–88.
 9. Мамчур В., Подплетняя Е., Макаренко О. и др. Современные представления о механизмах терапевтического и побочного действия НПВС // Вісник фармакології і фармації. – 2005. – № 4. – С. 3–17.
 10. Насонова В. А. Гастропатии, связанные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. // Российский журнал гастроэнтерологии и гепатологии. 1994. – Т. 3. – № 1. – С. 7–10.
 11. Насонова В. А., Насонов Е. Л. и др. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний. – М.: Литература, 2003. – 507 с.
 12. Свинцицкий А. С. НПВС-гастропатии у больных остеоартрозом: особенности диагностики, профилактики и лечения // Науч.-практ. ревматол. – 2002. – № 3. – С.26–31.
 13. Berkowitz J. M., Rogenes P. R., Sharp J. T., Warner C. W. Ranitidine protects against gastroduodenal mucosal damage associated with chronic aspirin therapy. Arch. Intern. Med. 1987–V.147. –P. 2137–2139.
 14. Bosh H. C. et al. Efficacy and tolerability of intramuscular and oral meloxicam in patient with acute lumbago: a comparison with intramuscular and oral piroxicam// Clin. Med. Res. Opinion 1997. –V.14. –P.29–38.
 15. Eastwood G. L., Quimby G. E. Effect of chronic aspirin ingestion on epithelial proliferation in rat fundus, antrum, and duodenum// Gastroenterology. – 1982. –V. –82. –P.852–856.
 16. Gracham D. Y., Smith J. L., Holmes G. I., Davies R. O. Nonsteroidal anti-inflammatory effect of sulindac sulfoxide and sulfide on gastric mucosa// Clin. Pharmacol. Ther. – 1985. –V.38. –P.65–70.
 17. Gracham D. Y., Smith J. L. Aspirin and the stomach// Ann. Intern. Med. –1986. –V. 104. –P.390–398.
 18. Griffin M. R., Ray W. A. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and death from peptic ulcer in elderly persons// Ann. Intern. Med. – 1988. –V. 109. –P. 359–363.
 19. Konturec S. J., Kwiecien N., Obtubowicz W., Kopp B., Oleksy J. Double blind controlled study on the effect of sucralfate on gastric prostaglandin formation and microbleeding in normal and aspirin treated men// Gut. – 1986. –V. 27. –P. 1450–1456.
 20. Lanza F. L. Endoscopic studies of gastric and duodenal injury after the use of ibuprofen, aspirin, and other nonsteroidal anti-inflammatory agents// Am. J. Med. – 1984. –V.77. –P. 19–24.

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА В ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ

Решетилов Ю. И., Аксентийчук Б. И., Злупко Н. Л., Мельник О. В.

Запорожская медицинская академия последипломного образования

Проблема патогенетической оценки и коррекции метаболического синдрома (МС) в течение последних десятилетий привлекает особое внимание интернистов. Согласно концепции МС, выделение в качестве предикторов сердечно-сосудистой патологии «смертельного квартета» – андронидного (абдоминального) ожирения, артериальной гипертензии (АГ), дислипидемии и нарушения толерантности к глюкозе на фоне инсулинрезистентности, способствует раннему (преморбидному) выявлению и лечению пациентов высокого кардиоваскулярного риска [1–3]. Интерес гастроэнтерологов к проблеме оправдан, во-первых, высокой частотой выявления патологии органов пищеварения на фоне МС, а во-вторых, наряду с адекватной медикаментозной коррекцией, необходимостью разработки четких диетических рекомендаций и рекомендаций по модификации образа жизни пациентов с «синдромом X» [4, 5].

Исследования последних лет показали, что кластеры каждого из компонентов МС сопровождаются вторичным метаболическим поражением печени по варианту неалкогольной жировой болезни с включением органа в «порочный круг» прогрессирования дислипидемии, гипергликемии и инсулинрезистентности [6, 7]. Наличие морфо-функциональных структурно-секреторных взаимосвязей органов проксимального отдела пищеварительной системы способствуют формированию и прогрессированию патологических изменений желчного пузыря (холестероз и холелитиаз с исходом в желчекаменную болезнь), поджелудочной железы (стеатозы с развитием хронической панкреатической недостаточности), прогрессированию воспалительных кислотозависимых заболеваний гастродуоденальной зоны [4, 6, 8]. Такой клинко-патогенетический полиморфизм позволяет ввести понятие «абдоминального МС» (АМС) в составе системных изменений «X-синдрома» и базируется на сумме клинко-диагностических критериев, характеризующих интегративную деятельность пищеварительной системы в норме и в каждую патогенетическую фазу болезни, что позволяет рассматривать функциональный (ФАМС) и органический (ОАМС) варианты АМС. Наш опыт комплексного изучения структурно-

секреторных взаимосвязей органов пищеварения методами гастродуоденополиметрии и неинвазивной аэрионной диагностики [9, 10] позволяет позиционировать ФАМС как совокупность предикторов МС у пациентов с функциональными заболеваниями пищеварительной системы.

В качестве основных причин ФАМС сегодня можно определить: 1) изменение динамики расщепления, абсорбции и усвоения пищи, часто на фоне физиологически некорректных качественных и количественных характеристик пищевого рациона; 2) абдоминальный ишемический синдром функционального генеза (диагностируется по исчезновению абдоминальных сосудистых шумов при физической нагрузке и в постпрандиальный период).

Клиническими признаками ФАМС являются орозофагальный (дискомфортные ощущения, хелитоз, налет на слизистых оболочках), а также абдоминальный болевой и диспептический синдромы различной степени выраженности, возникающие натощак, во время либо после еды, после физических нагрузок, нередко связанные с метеоусловиями (при колебаниях атмосферного давления + 5 мм рт. ст.) или стрессогенными факторами.

Комплекс диагностических мероприятий при ФАМС, наряду с исследованиями, принятыми по клиническим протоколам, включает проведение оценки адекватности пищевого поведения и рациона пациента, определение критериев абсорбционного и постабсорбционного периодов пищеварения при смешанном питании. В нашей клинике разработаны технологии фазовой диагностики деятельности пищеварительной системы (фазовое УЗИ органов пищеварения; фазовая моторика и внутриволостное давление; фазовая реография и доплерография сосудов брюшной полости, печени); метод аэроэндоскопической диагностики газового состава полости рта, пищевода, желудка, тонкой и толстой кишки; тесты неинвазивного определения рН, качественной и количественной оценки аэрионного состава вдыхаемого и выдыхаемого воздуха [9, 10].

Наши двадцатилетние наблюдения позволили показать, как физико-химические характеристики пищи (объем, рН, окислительно-

восстановительный потенциал, концентрация солей, общая электрическая солепроводимость, уровень нитратов) влияют на функциональные структурно-секреторные изменения органов пищеварения. Известно, что исходное состояние пищи определяет её физико-химические свойства (табл. 1), а превышение предельно допустимых концентраций нитратов в часто употребляемых продуктах провоцирует возникновение болевого и диспептического синдромов; при этом инструментальными исследованиями органов пищеварения органической патологии не определяется.

Для определения физико-химических свойств отдельных продуктов, мы извлекали из них цельный живой сок (использовалась частота отжима не более 82 раз в минуту с температурой сока не более 40°C; полученный материал подвергался немедленному исследованию приборами РНТ 027 комплексного назначения, нитратометром СОЭКС). В таблицах 2 и 3 представлены некоторые физико-химические показатели натуральных соков и минеральных негазированных вод. Как видно из таблицы 2, живой натуральный сок может значительно отличаться от цельных продуктов по концентрации нитратов и ряду других критериев, что показывает, как клетчатка (жмых) продукта может существенным образом влиять на его характеристики и, опосредованно, на процессы пищеварения и всасывания, а также функциональные характеристики пищеварительной системы в целом.

Определение абсорбтивного и постабсорбтивного периодов пищеварения смешанного питания является важным этапом диагностики ФАМС, поскольку компоненты пищи являются не только строительным материалом, но и источником энергетического обеспечения обменных процессов [11, 12]. Энергетическая ценность основных пищевых ингредиентов составляет: для углеводов – 4 ккал/г, для жиров – 9 ккал/г, для белков – 4 ккал/г. Взрослому здоровому человеку в сутки требуется 2000–3000 ккал (8000–12000 кДж) энергии.

Во время пищеварения и абсорбтивного периода основные энергоносители, используемые

тканями (глюкоза, жирные кислоты, аминокислоты), могут поступать непосредственно из пищеварительного тракта. В постабсорбтивном периоде и при голодании энергетические субстраты образуются в процессе катаболизма депонированных энергоносителей. Изменения в потреблении энергоносителей и энергетических затратах координируются путём чёткой регуляции метаболических процессов, обеспечивающей энергетический гомеостаз. Основную роль в поддержании энергетического гомеостаза играют гормоны инсулин и глюкагон, а также другие контринсулярные гормоны – адреналин, кортизол, йодтиронины и соматотропин. Инсулин и глюкагон играют главную роль в регуляции метаболизма при смене абсорбтивного периода пищеварения на постабсорбтивный период пищеварения и при голодании.

Абсорбтивный период характеризуется временным повышением концентрации глюкозы, аминокислот и жиров в венах портального бассейна, печени, плазме крови. Клетки поджелудочной железы отвечают на это повышение усилением секреции инсулина и снижением секреции глюкагона. Увеличение отношения инсулин/глюкагон вызывает ускорение использования метаболитов для запасания энергоносителей: происходит синтез гликогена, жиров и белков. Режим запасания включается после приема пищи и сменяется режимом мобилизации запасов после завершения пищеварения. Тип метаболитов, которые потребляются, депонируются и экспортируются, зависит от типа ткани. Главные органы, связанные с изменениями потока метаболитов при смене режимов мобилизации и запасания энергоносителей – печень, абдоминальная жировая и мышечная ткань.

В абсорбтивном периоде после приема пищи печень становится главным потребителем глюкозы, поступающей из пищеварительного тракта. Почти 60 г из каждых 100 г глюкозы, транспортируемой портальной системой, задерживается в печени. Увеличение потребления печенью глюкозы – не результат ускорения её транспорта в клетки (транспорт глюкозы в клетки печени

Таблица 1

Физико-химические характеристики пищи в зависимости от обработки

Вид обработки	Физико-химические характеристики пищи		
	Нитраты, мг/кг продукта	Окислительно-восстановительный потенциал	Содержание солей и общая солепроводимость
Сырая пища (овощи, фрукты, полуфабрикаты, вода питьевая)	Чаще повышены	Стремится к положительным значениям	Повышенное содержание солей и повышение электрических (токовых) значений
Кулинарная пища, в том числе и кипяченая вода	Чаще уменьшаются	Стремится к отрицательным значениям	Уменьшение содержания солей и снижение электрических (токовых) значений

Таблиця 2

Некоторые физико-химические показатели натуральных соков

Натуральные соки (соки-фреш)	ПДК нитратов в цельных продуктах	Нитраты	рН сока	ОВП сока	Общая концентрация солей		
					ЕС	CF	PPM
Банан	200	163	4,20	152	2,43	24,3	1700
Баклажан	300	166	2,13	274	3,24	32,4	2260
Виноград(синий)	60	87	1,40	318	1,70	17,0	1190
Виноград(зелёный)	60	126	3,18	212	2,06	20,6	1440
Груша	60	62	1,32	320	1,19	11,9	0830
Зелень	2000	459	7,14	-018	10,02	100,2	6990
Капуста	500	190	7,06	-013	3,94	39,4	2750
Лук репчатый	80	176	7,22	-022	3,44	34,4	2400
Лук зелёный	600	93	7,38	-030	2,13	21,3	1490
Морковь	250	156	2,81	236	3,61	36,1	2530
Огурец	300	138	4,24	152	2,90	29,9	2030
Перец сладкий	200	170	6,70	008	2,93	29,3	2040
Помидор	250	145	4,88	115	2,25	22,5	1570
Редька	1000	325	7,07	-014	4,56	45,6	3190
Свекла	1400	203	3,30	205	3,00	30,0	2100
Цитрусовые(апельсин)	не уст.	138	5,80	060	1,66	16,6	1150
Яблоко (красное)	60	90	2,63	249	0,80	08,0	0560
Картофель	250	231	4,82	117	5,52	55,2	3860
Грейпфрут	не уст.	116	4,97	110	2,67	26,7	1860
Гранат	не уст.	84	3,20	212	2,57	25,7	1780

Таблиця 3

Некоторые физико-химические показатели негазированных вод

Наименование воды	Нитраты	рН	ОВП	Общая концентрация солей		
				ЕС	CF	PPM
София-Киевская	22	3,82	176	0,52	05,2	0360
Прозора	13	2,82	235	0,30	03,0	0210
Моршинская	7	2,59	248	0,16	01,6	0110
Von Boisson	3	2,58	252	0,05	00,5	0030
Знаменівська	17	3,76	180	0,41	04,1	0290
Вода «Себек»	19	3,25	210	0,44	04,4	0310
Bonaqua	27	3,57	193	0,56	05,6	0390
Vittel	24	3,86	197	0,53	05,3	0370
San Bendetto	18	4,54	134	0,41	04,1	0290

не стимулируется инсулином), а вследствие ускорения метаболических путей, в которых глюкоза превращается в депонируемые формы: гликоген и жиры. При повышении концентрации портальной глюкозы в гепатоцитах происходит активация глюкокиназы, превращающей глюкозу в глюкозо-6-фосфат. Глюкокиназа имеет высокое значение K_m для глюкозы, что обеспечивает высокую скорость фосфорилирования при высоких концентрациях глюкозы. Кроме того, глюкокиназа не ингибируется глюкозо-6-фосфатом. Инсулин индуцирует синтез мРНК глюкокиназы.

Повышение концентрации глюкозо-6-фосфата в гепатоцитах обуславливает ускорение синтеза гликогена. Этому способствуют одновременно инактивация гликогенфосфорилазы и активация гликогенсинтазы. Под влиянием инсулина в гепатоцитах ускоряется гликолиз в результате повышения активности и количества ключевых ферментов: глюкокиназы, фосфофруктокиназы и пируваткиназы. В то же время происходит торможение глюконеогенеза в результате инактивации фруктозо-1,6-биофосфатазы и снижения количества фосфоенол-пируваткарбоксихиназы–

ключевых ферментов глюконеогенеза. Повышение концентрации глюкозо-6-фосфата в гепатоцитах в абсорбтивном периоде сочетается с активным использованием NADPH для синтеза жирных кислот, что способствует стимуляции пентозофосфатного пути. Ускорение синтеза жирных кислот обеспечивается доступностью субстратов (ацетил-КоА и NADPH), образующихся при метаболизме глюкозы, а также активацией и индукцией ключевых ферментов синтеза жирных кислот. В абсорбтивном периоде в печени ускоряется синтез белков. Однако количество аминокислот, поступающих в печень из портальных вен пищеварительного тракта, превышает возможности их использования для синтеза белков и других азотсодержащих соединений. Излишек аминокислот либо поступает в кровь и транспортируется в другие ткани, либо дезаминируется с последующим включением безазотистых остатков в общий путь катаболизма.

Основная функция абдоминальной экзо- и эндожировой ткани – запасание метаболитов в форме триацилглицеролов (ТАГ). Под влиянием инсулина ускоряется транспорт глюкозы в адипоциты. Повышение внутриклеточной концентрации глюкозы и активация ключевых ферментов гликолиза обеспечивают образование ацетил-КоА и глицерол-3-фосфата, необходимых для синтеза ТАГ. Стимуляция пентозофосфатного пути обеспечивает образование NADPH, необходимого для синтеза жирных кислот. Однако биосинтез жирных кислот *de novo* в абдоминальной жировой ткани человека протекает с высокой скоростью только после предшествующего голодания. При нормальном ритме питания для синтеза ТАГ используются в основном жирные кислоты, поступающие из ХМ и ОПОНП под действием ЛПП-липазы. Вместе с тем при увеличении отношения инсулин/глюкагон гормончувствительная ТАГ-липаза находится в дефосфорилированной неактивной форме, и процесс липолиза тормозится.

В абсорбтивном периоде пищеварения под влиянием инсулина ускоряется транспорт глюкозы в клетки мышечной ткани. Глюкоза фосфорилируется и окисляется для обеспечения клетки энергией, а также используется для синтеза гликогена. Жирные кислоты, поступающие из ХМ и ЛПОНП, в этот период играют незначительную роль в энергетическом обмене мышц. Поток аминокислот в мышцы и биосинтез белков также увеличиваются под влиянием инсулина, особенно после приёма белковой пищи.

Постабсорбтивным состоянием называют период после завершения пищеварения до следующего приёма пищи. Если пища не принимается в течение суток и более, то это состояние определяют как голодание. Типичным постабсорбтивным периодом считают состояние после 12-часового ночного перерыва в приёме пищи. В начале по-

стабсорбтивного периода концентрация глюкозы в крови снижается, вследствие чего снижается секреция инсулина и повышается концентрация глюкагона. При снижении индекса инсулин/глюкагон ускоряются процессы мобилизации депонированных энергоносителей.

