



Н.Б. Губергриц^{1,2}, Г.М. Лукашевич^{1,2},
О.А. Голубова^{1,2}, П.Г. Фоменко^{1,2},
Э.Н. Станиславская²

¹ Донецкий национальный медицинский
университет имени Максима Горького

² Донецкое областное клиническое
территориальное медицинское объединение

Боль в грудной клетке при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и грыжах пищеводного отверстия диафрагмы: патогенез, особенности клиники, дифференциальная диагностика, лечение

Ключевые слова

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, боль в грудной клетке, патогенез, дифференциальная диагностика, лечение.

Болевой синдром в клинике гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) занимает второе место по частоте после изжоги (отрыжки кислотой) [22]. Классическим вариантом боли при ГЭРБ является одиноподобная. Значительно более сложной для интерпретации и диагностики является «коронарная маска» ГЭРБ, когда боли напоминают стенокардию [29, 30].

В популяционном опросе, проведенном в США, у 37,0 % пациентов с ГЭРБ была выявлена боль в грудной клетке, не связанная с заболеваниями сердца. В то же время такая боль имела место только у 7,9 % лиц без ГЭРБ и наоборот, распространенность ГЭРБ у пациентов с болью в грудной клетке, не связанной с заболеваниями сердца, составила 33,2 %, а в общей популяции — 19,8 % [44]. В перекрестном исследовании, проведенном в Гонконге, было показано, что ГЭРБ — независимый фактор риска возникновения некоронарогенной боли в грудной клетке [43].

Опубликованы и другие весьма разноречивые данные о частоте ГЭРБ как причине некоронарогенных болей в груди. Считают, что в 52,4 % случаев загрудинная боль, не связанная с ишемической болезнью сердца (ИБС), обусловлена ГЭРБ [23, 29, 30, 46]. Ю.В. Васильев (2002) [7] ука-

зывает частоту 45–60 %, S. Mousavi (2007) [47] — 25–60 %. В работах A.J.P.M. Smout (2007) [49], E.G. Hewson (1991) [50] приведены результаты обследования 100 больных с болью в грудной клетке, у которых патологические результаты внутрипищеводного суточного рН-мониторирования были получены в 48 % случаев, причем в 60 % случаев была выявлена связь между эпизодами гастроэзофагеального рефлюкса и болью.

Некоронарогенная боль в грудной клетке (рисунок) может быть связана и с другой патологией пищевода.

Учитывая высокую распространенность некоронарогенной боли в грудной клетке в общей популяции (23–33 %), указанные выше данные имеют не только медицинское, но и медико-социальное значение [32, 33, 39].

Однако при исследовании функции пищевода у пациентов с нормальными коронарограммами и с верифицированной ИБС появление загрудинной боли, связанной с ГЭРБ, наблюдается с одинаковой частотой [32, 33, 45]. Действительно, сочетание с ГЭРБ наблюдается в 35–60 % случаев ИБС [10, 13, 27]. Следовательно, при ГЭРБ может развиваться как коронарогенная, так и некоронарогенная (псевдокоронарная) боль.

Г.Д. Фадеєнко, К.Ю. Дубров

Селеновмісні препарати в лікуванні хворих на хронічний панкреатит

Проаналізовано дані про можливість використання препаратів селену в комплексній терапії хронічного панкреатиту. Зниження рівня селену в сироватці крові спостерігається у 41 % хворих на хронічний панкреатит. Дослідження останніх років демонструють позитивні ефекти додаткового прийому препаратів селену в комплексній терапії хронічного панкреатиту, які зберігаються на тлі тривалої терапії.

G.D. Fadeenko, K.Yu. Dubrov

Selenium-containing preparations in the treatment of patients with chronic pancreatitis

The analysis has been held for the data on the possible of the use of selenium preparations in the treatment of chronic pancreatitis. It is known that 41 % of patients with chronic pancreatitis have reduced serum selenium levels. The recent studies demonstrate the positive effects of selenium supplements in the treatment of chronic pancreatitis, which are preserved against the background of long-term therapy.

Контактна інформація

Фадеєнко Галина Дмитрівна, д. мед. н., проф., заступник директора ДУ «Інститут терапії ім. Л.Т. Малої АМН України»
61039, м. Харків, вул. Постишева, 2а
Тел. (57) 373-90-32. E-mail: info@therapy.gov.ua

Стаття надійшла до редакції 11 жовтня 2010 р.