В постабсорбтивном периоде изменения метаболизма направлены, главным образом, на поддержание концентрации в крови глюкозы, которая служит основным энергетическим субстратом для мозга и единственным источником энергии для эритроцитов. Основные изменения метаболизма в этот период происходят в печени и абдоминальной экзо- и эндожировой ткани. В печени ускоряется мобилизация гликогена. Однако запасы гликогена в печени истощаются в течение 18–24 ч голодания. Главным источником глюкозы по мере истощения запасов гликогена становится глюконеогенез, который начинает ускоряться через 4–6 ч после последнего приема пищи. Субстратами для синтеза глюкозы служат глицерол, аминокислоты и лактат. При высокой концентрации глюкагона скорость синтеза жирных кислот снижается вследствие фосфорилирования и инактивации ацетил-КоА-карбоксилазы, а скорость β -окисления возрастает. Вместе с тем увеличивается снабжение печени жирными кислотами, которые транспортируются из жировых депо. Ацетил-КоА, образующийся при окислении жирных кислот, используется в печени для синтеза кетоновых тел. В абдоминальной экзо- и эндожировой ткани при повышении концентрации глюкагона снижается скорость синтеза ТАГ и стимулируется липолиз. Стимуляция липолиза происходит в результате активации гормончувствительной ТАГ-липазы адипоцитов под влиянием глюкагона. Жирные кислоты становятся важными источниками энергии в печени, мышцах органов пищеварения и абдоминальной жировой ткани. Таким образом, в постабсорбтивном периоде концентрация глюкозы в крови поддерживается на нормальном уровне, а уровень жирных кислот и кетоновых тел возрастает.

В течение пятнадцати лет мы занимались изучением состава (составных компонентов) съеденной пищи, которая подверглась гидролизу пищеварительными ферментами, всосалась в портальные вены и лимфатические сосуды и участвовала в анаболических процессах у здоровых и пациентов с различной патологией пищеварительной системы.

В таблице 4 представлены некоторые физико-химические критерии экзосекретов человека и его крови при ФАМС. Из таблицы 4 видно, что у пациентов с ФАМС в экзосекретах на фоне повышения концентрации нитратов и общих солей окислительно-восстановительный потенциал стремится к положительным значениям. Эти факты свидетельствуют об изменении качественных составов экзосекретов выделительных орга-

Диагностические возможности аэроионного комплекса



- Синдром раздраженных органов полости рта
- Синдром раздраженного пищевода
- Синдром раздраженного желудка
- Синдром раздраженной тонкой и толстой кишки
- Синдром раздраженной поджелудочной железы
- Синдром раздраженных желчевыводящих путей и печени
- Функциональный абдоминальный метаболический синдром
- Диагностика смешанного пищеварения
- Диагностика продуктов питания и воды
- Диагностика кислотности желудка по выдыхаемому воздуху
- Диагностика хеликобактериоза
- Диагностика дезинтоксикационной функции печени
- Диагностика дисбактериоза полости рта, желудка и кишечника
- Диагностика причин диарей и запоров
- Скрининговый или суточный мониторинг действия фармакологических препаратов
- Суточный мониторинг метаболитов пищеварения
- Сахарный диабет – дыхательная диагностика
- Целиакия

*Комплекс разработан и внедрён
зав. кафедрой терапии и гастроэнтерологии
ЗМАПО проф. Решетиловым Ю.И.*

Флит Фосфо-сода



малый объем большой результат

- **Малый объем** жидкости для очищения кишечника – **только 2 литра (на выбор пациента)**
- **Самая высокая эффективность** среди средств для очищения кишечника ¹
- **Максимальное удобство** для пациентов и **простота в применении** ²
- **Высокий профиль безопасности** при соблюдении рекомендаций по применению ³



 PharmUnion
www.pharmunion.com.ua

 CASEN
Fleet
Laboratories

1. Cohen SM et al. Prospective randomized endoscopic-blinded trial comparing precolonoscopy bowel cleansing methods. *Dis Colon Rectum*, 1994; 37: 689-696

2. Frommer D. Cleansing ability and tolerance of three bowel preparations for colonoscopy. *Dis Colon Rectum*, 1997; 40:100-104

3. Tan JY, Tjandra JJ. Which is the optimal bowel preparation for colonoscopy – a meta-analysis. *Col Disease* 2006

Дистрибутор в Украине:
ООО "ФармЮнион"
Украина, 03151
Киев, ул. Народного Ополчения, 7, офис 160
tel/fax: (044) 246-88-88(84)
office@pharmunion.kiev.ua

Таблиця 4

Некоторые характеристики экзовыделений и крови при ФАМС

Наименование исследуемого субстрата	Некоторые физико-химические показатели					
	Нитраты	pH	ОВП значения	ЕС	CF	ppm
Слюна ротовой полости	Повышены	Снижен	Плюсовые	Увеличиваются		
Моча	Повышены	Снижен	Плюсовые	Увеличиваются		
Кал	Повышены	Снижен	Минусовые	Увеличиваются		
Кровь	Нормальные	Нормальный	Нормальные	Увеличиваются		
Желудочный сок	Повышены	Значительно снижен	Резко положительные	Увеличиваются		
Сок поджелудочной железы	Повышены	Умеренно снижен	Тенденция к плюсу	Увеличиваются		
Кишечный сок	Повышены	Умеренно снижен	Тенденция к плюсу	Увеличиваются		
Желчь пузырная и печеночная	Повышены	Умеренно снижен	Тенденция к плюсу	Увеличиваются		

нов у пациентов с ФАМС.

Поскольку при смешанном питании все пищевые ингредиенты поступают в пищеварительных тракт одновременно, представляется интересным определить составляющие компоненты этих пищевых продуктов после их гидролиза.

В современных радиоизотопных исследованиях обнаружено единство изотопного состава пищи и человеческого тела. Оказывается, человек более чем на 80% состоит из четырех элементов: кислорода (O_2), углерода (C), водорода (H_2) и азота (N_2). Так, для человека весом 70 кг просчитан следующий химический состав: O_2 – 45,5 кг, C – 12,5 кг, H_2 – 7 кг, N_2 – 2,1 кг; а также 700 г фосфора, 2 г цинка, 0,15 г меди и миниконцентрации других веществ. Если учесть, что атмосферный воздух состоит из азота (79%), кислорода (20%) и других газов (1%), становится понятным, что только полноценное смешанное питание способствует достаточному поступлению в органы пищеварения белков, жиров, углеводов и их составляющих – кислорода, углерода, водорода и азота.

Для оценки качества смешанного пищеварения изучался газовый состав вдыхаемого атмосферного (по азоту (N_2) и кислороду (O_2)) и выдыхаемого лёгочного воздуха – по кислороду (O_2), углероду (C), водороду (H_2), азоту (N_2), аммиаку (NH_3), метану (CH_4), ацетону (CH_3), сероводороду (H_2S), эндогенному алкоголю (C_2H_5OH). Кроме неинвазивного (экзогенного) метода диагностики газового состава, нами был разработан и применён в исследованиях метод аэроэндоскопической диагностики газового состава полых органов пищеварения. В основе метода аэроэндоскопии лежит взятие воздуха через эндоскоп из полости рта, пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки, тонкой кишки, восходящего, поперечноободочного и нисходящего отдела толстой кишки. В качестве регистратора аэроинов применён сертифицированный газоанализатор с селектив-

ными датчиками ЩИТ 3. В таблице 5 представлен качественный состав выдыхаемого воздуха, воздуха полостей органов пищеварения и стремление показателя концентрации определенного газа у пациентов ФАМС.

Как видно из таблицы 5, у пациентов при ФАМС в выдыхаемом воздухе снижается содержание кислорода и повышается – углекислого газа, водорода и аммиака. При аэроэндоскопии обнаруживаются качественные изменения в составе внутриполостных аэроинов. Причем, нарастание содержания определенных газов в органах пищеварения происходит в дистальном направлении и в сторону увеличения углекислого газа, водорода, эндогенного алкоголя, метана, аммиака. Мы сравнивали эндогенные значения газов с экзогенными показателями газов, выдыхаемыми в атмосферу; и оказалось, что для пациентов с ФАМС характерно повышение содержания углерода, водорода, азота и снижение содержания кислорода, как метаболические предикторы латентного эндогенного портального метаболического синдрома.

К диагностическим критериям определения ФАМС мы отнесли результаты исследования pH желудка и общего кислотообразования в постабсорбтивном периоде методом суточной полиметрии. Установлено, что у 85% пациентов ФАМС кислотность в желудке повышена; кроме того, у пациентов с ФАМС на фоне повышения кислотообразования в желудке возрастает активность сахаро- и протеолитической флоры в полости рта и в толстой кишке.

В качестве функционального предиктора метаболического синдрома оценена дезинтеграция деятельности органов пищеварения по отношению к фазам моторики двенадцатиперстной кишки. Известно, что у здоровых лиц цикл гастродуоденальной моторики составляют три фазы: II и III фазы – период работы, а I фаза – период покоя с нормальной продолжительностью для

Газовый состав в отделах пищеварительной системы при ФАМС

Газы	Воздух на выдохе	Отделы пищеварительной системы						
		полость рта	пищевод	желудок	ДПК	толстая кишка		
						восходящ. отдел	поперечно-ободочный отдел	нисходящий отдел
O ₂	< +	< +	< +	< ++	< ++	< ++	< ++	< +
CO ₂	> ++	> ++	> ++	> ++	> +	> +++	> +++	< +
H ₂	> ++	> ++	> ++	> +++	> ++	> +++	> +++	> ++
C ₂ H ₅ OH	> +	> +	> +	> ++	> ++	> +++	> +++	< ++
CH ₄	> +	> +	> +	> +	> +	> ++	> +++	> +++
H ₂ S	> +	> +	> +	> +	> +	> ++	> +++	> +++
NH ₃	> +	> ++	> ++	> ++	> ++	> +	> +++	> +++

I фазы 23,0 ± 5,0 мин., II фазы 62,0 ± 8,0 мин., III фазы 7,5 ± 1,0 мин. и общей продолжительностью цикла около 90 мин.

Во II и III фазу наблюдались различные изменения органов пищеварения. В эти фазы пищевод, желудок, двенадцатиперстная, тонкая и толстая кишка сокращаются. В двенадцатиперстной кишке четко определяются II и III фазы моторики. Печень сокращается до 1,5–2,0 см и становится более эхоплотной. Желчный пузырь расслабляется до конца III фазы и максимально наполняется желчью, могут быть видны контурные деформации, перегибы и перетяжки. Поджелудочная железа становится менее эхоплотной, увеличивается в размерах в области головки, тела и хвоста от 1 до 4 мм, а главный панкреатический проток увеличивается в поперечном и продольном размере на 1–2 мм и хорошо лоцируется. Из зонда выделяется желудочный сок с pH от щелочных в начале до кислых значений pH – в конце периода работы. Обильно вытекает смесь печеночной желчи и кишечного сока, со скоростью 1–2 мл/мин. Панкреатического сока с ферментами немного. Пузырная желчь не вытекает из пузыря. Один раз забрасывается содержимое кишки в антральный отдел желудка, причем всегда в одно и тоже время, а именно во время или за 9–15 минут до начала III фазы моторики двенадцатиперстной кишки. То есть в норме у здоровых людей имеется дуоденоантральный рефлюкс. Фоновое внутриполостное гастродуоденальное давление снижается, а перистальтическое «систолическое» повышается с одновременным снижением «диастолического» до изолинии и даже отрицательных значений.

В I фазу покоя пищевод, желудок, тонкая и толстая кишка расслабляются. Печень увеличивается до 2 см и становится более эхонегативной. Желчный пузырь уменьшается в размерах, исчезают контурные деформации, перегибы, он округляется, стенка его становится плотной,

толщиной местами до 4,5 мм. В эту фазу желчный пузырь отлично виден на экране эхоскопа. Поджелудочная железа визуальнo уменьшается в размерах на 1–4 мм и становится эхоскопически плотной в области головки, тела и хвоста. Из зонда вытекает пузырная желчь со скоростью 0,5 мл/мин, а печеночная желчь не выделяется. Увеличивается выделение сока поджелудочной железы с большой концентрацией и активностью амилазы, липазы, трипсина, бикарбонатов. Количество желудочного сока уменьшается, pH повышается в корпусе до 3–4, в антруме до pH 4–7.

Наши исследования показали, что дисфазная дезинтеграция деятельности органов пищеварения может протекать по гипермоторно-гипертоническому и гипомоторно-гипотоническому вариантам, предшествует органическим поражениям пищеварительной системы и сопровождает их манифестацию. В этой связи справедливым будет предположение о значении функциональной структурно-секреторной дезинтеграции органов пищеварения как предиктора состояний, при которых заболевания пищеварительной системы реализуются на фоне системного метаболического синдрома.

С позиции превентивной медицины ранняя диагностика и адекватная коррекция функциональных гастроэнтерологических предикторов, объединенных в понятие ФАМС, формируют новое направление в оптимизации комплексного лечения системного «синдрома X». В дополнение к существующим клиническим рекомендациям основными принципами терапевтической тактики при выявлении гастроэнтерологической (функциональной или органической) патологии на фоне системного метаболического синдрома являются:

– модификация образа жизни пациента с коррекцией пищевого поведения и разработкой индивидуальной программы пищевого рациона с

обеспечением контроля его количественного и качественного (по содержанию основных пищевых ингредиентов и результатам тестирования продуктов на окислительно-восстановительный потенциал, рН общую концентрацию солей, общую солепроводимость, ПДК концентрации нитратов) состава;

– диагностика и дифференцированная коррекция ФАМС по критериям фазной структурно-секреторной деятельности органов пищеварения в течение цикла гастродуоденальной моторики;
– неинвазивный (аэроионный) динамический контроль результатов лечения и комплаентности пациентов с системным метаболическим синдромом.

Литература

1. Reaven G. M. Role of insulin resistance in human disease // *Diabetes*. – 1988. – Vol. 37, № 12. – P.1595–1607.
2. Мітченко О. І. Патогенетичні основи метаболічного синдрому // *Нова медицина*. – 2004. – № 4. – С. 20–24.
3. Calabro P., Yeh E. T. Obesity, inflammation, and vascular disease: the role of the adipose tissue as an endocrine organ // *Subcell. Biochem.* – 2007. – Vol. 42. – P. 63–91.
4. Метаболический синдром у больных с заболеваниями органов пищеварения: значение для теории и практики / Гриневич В. Б., Ласый В. П., Успенский Ю. П. и др. // *Рос. кардиол. журн.* – 2003. – Т. 39, № 1. – С. 74–79.
5. Метаболический синдром с позиции гастроэнтеролога / Лазебник Л. Б., Звенигородская Л. А., Егорова Е. Г. // *Рус. мед. журн.* – 2005. – Т. 13, № 26. – С. 1706–1720.
6. Бабак О. Я., Колесникова Е. В. Участие печени в формировании метаболического синдрома и инсулинорезистентности. Состояние проблемы // *Сучасна гастроентерологія*. – 2006. – № 4 (30), С. 8–12
7. Gholam P. M., Flancbaum L., Machan J. T. et al. Nonalcoholic fatty liver disease in severely obese subjects // *Am. J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 102, N 2. – P. 399–408.
8. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у больных с метаболическим синдромом / Бондаренко Е. Ю., Звенигородская Л. А., Чикунова Б. З., Хомерики С. Г. // *Клин. геронтол.* – 2007. – № 1. – С. 18–21.
9. Решетиллов Ю. И., Дмитриева С. М. Застосування сучасних медичних технологій в гастроентерології // *Сучасна гастроентерологія*. – 2003. – № 1 (11). – С.20–21.
10. Впровадження технологій неінвазивного скринингу в гастроентерології / Ю. І. Решетиллов, С. М. Дмитрієва, Л. П. Кузнецова та ін. // *Гастроентерологія: Міжвід.зб.- Дніпропетровськ, 2008.* – Вип. 41. – С.13–19
11. Энергетический обмен /Т. Л. Авдеева, Н. А.Павлова, Г. В.Рубцова.- В кн. Биохимия /Под ред Е. С. Северина. – М.:ГЭОТАР-МЕД, 2003. –С.264–458.
12. Патохимия (эндокринно-метаболические нарушения) / Под ред. А. Ш.Зайчика. Л. П.Чурилова. - СПб :ЭЛВИ-СПб, 2007. – 768 с.

FUNCTIONAL PREDICTORS OF A METABOLIC SYNDROME IN GASTROENTEROLOGY

Reshetilov Yu. I., Aksentiychuk B. I., Zlupko N. L., Melnik O. V.
Zaporizhzhya medical academy of postgraduate education

Value of the functional motor and secretor infringements of activity of bodies of digestive system as factors which promote of development of a metabolic syndrome were analyzed. New direction in the diagnosis and correction of the metabolic syndrome were discussed. The methods of diagnostics and principal algorithms of the treatment (correction) of a systemic metabolic syndrome at a stage of functional decomposition of digestive system were represented.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И ОРГАНЫ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Звягинцева Т. Д., Чернобай А. И.

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Несмотря на то, что аспекты метаболического синдрома рассматриваются учеными достаточно широко, однако большее внимание уделяется нарушениям со стороны сердечно-сосудистой системы – тем состояниям, которые могут приводить к серьезным кардиоваскулярным катастрофам. А влияние патофизиологических сдвигов на работу органов пищеварения и их роль в поддержании этих изменений остается недостаточно обозначенной. В статье представлены основные аспекты формирования структурно-функциональных нарушений со стороны органов пищеварения при метаболическом синдроме и концептуальные подходы к лечению таких пациентов.