Список літератури

1. Барабой В.А., Шестакова Е.Н. Селен в питании человека // Укр. біохім. журн.— 2004.— Т. 76, № 1.— С. 23—31.
2. Винокурова Л.В., Живаева П.С., Царегородцева Т.М. Цитокинный статус при хроническом панкреатите алкогольной и билиарной этиологии // Тер. архив.— 2006.— № 78 (2).— С. 57—60.
3. Гамошинский И.В., Мазо В.К. Селен в питании: краткий обзор // *Medicina Altera*.— 1999.— № 4.— С. 18—22.
4. Гамошинский М.Д. Селен в питании человека // Тер. архив.— 2007.— № 3.— С. 6—10.
5. Громова О.А., Гоголева И.В. Селен — впечатляющие итоги и перспективы применения // Трудный пациент.— 2007.— № 14.— С. 13—17.
6. Acheson D., Hunt L.P., Rose P. et al. Factors contributing to the accelerated clearance of theophylline and antipyrine in adults with exocrine pancreatic disease // *Clin. Sci.*— 1989.— Vol. 76.— P. 377—385.
7. Adkins R.S., Ewan R.C. Effect of Supplemental Selenium on Pancreatic Function and nutrient digestibility in the pig // *J. Anim. Sci.*— 1984.— Vol. 58.— P. 351—355.
8. Avan Gossom. Deficiency in antioxidant factors in patients with alcohol-related chronic pancreatitis // *Dig. Dis. Sci.*— 1996.— Vol. 41, N 6.— P. 1225—1231.
9. Barclay L. Antioxidants reduce pain, oxidative stress in chronic pancreatitis // *Gastroenterol.*— 2009.— Vol. 136.— P. 149—159.
10. Bhardwaj P., Thareja S., Prakash S. et al. Micronutrient antioxidant intake in patients with chronic pancreatitis // *Trop. Gastroenterol.*— 2004.— Vol. 25.— P. 69—72.
11. Bjelakovic G. Micronutrient antioxidant intake // *Clin. Sci.*— 2007.— Vol. 56.— P. 17—25.
12. Bowrey D.J. Selenium deficiency and chronic pancreatitis: disease mechanism and potential for therapy // *HPB Surg.*— 1999.— Vol. 11, N 4.— P. 207—215.
13. Burk R.F., Hill K.E., Motley A.K. // *J. Nutr.*— 2003.— Vol. 133, N 5.— P. 1517S—1520S.
14. Campbell S.C., Aldibbiat A., Marriott C.E. et al. Selenium stimulates pancreatic beta-cell gene expression and enhances islet function // *FEBS Lett.*— 2008.— Vol. 582 (15).— P. 2333—2337.
15. Cullen J.J., Mitros F.A., Oberley L.W. Expression of antioxidant enzymes in diseases of the human pancreas: another link between chronic pancreatitis and pancreatic cancer // *Pancreas.*— 2003.— Vol. 26.— P. 23—27.
16. De las Heras Castano G., Garcia de la Paz A., Fernandez M.D. et al. Use of antioxidants to treat pain in chronic pancreatitis // *Rev. Esp. Enferm. Dig.*— 2000.— Vol. 92.— P. 375—385.
17. Van Esch A.J., Wilder-Smith J. Pharmacological management of pain in chronic pancreatitis // *Dig. Liv. Dis.*— 2006.— Vol. 38.— P. 518—526.
18. EURO-PAC-2. Pain Treatment of Hereditary and Idiopathic Pancreatitis // Ernst Moritz Arndt University of Greifswald.— 2005. www.clinicaltrial.org
19. Feldman M., Friedman L., Brandt L. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: Pathophysiology, diagnosis, management.— 8th ed.— Philadelphia: Saunders, 2006.— P. 1271—1300.
20. Gachago C., Draganov P.V. Pain management in chronic pancreatitis // *World J. Gastroenterol.*— 2008.— Vol. 14 (20).— P. 3137—3148.
21. Gareth J., Morris-Stiff. The antioxidant profiles of patients with recurrent acute and chronic pancreatitis // *Am. J. Gastroenterol.*— 2004.— Vol. 94 (8).— P. 2135—2140.
22. Grimble R.F. Nutritional antioxidants and the modulation of inflammation: theory and practice // *New Horiz.*— 1994.— Vol. 2, N 2.— P. 175—185.
23. Iimuro Y., Bradford B.U., Gao W. et al. Detection of alpha-hydroxyethyl free radical adducts in the pancreas after chronic exposure to alcohol in the rat // *Mol. Pharmacol.*— 1996.— Vol. 50, N 3.— P. 656—661.
24. Kakugawa Y. Alterations in pancreatic microcirculation and expression of endothelin-1 in a model of chronic pancreatitis // *Pancreas.*— 1996.— Vol. 13, N 1.— P. 89—95.
25. Klotz L.O., Kroncke K.D., Buchczyk D.P. Role of copper, zinc, selenium and tellurium in the cellular defence against oxidative and nitrosative stress // *J. Nutr.*— 2003.— Vol. 133 (5 suppl. 1).— P. 1448S—1451S.
26. McCloy R. Chronic pancreatitis at Manchester, UK. Focus on antioxidant therapy // *Digestion.*— 1998.— Vol. 59, suppl. 4.— P. 36—48.
27. McKenzie R.C., Arthur J.R., Beckett G. // *Antiox. Redox. Signal.*— 2002.— Vol. 4.— P. 339—351.
28. Noguchi T., Langevin M.L. et al. Biochemical and histochemical studies of the selenium-deficient pancreas in chicks.— Department of Poultry Science and Graduate School of Nutrition, Cornell University, Ithaca, New York 14850, 1974.
29. Quilliot D., Dousset B., Guerci B. Evidence that diabetes mellitus favors impaired metabolism of zinc, copper, and selenium in chronic pancreatitis // *Pancreas.*— 2001.— Vol. 22 (3).— P. 299—306.
30. Quilliot D., Walters E., Bonte J.P. et al. Diabetes mellitus worsens antioxidant status in patients with chronic pancreatitis // *Am. J. Clin. Nutrition.*— 2005.— Vol. 81.— P. 1117—1125.
31. Rayman M. The importance of selenium to human health // *Lancet.*— 2000.— Vol. 356.— P. 233—241.
32. Salim A.S. Role of oxygen-derived free radical scavengers in the treatment of recurrent pain produced by chronic pancreatitis. A new approach // *Arch. Surg.*— 1991.— Vol. 126.— P. 1109—1114.
33. Sandilands D., Jeffrey M., Haboubi, N.Y. et al. Abnormal drug metabolism in chronic pancreatitis: treatment with antioxidants // *HPB Surg.*— 1999.— Vol. 11.— P. 207—216.
34. Scolapio J.S., Raimondo M., Woodward T.A. et al. Selenium concentrations in pancreatic juice of patients with chronic pancreatitis // *J. Parent. Ent. Nutr.*— 2004.— Vol. 28.— P. 339—341.
35. Seyed S.M., Monfared S., Vahidi H. Antioxidant therapy in the management of acute, chronic and post-ERCP pancreatitis: A systematic review // *World J. Gastroenterol.*— 2009.— Vol. 15 (36).— P. 4481—4490.
36. Trace elements in human nutrition and health.— Geneva, WHO, 1996.— P. 343.
37. Uden S., Acheson D.W.K., Reeves J. et al. Antioxidants, enzyme induction, and chronic pancreatitis: a reappraisal following studies in patients on anticonvulsants // *Eur. J. Clin. Nutr.*— 1988.— Vol. 42.— P. 561—569.
38. Vaona B., Stanzial A.M. Serum selenium concentrations in chronic pancreatitis and controls // *Cur. Opin. Gastroenterol.*— 2006.— Vol. 22 (5).— P. 487—497.
39. Varlaan M., Roelofs M.J. Assessment oxidative stress in chronic pancreatitis patients // *World J. Gastroenterol.*— 2006.— Vol. 12 (25).— P. 5705—5710.
40. Wereszczynska-Siemiakowska U., Mroczo B., Siemiakowski A. et al. The importance of interleukin 18, glutathione peroxidase, and selenium concentration changes in acute pancreatitis // *Dig. Dis. Sci.*— 2004.— Vol. 49.— P. 642—650.
41. Whitacre M.E. Selenium and mitochondrial integrity in the pancreas of the chick // *J. Nutr.*— 1983.— Vol. 113 (10).— P. 1972—1983.
42. Zeng J., Zhou J., Huang K. Effect of selenium on pancreatic proinflammatory cytokines in streptozotocin-induced diabetic mice // *J. Nutr. Biochemistry.*— 2005.— Vol. 20 (7).— P. 530—536.

элиминации свободных радикалов и активных форм кислорода на регресс боли при ХП [21]. В последующем было проведено более 22 клинических испытаний с целью определения эффективности комбинированных (витамины А, Е, С цинк и т. п.) селенсодержащих антиоксидантов в комплексной терапии ХП. Лишь три из них отвечали основным требованиям доказательной медицины [35]. Это говорит о недостаточном и малом опыте применения данных препаратов в терапии ХП, однако полученные результаты дают повод считать антиоксиданты достаточно перспективной группой лекарственных средств в ведении больных ХП, особенно с его болевой формой. Так, было отмечено, что больные, принимающие в комплексной терапии селенсодержащие антиоксиданты, достигали противоболевого эффекта на 30 % быстрее (13,5 дня против 9,3) [10, 18]. Использование антиоксидантов в терапии ХП сокращало количество «болевого» дней в течение месяца на 56 %, что приводило к уменьшению на 68 % количества препаратов, употребляемых с целью купирования болевых ощущений. В течение 3-месячного срока лечения у 32 % больных отмечался полный регресс болевого синдрома против 12 % в группе плацебо. Данный эффект был отмечен у большинства больных до истечения срока лечения. Изучение прооксидантного статуса на фоне терапии селенсодержащими антиоксидантами показало регресс маркеров ПОЛ (ТВБАРС на 65 %) и увеличение емкости неферментативной антиоксидантной системы (FRAP) на 65 % [10]. Помимо влияния на антиоксидантную систему, необходимо отметить стимулирующий эффект селена на функцию бета-клеток поджелудочной железы, что, в свою очередь, может способствовать улучшению антиоксидантного статуса при сахарном диабете, развившемся на фоне ХП [15].

Полученные результаты достаточно четко регламентируют положительные эффекты антиоксидантной терапии в комплексном лечении ХП, которые сохраняются на фоне длительной терапии, не вызывающей значимых побочных явлений [26]. Применение препаратов селена у здоровых добровольцев в течение года не выявило каких-либо серьезных отклонений, потребовавших бы их отмены. Наблюдаемое улучшение качества жизни, социальной и физической активности, общего самочувствия у больных ХП, пролеченных селенсодержащими антиоксидантами, делают данную группу препаратов альтернати-

вой вспомогательной терапии при хронических заболеваниях, сопровождающихся выраженным прооксидантным статусом [16].

Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ФАО – ВОЗ) истинно безопасным уровнем потребления селена является такой его прием, при котором активность GRX-I составляет 66 % (2/3) от максимальной. Для взрослых мужчин, с учетом поправки на популяционную вариабельность, это составляет 40 мкг/сут (все оценки потребности для взрослых небеременных, нелактирующих женщин ниже на 24–25 %). В отличие от методологии ФАО – ВОЗ в расчетах Food and Drug Administration правительства США используется иной подход. Безопасным уровнем потребления селена считается такой, при котором активность GRX-I достигает максимального уровня (плато). Это 70 мкг/сут для взрослых мужчин и 55 мкг/сут – для женщин [36].