Ключевые слова: метаболический синдром, органы пищеварения, патогенез, лечение

Состояние органов пищеварения и их роль в развитии метаболического синдрома (МС) мало изучены и практически не известны клиницистам, в то время как органы пищеварения имеют непосредственное отношение к развитию МС и, нередко, сами становятся органами-мишенями. Патология билиарного тракта у больных с МС составляет 41,9%, патология печени – 64%. Пациенты с МС имеют максимальный риск развития неалкогольной жировой болезни печени (НЖБП) и, как следствие, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), который выявляется в 37% случаев. НЖБП в 90% ассоциирована с сахарным диабетом 2-го типа, абдоминальным ожирением, атерогенной дислипидемией [3, 4, 6].

Основные патогенетические составляющие развития МС тесно связаны с дисфункцией гормонов пищевого поведения, функциональным состоянием печени как основного органа метаболизма, поджелудочной железы, микробной экологией кишечника. Для них характерно гиперфагическая реакция на стресс (аномальные типы пищевого поведения и переедания, приводящие к ожирению – абдоминальное висцеральное ожирение), активация нейропептидов и симпатической нервной системы (СНС), дисфункция гормонов пищевого поведения (лептино- и грелинорезистентность) и эндоканабионидной системы, атерогенная дислипидемия, избыточное поступление свободных жирных кислот (СЖК) в печень, их влияние на активность СНС, артериальной гипертензии, инсулинорезистентность с относительной гиперинсулинемией, нарушение высвобождения инсулина из β -клеток поджелудочной железы, снижение фибринолитической активности крови; нарушение микробной ассоциации толстой кишки и эндотоксин-опосредованная инициация процессов ПОЛ, снижение продукции оксида азота (NO), микропротеинурия и другие.

Одна из доминантных составляющих МС – абдоминально-висцеральное ожирение, при котором висцеральная жировая ткань обладает рядом агрессивных факторов. В частности, это связано с эндокринной и паракринной функциями жировой ткани, секрецией протеина Bc 1–2, нейронально-апоптозингибирующего протеина, секрецией лептина, медиатора инсулинорезистентности, фактором некроза опухоли-альфа (ФНО- α), который стимулирует синтез интерлейкина -1 и -6, а также секрецию лептина – регулятора пищевого поведения [8, 9, 12, 14].

При МС наиболее часто встречаются заболевания органов пищеварения, представленные «метаболической триадой»:

– заболевания пищевода – 72% случаев, включающие в основном эндоскопически негативную ГЭРБ с частыми внепищеводными проявлениями, а также недостаточность кардии, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы;

– заболевания печени и билиарного тракта – 64% случаев (неалкогольная жировая болезнь печени, холестероз желчного пузыря, желчнокаменная болезнь);

– заболевания толстой кишки – 68% случаев (дивертикулез толстой кишки, гипомоторная дискинезия, полипы толстой кишки).

Избыточная масса тела и ожирение, как проявления МС, являются факторами риска развития ГЭРБ [5, 6, 7].

Согласно последним исследованиям, при ожирении частота спонтанных релаксаций нижнего пищеводного сфинктера, как основного патогенетического механизма ГЭРБ, увеличивается. Риск развития пищевода Барретта и аденокарциномы пищевода также коррелируют с абдоминальным ожирением [9, 10, 15].

Особенностями ГЭРБ у больных с ожирением в рамках МС являются атипичное течение

заболевания с преобладанием диспептических расстройств (отрыжка съеденной пищей или воздухом, горечь во рту, тошнота, срыгивание, периодическая икота и отсутствие изжоги), а также наличие внепищеводных проявлений (ночной кашель, осиплость голоса, бронхиальная астма). Характерно отсутствие параллелизма между клиническими, эндоскопическими, морфологическими изменениями и наличие высокого процента осложнений ГЭРБ, таких, как пищевод Барретта. Без коррекции массы тела больного отсутствует стойкая ремиссия заболевания.

По данным литературы, более чем у 50% больных с МС при эндоскопическом исследовании выявляются единичные или множественные эрозии пищевода. Эндоскопически негативная ГЭРБ обнаруживается у 12% больных. У каждого третьего больного при гистологическом исследовании обнаруживается лейкоплакия пищевода или гиперкератоз [2, 5, 7, 11, 15]. Отмечена прямая корреляционная зависимость между индексом массы тела (ИМТ) и выраженностью клинических и эндоскопических изменений пищевода. У большинства больных данной группы ИМТ превышал 30 кг/м².

Клинические изменения со стороны органов пищеварения у больных с МС могут быть самыми разнообразными, характерным является наличие «перехлестных синдромов», обусловленных полиорганной патологией. Общим для всех компонентов МС является хроническое, часто бессимптомное течение. Жировая болезнь печени и поджелудочной железы играют основополагающую роль в развитии метаболических нарушений с формированием синдрома инсулинорезистентности. В тоже время гиперинсулинемия, гипергликемия, дислипидемия и микроциркуляторные нарушения отягощают гастроэнтерологические страдания.

Избыточная активация липидной триады (инициация перекисного окисления липидов, фосфолипаз и детергентное воздействие жирных кислот) и стрессовых медиаторов – катехоламинов, включая гиперсекрецию глюкагона, кортизола ведут к прогрессирующим нарушениям метаболизма, сочетающимся со снижением резистентности слизистой оболочки пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки, толстого кишечника, повреждением паренхимы поджелудочной железы, формированием жирового гепатоза, нарушением моторной функции пищеварительного тракта [1, 2, 6].

По мнению ряда авторов, триггером прогрессирования коморбидной патологии системы пищеварения при метаболическом синдроме выступает воспаление, тесно сопряженное с развитием как стеатогепатита, стеатопанкреатита, холедохолитиаза, кишечной эндотоксемии, сопутствующих заболеваний и их осложнений, так

и, главным образом, ожирения, облигатного для метаболического синдрома [1, 11, 12].

В литературе представлены многочисленные данные о патогенетических механизмах повреждения печени при МС, а также о роли самой печени в возникновении и прогрессировании МС. Именно печень, вследствие многообразия выполняемых ею функций, определяет тяжесть патологического процессов и сама является основным органом-мишенью [3, 4, 6, 10].

Изменения липидного спектра крови, нарушение холестеринового гомеостаза и энтерогепатической циркуляции желчных кислот, начинающихся на уровне гепатоцита, приводят к повышенной секреции свободного холестерина в желчь с формированием билиарного сладжа, желчнокаменной болезни и отложению компонентов холестерина в стенке желчного пузыря – т. е. к развитию холестероза желчного пузыря (ХЖП). У 50% больных с НАСГ выявляется полипозно-сетчатая форма ХЖП с нарушением сократительной функции желчного пузыря.

При ультразвуковом исследовании определялось утолщение стенок желчного пузыря (симптом «пчелиных сот»), в просвете желчного пузыря выявлялась замазкообразная желчь в виде билиарного сладжа со сгустками [3, 5, 9]. При исследовании билиарного тракта у больных с МС наиболее часто выявляются клинические признаки билиарной диспепсии (отрыжка, горечь во рту, неустойчивость стула, выраженный метеоризм). ХЖП является наиболее ранним клинически манифестным проявлением липидного дистресс-синдрома. Дислипидемия, являющаяся причиной развития ХЖП в условиях МС, достаточно часто сопровождается поражением печени и поджелудочной железы в виде жирового гепатоза и липогенного панкреатита. Желчный пузырь следует рассматривать как орган-мишень при атерогенной дислипидемии, а его поражение при МС следует рассматривать не как самостоятельное заболевание, а как системное проявление вследствие нарушенного метаболизма холестерина в печени. При МС отмечается тенденция к снижению внешнесекреторной функции поджелудочной железы. Наиболее выраженные изменения внешнесекреторной функции поджелудочной железы встречаются при дислипидемии II б типа [1, 2, 5].

Изменения толстой кишки (ТК) у больных с МС проявляются метеоризмом, схваткообразными болями в животе, упорными запорами, требующими постоянного приема слабительных средств (74% обследуемых) и значительным нарушением моторики ТК.

При проведении рентгенологического исследования толстого кишечника имеют место значительные нарушения моторики ТК, утолщение и ригидность стенок ТК, замедление пассажа бария, исчезновение гаустраций, выявлялись

дефекты наполнения различной величины. У 30% больных могут обнаруживаться единичные или множественные дивертикулы толстого кишечника и эрозии. Наиболее часто указанные изменения локализуются в селезеночном изгибе толстой кишки и нисходящем ее отделе [2, 3, 5]. При гистологическом исследовании ТК имеют место кровоизлияния в слизистую оболочку толстой кишки, уменьшение или исчезновение бокаловидных клеток собственной пластинки слизистой оболочки толстой кишки, что проявляется большим количеством сегментоядерных лейкоцитов, единичными эозинофилами. В капиллярах собственной пластинки обнаруживаются свертки фибрина, свежие кровоизлияния. В подслизистой основе – отек, значительное полнокровие сосудов, т. е. преобладают микроциркуляторные нарушения.

Учитывая тот факт, что исходом МС является ускоренное развитие атеросклероза и его клинических проявлений, одной из основных причин патологического состояния кишечника при МС является хроническое циркуляторно-гипоксическое поражение слизистой оболочки и других слоев кишечника, приводящее к развитию ишемического колита (ИК). ИК встречается прежде всего у лиц пожилого и старческого возраста, страдающих распространенным атеросклерозом, дислиппротеидемией, стеатозом печени, сахарным диабетом, гипотиреозом. Данная сопутствующая патология сопровождается изменениями сосудистой стенки и нарушением микроциркуляции кишечника, что отягощает течение ИК и обуславливает вариабельность и неспецифичность симптомов заболевания [1, 2, 3, 5].

Особенностью поражения толстой кишки при ожирении в сочетании с ГЭРБ является наличие микроскопического ишемического колита с выраженными болями в левой подвздошной области.

Микрофлора кишечника играет большую роль в конечных этапах метаболизма холестерина и желчных кислот. Превращение холестерина в невсасываемый в толстой кишке стерин копростанол происходит при участии бактерий кишечника. Они также способны осуществлять глубокий гидролиз молекулы холестерина. В результате анаэробной деятельности микроорганизмов толстой кишки образуются летучие жирные кислоты (уксусная, пропионовая, масляная, изомасляная), которые являются важнейшими регуляторами водного, электролитного, и кислотно-щелочного балансов, а также углеводного, липидного метаболизма в печени и других тканях. При этом создается «порочный круг»: нарушение микрофлоры кишечника, накопление эндотоксинов – нарушение энтерогепатической циркуляции желчных кислот – нарушение функции печени – нарушение обмена липидов –

нарушение структуры печени (жировая инфильтрация, фиброз) – нарушение обмена липидов – поддержание и усугубление нарушенного кишечного дисбиоза [4, 5, 6].

В настоящее время очевидна значимость функционального состояния пищеварительной системы в патогенезе развития МС.

Метаболическому синдрому присуща:

- полиморбитность (заболевание очень редко бывает изолированным);
- отсутствие четкой клинической симптоматики;
- маскированность основных клинических синдромов;
- наличие синдромов «перехлеста»;
- отсутствие параллелизма между клиническими, функциональными и морфологическими изменениями печени;
- системные однотипные изменения органов пищеварения, обусловленные преимущественно микроциркуляторными нарушениями;
- поздняя диагностика заболеваний органов пищеварения у больных с МС.

Для оценки состояния органов пищеварения при МС потребуются усилия многих специалистов – гастроэнтерологов, кардиологов, диетологов, генетиков, иммунологов с проведением серьезных исследований на основе доказательной медицины. Обязательным условием успешного лечения пациентов с МС являются мероприятия по изменению образа жизни, направленные на снижение массы тела (необходимо оценить трофологический статус пациента, включающий определение ИМТ, соотношения ОБ/ОТ).

Лечение заболеваний со стороны желудочно-кишечного тракта при МС требует направленной медикаментозной коррекции, в первую очередь МС [4, 8, 9, 11, 14]. С целью коррекции массы тела используют различные методы – физические нагрузки, гипокалорийное питание, медикаментозные средства (метформин, ксеникал, меридиа и другие препараты), которые следует применять в комплексе, так как избирательное назначение одного из методов – малоэффективно.

Принципы лечения ГЭРБ в рамках метаболического синдрома заключаются в назначении адекватных доз ИПП. Следует отметить, что даже длительная терапия ИПП в достаточной дозировке (40–80 мг/сут) без коррекции массы тела больного не приводит к стойкой ремиссии.

По данным российских авторов известно, что у больных ГЭРБ с ожирением и МС, снижение массы тела на 8–11 кг на фоне лечения гипокалорийной диетой, ксеникалом и омега-3, способствовало уменьшению отрыжки воздухом и пищей, тошноты и изжоги на 15% и улучшению эндоскопических и гистологических показателей со стороны слизистой оболочки пищевода. Полученные данные подтверждают необходимость снижения ИМТ на фоне базисного медикаментозного лечения у данных пациентов с целью

уменьшения симптомов заболевания и достижения стойкой ремиссии ГЭРБ [5, 7, 8].

Лечение НЖБП следует начинать с отмены всех потенциально гепатотоксических препаратов, назначения гипокалорийной диеты и коррекции избыточной массы тела, что приводит к улучшению функционального состояния печени. Необходимо лечить сопутствующие состояния, ассоциируемые с развитием НАСГ (сахарный диабет 2-го типа, атерогенная гиперлипидемия, гиперхолестеринемия, ожирение).

Широко применяют средства метаболической терапии (препараты альфа-липоевой кислоты), гепатопротекторы-антиоксиданты: (УДХК, антраль, эссенциальные фосфолипиды), гиполипидемическая терапия (статины, фибраты, ингибиторы абсорбции холестерина), пробиотики (дуфалак).

Комбинированная терапия УДХК и статины при НЖБП оказывает выраженное гиполипидемическое действие при отсутствии гепатотоксического эффекта статинов (не происходит повышения трансаминаз) [5, 8].

При НЖБП, ассоциированной с инсулинорезистентностью (ИР), патогенетической терапией

является сочетанное назначение УДХК и бигуанидов. При сочетании НЖБП с ХЖП и билиарным сладжем средством выбора являются препараты УДХК.

При нарушении липидного обмена у больных с ХЖП и атерогенной дислипидемией использование статинов целесообразно в сочетании с препаратами УДХК, так как монотерапия статинами не оказывает влияния на течение ХЖП и приводит к появлению билиарного сладжа в полости желчного пузыря [4, 5].

Лечение ИР у больных с МС следует начинать со строгого соблюдения гиполипидемической диеты, включающей 10–15% белков, 25–30% жиров (растительного происхождения), 55–60% углеводов (полисахаридного ряда) и клетчатку. Гиполипидемические препараты комбинируют со статинами, альтернативой гиполипидемической терапии является лечение УДХК и эссенциальными фосфолипидами. Для улучшения реологических свойств крови используют препараты из группы низкомолекулярных гепаринов, антиоксиданты. Для купирования симптомов кишечной диспепсии назначают полиферментные препараты.

Литература

1. Гастроэнтерологические аспекты метаболического синдрома (Обзор литературы) // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2008. – № 1. – С. 4–9.
2. Егорова Е. Г. Метаболический синдром с позиции гастроэнтеролога / Е. Г. Егорова, Л. А. Звенигородская, Л. Б. Лазебник // Росс. мед. журнал. – 2005. – Т. 13, № 26. – С. 1706–1712.
3. Звенигородская Л. А. Клинико-функциональные и морфологические изменения в печени у больных с метаболическим синдромом // Consilium Medicum. – 2007. – № 2. – С. 3–10.
4. Звягинцева Т. Д. Применение препарата Антраль в лечении неалкогольного стеатогепатита: настоящее и будущее / Т. Д. Звягинцева, А. И. Чернобай // Здоров'я України. – 2009. – №. 1–2. – С. 68–69.
5. Лазебник Л. Б., Звенигородская Л. А. Метаболический синдром и органы пищеварения. – М.: Анахарсис, 2009. – 184 с.
6. Ткаченко Е. И. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром: единство патогенетических механизмов и подходов к лечению / Е. И. Ткаченко, Ю. П. Успенский, Л. Н. Белоусова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология – 2008. – № 2. – С. 92–96.
7. Ткач С. М. Современные подходы к лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных с ожирением // Сучасна гастроентерологія – 2009. – № 1 (45). – С. 46–50.
8. Шве́ц Н. И. Тактика лечения метаболического синдрома / Н. И. Шве́ц, Т. М. Бенца, Е. А. Фогель // Рациональная фармакотерапия. – 2008. – № 1(60). – С. 60–63.
9. Bray G. Drug treatment of the overweight patient. / G. Bray, D. Ryan // Gastroenterology. – 2007. – Vol. 132. – P. 2239–2252.
10. El-Serag H. Obesity is an independent risk factor for GERD symptoms and erosive esophagitis. / H. El-Serag, D. Graham, J. Satia // Am. J. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 100. – P. 1243–1250.
11. Ford E. S. Prevalence of the metabolic syndrome among US adult // JAMA. – 2006. – P. 356–359.
12. Ogden C. The epidemiology of obesity / C. Ogden, S. Yanovski, M. Carrel // Gastroenterology. – 2007. – Vol. 132. – P. 1087–1102.
13. Psaty B. M., Lumley T., Furberg C. D. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint the European association for the study of diabetes // Diabets Care. – 2006. – Vol. 29. – P. 177.
14. Vrehn A., Blum C. Gastrointestinal hormones and appetite controle. // Gastroenterology. – 2007. – Vol. 132. – P. 2131–2124.
15. Wu J. Obesity is associated with increased transient lower esophageal sphincter relaxation / J. Wu, I. Mui, C. Cheung // Gastroenterology. – 2007. – Vol. 132. – P. 883–889.

МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ ТА ОРГАНИ ТРАВЛЕННЯ

Звягінцева Т. Д., Чернобай А. І.

Харківська медична академія післядипломної освіти

Незважаючи на те, що аспекти метаболічного синдрому розглядаються вченими достатньо ретельно в останні роки, але більшу увагу приділяють порушенням з боку серцево-судинної системи – тим станам, що можуть привести до важких кардіоваскулярних катастроф. А вплив патофізіологічних порушень на роботу органів травлення при метаболічному синдромі та їх роль у підтримці цих змін залишається недостатньо визначеною. В статті представлені основні аспекти формування структурно-функціональних порушень з боку органів травлення при метаболічному синдромі та концептуальні підходи до лікування пацієнтів.

Ключові слова: метаболічний синдром, органи травлення, патогенез, лікування.

METABOLIC SYNDROME AND DIGESTION ORGANS

Zvyagintseva T. D., Chernobaj A. I.

Kharkov medical academy of postgraduate education

In spite of the fact that aspects of a metabolic syndrome are surveyed by scientists widely enough, however the larger attention is given to disturbances from cardiovascular system - to those conditions which can lead to serious cardiovascular accidents. And influence of pathophysiological shifts on work of organs of digestion and their role in maintenance of these changes remains insufficiently designated. In article the basic aspects of formation of structurally functional disturbances from digestion organs are presented at a metabolic syndrome and conceptual approaches to treatment of such patients.

Keywords: a metabolic syndrome, digestion organs, a pathogenesis, treatment.

ПІДСУМКИ АНКЕТУВАННЯ ЛІКАРІВ З ПИТАНЬ ЯКОСТІ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ПАЦІЄНТАМ З БІЛІАРНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ ЗА ЧИННИМИ КЛІНІЧНИМИ ПРОТОКОЛАМИ

*Щербиніна М. Б., Закревська О. В.
ДУ «Інститут гастроентерології АМН України»*

Метою дослідження було вивчення думки лікарів терапевтичного профілю про якість медичної допомоги (МД), що надається пацієнтам з біліарною патологією згідно чинних клінічних протоколів в амбулаторно-поліклінічних умовах.

Матеріали і методи досліджень. Проанкетовано 434 лікарів терапевтичного профілю за 12 питаннями щодо надання МД пацієнтам з біліарною патологією.

Результати та їх обговорення. Більшість опитаних лікарів використовують клінічні протоколи. Проте 102 (23,6%) респондента вважають стандарти нездійсненними в клінічній практиці за різними причинами. У зв'язку з чим проведений відповідний аналіз.

Висновки. Вивчення думки про клінічні протоколи надання МД за фахом «Гастроентерологія» показало, що лікарі вважають їх не в повній мірі відповідними сучасним концептуальним підходам ведення таких пацієнтів.

Ключові слова: якість медичної допомоги, стандартизація, біліарна патологія

Сьогодні неепідемічна хронічна патологія вабить зростання економічних витрат для всього суспільства та розглядається як важкий тягар для системи охорони здоров'я [1]. Серед цієї групи захворювань вагоме місце посідають біліарні ураження, які значно погіршують якість життя великої кількості людей, оскільки є причиною їх тривалих страждань. Внаслідок цього суттєве соціальне значення для таких пацієнтів має підвищення якості надання медичної допомоги (МД), однією з провідних складових системи управління якою визнається стандартизація.

Тактика ведення пацієнтів з біліарною патологією регламентується Наказом МОЗ України № 271 від 13.06.05 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Гастроентерологія»» [2], серед яких 3 стосуються біліарного тракту: функціональні розлади біліарного тракту, хронічний холецистит, жовчнокам'яна хвороба. Аналіз думки лікарів щодо використання клінічних протоколів на практиці на прикладі біліарної патології може бути корисним для виробки тактики підвищення якості МД в цілому.

Метою нашого дослідження було вивчення думки лікарів терапевтичного профілю про якість МД, що надається пацієнтам з біліарною патологією згідно чинних клінічних протоколів в амбулаторно-поліклінічних умовах.

Матеріали і методи досліджень

Нами було розроблено оригінальну анкету, яка містить 12 питань про надання медичної

допомоги. Анкетування проведено в IV кварталі 2009 р. серед терапевтів та гастроентерологів лікувально-профілактичних установ (ЛПУ) м. Дніпропетровська та Дніпропетровської області. Анкета заповнювалась лікарями самостійно та була анонімною. Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням загальноприйнятих методів.

Результати і їх обговорення

В анкетуванні взяли участь 434 лікарів терапевтичного профілю, серед яких жінок – 357 (82,4%), чоловіків – 76 (17,6%), середній вік респондентів $48 \pm 10,2$ р. Переважна кількість опитаних лікарів з поліклінічної служби (316 або 73%). Лікарський стаж в середньому становив $22 \pm 9,8$ р. По лікарських категоріях розподіл лікарів був таким: вища – 110 (25,4%), 1-а – 193 (44,6%), 2-а – 63 (14,5%), без категорії – 51 (11,8%).

Більша половина опитаних використовують клінічні протоколи як в діагностиці (345 або 79,7%), так й лікуванні (343 або 79,2%) захворювань біліарного тракту. 14 (3,2%) респондентів відповіли, що вони не знають їх змісту. 102 (23,6%) респондента вважають стандарти нездійсненними в клінічній практиці внаслідок: великого об'єму діагностичних процедур (85 або 19,6%); відсутності регулярного оновлення (45 або 10,4%); неконкретних рекомендацій (21 або 4,8%).

267 (61,7%) лікарів вважають, що провести повноцінне обстеження пацієнтові гастроенте-

рологічного профілю в державній поліклініці неможливо, мотивуючи незадовільною матеріальною базою установ. Тому пацієнт проходить лабораторно-інструментальне обстеження переважно в приватних клініках. По методах обстеження це виглядає таким чином: УЗД 301 (69,6%), ФГДС 272 (62,8%), колоноскопія 163 (37,6%), рентген-дослідження 91 (21%), в т. ч. комп'ютерна томографія 236 (54,5%), лабораторні тести 295 (68,1%).

На підставі отриманих відповідей визначено декілька провідних причин неефективного лікування пацієнтів з хронічним холециститом і жовчнокам'яною хворобою, що призводить до холецистектомії. З боку ЛПУ це формальний підхід до диспансеризації (187 або 43,2%), пізня діагностика (289 або 66,7%). Але основний акцент лікарі роблять на пацієнтові, зокрема, відсутності у нього можливості пройти повноцінне обстеження (176 або 40,6%), придбати медикаменти (261 або 60,3%), отримати санаторно-курортне лікування (190 або 43,9%). Крім того, підкреслюється, що $\frac{3}{4}$ пацієнтів не виконують

рекомендацій лікаря з питань: харчування (344 або 79,4%), нормалізації способу життя (344 або 79,4%), лікування (279 або 64,4%). На думку лікарів, якість МД в амбулаторних умовах істотно знижує неспроможність дій з профілактики захворювань (297 або 68,6%), їх своєчасної діагностики (271 або 62,6%), реабілітації (148 або 34,2%), і в набагато меншому ступені якість МД при біліарних захворювань залежить від призначеного лікування (104 або 24%).

Висновки

Вивчення думки про клінічні протоколи надання МД за фахом «Гастроентерологія» показало, що лікарі вважають їх не в повній мірі відповідними сучасним концептуальним підходам ведення таких пацієнтів. Лікарями вказано низку причин нездійсненності клінічних протоколів в практиці. Визначено проблему з боку пацієнтів щодо соціальної довіри до професійного лікарського співтовариства, а також відсутності відповідальності кожного пацієнта за власне здоров'я.

Література

1. Доклад о состоянии здравоохранения в Европе 2002 г. – Копенгаген: ЕРБ ВОЗ, 2002. – 156 с.
2. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 271 від 13.06.05 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Гастроентерологія»».

ИТОГИ АНКЕТИРОВАНИЯ ВРАЧЕЙ ПО ВОПРОСАМ КАЧЕСТВА ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С БИЛИАРНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ СОГЛАСНО ДЕЙСТВУЮЩИМ КЛИНИЧЕСКИМ ПРОТОКОЛАМ

*Щербинина М. Б., Закревская Е. В.
ГУ «Институт гастроэнтерологии АМН Украины»*

Цель исследования – изучение мнения врачей о качестве медицинской помощи, которая оказывается пациентам с патологией билиарного тракта.

Материалы и методы исследований. Разработана анкета состоящая из 12 вопросов. Анкетирование проведено в IV квартале в 2009 г. среди терапевтов и гастроэнтерологов м. Днепропетровска и Днепропетровской области.

Результаты и их обсуждение. Проанкетировано 434 врача. 345 (79,7%) респондентов руководствуются действующими протоколами оказания медицинской помощи по специальности «Гастроэнтерология» (Приказ МЗ Украины № 271). 102 (23,6%) врачей считают существующие протоколы невыполнимыми: в связи с большим объемом диагностических процедур – 85 (19,6%); отсутствием регулярного обновления – 45 (10,4%); неконкретности рекомендаций – 21 (4,8%). Среди ведущих факторов неэффективного лечения называют формальный подход к диспансеризации 187 (43,2%), позднюю диагностику 289 (66,7%), отсутствие у пациента возможности пройти полноценное обследование 176 (40,6%), приобрести медикаменты 261 (60,3%), получить санаторно-курортное лечение 190 (43,9%). Врачи считают, что $\frac{3}{4}$ пациентов не выполняют рекомендаций.

Выводы. Большинство врачей знают содержание действующих клинических протоколов для па-

циентов с билиарной патологией, но в практике выполняются они не в полной мере из-за несовершенства самих протоколов, отсутствия необходимой медицинской базы, социальных возможностей пациентов и отношению их к рекомендациям врача.

Ключевые слова: качество медицинской помощи, стандартизация, билиарная патология

THE GOAL OF THE RESEARCH IS TO STUDY THE OPINION OF DOCTORS ABOUT QUALITY OF RENDERING OF MEDICAL AID TO PATIENTS WITH BILIARY TRACT PATHOLOGY

Scherbinina M. B., Zakrevskaya E. V.
Institute of Gastroenterology, AMS of Ukraine

Materials and methods of research. Questionnaire of 12 questions was elaborated. Questionnaire poll was held in quarter IV, 2009 among doctors of Dnepropetrovsk city and Dnepropetrovsk region.

Results and discussion of them. 434 doctors were questioned. 345 (79,7%) respondents follow current clinical standards of medical aid rendering. 102 (23,6%) doctors consider current standards to be impracticable: owing to great amount of diagnostic procedures – 85 (19,6%); owing to absence of regular update – 45 (10,4%); because of unspecific character of recommendations – 21 (4,8%). 267 (61,7%) of doctors believes full-fledged medical investigation to be impossible in a state establishment. Among the leading factors of inefficient treatment there are: formal approach to medical examination – 187 (43,2%); late diagnosing – 289 (66,7%); patients don't have opportunity to be completely investigated – 176 (40,6%), to purchase medicines – 261 (60,3%), to get sanatorium-and-spa treatment – 190 (43,9%). The doctors consider that of patients don't follow the recommendations.

Conclusion. Research of doctors' opinion about clinical standards of rendering of medical aid by specialty «Gastroenterology» revealed, that doctors don't believe current standards to be completely appropriate to the modern conceptual approaches to conducting of such patients.

МЕТОДИЧЕСКИЙ ПОДХОД К МОРФОЛОГИЧЕСКОМУ ИССЛЕДОВАНИЮ ГАСТРОБИОПТАТОВ ПРИ ГАСТРИТАХ

Никоненко Т. Н., Щербина А. Н.*

Запорожский государственный медицинский университет

*Запорожское областное патологоанатомическое бюро

Предложен методический подход и алгоритм исследования гастробиоптатов, которые помогут морфологу определить форму, а «визуально-аналоговая шкала» – точнее оценить степень и стадию гастрита.

Ключевые слова: хронический гастрит, морфология, алгоритм.

Морфологические методы диагностики успешно применяются в гастроэнтерологии. Исследования гастробиоптатов дают ценную информацию для постановки объективного диагноза, определяют тактику клинициста и успех лечения.

Достоверность ответа морфолога зависит:

- от объема исследуемого материала,
- количества биоптатов из разных отделов желудка,
- правильной ориентировки биоптата,
- полноты клинических данных,
- профессионализма морфолога.

В Запорожском областном патологоанатомическом бюро в год исследуется 10176 гастробиопсий; из них около 70% по поводу различных форм гастритов. В настоящее время существует несколько различных классификаций ХГ. Наибольшей востребованностью в практической работе морфолога пользуется Международная классификация гастрита [2, 3].

Классификация выделяет три типа хрониче-

ского гастрита: неатрофический, атрофический и особые формы (табл. 1).

Для унифицированного подхода и систематизации обнаруженных клинических и морфологических признаков при эндоскопическом и морфологическом исследовании патологии желудка и двенадцатиперстной кишки предложен специализированный бланк «Направление гастробиопсии на патогистологическое исследование».


На лицевой стороне бланка (схема 1), кроме паспортных данных, на контур-рисунке желудка стрелкой указывается место взятия биопсии, данные эндоскопического исследования и клинический диагноз. На обратной стороне направления (схема 2), отмечаются характерные морфологические изменения слизистой оболочки, которые оцениваются по Сиднейской системе (1994 г.) с использованием полуколичественных морфометрических методов по «визуально-аналоговой» шкале (схема 3). В обязательном порядке определяется активность воспаления,

Таблица 1

Международная классификация гастрита

ТИП ГАСТРИТА	СИНОНИМЫ	ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ
НЕАТРОФИЧЕСКИЙ	Поверхностный, диффузный антральный, хронический антральный интерстициальный гиперсекреторный, тип В	H.pylory Другие факторы
АТРОФИЧЕСКИЙ Аутоиммунный Мультифокальный	Тип А, диффузный тела желудка, ассоциированный с пернициозной анемией	Аутоиммунный H.pylory, особенности питания, факторы среды
ОСОБЫЕ ФОРМЫ Химический Радиационный Лимфоцитарный Неинфекционный гранулематозный Эозинофильный Другие инфекционные	Реактивный рефлюкс-гастрит, тип С Вэриломорфный, ассоциированный с целиакией Изолированный гранулематоз Пищевая аллергия, другие аллергены	Химические раздражители, желчь, НПВП Лучевые поражения Идиопатический, иммунные механизмы, глютен, H.pylory Болезнь Крона, саркоидоз, гранулематоз Вегенера, инородные тела, идиопатический Аллергический Бактерии (кроме H.pylory), вирусы, грибы, паразиты

НАПРАВЛЕНИЕ ГАСТРОБИОПСИИ НА ПАТОГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

1. Учреждение _____		
2. Отделение _____		
3. Карта больного № _____		
4. Ф.И.О. больного _____	5. М / Ж. _____	6. Возраст _____
7. Биопсия первичная (дата) _____	8. Биопсия повторная (дата) _____	
9. Маркировка материала _____		
10. Локализация пат. процесса и место взятия биопсии	11. Результаты эндоскопического исследования	
		
12. Клинический диагноз. _____		
13. Дата и час направления биопсии _____	14. Фамилия эндоскописта. _____	Подпись _____

выраженность атрофии, метаплазии, склероза, дисплазии и обсемененность НР (1, 2). Выше перечисленные признаки оцениваются, как легкие (+), умеренные (++) , выраженные (+++).

Основной показатель активности хронического гастрита инфильтрация слизистой нейтрофилами (рис. 1 а). При хроническом воспалении инфильтрат состоит из лимфоцитов и плазматических клеток.

При хроническом атрофическом гастрите отмечается значительное уменьшение количества желез, разделение их прослойками соединительной ткани и минимальной мононуклеарной инфильтрацией слизистой (рис. 1 б).

Атрофия определяется при увеличении микроскопа $\times 400$. Предложено считать нормой, если в поле зрения видны 3–4 поперечно срезанные железы. Если их меньше и нет воспалительной инфильтрации между ними, то можно думать об атрофии. Выраженная воспалительная инфильтрация собственной пластинки слизистой может раздвинуть железы и в поле зрения их станет меньше, поэтому говорить об атрофии надо осторожно. Если после проведенного ле-

чения, например эрадикации НР (на это может уйти от одного месяца до года), в повторной биопсии воспалительная инфильтрация и отек уменьшились, железы сблизилась, и их стало больше в поле зрения, значит атрофии нет. Если их по-прежнему мало, можно думать об атрофии (3).

М. Rugge, R. Genta (8) предложили оценивать степень и стадию гастрита. Степень гастрита определяется выраженностью воспалительной инфильтрации, а стадия – выраженностью атрофии. Оценка степени гастрита дает полезную информацию об обратимости воспаления при морфологическом исследовании повторных гастробиопсий. Стадия гастрита отражает риск развития рака желудка. Кишечную метаплазию (рис. 1 в) лучше и точнее определять по «визуально-аналоговой шкале».

За последнее время проведено большое количество исследований, документирующих роль НР (4, 5, 6) в развитии хронического гастрита. По данным Burette 1986 г. (цит. по 7) в неизменной слизистой оболочке антрального отдела желудка НР встречается в 6% наблюдений, при неактивном хроническом гастрите – в 46%, при

ПАТОГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ (биопсия № _____)							
15. Биопсия первичная _____		16. Дата поступления _____					
17. Биопсия повторная _____		18. Биопсия срочная _____					
19. Количество блоков _____							
20. Микроскопическое описание							
	12п/к.	Антр.	Тело.		12п/к.	Антр.	Тело.
21.1 воспаление (хрон) _____			21.6 некроз _____				
21.2 воспаление (актив). _____			21.7 склероз _____				
21.3 атрофия _____			21.8 дисплазия _____				
21.4 метаплазия _____			21.9 атипия _____				
21.5 Н.Р. _____			21.10 митозы _____				
Выраженность морфологического признака: + -слаб., ++ -умер., +++ -выраж. (1,2,3,4,5)							
Есть +, нет – (6,7,8,9,10).							
ПАТОГИСТОЛОГИЧЕСКИЙ ДИАГНОЗ (заключение):							
Шифр	Фамилия морфолога _____			Подпись _____			
Дата исследования	Фамилия лаборанта _____			Подпись _____			

активном хроническом гастрите в 92%. Первоначально поселяясь в антральном отделе, НР при резком повышении кислотности «убегает» в луковицу 12-п. кишки и наоборот в далеко зашедших случаях хронического атрофического гастрита бактерии поднимаются вверх (1,5). НР локализуется чаще в просвете желез (рис. 1 е), а также в слизи на поверхности покровно-ямочного эпителия. НР обычно имеют очаговое расположение в слизистой оболочке желудка, что может быть причиной ложноотрицательных ответов при морфологическом исследовании гастробиоптатов (4), поэтому о наличии НР у больного можно достоверно судить лишь при сочетании морфологических и клинических (дыхательный, уреазный тест и другие) методов исследования. Степень обсемененности определяется по количеству НР в поле зрения при $\times 400$: 1-я степень до 20 – (+), 2 степень до 50 – (++) , 3 степень свыше 50 – (+++).

Не требует полуколичественной оценки, но должны быть отмечены:

– потеря муцина, повреждения поверхностного эпителия, эрозии. При истинных повреж-

дениях, должны быть отложения фибрина, инфильтрация нейтрофилами, в соседних участках регенерация эпителия. Следует учитывать, что отсутствие эпителия на валиках – часто встречающийся артефакт.

– лимфатические узелки (фолликулы) – присутствие их и биоптате свидетельствует, прежде всего, о НР – инфекции.

– фовеолярная гиперплазия (рис. 1 д) – характеризуется удлинением ямок, выстланных базофильным эпителием с крупными ядрами, почти не содержащим слизи. Наиболее выражена при рефлюкс-гастрите.

– Пилорическая метаплазия, характеризуется появлением желез, напоминающих пилорические, на месте фундальных желез.

– Гиперплазия нейроэндокринных клеток чаще бывает линейной (рис. 1 г), реже узелковой.

Алгоритм гистологического исследования гастробиоптатов

1. Оценка клинических и эндоскопических данных и их информативность: (достаточная, не-

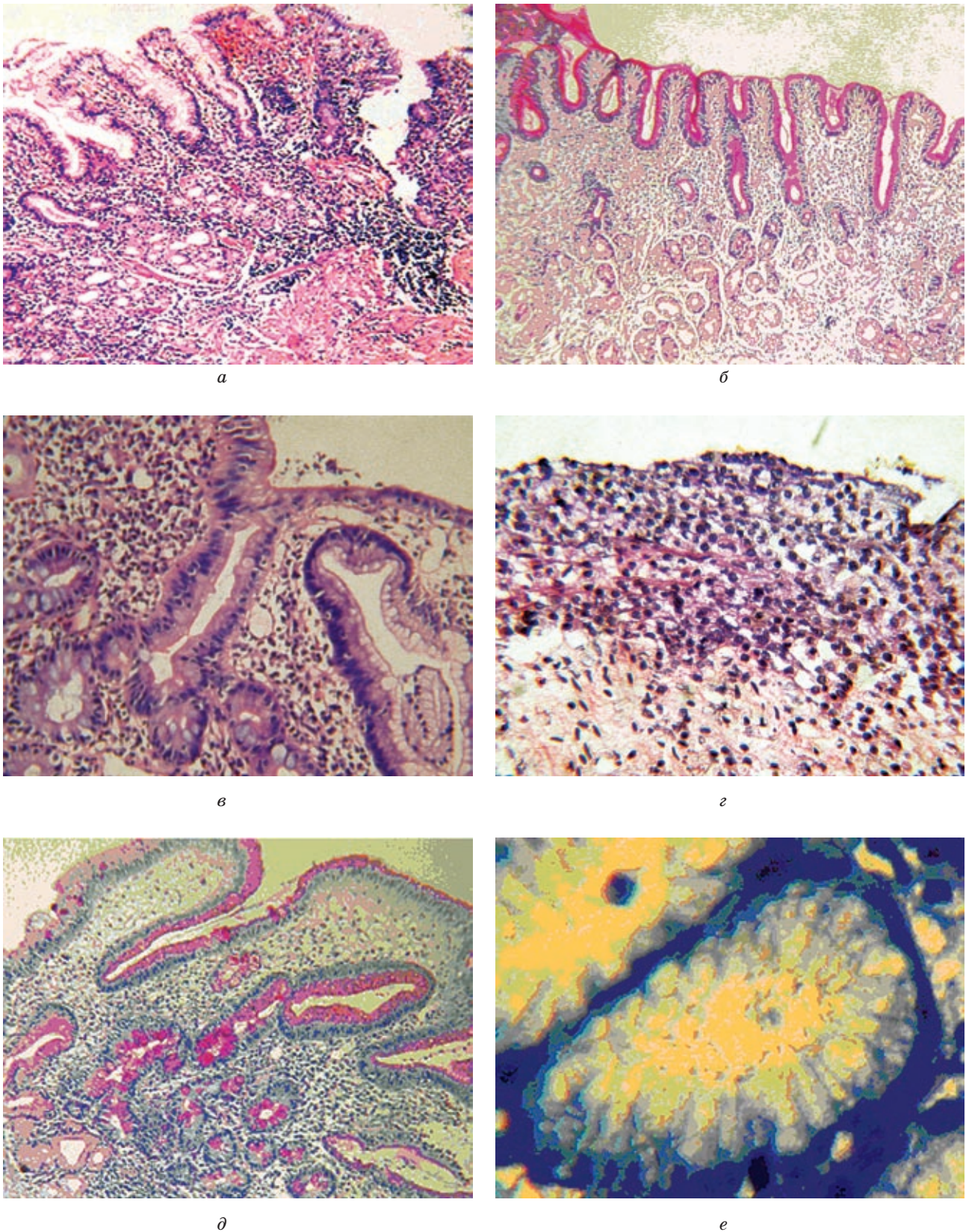
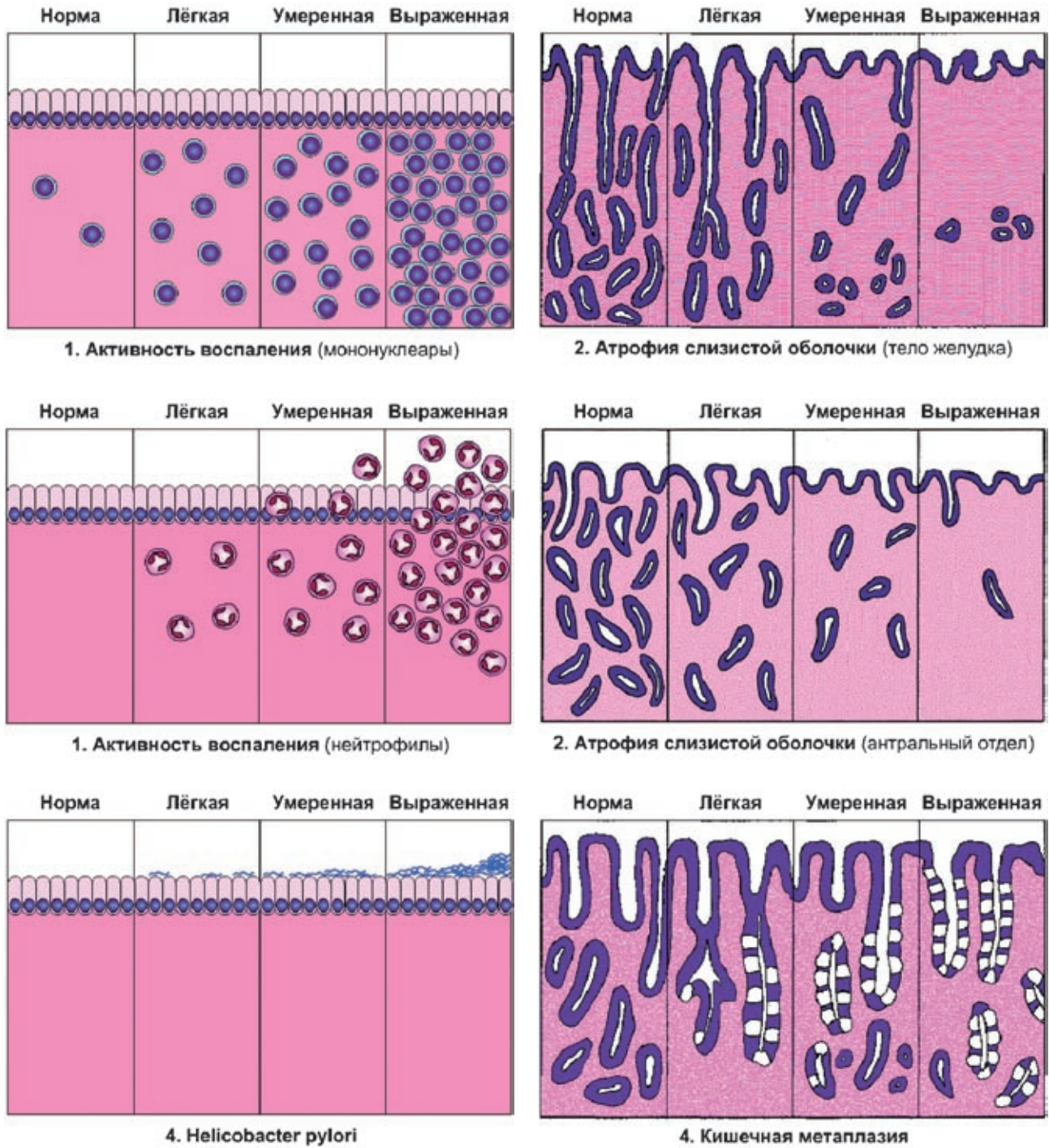


Рис. 1. Морфология хронического гастрита

а – хронический гастрит в фазе обострения (эрозия), б – хронический атрофический гастрит, в – легкая дисплазия и кишечная метаплазия покровно-ямочного эпителия, г – линейная гиперплазия нейро-эндокринных клеток при хроническом гастрите, д – фовеолярная гиперплазия и кишечная метаплазия, е – колонизация НР в просвете железы. Окраска: а, в, г – гем-эоз, б, д – ШИК, е – по Романовскому; а – $\times 200$, б, д – $\times 100$, в, г – $\times 400$, е – $\times 800$.

Схема 3

«Визуально – аналоговая шкала»



достаточная).

2. Оценка адекватности гистобиоптата для гистологического исследования и окончательного диагноза: (адекватен, не адекватен).

2.1. объем биоптата: (достаточный, не достаточный).

2.2. правильная ориентировка материала: (правильная, не правильная).

2.3. качество срезов и окраски: (удовлетворительное, неудовлетворительное)

3. Морфологические изменения слизистой

желудка (характеристика признака).

3.1. Толщина собственно слизистой оболочки: (нормальная, уменьшена, увеличена).

3.2. Состояние ямок: (расширены, заполнены слущенными клетками, экссудатом).

3.3. Толщина слизиобразующего слоя: (нормальная, увеличена, уменьшена, отсутствует).

3.4. Состояние покровного эпителия: дистрофия, некроз, десквамация, образование эрозий, лейкопедез, пролиферация камбиальных клеток, кишечная метаплазия (полная, неполная;

слабая, умеренная, выраженная), дисплазия (слабая, умеренная, выраженная).

3.5. Строма собственно слизистой: отек, гиперемия, воспалительная инфильтрация (мононуклеарами, нейтрофилами, эозинофилами – слабая, умеренная, выраженная).

3.6. Лимфоидные фолликулы (есть, отсутствуют).

3.7. Склероз (слабый, умеренный, выраженный).

3.8. Железы: количество: (нормальное, уменьшено, увеличено; метаплазия: мукоидизация, пилоризация).

3.9. Атрофия (слабая, умеренная, выраженная).

3.10. Обсемененность НР: 1 степень – до 20, 2 – до 50, 3 – более 50.

Заключительный клинико-морфологический диагноз должен включать:

1. Локализацию (топографию) – антральный, фундальный.

Течение: острый, хронический.

Морфологию: неатрофический (поверхностный, глубокий), атрофический,

Ассоциация с НР (слабая, умеренная, выраженная).

Отметить наличие и степень метаплазии и дисплазии (слабая, умеренная, выраженная).

Примеры:

1. Хронический очаговый не атрофический (поверхностный) гастрит антрального отдела желудка, ассоциированный с НР.

2. Хронический очаговый атрофический гастрит не ассоциированный НР с выраженной кишечной метаплазией фундального отдела желудка.

Заключение

Пользуясь предложенным методическим подходом и алгоритмом при исследовании гастробиопсий, патологоанатом может определить форму, оценить степень и стадию гастрита, а клиницист получит наглядное представление о выраженности воспаления и, главное, о стадии болезни, что важно для прогнозирования исхода заболевания.

Литература

1. Аруин Л. И., Исаков В. А. // Арх. пат. – 1995. – Т. 57, № 3. – С. 75–76.
2. Аруин Л. И., Капуллер Л. Л., Исаков В. А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. – Москва, 1998 г.
3. Аруин Л. И. Кононов А. В. Мозговой С. И. Арх. пат. 2009, – №4, – С 11–18.
4. Катаев С. С., Лебедев С. П. др. // Арх. пат. – 1990, № 10. – С.45–48.
5. Кононов А. В. // Арх.пат. – 2006. – Т. – 68, № 5. – С. 3–10.
6. Кононов А. В., Мозговой С. И. и др. // Арх.пат. – 2005, т. 67, – № 3, – 17–21.
7. Correr P. //Am J.Surg. Panol. – 1995, – Vol. 19. – P. 37–43.
8. Rugge M. , Genta R.M.// Hum.Pathol. – 2005. – Vol. 36. – P. 228–233.

МЕТОДИЧНИЙ ПІДХІД ДО МОРФОЛОГІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ГАСТРОБІОПСІЙ ПРИ ГАСТРИТАХ

*Никоненко Т. М., Щербина А. М.**

Запорізький державний медичний університет

**Запорізьке обласне патологоанатомічне бюро*

Запропоновано методичний підхід та алгоритм морфологічного дослідження гастробиопсій, що допоможуть морфологу визначити форму, а «візуально-аналогова шкала» – точніше оцінити ступінь та стадію гастриту.

Ключові слова: хронічний гастрит, морфологія, алгоритм

METHODIC APPROACH FOR MORPHOLOGICAL INVESTIGATION OF GASTROBIOPSIES AT GASTRITIS

*T. N. Nikonenko , A. N. Scherbina**

Zaporozhye State Medical University

**Zaporozhye Regional Bureau of Pathology*

Methodic prepositions and algorithm for morphological investigations of gastrobiopsies are proposed to help in establishing of gastritis form. “Visual-analogue scale” provides estimating of gastritis degree and stage more exactly.

Keywords: chronic gastritis, morphology, algorithm.

ОСОБЕННОСТИ ПИТАНИЯ БОЛЬНЫХ ЦЕЛИАКИЕЙ

Наумова О. А.

Институт отоларингологии им. проф. А. И. Коломийченко АМН Украины

Целиакия (глютеновая энтеропатия) – аутоиммунное заболевание, характеризующееся поражением слизистой оболочки тонкой кишки у генетически предрасположенных лиц под влиянием белков зерна некоторых злаковых культур: пшеницы, ржи, ячменя, овса. Белок этих злаковых имеет свое название, но принято объединять их общим термином «глютен». Целиакия характеризуется стойкой пожизненной, т. е. не исчезающей со временем, с лечением или без лечения, непереносимостью глютена.

Средняя распространенность целиакии в мире (Европа, США, Северная Африка) составляет 1:184. Достоверные данные о частоте встречаемости целиакии в Украине отсутствуют.

Единственным методом лечения и профилактики осложнений при целиакии является **строгая и пожизненная безглютеновая диета**. Однако ее организация в нашей стране до настоящего времени представляет большие сложности в связи с необходимостью исключения традиционно широко используемых в питании злаковых культур – источников глютена и ограниченных возможностей их адекватной замены. Отечественные безглютеновые продукты отсутствуют, а выбор зарубежных изделий ограничен.

Медикаментозная терапия при целиакии носит вспомогательный характер и требуется преимущественно в период манифестации заболе-

вания, но в ряде случаев может быть жизненно необходимой. В основном она направлена на коррекцию пищеварительной функции и метаболических нарушений, развившихся на фоне синдрома мальабсорбции. Лечение метаболических расстройств, электролитных нарушений, «дефицитных» состояний проводится посиндромно и носит заместительный характер.