Данным требованиям отвечает препарат «Цефасель», активным действующим веществом которого является селенит натрия. Этот препарат относится к препаратам 1-го поколения, и, что важно, именно селенит натрия входил в состав комплексных антиоксидантов, давших вышеперечисленные положительные эффекты при ХП. Селенит натрия относится к неорганической форме селена, что, по мнению некоторых авторов, является его недостатком. Однако не следует забывать, что неорганические формы селена (селенит и селенат натрия) легче выводятся из организма, а их потребление в рекомендуемых дозах более безопасно, чем потребление органических форм, особенно селенметионина в высоких дозах [4]. Вторым немаловажным аспектом является безопасность селенсодержащих антиоксидантов. Ранее было сказано о безопасности их применения в течение года, однако в крупнейшем метаанализе, включавшем 232 606 пациентов, получавших различные антиоксиданты, было показано, что профилактическое применение β-каротина, витамина А, витамина Е может повышать общую смертность в популяции, тогда как селена и витамина С – нет [12]. При этом в зависимости от качества исследований селен или снижает общую смертность в популяции (ДИ 95 %), или не влияет на нее [12].

Имеющиеся данные об эффективности и безопасности применения препаратов селена дают основания для их широкого использования в комплексной терапии больных ХП.

левания, сопровождающейся резким дефицитом антиоксидантов. Важно отметить, что важную роль в развитии дефицита селена играет ятрогенный фактор — диетические рекомендации для больных ХП. Стремление врачей и пациентов к модификации диеты с целью стабилизации заболевания и уменьшения болевого синдрома приводит к уменьшению потребления микронутриентов, что интенсифицирует оксидативный стресс [13]. Богатыми селеном продуктами питания являются печень, мясо, чеснок, лук, капуста [1], однако не все они пригодны для диетического питания (стол № 5) при ХП.

Исследование биохимических параметров антиоксидантной защиты при ХП (содержание цинка, селена, глутатионпероксидазы в плазме и эритроцитах, витаминов А и Е) выявило более значительное снижение уровней селена, витаминов А, Е, и глутатионпероксидазы, чем в здоровой популяции, в отличие от С-реактивного протеина и меди, уровни которых значительно превышали аналогичные показатели здоровых добровольцев [7]. Уменьшение содержания витамина Е ассоциировалось с наличием стеатореи, а недостаток витамина А — с развитием сахарного диабета [7]. Ряд исследователей выявили уменьшение экспрессии антиоксидантных ферментов на поверхности ацинарных клеток, которое усиливалось в следующей последовательности: неизменная ПЖ, ХП, рак поджелудочной железы [14].

Исследования содержания селена в сыворотке крови, соке поджелудочной железы при ХП проводили в конце прошлого века и в 2000–2005 годах. Независимо от этиологии ХП у 41 % больных отмечается снижение уровня селена в сыворотке крови, а при развитии сахарного диабета этот показатель увеличивается еще на 12 % [29, 30]. Исследование содержания селена в соке поджелудочной железы с целью подтверждения роли селена как специфического «протективного» фактора для ПЖ не подтвердило это предположение ввиду отсутствия достоверного различия в концентрации селена в соке поджелудочной железы между здоровыми людьми и больными ХП [34]. Это доказывает его роль скорее как «системного» антиоксиданта, нежели как локального протективного фактора. Важно подчеркнуть, что селен, не влияя на экзокринную недостаточность при ХП, его уровень в сыворотке связан со степенью внешнесекреторной недостаточности, однако не отражает последнюю, в связи с чем содержание селена не используют в качестве функционального теста внешнесекреторной недостаточности [38]. В эксперименте, при добавлении адекватных доз селена, не было получено достоверных данных относительно

стимулирующего влияния селена на образование ферментов ПЖ [38]. Масса железа, содержание в ней белка, активность липазы, альфа-амилазы, трипсина и химотрипсина оставались на прежнем уровне при восстановлении дефицита селена в сыворотке крови [6].

При изучении цитокинового статуса при ХП на фоне дефицита антиоксидантов, в частности селена, было выявлено, что на ранних стадиях и пике обострения ХП преобладало повышение концентрации ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, интерферона- γ , ФНО- α [2]. Замечено, что содержание ИЛ-18 и глутатионпероксидазы в сыворотке крови при ХП непосредственно коррелирует с тяжестью панкреатита. Некоторыми авторами они рассматриваются вместе с ИЛ-18 как прогностические факторы течения панкреатита. Выявлена тесная корреляция между уровнем ИЛ-18 и содержанием глутатионпероксидазы, глутатионпероксидазы и селена, селена и ИЛ-18 [40]. Назначение препаратов селена снижает концентрацию провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ФНО- α , интерферона- γ и оксида азота, отмечается редукция активности iNOS [41].

Терапия ХП является достаточно трудной задачей. Основная причина неудовлетворительного лечения — продолжающийся болевой синдром. Как известно, боль является одним из ведущих симптомов хронического панкреатита, этот клинический признак преобладает над другими по уровню отрицательного влияния на качество жизни, функциональную и социальную активность, при этом механизм боли остается до конца не изученным [21]. Бесспорным утверждением является ее многофакторная природа. Это объясняет в ряде случаев неэффективность парацетамола и нестероидных противовоспалительных средств, что в конечном итоге требует введения опиоидов. В проведенном крупном метаанализе было показано, что ферментные препараты не оказывают существенного влияния на регресс болевого синдрома у больных ХП [9].

Идея использования антиоксидантов в комплексном лечении ХП, особенно его болевой формы, была предложена после применения ингибитора ксантиноксидазы — аллопуринола, ранее используемого при нарушениях обмена мочевой кислоты, для терапии ХП. Достоверно известно, что аллопуринол, ингибируя ксантиноксидазу, снижает содержание свободных радикалов и активных форм кислорода в крови. Его дополнительное назначение в стандартной схеме терапии ХП показало статистически достоверное снижение болевого синдрома. Это в свою очередь позволило утверждать о положительном влиянии

Таблиця 2. Показатели антиоксидантного статуса и оксидативного стресса у больных ХП и группы контроля (здоровые)

Параметр оксидативного стресса	Больные ХП	Здоровые
Цистеин, ммоль/л	225	249
Гомоцистеин, ммоль/л	12,7	13,6
Цистеинилглицин, ммоль/л	34,8	39,3
Глутатион, ммоль/л	7,5	8,9
Железосвязывающая способность сыворотки (ммоль Fe ²⁺ /л) — неферментная антиоксидантная система	0,75	0,99
Тиобарбитуровая кислота — индикатор перекисного окисления липидов	4,98	0,35
Протеин-карбонил, ммоль/мг белка	0,32	0,04

ных, независимо от управляемых внешних факторов (табл. 2) [39]. Показатели тиоловой группы антиоксидантов (гомоцистеин, цистеинилглицин и глутатион) и неферментной антиоксидантной системы (железосвязывающая способность сыворотки) значительно снижены у больных ХП, тогда как уровень протеин-карбонила (продукт оксидативного повреждения белка; биомаркер, отражающий уровень оксидативного стресса) и тиобарбитуровой кислоты (TBARS, thiobarbituric acid-reactive substances) — резко повышен. Между железосвязывающей способностью сыворотки и показателями протеин-карбонила, а также TBARS отсутствует корреляция, при этом отмечена положительная корреляционная связь между TBARS и группой протеин-карбонила [39]. Ряд авторов указывают на ведущую роль перекисного окисления липидов (ПОЛ) в возникновении и развитии ХП. Рассматривая роль ПОЛ в патогенезе тяжелых воспалительных процессов, в том числе ХП, важно подчеркнуть избыточную продукцию цитокинов, среди которых наибольшее значение имеют ИЛ-1, ИЛ-8 и ФНО- α , а в их продукции критическим является активирование фактора ядерной транскрипции NF- κ B [2]. Таким образом, роль оксидативного стресса в патогенезе ХП очевидна, при этом важно знать дисбаланс какого звена (избыток прооксидантов, недостаток антиоксидантов) привел к подобным изменениям.

Антиоксидантный статус больных острым и хроническим панкреатитом значительно отличается, разница в содержании антиоксидантов в крови здоровых добровольцев и больных острым рецидивирующим панкреатитом слабо выражена. Таким образом рассмотрение последнего как промежуточного состояния между здоровой ПЖ и ее изменениями при хроническом воспалении является ошибочным [20].