Поэтому основным методом лечения этой группы больных остается безглютеновая диета. Из рациона больного целиакией пожизненно исключают все продукты и блюда, имеющие в составе **«явный глютен»** – это продукты из пшеницы, ржи, ячменя и овса (табл. 1).

Существует так же, такое понятие как **«скрытый глютен»**. Это когда в производстве пищевых продуктов используется как дополнительный компонент пшеничная мука или крахмал. К продуктам содержащим «скрытый глютен» относятся: сосиски, вареные колбасы, мясные и рыбные консервы, в том числе предназначенных для детского и диетического питания. Глютен-содержащие компоненты могут присутствовать в составе продуктов промышленного производства в виде добавок-загустителей, формообразователей, стабилизаторов и т. п. (йогурты, концентрированные растворимые супы и т. д.). Указанные продукты необходимо исключать из диеты больных целиакией (табл. 2).

Таблица 1

Продукты и блюда, содержащие пшеницу

Виды продуктов	Наименование продуктов
Крупы, каши	манная, пшеничная, «4 злака», «7 злаков», кускус, овсяная
Мука и отруби	Пшеничная мука, ржаная, отруби
Детские молочные смеси	«Здоровье» с пшеничной мукой
Детские каши	на основе пшеничной, манной крупы и хлопьев, «смешанные злаки», «7 злаков», детское растворимое печенье и т. п.
Детские консервы	консервы для детского питания с мясом, рыбой, овощами, фруктами, йогуртом, сливками и др. с добавками пшеничной муки или манной крупы
Хлеб и хлебобулочные изделия; кондитерские изделия	хлеб, сухари, сухарики, печенье, бублики, баранки, соломка, хлебцы, сдоба, выпечка, торты, кондитерские изделия, блины и пироги
Макаронные изделия	макаронны, вермишель, рожки, спагетти, лапша, фигурные изделия, лазанья
Мясные и рыбные полуфабрикаты	вареная колбаса, сосиски, полуфабрикаты котлет и др., изделия из рубленого мяса и рыбы, пельмени, вареники, сырники, консервы в томатном соусе, подливы к мясным и рыбным блюдам на пшеничной муке, мука и сухари для панировки
Напитки	хлебный квас, пиво

Многие таблетированные лекарственные средства могут содержать глютен в качестве наполнителя или в составе оболочки. Глютен входит в состав некоторых зубных паст, клея на почтовых марках и конвертах.

Организация диетотерапии больным целиакией

При составлении лечебной диеты для больного целиакии, необходимо подобрать адекватную замену элиминированным глютен-содержащим продуктам. Разрешенными злаковыми при целиакии считаются: рис, гречиха, кукуруза, пшено, а также мука и крахмалы, приготовленные из картофеля, тапиоки, амаранта, киноа, бобов, гороха, сои, различных орехов.

Рацион больного строится с учетом возраста, тяжести состояния и периода заболевания на основании следующих принципов: углеводный компонент составляют за счет безглютеновых круп, картофеля, бобовых, овощей, фруктов и ягод; белковый и жировой – за счет мяса, яиц, рыбы, молочных продуктов, растительного и сливочного масел.

Организовать безглютеновую диету для больных целиакии достаточно сложно в нашей стране, связано это возникающими трудностями психологического и социального характера, связанные с тем, что в Украине продукты из пшеницы и других злаковых традиционно являются основой рациона питания.

За рубежом для больных целиакией выпускается широкий ассортимент безглютеновых продуктов, заменяющих хлеб, муку, крупы, печенье, макаронные изделия и пр. В соответствии с требованиями Codex Alimentarius ВОЗ, безглютеновыми могут считаться продукты,

содержащие < 20 ppm для продуктов питания, естественным образом не содержащих глютен, и < 200 ppm для продуктов, из которых глютен удаляется в процессе их производства. Многие компании для маркировки безглютеновых продуктов используют символ «перечеркнутый колосок». Разработаны различные модификации продуктов, не содержащих глютен, (бессолевого, с исключением лактозы, белков молока, яйца, с повышенным содержанием пищевых волокон и т. п.), что делает возможным их использование у больных с множественной пищевой непереносимостью и пищевой аллергией.

В острый период заболевания безглютеновые рационы составляют строго индивидуально и зависят от выраженности нарушений со стороны пищеварительной системы и нутритивного статуса, наличия сопутствующей (вторичной) пищевой непереносимости. В период обострения квота белка должна быть увеличена за счет нежирных сортов мяса или рыбы, бобовых, творога и составлять 140–160 г/сут. Квота углеводов в период обострения должна быть уменьшена до 200 г/сут. При появлении оформленного стула увеличивается до 400 г/сут. Количество жиров в рационе больного целиакии должно составить 100 г/сут.

У больных целиакией острый период нередко осложняется развитием *вторичной (транзиторной) пищевой непереносимости*, которую необходимо своевременно диагностировать и учитывать при назначении диеты. Наличие сопутствующей пищевой непереносимости может приводить лечащего врача к ложному мнению о неэффективности безглютеновой диеты.

Таблица 2

Продукты промышленного производства, содержащие «скрытый» глютен

- вареные колбасы, сосиски*;
- полуфабрикаты из измельченного мяса и рыбы**;
- мясные и рыбные консервы**;
- некоторые овощные и фруктовые консервы, в т.ч. для детского питания**;
- томатные пасты, кетчупы**;
- некоторые виды уксусов и салатных соусов, готовых горчиц, майонезов**;
- соевые, устричные, рыбные соусы;
- готовые смеси тертых приправ и специй;
- некоторые сорта мороженого, йогуртов, творожных сырков и паст, плавленых сыров, маргаринов с глютен-содержащими стабилизаторами;
- концентрированные сухие супы, бульонные кубики, готовые супы в пакетах и консервных банках;
- картофельное пюре быстрого приготовления;
- картофельные и кукурузные чипсы;
- замороженный картофель – «фри»;
- «кофейные» напитки, «злаковый кофе»;
- некоторые виды чая, кофе- и какао- смеси для быстрого приготовления;
- квас и пиво;
- кукурузные хлопья при использовании ячменной патоки;
- имитации морепродуктов – «крабовые палочки», «крабовое мясо» и др.;
- карамель, соевые и шоколадные конфеты с начинкой, «чупа-чупс», восточные сладости, повидло промышленного производства;
- некоторые пищевые добавки (краситель аннато E160b, карамельные красители E150a-E150d, мальтол E636, этил мальтол E637, изомальтол E953, мальтит и мальтитный сироп E965)

Примечание:

* – за исключением специализированных безглютеновых

** – см. состав ингредиентов на упаковке

Таблиця 3

Примерный среднесуточный набор продуктов базовой безглютеновой диеты

Наименование блюд	Выход (г)	Белки (г)	Жиры (г)	Углеводы (г)
Первый завтрак				
Омлет*	127	12,8	14,3	2,6
Винегрет	150	1,3	7,2	7,5
Хлеб безглютеновый	100	2,1	3,9	55
Сыр*	40	5,0	5,3	–
Чай + сахар (2 ч. л.)	200	–	–	12
Второй завтрак				
Творог с медом (5 г)*	100	36	1,3	7,7
Отвар шиповника (без сахара)	200	–	–	–
Яблоко	200	0,8	–	23,6
Обед				
Куриный бульон	250	4,3	–	2,4
Говядина отварная	200	33,5	24	–
Салат весенний	170	2,5	5,2	7,6
Гречка	200	12	1,9	50
Полдник				
Апельсин*	200	1,2	–	20,6
Печенье	50	1,2	21,8	34
Кофе	200	–	–	12
Ужин				
Рыба*	200	32	1,2	–
Овощи тушеные	150	2,2	5,2	13,6
Хлеб	100	2,1	3,9	55
Чай + варенье (10 г)	200	–	–	7,1
На ночь				
Кефир*	200	5,6	6,4	7,2
Общее количество		157,4	101,6	317,9

Примечания:

* – при пищевой аллергии используются в соответствии с индивидуальной переносимостью

Наиболее часто встречается вторичная лактазная недостаточность, особенно при долго нелеченной целиакии. Это состояние требует исключения лактозосодержащих молочных продуктов и замены их низколактозными или безлактозными смесями: Alfare, Pentemen, Nan-безлактозный, Clinutren Junior компании Nestle. Если нет аллергии на сою молочные продукты можно заменить соевыми (Alpro-Бельгия).

Реже диагностируется непереносимость сахаразы (15–20%).

У больных с целиакией нередко выявляется сенсibilизация к белкам таких пищевых продуктов, как рис, бананы, куриные яйца и пр., что требует соответствующей коррекции рациона.

В остром периоде заболевания из питания больных целиакией исключаются продукты и блюда, раздражающие слизистую желудочно-

кишечного тракта, усиливающие газообразование и перистальтику в кишечнике, сильные стимуляторы пищеварительной секреции, желчеотделения и двигательной активности кишечника: цельное коровье молоко, пресные молочные смеси, концентрированные бульоны, свежие фруктовые и плодовоовощные соки, жирные и жареные блюда, пряности, маринады, продукты, содержащие большое количество грубой растительной клетчатки: бобовые (горох, фасоль, чечевица), грибы, орехи, сырая и квашеная капуста, свекла, сухофрукты, жирное жилистое мясо.

При приготовлении блюд применяют щадящую кулинарную обработку (отваривание, приготовление на пару, пюрирование).

Первыми признаками эффективности лечения в периоде манифестации заболевания целиакии являются улучшение эмоционального тонуса,

аппетита и начало прибавки в весе, что следует ожидать через 2–3 недели от начала соблюдения безглютеновой диеты. Диарея или неустойчивый стул, симптомы «дефицитных» состояний могут сохраняться довольно продолжительное время.

В период неполной клинико-морфологической ремиссии диету поэтапно расширяют за счет постепенного назначения продуктов, ранее исключенных по причине транзиторной интолерантности. Молочные продукты вводят, начиная с низколактозных вариантов: сыр, творог, отмытый от сыворотки, низколактозное молоко, сливочное масло. При их удовлетворительной переносимости (отсутствие диспепсических расстройств, кожных высыпаний, нормальные темпы прибавки массы тела) постепенно добавляют кисломолочные продукты (кефир, йогурт), а затем – каши на разведенном молоке, а также молочные каши промышленного производства

и цельное молоко. Затем осторожно, под контролем индивидуальной переносимости, вводят и другие ранее элиминированные продукты, за исключением глютено-содержащих. Расширение рациона целесообразно осуществлять под контролем уровня сывороточных антител к соответствующим пищевым белкам.

В период отдаленной ремиссии больному целиакией суточный набор продуктов и кулинарная обработка пищи соответствуют возрастным нормам и энергетическим потребностям. Исключенным глютено-содержащим продуктам подбирается адекватная замена, широко используются молочные продукты, свежие овощи и фрукты, кондитерские изделия.

В таблице 3 представлен примерный среднесуточный набор продуктов базовой безглютеновой диеты.

Литература

1. Барановский А. Ю. Диетология. Руководство 3-е издание, Питер, 2008, 1022 с.
2. Гигиенические требования безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов. Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы. СанПиН 2.3.2.1078-01. Минздрав России, Москва, 2002, 164 с.
3. Глютеновая энтеропатия. // В кн.: Парфенов А. И. Энтерология. М., «Триада-Х», 2002; с. 380–399.
4. Диетотерапия при синдроме мальабсорбции у детей раннего возраста. Пособие для врачей. // МЗ РФ, НЦЗД РАМН; Москва, 2000, 28 с.
5. Лабораторная диагностика целиакии (Методические рекомендации). // Составители: Эммануэль В. П., Вохмянина Н. В. Ревнова М. О., Красногорский И. Н. - МЗ РФ, СПб ГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, 2004, 28 с.
6. Ревнова М. О. Целиакия у детей. Учебно-методическое пособие. // СПб., 2001, 21 с.
7. Catassi C. et al The spectrum of celiac disease in children. // Clin Gastroenterol. 1997 Sept 11(3) 485–507.
8. Codex Alimentarius Commission. Draft revised standard for gluten-free foods (CX/NFSDU 98/4, July 1998).

РАК ПИЩЕВОДА КАК ОСЛОЖНЕНИЕ РЕФЛЮКС-ЭЗОФАГИТА

Никоненко Т. Н., Грушко В. А., Полковников Ю. Ф.

Запорожский государственный медицинский университет

В статье приведены эндоскопическая и морфологическая характеристика различных форм рефлюкс-эзофагита. Описывается клинично-морфологическое наблюдение рефлюкс-эзофагита, осложнившегося пептической язвой и плоскоклеточным раком пищевода.

Ключевые слова: пищевод, рефлюкс-эзофагит, эндоскопия, морфология, биопсия.

Рефлюкс-эзофагит довольно распространенное заболевание. По данным ряда авторов распространенность рефлюкс-эзофагита среди взрослого населения достигает 50% [2]. Наличие рефлюкса указывает на функциональную недостаточность нижнего пищеводного сфинктера [4]. Рефлюкс (забрасывание) содержимого желудка в пищевод вызывает воспаление слизистой оболочки пищевода – рефлюкс-эзофагит (РЭ) [6]. Визуальные изменения слизистой оболочки пищевода отсутствуют у 35–60% больных с клиникой РЭ, в остальных случаях обнаруживаются эндоскопические изменения различной степени [6, 8]: 1 – без нарушения целостности эпителия, 2 – с нарушением целостности эпителия (эрозивный, эрозивно-язвенный РЭ) и их осложнения – пептическая язва пищевода, пищевод Баррета и пептическая стриктура пищевода [3, 8].

Общим эндоскопическим признаком РЭ является отек слизистой пищевода, утолщение продольных складок и появление поперечной складчатости, при этом слизистая пищевода становится белесоватой и приобретает вид «слоновой кожи» [1].

Морфологические исследования биоптатов этой группы больных весьма разнообразны и не всегда совпадают с данными эндоскопического исследования. Возможно, это связано с не правильно выбранным местом для взятия биопсии, не достаточным объемом материала, или не правильной ориентировкой биоптата.

При рефлюкс-эзофагите (РЭ) без нарушения целостности поверхностного эпителия внешне слизистая оболочка пищевода гиперемирована, сосудистый рисунок стерт, или изменения представлены, очагами белесоватого цвета. При морфологическом исследовании биоптата для не эрозивных форм характерно: гиперплазия базальных клеток, занимающая 15–20% толщины эпителиального слоя; явления гипер-, паракератоза, нейтрофильная и особенно эозинофильная инфильтрация эпителиального пласта. В подлежащих тканях определяются лимфоидные инфильтраты (лейкоплакия) (рис. 1). В некото-

рых случаях утолщение многослойного плоского эпителия отсутствует, но определяется дисплазия (нарушение дифференцировки, отсутствие стратификации).

Для эрозивного эзофагита при эндоскопическом исследовании характерны округлые эрозии с фибрином в области дна, или чаще продольные эрозии в виде узких красноватых полос, расположенных по вершинам складок. При микроскопии обнаруживается дистрофия и десквамация многослойного эпителия с образованием эрозий. Дном эрозий в некоторых случаях является некротизированный участок резко истонченного многослойного плоского эпителия (рис. 2). В других случаях дно эрозий покрыто фибрином часто инфильтрированным полиморфноядерными лейкоцитами, иногда гнойная инфильтрация распространяется на подлежащие отделы и края эрозий. При эрозивно-язвенном эзофагите в слизистой оболочке нижнегрудного отдела пищевода обнаруживается сочетание эрозий с 2–3 продольными, щелевидными язвами с плоскими краями, расположенными на вершине складок. Фибрин, как правило, в таких язвах отсутствует, либо определяется в виде отдельных фрагментов. Дно язв имеет зачастую красноватое окрашивание за счет мелкозернистой грануляционной ткани, а окружающая слизистая оболочка белесоватого цвета. Морфологические изменения не однородны и отличаются, как правило, глубиной поражения. Дно язв часто представлено гладкомышечной тканью собственной пластинки с выраженной инфильтрацией нейтрофилами и наложениями фибрина (рис. 3). В некоторых случаях в дне язв обнаруживается грануляционная ткань разной степени зрелости в зависимости от давности процесса. Эрозивный эзофагит наблюдается у 37% больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) [2]. Эта форма заболевания может прогрессировать и осложняться стриктурой пищевода, пептической язвой, пищеводом Баррета, и приводит к развитию рака пищевода [3]. Пептическая язва локализуется в нижнегрудном отделе пищево-

да, как правило, одиночная, округлой формы, диаметром 1–2 см (иногда гигантских размеров до 4–6 см в диаметре), с возвышающимися краями, дно покрыто плотным налетом фибрина. Окружающая слизистая оболочка белесоватого цвета. При гистологическом исследовании в

дне и краях язвы определяется грубоволокнистая фибрированная грануляционная ткань, пропитанная нейтрофилами, в которой, иногда, при кандидозе обнаруживаются гифы гриба (рис. 4а, 4б).