Алкоголь и поллютанты (а их более 20), являясь ксенобиотиками, инициируют активацию

цитохрома P450, который, помимо печени, локализуется в ацинарных клетках ПЖ. В норме цитохром P450 генерирует образование активных форм кислорода (пероксинитрит) с целью инактивации и выведения ксенобиотиков. Образовавшиеся активные молекулы в незначительной мере способны окислять и повреждать протеино-липидную оболочку клеток, что допустимо в физиологических условиях [33]. В последующем при участии тиоловых групп селенопротеинов (см. табл. 1) они утилизируются. При избыточном и длительном поступлении ксенобиотиков либо при недостаточном поступлении антиоксидантов с пищей развивается истощение антиоксидантной системы, гиперактивация цитохрома P450 с развитием каскада оксидативного стресса, конечной точкой которого является гибель клетки [37]. Гиперфункция цитохрома P450 у больных ХП была отмечена в островковой ткани ПЖ, что, в свою очередь, может являться причиной развития экзо- и эндокринной недостаточности железы [8, 23, 37].

Недостаток антиоксидантов, а именно селена, считается не менее важным аспектом развития не только хронического панкреатита, но и ряда неврологических и сердечно-сосудистых заболеваний [22]. Оценивая обеспеченность организма человека селеном, следует учитывать, что его ассимиляция и ретенция могут быть резко снижены при некоторых патологических состояниях: при язве желудка, гепатите (в т. ч. алкогольного происхождения), циррозе печени, муковисцидозе, кистозном фиброзе, целиакии, синдроме укороченной кишки [3]. Даже на фоне нормального поступления селена с диетой может развиваться нарушение его статуса из-за неэффективности функционирования механизмов утилизации или абсорбции селена. Особенно это касается больных ХП из-за дефицита пищеварительных ферментов и неусвояемости ряда нутриентов, с преобладающей алкогольной этиологией забо-

только как антиоксидант и почти никогда как прооксидант [1, 25].

Свое воздействие на организм селен реализует через систему селенопротеинов, в структуру которых он входит. В свободном состоянии по антиоксидантным свойствам селен не выделяется среди других антиоксидантов (витамины А, Е, С, цинк), однако, когда он входит в структуру белков (селенопротеины), то его антиоксидантные эффекты значительно возрастают [5]. На сегодняшний день таких описано более 100 (табл. 1).

Регулятором активности селенопротеинов является концентрация селена в организме. В норме она достигает 160–240 мкг/л, в плазме — 70–150 мкг/л.

Основная функция селенопротеинов — предотвращение активации и генерации свободных форм кислорода и гидроперекисей (см. табл. 1). Посредством селенопротеинов регулируется функция комплексов редуктаз. На молекулярном уровне имеются более тонкие механизмы взаимодействия [27]. Также селенсодержащие протеины обладают рядом каталитических и ферментативных свойств.

Функцией глутатионпероксидаз является поддержание стабильной внутриклеточной концентрации восстановленного глутатиона. Наиболее изученной является цитозольная глутатионпероксидаза (GPX1). Несмотря на распространенное мнение о том, что GPX1 является основным антиоксидантным ферментом, прямое доказательство этого было получено лишь 15 лет назад с появлением методик трансгенных мышей. Доказано, что GPX1 играет основную протективную роль при развитии оксидантного стресса. Внутриклеточный и тканевой уровень GPX1 также влияет на активность апоптотических путей, фосфорилирование протеинкиназ [5].

Другими важными селенопротеинами являются тиоредоксинредуктазы (TrxR), которые относятся к семейству пиридиновых оксидоредуктаз. Особенностью тиоредоксинредуктаз является наличие С-концевого селеноцистеинового остатка, который вместе с соседним цистеином формирует активный селеносульфидный сайт. Тиоредоксинредуктазы отличаются широкой субстратной специфичностью: помимо тиоредоксина они восстанавливают многие низкомолекулярные соединения, окисленные гидроперекиси, являются ключевыми ферментами метаболизма селена. Функции других селенопротеинов менее изучены. Известно, что селенопротеин Н играет роль редоксзависимого регулятора транскрипции для генов глутатиона и детоксикации. Селенопротеин К является антиоксидантом, преимущественно в кардиомиоци-

тах. Селенопротеин Р — основной внеклеточный источник селена.

Дальнейшее изучение роли селенопротеинов в поддержании целостности гомеостаза выявило непосредственное влияние селена на развитие и функционирование ряда органов и систем, в частности поджелудочной железы (ПЖ). В эксперименте, на фоне искусственно созданного дефицита селена у животных, прежде всего отмечено замедление развития ткани ПЖ. Со временем, на фоне сохраняющегося дефицита, была отмечена инфильтрация ацинарной ткани железы макрофагами и фибробластами, что сопровождалось уменьшением количества зимогенных гранул и повышением активности лизосомальных ферментов в цитоплазме ацинарных клеток [28]. Одновременно с развитием атрофии ткани железы отмечалось уменьшение количества функционально активных митохондрий в ацинарных клетках ПЖ [42]. Выявленная на фоне дефицита селена связь между фиброзом и атрофией ткани ПЖ, активностью лизосомальных ферментов и количеством зимогенных гранул в ацинарной ткани ПЖ позволила предположить, что селенодефицит является одним из факторов развития и прогрессирования хронического панкреатита.

Хронический панкреатит (ХП) — хроническое прогрессирующее полиэтиологическое воспалительное заболевание ПЖ, сопровождающееся развитием ее внешне- и внутрисекреторной недостаточности. ХП характеризуется наличием воспалительного инфильтрата, прогрессивной деструкцией ацинарных клеток и фиброзом, приводящим к разрушению тканей железы [25]. Распространенность ХП в мировой популяции колеблется от 0,4 до 5 % [19]. Значительный рост (более чем в 1,5 раза) заболеваемости острым панкреатитом, его трансформация в хроническую форму в 15–30 % случаев делает актуальным исследование патогенетических механизмов данного заболевания и поиск методов их коррекции [35].

В настоящее время имеются многочисленные данные о роли и значении оксидативного стресса в развитии и прогрессировании ряда патологических процессов, в том числе острого и хронического панкреатита. Оксидативный стресс — это дисбаланс прооксидантов и антиоксидантов. Соответственно, его развитие инициируется либо недостатком антиоксидантов, либо избыточным поступлением и/или образованием прооксидантных субстратов. Изучение дополнительных показателей антиоксидантного и прооксидантного статуса у больных ХП выявило ряд неоспоримых фактов, подтверждающих наличие оксидативного стресса у данной категории боль-



Г.Д. Фадеенко, К.Ю. Дубров

Институт терапии им. Л.Т. Малой АМН Украины

Селеносодержащие препараты в лечении больных хроническим панкреатитом

Ключевые слова

Селен, селенопротеины, антиоксидант, хронический панкреатит.

Селен (Se) — эссенциальный элемент, основной биологической функцией которого является антиоксидантная защита. Еще в конце XIX века высказывались предположения о его благоприятном воздействии на организм, однако описанные случаи отравления данным соединением охладило научный интерес к нему, который возобновился в 1950-х [5]. Тогда же была доказана роль селена как фактора нутритивной поддержки. В последующем было установлено его положительное влияние на течение сердечно-сосудистой патологии, особенно у женщин, незаменимая роль селена в функционировании иммунной системы, описана его возможность замедлять скорость развития ВИЧ-инфекции, трансформировать ее в СПИД-ассоциированный комплекс (предполагают, что именно алиментарный дефицит селена способствовал переходу вируса иммунодефицита обезьян через «видовой барьер» с образованием одной из форм вируса иммунодефицита человека), доказано положительное влияние данного элемента на обмен тиреоидных гормонов [31]. Отмечено снижение

риска развития онкозаболеваний среди лиц с подтвержденным дефицитом селена, получавших его дополнительно с пищей. Столь значимая роль селена в организме человека побуждает углублять и расширять наши знания об этом химическом элементе, искать возможность его обоснованного применения при трудно коррегируемых заболеваниях.

Описанные ранее положительные эффекты селена на организм человека в первую очередь связаны с его феноменальными антиоксидантными свойствами. В основе механизма действия данного элемента лежит его близость по химическим свойствам к сере. Он, по сути, является ее химическим двойником, однако более активным. Это связано с его более высокой электронно-донорской активностью, чем у серы и, как следствие, — с более активным захватом свободных радикалов и гидроперекисей SeH-группами, что обуславливает более выраженный антиоксидантный эффект. Следует особо отметить, что селен подобно цинку и в отличие от других металлов с переменной валентностью ведет себя

Таблица 1. Основные селеносодержащие протеины

Протеин	Функция
Глутатионпероксидаза 1,2,3	Катаболизм гидроперекисей
Тиоредоксинредуктаза	Регулирование восстановления тиоловых групп; рециклирование витамина С
Метионинсульфаксидредуктаза	Удаление свободных радикалов посредством метионина
Селенопротеин Р и др.	Антиоксидант
Селенопротеин W	Антиоксидант

Висновки

Ендоскопічні ознаки ГЕРХ у пацієнтів з недослідженою диспепсією виявляють у 18,6 % випадків, а пептичну виразку шлунка і дванадцятипалої кишки — у 17,5 %. При цьому частіше (у 30,0 % випадків) ГЕРХ виявляють у військовослужбовців строкової служби, а пептичну виразку шлунка і дванадцятипалої кишки (у 40,4 % випадків) — у військових пенсіонерів.

У військовослужбовців різних категорій у структурі ГЕРХ переважає неерозивний варіант хвороби порівняно із цивільними пацієнтами. При цьому спостерігається чітка тенденція до

підвищення частки ЕРХ залежно від віку та категорії військовослужбовця.

У хворих на ПВДШ і ПВДК у поєднанні з ГЕРХ спостерігається суттєве зростання частки ерозивної форми хвороби. Серед військовослужбовців строкової служби та офіцерів переважають хворі з НЕРХ.

Виявлені особливості перебігу КЗЗ у різних категорій військовослужбовців потребують подальшого аналізу причинних факторів, уточнення патогенетичних механізмів, розробки оптимальних лікувальних комплексів та повинні враховуватися при плануванні медичного забезпечення військових.

Список літератури

1. Бабак О.Я., Фадєєнко Г.Д. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. — К.: Интерфарма, 2000. — 175 с.
2. Исаков В.А., Морозов С.В., Ставраки Е.С., Комаров Р.М. Анализ распространенности изжоги: Национальное эпидемиологическое исследование взрослого городского населения (АРИАДНА) // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2008. — № 1. — С. 20—30.
3. Кузенко Ю.Г. Розповсюдженість, клінічні прояви, сучасні підходи до діагностики і лікування гастроэзофагеальной рефлюксної хвороби та стравоходу Барретта: Автореф. дис. ...д-ра мед. наук — 2008. — 32 с.
4. Острогляд А.В. Перший досвід вивчення епідеміології гастроэзофагеальной рефлюксної хвороби в Україні // Сучасна гастроентерол. — 2006. — № 1. — С. 30—32.
5. Осьодло Г.В., Щукін Ю.А. Епідеміологічні та клінічні аспекти гастроэзофагеальной рефлюксної хвороби у різних категорій військовослужбовців // Проблеми військової охорони здоров'я. — 2010. — № 27. — С. 170—176.
6. Передерий В.Г. и др. Кислотозависимые заболевания: Монография. — К.: Тиса ЛТД, 2008. — 425 с.
7. Фадєєнко Г.Д. Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: как их распознать? // Сучасна гастроентерол. — 2004. — № 3. — С. 12—17.
8. Щербинина М.Б. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. — К.: Медкнига, 2009. — 100 с.
9. Ford A.C., Forman D., Reynolds P.D. et al. Ethnicity, gender, and socioeconomic status as risk factors for esophagitis and Barrett's esophagus // Am. J. Epidemiol. — 2005. — Vol. 162. — P. 454—460.

Ю.В. Румянцев, Г.В. Оседло, Н.А. Калашников

Кислотозависимые заболевания у военнослужащих: частота, структура и особенности сочетанной патологии

Представлены результаты клинико-эндоскопического анализа частоты, структуры гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и ее сочетания с пептической язвой желудка и двенадцатиперстной кишки у разных категорий военных и гражданских пациентов. Показано значительное преобладание у военнослужащих неэрозивной формы в структуре болезни. Возрастание частоты эрозивной формы ГЭРБ и ее осложнений является характерным для военных пенсионеров. При сочетании ГЭРБ с пептической язвой желудка и двенадцатиперстной кишки у военнослужащих наблюдается достоверное повышение частоты эрозивной формы ГЭРБ.

Yu.V. Rumyantsev, G.V. Osyodlo, M.A. Kalashnikov

Acid-dependent diseases among military men: frequency, structure and peculiarities of the combined pathology

The article presents results of clinical endoscopic research of frequency, structure of GERD and its combination with gastric and duodenal peptic ulcer among different categories of military and civil patients. It has been shown that non-erosive GERD form considerably prevailed in the military men. The increase of the frequency of GERD erosive form and its complications is typical for military pensioners. In the case of GERD combination with peptic gastro-duodenal ulcer in military men, the significant increase of the rate of erosive GERD form was observed.

Контактна інформація

Рум'янцев Юрий Володимирович, д. мед. н., доцент, полковник медичної служби
03049, м. Київ, вул. Курська, 13а. Тел. (44) 248-10-81

Стаття надійшла до редакції 22 жовтня 2010 р.

но, є виявом зниження чинників захисту слизової оболонки стравоходу з віком пацієнтів. Зазначені особливості щодо частоти і структури GERX у різних категорій військовослужбовців слід враховувати при плануванні їхнього медичного забезпечення.

Найсуттєвішим фактором виникнення GERX у військовослужбовців строкової служби є НК, ендоскопічні ознаки якої мали місце у 80,9 % пацієнтів з ЕРХ та у 66,7 % — з НЕРХ (див. таблицю). НК у офіцерського складу трапляється вірогідно рідше, ніж у солдатів, і спостерігається у 52,9 % пацієнтів з ЕРХ та у 46,8 % — з НЕРХ. Супутня ГСОД є суттєвим фактором ризику розвитку ЕРХ у офіцерів і притаманна 44,1 % хворих з ЕРХ та 20,8 % — з НЕРХ. У військових пенсіонерів НК і ГСОД зафіксовано дещо рідше. Так, НК у пенсіонерів мала місце у 30,9 і 28,3 % при ЕРХ та НЕРХ відповідно, ГСОД — у 38,2 і 12,0 %. ДГР констатовано у 31,4 % рядових з НЕРХ та у 19,0 % — з ЕРХ, у інших категорій військовослужбовців він траплявся рідше. Серед цивільних пацієнтів НК виявлено вірогідно рідше, ніж у військовослужбовців з GERX, і констатовано у 48,0 % хворих з ЕРХ та у 30,4 % — з НЕРХ. Супутня ГСОД виявилася суттєвим фактором ризику розвитку ЕРХ у цивільних і зафіксована у 30,0 % хворих з ЕРХ та у 11,3 % — з НЕРХ. ДГР мав місце у 25,2 % хворих з НЕРХ і у 22,0 % — з ЕРХ. Причини високої частоти НК і ДГР при GERX у рядових потребують подальшого уточнення і, на нашу думку, можуть бути одним з виявів загального дистрес-синдрому в період адаптації до військової служби.