Эрозивные и язвенные формы РЭ осложняют-

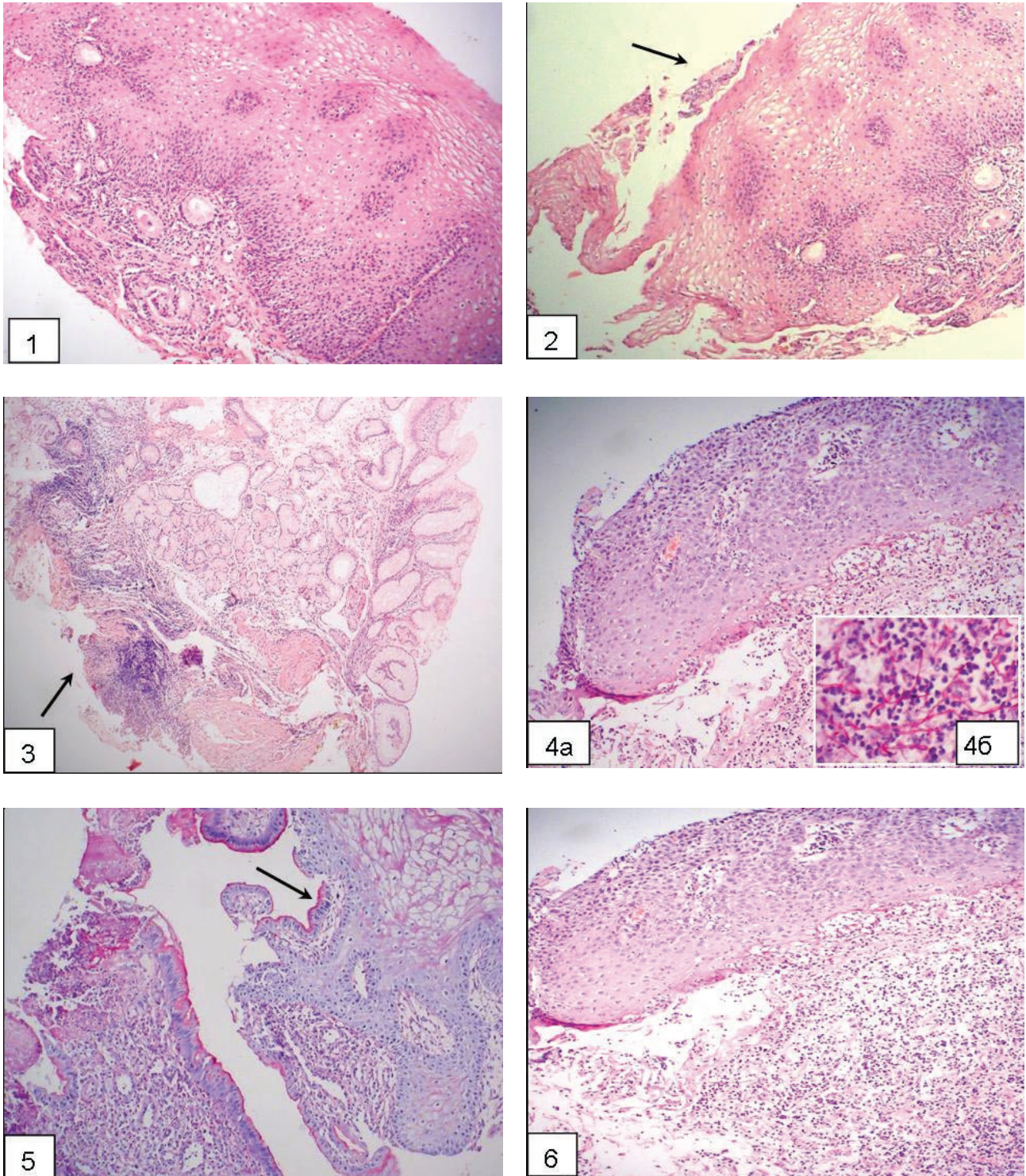


Рис. Морфология различных форм рефлюкс-эзофагита и его осложнений.

1 – лейкоплакия, 2 – лейкоплакия, эрозия (поверхностный некроз эпителия), 3 – острая язва пищевода, 4 – пептическая язва: а – дисплазия многослойного эпителия в краях язвы, б – мицелий гриба в инфильтрате дна язвы, 5 – пищевод Баррета, 6 – низкодифференцированный плоскоклеточный рак пищевода. Окр. гем-эоз. (1, 2, 3, 4а, 6), ШИК – реакция (4б, 5). x 120 (3); x 200 (1, 2, 4а, 5, 6), x 400 (4б)

ся *пептической рубцовой структурой пищевода* [3]. Диаметр структуры от 1 до 16 мм, протяженность сужения от 2,5 до 10 см, стенка плотная, белесоватая. В зоне структуры при микроскопическом исследовании определяется грубоволокнистая рубцовая ткань с признаками хронического воспаления и изъязвления. В многослойном плоском эпителии в краях изъязвления отмечается дистрофия, пролиферация базальных клеток и иногда признаки дисплазии.

Пищевод Баррета по данным разных авторов встречается у 8–20% больных с рефлюкс – эзофагитом [5, 7]. При эндоскопическом исследовании на слизистой обнаруживаются островки красноватой, бархатистой ткани, которые располагаются между бледно-розовой и продольно-складчатой слизистой оболочки нижней трети пищевода сливающиеся дистально с зубчатой линией. Эти островки представлены пальцевидными выростами слизистой оболочки. Пищевод Баррета может осложняться развитием язв, кровотечением или малигнизацией [2]. При морфологическом исследовании в многослойном плоском эпителии обнаруживается акантоз, паракератоз, базально-клеточная пролиферация и лимфоидная инфильтрация, наряду с этим обнаруживаются фрагменты слизистой, выстланные цилиндрическим слизеобразующим эпителием желудочного, либо кишечного типа (рис. 5).

Осложнения хронического эзофагита: пептическая язва, пищевод Баррета – рассматриваются как потенциально предраковые заболевания.

Большинство форм *рака пищевода* представляют собой изъязвленные блюдцеобразные или эндофитные опухоли, циркулярно охватывающие стенку на значительном протяжении.

По гистологическому строению рак пищевода при рефлюкс-эзофагите развивается чаще всего из железистого эпителия (аденокарциномы) на фоне диспластических изменений пищевода Баррета [3] и очень редко из многослойного плоского эпителия.

Приводим собственное клинико-морфологическое наблюдение.

Больного, мужчину 80 лет, в течение длительного времени беспокоили изжога, боли и чувство

жжения за грудиной после еды, отрыжки кислым содержимым – симптомы, характерные для гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ): В клинику больной обратился, когда появились симптомы затруднения проглатывания пищи. При эндоскопическом исследовании отмечены признаки моторной дисфагии пищевода, отек слизистой. В дистальном отделе пищевода обнаружена округлая язва, диаметром 2 см. Дно язвы ровное, красноватое, с гнойно-фибринозными наложениями, края неровные возвышаются над поверхностью слизистой, за счет разрастания рыхлой белесоватой ткани, приводящей к сужению просвета до 1 см в диаметре на протяжении 2 см. Из разных участков поражения взяты биоптаты для гистологического исследования.

При гистологическом исследовании обнаружен некроз и изъязвление слизистой. Дно язвы представлено грануляционной тканью, инфильтрированной большим количеством нейтрофилов среди которых определяется мицелий гриба типа *Candida* (рис. 4б). Поверхность изъязвлений покрыта фибрином. В краях язвы отмечаются: обширные участки реактивной базальноклеточной гиперплазии, которая нередко наблюдается при рефлюкс-эзофагите; участки тяжелой дисплазии (рис. 4а) и инвазивной плоскоклеточной карциномы (рис. 6).

Учитывая характерные для РЭ – жалобы, локализацию процесса в нижнем отделе пищевода, длительность заболевания, случай расценен как язвенная форма РЭ, осложнившаяся пептической язвой с кандидозной инвазией и карциномой.

Данное наблюдение демонстрирует, цепочку последовательно развивающихся событий: длительно существующий рефлюкс-эзофагит у данного больного осложнился пептической язвой с грибковой инвазией, базальноклеточной гиперплазией, дисплазией и закончился развитием плоскоклеточного рака пищевода.

Прежние представления о рефлюкс-эзофагите как сравнительно безобидном страдании, уступили место концепции, рассматривающей ГЭРБ как довольно серьезное заболевание, требующее внимательного подхода к диагностике с обязательным эндоскопическим и морфологическим исследованием.

Литература

1. Абакумов М. М., Пинчук Т. П., Галанкина И. Е. Погодина А. Н., Азаров Я. Б. Эндоскопическая и морфологическая диагностика гастроэзофагеального рефлюкса // Вестник хирургии им. И. И. Грекова – 2004, – т. 163, – № 6, – С. 11–16.
2. Касумов Н. А. // Ж. Хирургия. – 2007, – № 4, – С. 62–65.
3. Кононов А. В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, взгляд морфолога на проблему. // Рос. Журн. гастроэнтерол. гепатол. – 2004, – 1, – С. 71–77.
4. Кубышкин В. А., Корняк Б. С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, – М. Спрос 1999; 208.
5. Хаджибаев А. М., Низамходжаев З. М., Холматов Р. М. // Хирургия. – 2003, – 11, – С. 65–69.
6. Черноусов А. Ф., Шестаков А. Л., Тамазян А. С. Рефлюкс эзофагит, – М. 1999. – 136 с.

7. Bernstein C. Field defects in progression to adenocarcinoma of the colon and esophagus. *Electronic J Biotechnol* 2000, – 3, – 3, – 167, – 183
8. Boyd E. J. The prevalence of esophagitis in patients with duodenal ulcer or ulcer-like dyspepsia // *Am. J Gastroenterol.* – 1996. – Vol. 91, № 8. – P. 1539–1543.
9. Savary M., Miller G. The esophagus handbook and atlas of endoscopy. – Solothurn, Switzerland: Gassman, 1978. – Vol. 135–142.

РАК СТРАВОХОДУ ЯК УСКЛАДНЕННЯ РЕФЛЮКС - ЕЗОФАГІТУ

В статті приводяться ендоскопічна і морфологічна характеристики рефлюкс-езофагіту. Описується клініко-морфологічне спостереження рефлюкс-езофагіту, який ускладнився пептичною виразкою і плоскоклітинним раком стравоходу.

CANCER OF THE ESOPHAGUS AS A COMPLICATION OF REFLUX ESOPHAGITIS

In article the endoscopic and morphological characteristic of a reflux-esophagitis is resulted. Clinico-morphological observation of a reflux-esophagitis, complicated with a peptic ulcer and epidermoid cancer of an esophagus, is described.

ПРОБЛЕМНЫЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С

Головченко А. И.

Гастроэнтерологический центр г. Винница

Ключевые слова: хронический гепатит С, противовирусная терапия, аутоиммунный тиреоидит, побочные реакции.

Вступление

Одной из наиболее актуальных проблем современной медицины, вызывающей пристальное внимание специалистов, является проблема хронической HCV-инфекции. Масштабы распространения вируса гепатита С создают тревожную и опасную эпидемиологическую ситуацию во всем мире. По данным ВОЗ, более 1% населения земного шара инфицировано вирусным гепатитом С. Высокая частота хронизации заболевания, широкий спектр вариантов клинического течения, угроза развития цирроза печени (ЦП) с переходом в гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК) создают «роковую цепочку» и требуют максимально раннего диагностирования и эффективного лечения хронического гепатита С (ХГС). Однако своевременная диагностика HCV-инфекции бывает затруднена и большое количество носителей этого вируса не выявляется. Это, как правило, обусловлено несколькими факторами. Во-первых – преобладанием безжелтушной формы острых вирусных гепатитов (до 75% случаев), во-вторых – длительным латентным течением ХГС и ЦП. Клинически выраженная болезнь наблюдается лишь у одной трети больных (слабость, вялость, недомогание, снижение трудоспособности, нарушение сна, головная боль являются основными проявлениями при ХГС и компенсированном ЦП). И, наконец, многочисленные внепеченочные проявления, развитию которых, как правило, предшествует длительное течение HCV-инфекции, разнообразие их спектра, что и приводит к увеличению сроков постановки диагноза ХГС. На различных стадиях прогрессирования печеночного процесса у значительной части больных развиваются поражения других органов и систем, которые могут протекать, как клинически латентно, так и в виде ярких клинических синдромов или самостоятельных заболеваний.

Лечение ХГС направлено на замедление прогрессирования заболевания, предотвращение развития ЦП, уменьшение риска возникновения

ГЦК и коррекцию внепеченочных осложнений инфекции. Интерферонотерапия является единственным стандартным методом лечения ХГС. В настоящее время стандартом противовирусной терапии является комбинированная схема: пегилированный интерферон (ПИ) в виде инъекции один раз в неделю и рибавирин в виде пероральной формы для ежедневного применения, в дозе 800–1200 мг/сут. Продолжительность такой терапии составляет от 16 до 48 недель. Согласно данным исследования, представленного на 38-й ежегодной конференции в рамках Недели болезней пищеварения (Digestive Disease Week, DDW), которая состоялась 21 мая 2007 года в г. Вашингтон, США, у более 99% пациентов с ХГС, успешно пролеченных ПИ, вирус гепатита С в крови не определяется вплоть до 7 лет. По мнению авторов исследования, это подтверждает правомочность термина «излечение» для таких пациентов. В то же время, противовирусная терапия (ПВТ), приводя к снижению заболеваемости и смертности от HCV-инфекции, трудно переносится пациентами. Применение интерферонов часто сопровождается возникновением побочных эффектов, имеющих разную степень выраженности, что требует иногда снижения дозы препаратов или даже их отмены. При этом, неопровержимым является тот факт, что успешность лечения зависит, в первую очередь, от приема полной необходимой дозы. Максимальная эффективность лечения вирусных заболеваний может быть достигнута только при условии приема препаратов в полной дозе и в течение необходимого периода. Однако, приблизительно у 60% пациентов ПВТ вызывает слабость и гриппоподобные симптомы, у 20–30% – депрессию, у 10–20% – нейтропению, у 10–20% – анемию. Вероятность развития некоторых побочных эффектов выше у больных, имеющих аналогичные проявления до начала лечения. В клинических исследованиях лечение преждевременно прекращалось в связи с побочными эффектами у 14–21% пациентов. Преждевременная отмена лечения происходит еще чаще в обычной медицинской практике.

Учитывая вероятность возникновения побочных эффектов и возможность преждевременного прекращения лечения, получение дополнительной информации о факторах, прогнозирующих достижение устойчивого вирусологического ответа, позволит предпринимать более осведомленное решение о терапии. Одним из наименее освещенных в научной и практической медицинской литературе, хотя и достаточно «грозным» по своим последствиям, остается вопрос о нарушении гормонального статуса щитовидной железы и изменению ее функций в процессе лечения ХГС. Несмотря на разноречивость данных литературы, касающихся изучения связи между HCV-инфекцией и аутоиммунным тиреоидитом, преобладает мнение, что HCV может играть роль одного из этиологических факторов этого заболевания и, что при ХГС нередко его латентные формы, проявляющиеся под влиянием интерферонотерапии. Частота развития признаков аутоиммунного тиреоидита под влиянием противовирусной терапии колеблется в различных исследованиях от 2,5% до 42%. Наличие аутоиммунного тиреоидита с компенсированной функцией щитовидной железы не рассматривается в качестве абсолютного противопоказания к противовирусной терапии, однако, высокие титры антитиреоидных антител – основной фактор риска развития нарушений функции щитовидной железы на фоне терапии.

При этом по мере развития заболевания деструктивные изменения приводят к нарушению функции железы – вначале явлениям гипертиреоза вследствие поступления в кровь большого количества ранее синтезированных гормонов, в дальнейшем (или минуя гипертиреоидную фазу) – к гипотиреозу. Его клинические проявления (слабость, вялость, недомогание, утомляемость, сонливость) являются основными симптомами ХГС и проявлениями побочных эффектов противовирусной терапии (слабость, вялость, недомогание, снижение трудоспособности, нарушение сна).

В этой связи особенно важен тщательный лабораторный мониторинг функции щитовидной железы, у пациентов, как до, так и во время противовирусной терапии, с обязательной консультацией эндокринолога, ориентирующегося в специфике течения ХГС в случае возникновения каких-либо нарушений. Своевременная

постановка правильного диагноза чрезвычайно важна для выбора оптимальной тактики ведения больного, достижения элиминации HCV и предупреждения возникновения сопутствующих заболеваний, что подтверждает приведенный ниже случай из практики.

Пациентка П., 40 лет, наблюдалась с диагнозом ХГС (HCV – RNA положительная, генотип 1b), минимальной степени активности. Наличие ХГС выявлено случайно, при плановом обследовании. Анамнез – без особенностей. При УЗИ зарегистрирована небольшая гепатомегалия, степень активности процесса минимальная (АЛТ до 2N), другие биохимические показатели не изменены. Для оценки некрозо-воспалительной активности и фиброгенеза было проведено исследование по методике FibroMax (табл. 1).

Больная в полном объеме обследована по программе подготовки к ПВТ, ограничений и противопоказаний не выявлено.

Амбулаторно начато проведение ПВТ по стандартной комбинированной схеме: ПИ в виде инъекции 1 раз в неделю и прием рибавирина ежедневно (1000 мг/сут.). Вес пациентки 66 кг. На первую инъекцию отмечено развитие гриппоподобного синдрома (лихорадка до 38,8°C, головная боль, артралгии, миалгии). При последующих инъекциях реакция была значительно меньше (субфебрильная лихорадка, периодическая головная боль). Подобные симптомы перестали беспокоить после 6-го введения препарата. В первые две недели лечения пациентка также отмечала тошноту и снижение аппетита, что расценено как побочное действие ПВТ. Эти проявления были выражены умеренно, прошли самостоятельно, без какой-либо коррекции терапии. Других клинически значимых отклонений в самочувствии пациентки, а также лабораторно-инструментальных показателей не отмечалось. К 12-й неделе лечения зарегистрирована нормализация уровня аминотрансфераз и исчезновения HCV-RNA из крови.