При аналізі 713 ФЕГДС у хворих на ПВДК і ПВДК у поєднанні з GERX також простежується

тенденція до підвищення частки ерозивної форми хвороби залежно від категорії і віку військовослужбовця. Так, серед 105 військовослужбовців строкової служби віком 19–25 років (середній вік — $(22,4 \pm 2,3)$ року) переважали хворі з НЕРХ, а співвідношення НЕРХ та ЕРХ становило 80,0 та 20,0 % порівняно з групою без пептичної виразки (0,8 та 9,2 %). Серед 185 офіцерів віком 25–45 років (середній вік — $(32,1 \pm 6,7)$ року) переважали хворі з НЕРХ, проте відсоток НЕРХ та ЕРХ становив уже 64,9 та 35,1 % порівняно з групою без пептичної виразки (83,6 та 16,4 %). Серед 288 військових пенсіонерів віком 45–65 років (середній вік — $(56,2 \pm 5,8)$ року) переважали хворі з НЕРХ — відповідно 55,9 та 44,1 % порівняно з групою без пептичної виразки (57,5 та 42,5 %). Серед 135 цивільних пацієнтів із ПВДК і ПВДПК співвідношення НЕРХ та ЕРХ становило 68,1 та 31,9 % порівняно з групою без пептичної виразки (69,7 та 30,3 %).

Серед хворих з пептичною виразкою шлунка і дванадцятипалої кишки переважали військові пенсіонери. Так, ПВДК і ПВДК виявлено у 105 із 713 хворих військовослужбовців строкової служби, у 185 із 713 офіцерів, у 288 із 713 військових пенсіонерів і у 135 із 713 цивільних (рис. 2).

У структурі ПВДК і ПВДК спостерігалася тенденція до підвищення частки ПВДК залежно від категорії і віку військовослужбовця (рис. 3). Серед військовослужбовців строкової служби віком 19–25 років ускладнений перебіг у вигляді перфорації виразки констатовано у 5 із 105 хворих, серед офіцерів — у 4 із 185, серед військових пенсіонерів — у 18 із 288, серед цивільних пацієнтів — у 7 із 135 хворих.

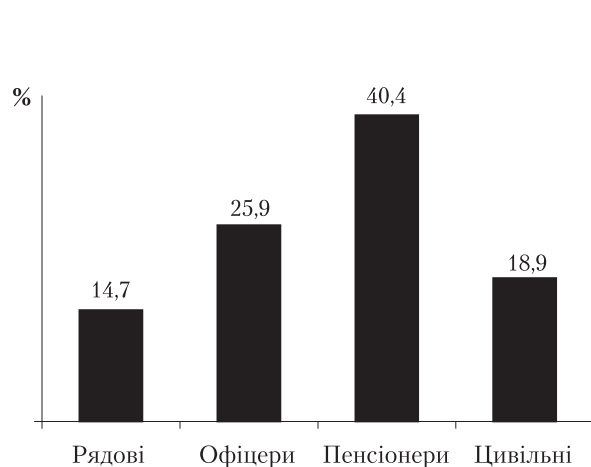


Рис. 2. Частота пептичної виразки шлунка і дванадцятипалої кишки при шлунковій диспепсії в різних категорій військовослужбовців і цивільних

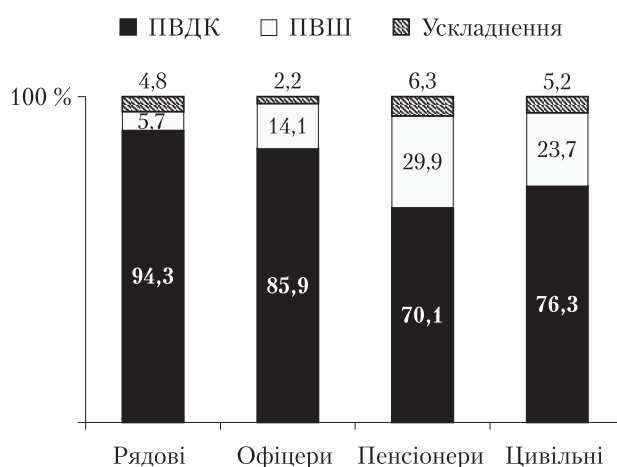


Рис. 3. Структура пептичної виразки шлунка і дванадцятипалої кишки та їх ускладнень у різних категорій військовослужбовців і цивільних

Барретта – у 0,52 % (21), виразки стравоходу – у 0,25 % (10). Серед хворих на GERX у 77,2 % (587 із 760) випадків констатовано катаральний рефлюкс-езофагіт, у 22,8 % – ерозивний рефлюкс-езофагіт різного ступеня тяжкості. ПВДК і ПВШ виявлено у 17,5 % (у 713 із 4078) пацієнтів, при цьому у 28,1 % (у 200 із 713) випадків пептична виразка поєднувалась із GERX, найчастіше це спостерігалось в групі військовослужбовців строкової служби (33,3 %).

Серед хворих на GERX переважали військовослужбовці строкової служби. Так, GERX при ФГДС виявлено у 30,0 % (у 228 із 760) військовослужбовців строкової служби, у 27,2 % (у 207 із 760) офіцерів, у 21,1 % (у 160 із 760) військових пенсіонерів та у 21,7 % (у 165 із 760) цивільних хворих.

При аналізі 760 ФЕГДС хворих на GERX простежується чітка тенденція до підвищення частки ерозивної форми хвороби залежно від категорії та віку військовослужбовця (рис. 1, таблиця). Так, серед 228 військовослужбовців строкової служби віком 18–26 років (середній вік – $(21,7 \pm 2,8)$ року) переважали хворі з НЕРХ – 90,8 % порівняно з 9,2 % пацієнтів з ЕРХ. Серед 207 офіцерів віком 25–45 років (середній вік – $(34,2 \pm 7,9)$ року) також переважали хворі з НЕРХ – 83,6 та 16,4 % відповідно. У цілому у 435 військовослужбовців різних категорій у структурі GERX переважав неерозивний варіант

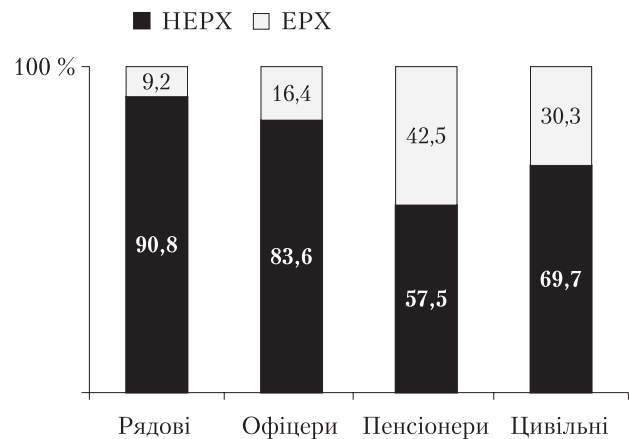


Рис. 1. Клінічні варіанти GERX у різних категорій військовослужбовців і цивільних

захворювання – 87,4 та 12,6 % відповідно порівняно зі 165 цивільними пацієнтами, порівняннями за співвідношенням статей і віком, де співвідношення НЕРХ та ЕРХ становило 69,7 та 30,3 %. Отже, для військовослужбовців віком від 18 до 45 років характерним є значне переважання в структурі GERX неерозивного варіанта хвороби порівняно з цивільними пацієнтами.

Серед 160 військових пенсіонерів віком 45–65 років (середній вік – $(53,4 \pm 5,9)$ року) у структурі захворюваності переважала НЕРХ – 57,5 % порівняно з 42,5 % пацієнтів з ЕРХ, що, ймовірно,

Таблиця. Структура ендоскопічних варіантів GERX та основних факторів ризику хвороби у різних категорій військовослужбовців і цивільних

Категорії пацієнтів	НЕРХ	НК	ГСОД	ДГР	ЕРХ	НК	ГСОД	ДГР
Рядові	207 90,8 %	138 66,7 %*	27 13,0 %	65 31,4 %*	21 9,2 %	17 80,9 %*	3 14,3 %*	4 19,0 %*
Офіцери	173 83,6 %	81 46,8 %	36 20,8 %	34 19,7 %	34 16,4 %	18 52,9 %	15 44,1 %	3 8,8 %
Усього військовослужбовців	380 87,4 %	219 57,6 %	63 16,6 %	99 26,1 %	55 12,6 %	35 63,6 %	18 32,7 %	7 12,7 %
Пенсіонери	92 57,5 % [#]	26 28,3 % [#]	11 12,0 %	14 15,2 %	68 42,5 % [#]	21 30,9 % [#]	26 38,2 %	9 13,2 %
Усього	472 79,3 %	245 51,9 %	74 15,7 %	113 23,9 %	123 20,7 %	56 45,5 %	44 35,8 %	16 13,0 %
Цивільні	115 69,7 % [#]	35 30,4 % [#]	13 11,3 %	29 25,2 %	50 30,3 % [#]	24 48,0 % [#]	15 30,0 %	11 22,0 %
Разом	587 77,2 %	280 47,7 %	87 14,8 %	142 24,2 %	173 22,8 %	80 46,2 %	59 34,1 %	27 15,6 %

Примітка. Різниця вірогідна ($p < 0,05$): * з групою офіцерів; [#] з військовослужбовцями (рядові + офіцери).



Ю.В. Рум'янцев, Г.В. Осьодло,
М.А. Калашніков

Українська військово-медична академія
МО України, Київ

Головний військово-медичний клінічний
центр «ГВКГ» МО України, Київ

Кислотозалежні захворювання у військовослужбовців: частота, структура та особливості поєднаної патології

Ключові слова

Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, пептична виразка шлунка і дванадцятипалої кишки, структура, військовослужбовці.

Згідно з медико-статистичною звітністю в Збройних Силах України у структурі захворюваності військовослужбовців одне з перших місць посідають хвороби органів травлення, а серед них — кислотозалежні захворювання (КЗЗ). До класичних КЗЗ належать гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ), яка, згідно з даними епідеміологічних досліджень, має місце у 30–40 % дорослої популяції багатьох країн, а в Україні — у 37,7 % [1–4, 6–9]. Ураховуючи відсутність даних офіційної статистики щодо поширеності ГЕРХ серед військовослужбовців, нами проведено анкетування з вивченням частоти випадків печії, оскільки специфічність цього клінічного симптому становить 70 %. Проведені дослідження свідчать про високу розповсюдженість симптомів ГЕРХ серед військовослужбовців (у 42 % респондентів) [5]. Згідно з даними різних авторів, чоловіча стать є статистично значущим фактором розвитку ерозивного езофагіту, рефрактерної ГЕРХ і стравоходу Барретта [3, 8, 9]. Тому актуальним є вивчення частоти і структури ГЕРХ та її поєднання з іншими КЗЗ серед різних категорій військовослужбовців для адекватного планування їх медичного забезпечення.

Мета дослідження — вивчення частоти, структури, особливостей перебігу ГЕРХ, пептичної виразки шлунка і дванадцятипалої кишки та їх поєднання серед різних категорій військовослужбовців і цивільних.

Матеріали та методи

Для вивчення розповсюдженості та структури ГЕРХ, пептичної виразки шлунка (ПВШ) і дванадцятипалої кишки (ПВДК), частоти їх поєднання і ускладнень серед військовослужбовців, пенсіонерів та цивільних пацієнтів чоловічої статі проводили ретроспективну клінічну оцінку скарг чоловіків з диспепсичним синдромом та аналіз результатів 4078 ФЕГДС, які були проведені в клініці гастроентерології ГВМКЦ Міністерства оборони України протягом 2008–2009 рр. Аналізували наявність основних ендоскопічних симптомів зазначених КЗЗ та їхніх ускладнень, ознаки недостатності кардії (НК), грижі стравохідного отвору діафрагми (ГСОД) і дуодено-гастрального рефлюксу (ДГР). Додатково аналізували структуру ГЕРХ як співвідношення неерозивної (НЕРХ) і ерозивної рефлюксної хвороби (ЕРХ) в кожній групі пацієнтів, структуру ПВШ і ПВДК та особливості поєднання пептичної виразки і ГЕРХ у військовослужбовців строкової служби, офіцерів, цивільних хворих, порівнянних за співвідношенням статей і віком, та військових пенсіонерів.

Результати досліджень обробляли методами варіаційної статистики з урахуванням критерію Стьюдента. Вірогідними результати вважали при рівні значущості $p < 0,05$.

Результати та обговорення

За даними ФГДС ендоскопічні ознаки ГЕРХ виявлено у 18,6 % (у 760 із 4078) хворих, стравохід

Н.И. Быкова-Труедссон

Эффективность использования «Авеола» в комплексе медицинской реабилитации больных с хроническим некалькулезным холециститом на фоне сахарного диабета 2 типа и его влияние на концентрацию «средних молекул» в сыворотке крови и показатели липопероксидации

Изучена эффективность препарата растительного происхождения «Авеол» в комплексе медицинской реабилитации больных с хроническим некалькулезным холециститом на фоне сахарного диабета 2 типа и его влияние на концентрацию «средних молекул» (СМ) в сыворотке крови и показатели липопероксидации. Установлено, что применение «Авеола» способствует нормализации концентрации СМ в сыворотке крови и содержания продуктов окисления липидов (малоновый диальдегид и диеновые конъюгаты), что сопровождается достижением клинической ремиссии коморбидной болезни.

N.I. Bykova-Truedsson

The efficiency of Aveol in the complex medical rehabilitation of patients with chronic non-calculous cholecystitis against the background of 2 type diabetes mellitus and its influence on the concentration of the «middle molecules» in blood serum and indexes of lipid peroxidation

The study has been held for the efficiency of the plant-based preparation *Aveol* included in the complex medical rehabilitation of patients with chronic non-calculous cholecystitis against the background of 2 type diabetes mellitus and its influence on the concentration of the «middle molecules» in blood serum and indexes of lipid peroxidation (LPO). It has been established that application of *Aveol* provided the normalization of the blood serum «middle molecules» levels and concentrations of the LPO products (malondialdehyde and diene conjugates), that was accompanied by the achievement of the clinical remission of the comorbid condition.

Контактна інформація

Быкова-Труедссон Надія Іванівна, аспірант
91047, м. Луганськ, квартал Комарова, 27, кв. 7

Стаття надійшла до редакції 21 жовтня 2010 р.

Висновки

ХНХ на тлі ЦД 2 типу мав типовий клінічний перебіг та характеризувався наявністю синдрому «правого підребер'я», що виявлявся тяжкістю або болем у правому підребер'ї, диспептичним синдромом, а саме гіркотою або металевим присмаком у роті, нудотою, порушеннями випорожнення переважно у вигляді закрепів, а також виявами астеничного або астеноневротичного синдрому, тобто загальною слабкістю, порушеннями сну (сонливість удень та безсоння вночі), нездуванням, дифузним головним болем, вираженою експлозивністю, емоційною лабільністю.

До початку медичної реабілітації у хворих з ХНХ на тлі ЦД 2 типу мали місце порушення метаболічного гомеостазу, що виявлялося збільшенням концентрації СМ у сироватці крові та вмісту продуктів ліпопероксидації відносно відповідних показників норми.

Включення сучасного фітопрепарату «Авеол» до комплексу медичної реабілітації сприяло нормалізації вивчених біохімічних показників.

При застосуванні лише загальноприйнятих засобів медичної реабілітації вивчені показни-

ки, незважаючи на позитивну динаміку, залишалися вірогідно вищі за норму: концентрація СМ в 1,42 разу, МДА — в 1,43 разу, ДК — в 1,4 разу, що свідчить про недостатню ефективність цих засобів.

У клінічному аспекті застосування сучасного фітопрепарату «Авеол» сприяло поліпшенню загального самопочуття хворих, ліквідації ознак загострення хронічної патології жовчного міхура запального генезу, зникненню загальної слабкості та поліпшенню емоційного стану, нормалізації сну, стабілізації цукру у крові та сечі.

Отже, можна вважати патогенетично обґрунтованим та клінічно перспективним застосування сучасного фітопрепарату «Авеол» у комплексі медичної реабілітації хворих із загостренням хронічної запальної патології жовчного міхура на тлі ЦД 2 типу.

Перспективою подальших досліджень є вивчення фармакологічної ефективності «Авеолу», зокрема його можливого впливу на показники системи глутатіону у хворих з ХНХ на тлі ЦД 2 типу.