К 8-й неделе терапии отмечено постепенное снижение уровня гемоглобина с исходно 142 г/л до 100 г/л, в связи с чем был назначен эритропоэтин в дозе 100 МЕ/кг 3 раза в неделю п/к до момента стабильного увеличения уровня гемоглобина (до 120 г/л) на 12-й неделе лечения. Однократно на 46-й неделе терапии в связи с нейтропенией доза ПИ была уменьшена.

Таблица 1

Оценка некрозо-воспалительной активности и фиброгенеза

Стадии фиброза по шкале METAVIR	Активность процесса по шкале METAVIR	Тяжесть заболевания стеатозом	Тяжесть заболевания алкогольным стеатогепатитом АСГ	Тяжесть заболевания неалкогольным стеатогепатитом НАСГ
F1	A1	S0	N0	N0
Портальный фиброз без образования септ	минимальная активность	нет стеатоза	Нет АСГ	нет НАСГ

При подготовке пациентки к ПВТ был определен тиреотидный статус: УЗИ щитовидной железы, оценка уровня ее гормонов (ТЗ, Т4), тиреотропного гормона (ТТГ) и наличие антител к тиреопероксидазе (АТП). До начала лечения и через 12 недель проведения ПВТ все показатели находились в пределах нормы. Однако через 24-е недели после начала лечения у пациентки произошло повышение уровня анти-ТПОантител – (до 5 N – 28,0 МЕ/мл). В этой связи она была направлена на консультацию к эндокринологу. На УЗИ щитовидной железы выявлено незначительное увеличение размеров щитовидной железы, диффузное снижение ее эхогенности. Каких-либо клинических проявлений аутоиммунного тиреоидита выявлено не было. Принято решение о продолжении ПВТ с ежемесячным контролем тиреотидного статуса.

Через месяц (28-я неделя лечения) пациентку беспокоило ощущение некоторого затруднения при глотании. При УЗИ без существенной динамики. Гормональный статус: ТЗ – (в пределах нормы – 4,9 пмоль/л), Т4 – (в 2 раза ниже нормы – 4,4 пмоль/л), ТТГ – (5 норм – 21,0 мМЕ/мл), АТП – (20 норм – 111,2 МЕ/мл). Симптомы выраженного гипотиреоза отсутствовали. ПВТ была продолжена с дополнительным назначением L-тироксина 100 мкг 1 раз в сутки ежедневно. Пациентка принимала L-тироксин в указанной дозе до окончания ПВТ (с 28-й недели по 48-ю неделю включительно). Клинически ее состояние было удовлетворительным. Показатели гормональной активности щитовидной железы сохранялись на уровне, зафиксированном в периоде 7 мес. лечения. По окончании ПВТ лечение L-тироксином было продолжено в течение 1 мес., после чего отменено в связи с нормализацией лабораторных показателей состояния щитовидной железы.

Общая продолжительность ПВТ составила 48 недель. Сопоставление данных морфологического исследования биоптата печени полученного до и через 2 нед. после окончания ПВТ показало значительную положительную динамику. Отмечено уменьшение выраженности лимфомакрофагальной инфильтрации портальных трактов, исчезновение лимфоидных фолликулов и мелких фокусов внутридольковых некрозов. Степень фиброза портальных трактов осталась неизменной.

После окончания ПВТ при ежемесячном контроле уровень трансаминаз находился в пределах нормы (6 мес.), HCV-RNA в крови на 6 мес. также не выявлялась.

При обсуждении приведенного случая необходимо подчеркнуть, что терапия хронической HCV-инфекции является одной из наиболее актуальных проблем современной медицины [1]. С 90-х годов XX ст. основным этиотропным средством для лечения хронических вирусных гепа-

титов были интерфероны (ИФН). Они сдерживают процессы фиброобразования в печени и, соответственно, формирования цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы, что позволяет считать их препаратами выбора в терапии ХГС. Процесс пегилирования ИФН-α привел к снижению скорости выведения препарата почками, увеличению периода полураспада, более длительной циркуляции препарата в крови в необходимой терапевтической концентрации, что позволяет уменьшить количество необходимых инъекций до 1 раза в неделю. Благодаря этим свойствам пегилированный ИФН-α имеет, в сравнении со стандартным ИФН-α, большую противовирусную активность и низкую антигенность. В настоящее время «золотым» стандартом лечения ХГС являются пегилированные ИФН-α в комбинации с рибавирином. Эта комбинация, которая в 94,1% случаев обеспечивает высокую эффективность лечения, длительную стойкую биохимическую и вирусологическую ремиссию, более 1 года после завершения курса ПВТ [2–6] и была использована на нашем больном.

В то же время ИФН-α и рибавирином свойственны многочисленные и дозозависимые побочные реакции, из-за которых 5% больных отказываются от лечения в начале курса, а 20% не доводят его до конца. Это необходимо учитывать при проведении ПВТ, предупреждая вследствие их возникновения плохую приверженность пациента к ПВТ (прерывание ее, снижение доз или полное прекращение лечения).

Для ИФН-α наиболее част гриппоподобный синдром. В приведенном клиническом случае он наблюдался у пациента в первые 1,5 мес. Как правило, такие проявления редуцируются в течение 1-го мес. ПВТ. На практике данный синдром адекватно корректируется достаточным приемом жидкости в день инъекции и назначением, в том числе превентивном, парацетамола. При ПВТ возможны диспептические явления, диарея, потеря массы тела, выпадение волос, неврологические и психические (депрессия) расстройства. У нашего пациента наблюдались тошнота и потеря аппетита. Диспептические явления обычно проходят самостоятельно, что и произошло в приведенном случае. Из других побочных действий необходимо обращать внимание на развитие депрессии. Депрессия обычно возникает в течение 12 недель лечения. По счастью, у нашего пациента она не наблюдалась, однако депрессия имеет место более чем у половины больных и до 1% случаев может сопровождаться попытками к суициду. Коррекция этого состояния требует обязательного привлечения психиатра и психолога на весь период ПВТ. При этом, следует особо отметить, что антидепрессанты могут взаимодействовать с ферментом Р450 в печени и, поэтому, нарушать метаболизм других лекарственных препаратов, а это в свою очередь

может увеличивать как число «неответчиков» по окончании терапии так и снижать качество другой сопроводительной терапии. В результате антипролиферативного эффекта ИФН- α и образования антител к клеткам периферической крови развивается лейко- и тромбоцитопения, реже анемия. Именно «мягкая» нейтропения потребовала кратковременного (1-недельного) снижения дозы Пегасиса у нашего пациента. При развитии лейкопении под влиянием ИФН- α отмена препарата проводится при снижении гранулоцитов менее 500 клеток в мкл. О критической тромбоцитопении говорят показатели тромбоцитов ниже 25 тыс/мкл. В тоже время, следует помнить, что тромбоцитопения – наиболее частое поражение системы крови, наблюдающееся при HCV-инфекции. В отсутствие гиперспленизма и сниженной продукции тромбопоэтина основными ее механизмами являются аутоиммунный (связанный с продукцией антитромбоцитарных аутоантител) и непосредственный ингибирующий эффект вируса, реплицирующегося в клетках-предшественниках гемопоэза, на продукцию тромбоцитов в костном мозге. Описывались наблюдения ХГС с эффективностью ПВТ в отношении тромбоцитопении, резистентной к предшествующей кортикостероидной терапии. Наблюдающаяся при HCV-инфекции иммунная тромбоцитопения требует тщательной оценки (в первую очередь, исключения аутоиммунного механизма) и избирательного подхода к лечению. Данные литературы свидетельствуют о возможности положительного эффекта ПВТ в отношении тромбоцитопении при применении ее в качестве терапии выбора [7]. Рибавирин вызывает доброкачественный гемолиз, который отмечают у 30% больных. Отменять рибавирин следует при снижении гемоглобина до 85 г/л, при уровне 85–100 г/л дозу рибавирина уменьшают в 2 раза. Однако следует помнить, что у пациентов с заболеванием сердца отмена препарата должна происходить при гемоглобине менее 120 г/л. В тоже время использование эритропоэтина позволяет избежать редукции дозы рибавирина у 80% больных. У нашего больного также потребовалось временное применение эритропоэтина в связи со значимым снижением уровня гемоглобина. Прогнозирование таких побочных реакций возможно на основании известных факторов риска развития цитопений при ПВТ хронического вирусного гепатита С: наличие цирроза печени; исходный гемоглобин у женщин ниже 120 г/л, у мужчин ниже 130 г/л; наличие гемолитической анемии или гемоглобинопатии в анамнезе; нарушение функции почек и др. Предикторами развития рибавирин-индуцированной анемии являются: пол; возраст; масса тела; концентрация плазменного рибавирина; доза рибавирина, рассчитанная по весу тела; клиренс креатинина, скорректированный по площади поверхности

тела; исходный уровень Нв; снижение Нв на 2 неделе терапии более, чем на 2 г/дл; исходный низкий уровень тромбоцитов (<110Т/мкл); гаптоглобин 1-1; вирусная нагрузка; генотип.

Одним из наименее освещенных в медицинской литературе остается вопрос о разнообразных аутоиммунных феноменах на фоне ПВТ, чаще других из которых отмечают поражение щитовидной железы. По данным разных исследований, частота развития аутоиммунного тиреоидита при ПВТ составляет от 2,5 до 42% [8]. Считают, что вирус гепатита С может играть роль одного из этиологических факторов аутоиммунного тиреоидита. Возможно, при хроническом течении вирусной инфекции С нередки его латентные формы, проявляющиеся под влиянием интерферонотерапии. Наличие аутоиммунного тиреоидита с компенсированной функцией щитовидной железы не рассматривается в качестве абсолютного противопоказания к ПВТ [7]. В тоже время, врач может ошибочно трактовать симптомы проявления хронического гепатита С и побочные эффекты ПВТ (слабость, утомляемость, сонливость и проч.) как клинические проявления гипотиреоза. Необходимо обратить внимание, что, кроме усиления выработки антител к щитовидной железе, ИФН- α имеет и прямой угнетающий эффект на синтез и секрецию тиреоидных гормонов.

К сожалению, на практике нарастание титров антитиреоидных антител и снижение уровня тиреоидных гормонов является частой причиной ошибочного прекращения ПВТ и длительной терапии у эндокринолога нарушений щитовидной железы.

Выводы

Безусловно, пациенты, получающие ПВТ, требуют постоянного врачебного наблюдения с проведением клинических и биохимических анализов крови, анализов мочи, изучением спектра иммунных тестов, гормонов щитовидной железы (1 раз в 3 мес., при патологии ежемесячно), выполнением УЗИ щитовидной железы (1 раз в 6 мес., при патологии 1 раз в 3 мес.). При формировании гипофункции щитовидной железы (снижение уровня T_4 и повышение ТТГ) обязательна консультация эндокринолога, ориентирующегося в специфике течения хронического вирусного гепатита С и особенностях ПВТ. Как продемонстрировано в клиническом примере, заместительная терапия L-тироксидом позволяет стабилизировать состояние щитовидной железы и продолжить ПВТ. В последующем возможно титрование дозы L-тироксина.

В последнее десятилетие интенсивного изучения факторов эффективности ПВТ показано, что терапия должна проводиться с доказанной необходимой длительностью и дозами препаратов для

конкретного пацієнта. Важним умовою являється дотримання предписаної терапії, уникнення необґрунтованих пропусків прийому препаратів.

Приведений клінічний випадок показує, що необхідно вдумливо оцінювати зміни стану пацієнта в ході ПВТ. Крім відомих побічних дій ПВТ, наведеного в клінічному випадку, ми хотіли звернути увагу на ведення пацієнта при виникненні такого ускладнення як аутоімунний тиреоїдит. Своєчасна кор-

рекція побічних ефектів дозволяє збільшити кількість хворих, які отримують адекватні дози препаратів на протязі всього лікування, і забезпечує хворому оптимальний по тривалості курс терапії. Це важливо розуміти, так як субоптимальні дози препаратів і непродовжене лікування сприяють формуванню резистентних до ПВТ форм хронічного вірусного гепатиту С і делімують необхідним проведення в наступному повторних курсів лікування.

Література

1. Боброва І. А., Боброва А. О., Шевчук В. Б. Тактика застосування препарату «Пегасис» при хронічному гепатиті С // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – № 1 (27).
2. Ігнатова Т. М. Лікування внепеченочних проявів хронічної НСV-інфекції // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – № 3 (27). – С. 20–29.
3. Малий В. П., Звягинцева Т. Д., Титовський С. П. НСV-інфекція (остра і хронічна) клініко-патогенетичні та терапевтичні аспекти. – Київ, 2005. – 291 с.
4. Ferenci P. Peginterferon alfa-2a (40 kD) (Pegasys) for the treatment of patients with chronic hepatitis C // Int. J. Clin. Practice. – 2003. – Vol. 57, N7. – P. 610–615.
5. Fried M. W., Hadziyannis S. J. Treatment of chronic hepatitis C infection with peginterferons plus ribavirin // Seminars in Liver Disease. – 2004. – Vol. 24 (Suppl. 2). – P. 47–54.
6. Keating Gillian M., Curran Monique P. Peginterferon-a-2a (40 kD) Plus Ribavirin. A review of its Use in the Management of Chronic Hepatitis C // Drugs. – 2003. – 63 (7). – P. 701–730.
7. Zeuzem Stefan, Welsch Christoph, Herrmann Eva. Pharmacokinetics of Peginterferons // Seminars in Liver Disease. – 2003. – Vol. 23, (Suppl.1). – P. 23–28.
8. Oppenheim Y., Ban Y., Tomer Y. Interferon induced autoimmune thyroid disease (AITD): a model for human autoimmunity. Autoimmun. Rev. – 2004. – 3. – P. 388–393.

ПРОБЛЕМНІ ПИТАННЯ ДІАГНОСТИКИ І ТЕРАПІЇ ХРОНІЧНОГО ВІРУСНОГО ГЕПАТИТУ С

Головченко О. І.

Гастроентерологічний центр м. Вінниця

У статті висвітлено власний досвід застосування поєднаної протівірусної терапії у хворого на хронічний гепатит С в комбінації з рибавірином та представлено тактику ведення пацієнта з урахуванням негативних побічних реакцій на терапію.

Ключові слова: хронічний гепатит С, протівірусна терапія, аутоімунний тиреоїдит, побічні реакції

PROBLEM QUESTIONS OF DIAGNOSTICS AND THERAPY OF CHRONIC VIRAL HEPATITIS C

Golovchenko A. I.

Winnitca

In the article own experience of application of the combined antiviral therapy is reflected for a patient with chronic hepatitis C in combination of ribavirin and tactic of conduct of patient is presented taking into account negative by-reactions on therapy.

Keywords: chronic hepatitis C, antiviral therapy, autoimmune thyroid disease, by-reactions

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИЙ ПАКЕТ ОТ "БЕРЛИН-ХЕМИ" ДЛЯ НОРМАЛЬНОГО ПИЩЕВАРЕНИЯ УКРАИНЫ



№ 20 в таблетках
1 таблетка, покрытая
оболочкой, содержит амилазы
4200 ЕД, липазы 3500 ЕД,
протеазы 250 ЕД.

По 1 – 4 таблетке
во время еды *



№ 20 в таблетках
1 таблетка, покрытая
оболочкой, содержит амилазы
7500 ЕД, липазы 10000 ЕД,
протеазы 375 ЕД.

По 1 – 4 таблетке
во время еды *



№ 50 в таблетках
1 таблетка содержит амилазы
12000 ЕД, липазы 20000 ЕД,
протеазы 900 ЕД.

По 1 - 2 таблетке
во время еды *



№ 20 в капсулах
1 капсула содержит амилазы
9500 ЕД, липазы 10000 ЕД,
протеазы 500 ЕД

По 1 - 4 капсулы во время еды (при не-
обходимости вскрыть капсулу и принять
микротаблетки с жидкостью) *



№ 20 в капсулах
1 капсула содержит амилазы
22500 ЕД, липазы 25000 ЕД,
протеазы 1250 ЕД

По 1 - 2 капсулы во время еды (при не-
обходимости вскрыть капсулу и принять
микротаблетки с жидкостью) *



№ 30 в капсулах, 1
капсула содержит соевых
фосфолипидов
300 мг.

По 2 капсулы 3 раза в день до еды



№ 25 в капсулах, в 1 капсуле 40
мг симетикона.

По 2 - 3 капсулы, 3 - 4 раза в сутки



30 мл эмульсии во флаконе, в
1 мл - 25 капель (40 мг
симетикона).

По 25 - 50 капель, 3 - 5 раз в сутки

* разовая доза

№ P. 12.96.01206 № 20.01.2009 P.

№ UA.7577/01/01 № 15.02.2008 P.

№ 2005 № 25.02.2004 P.

№ UA.6703/01/01 № 23.07.2007 P.

№ UA.6703/01/02 № 23.07.2007 P.

№ UA.5803/01/01 № 15.12.2006 P.

№ UA.0102/01/01 № 27.11.2006 P.

№ 01.01.01 / 02002 № 15.11.2006 P.

Спазмомен®

Снимет спазм и боль как рукой



- Спазмомен купирует спазм и боль в животе
- Спазмомен восстанавливает физиологическую перистальтику толстой кишки
- Спазмомен действует только в кишечнике



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

ISSN 2072-9367