Список літератури

1. Авеол: інструкція для медичного застосування препарату / Затверджена 04.09.09 р. Наказом МОЗ України № 398.
2. Андреев Л.И. Методика определения малонового диальдегида / Л.И. Андреев, Л.А. Кожемякин // Лабораторное дело.— 1988.— № 11.— С. 41—43.
3. Гаврилов Б.В. Анализ методов определения продуктов ПОЛ в сыворотке крови по тесту с ТБК / Б.В. Гаврилов, А.Р. Гаврилова, Л.М. Мажуль // Вопр. мед. химии.— 1987.— Т. 33, № 1.— С. 118—123.
4. Ильченко А.А. Заболевания желчного пузыря и желчных путей / А.А. Ильченко.— М.: Анахарсис, 2006.— 448 с.
5. Лавренова Г.В. Полная энциклопедия основных лекарственных растений / Г.В. Лавренова, В.К. Лавренов.— М.: АСТ, 2007.— 796 с.
6. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич.— К.: Морион, 2000.— 320 с.
7. Лапач С.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич.— К.: Морион, 2002.— 160 с.
8. Маньковский Б.Н. Сегодня и завтра в лечении и профилактике сахарного диабета / Б.Н. Маньковский // Здоров'я України.— 2006.— № 14 (1).— С. 18.
9. Мурадова Л.Н. Сахарный диабет — проблемы и решения / Л.Н. Мурадова.— М.: Эксмо, 2008.— 264 с.
10. Способ определения «средних молекул» / В.В. Николайчук, В.М. Моин, В.В. Кирковский [и др.] // Лаб. диагностика.— 1991.— № 10.— С. 13—18.
11. Стандартизовані протоколи діагностики та лікування хвороб органів травлення: Метод рекомендації / Н.В. Харченко, Г.А. Анохіна, Н.Д. Опанасюк [та ін.].— К., 1999.— 56 с.
12. Унифицированные биохимические методы обследования больных: Метод рекомендации / Под ред. Л.Л. Громышевской.— К.: МЗ України, 1990.— 64 с.
13. Філіпов Ю.О. Хронічний холецистит: аналітичний огляд даних офіційної статистики МОЗ України за 2006—2008 рр. / Ю.О. Філіпов, І.Ю. Скірда // Сучасні медичні технології.— 2010.— № 2 (6).— С. 56—59.
14. Цуканов В.В. Клинико-биохимическая характеристика заболеваний желчевыводящих путей у больных сахарным диабетом / В.В. Цуканов, Е.Н. Селиверстова, С.А. Догадин // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.— 2004.— № 5, прил. № 23.— С. 106.
15. 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.
16. Behar J. Functional gallbladder and sphincter of Oddi disorders / J. Behar, E. Corraziari // Gastroenterology.— 2006.— Vol. 130.— P. 1498—1509.
17. King H. Global burden of diabetes, 200—2025. Prevalence, numerical estimates and projection / H. King, R.E. Aubert, W.H. Herman // Diabetes Care.— 2000.— N 24.— P. 1414—1431.
18. Pengelly A. The constituents of medicinal plants. An introduction to the chemistry and therapeutics of herbal medicines / A. Pengelly.— Sunflower herbaris, 2006.— 105 p.

виявами астеничного або астено-невротичного синдрому, тобто загальною слабкістю, порушеннями сну (сонливість удень та безсоння вночі), нездужанням, дифузним головним болем, вираженою експлозивністю, емоційною лабільністю.

При проведенні біохімічного дослідження до початку медичної реабілітації хворих з ХНХ на тлі ЦД 2 типу виявлено підвищення у сироватці крові концентрації СМ та продуктів ПОЛ — МДА та ДК, що свідчило про активацію процесів ліпопероксидації (табл. 1).

Концентрація СМ у сироватці крові хворих з ХНХ на тлі ЦД 2 типу в основній групі до початку медичної реабілітації перевищувала норму в середньому в 2,3 разу, у пацієнтів групи порівняння — в 2,25 разу, рівень МДА в сироватці крові — відповідно в 1,84 і в 1,75 разу (в усіх випадках $p < 0,001$), вміст ДК — в 1,67 і 1,63 разу (в усіх випадках $p < 0,001$). Достовірних відмінностей щодо концентрації СМ та показників ліпопероксидації між основною групою і групою порівняння до початку медичної реабілітації не виявлено ($p > 0,1$), що свідчило про їхню однотиповість.

Повторне вивчення рівня СМ та показників ліпопероксидації було проведено після завершення курсу медичної реабілітації. Встановлено, що в основній групі відбулася практично повна нормалізація вивчених показників, тоді як у хворих групи порівняння, незважаючи на деяку тенденцію до поліпшення, значення цих показників відрізнялися як від показників норми, так і основної групи (табл. 2).

В основній групі хворих повною мірою реалізувалися детоксикуючий та антиоксидантний ефекти фітопрепарату «Авеол», що сприяло нормалізації вивчених біохімічних показників. У хворих групи порівняння позитивна динаміка вивчених показників була менш суттєвою. Так, концентрація СМ у сироватці крові на момент завершення курсу медичної реабілітації перевищувала норму в 1,42 разу ($p < 0,05$), відповідний показник в основній групі — в 1,36 разу ($p < 0,05$), вміст ДК — відповідно в 1,4 та 1,38 разу (всі $p < 0,05$), рівень МДА — в 1,43 та 1,35 разу (всі $p < 0,05$).

У клінічному аспекті застосування сучасного фітопрепарату «Авеол» сприяло поліпшенню загального самопочуття хворих, ліквідації ознак загострення хронічної патології жовчного міхура запального генезу, зникненню загальної слабкості та поліпшенню емоційного стану, нормалізації сну, стабілізації цукру у крові та сечі. Клінічний досвід засвідчив, що використання цього препарату не має протипоказань, він добре переноситься хворими та не спричиняє жодних побічних ефектів, зокрема алергійних реакцій, тому може бути рекомендований для широкого використання в клінічній практиці.

Таким чином, одержані нами дані дають підстави вважати, що застосування сучасного фітопрепарату «Авеол» у медичній реабілітації хворих з ХНХ на тлі ЦД 2 типу є клінічно доцільним та перспективним, що дає змогу рекомендувати використання цього фітопрепарату в комплексній терапії хворих із зазначеною патологією.

Таблиця 1. Концентрація СМ у сироватці крові та показники ліпопероксидації у хворих з ХНХ на тлі ЦД 2 типу до початку медичної реабілітації (М ± m)

Показник	Норма	Основна група (n = 44)	Група порівняння (n = 42)
СМ, г/л	0,52 ± 0,02	1,21 ± 0,04*	1,18 ± 0,03**
МДА, мкмоль/л	3,2 ± 0,15	6,9 ± 0,18*	6,6 ± 0,2**
ДК, мкмоль/л	9,6 ± 0,25	18,0 ± 0,21*	17,7 ± 0,21**

Примітка. * Різниця щодо показника норми достовірна ($p < 0,001$).

** Різниця щодо основної групи достовірна ($p < 0,05$).

Таблиця 2. Концентрація СМ у сироватці крові та показники ліпопероксидації у хворих з ХНХ на тлі ЦД 2 типу після завершення медичної реабілітації (М ± m)

Показник	Норма	Основна група (n = 44)	Група порівняння (n = 42)
СМ, г/л	0,52 ± 0,02	0,55 ± 0,01	0,74 ± 0,02***
МДА, мкмоль/л	3,2 ± 0,15	3,4 ± 0,11	4,9 ± 0,12**
ДК, мкмоль/л	9,6 ± 0,25	9,8 ± 0,18	13,5 ± 0,17**

Примітка. Різниця щодо показника норми достовірна: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

** Різниця щодо основної групи достовірна ($p < 0,05$).

Мета роботи — оцінити ефективність «Авеолу» при застосуванні в комплексі медичної реабілітації хворих з ХНХ на тлі ЦД 2 типу та його вплив на концентрацію «середніх молекул» у сироватці крові та показники ліпопероксидації.

Матеріали та методи

Обстежено 86 хворих зі встановленим експертним шляхом діагнозом ХНХ на тлі ЦД 2 типу. Вік обстежених пацієнтів становив від 23 до 50 років, серед них було 32 (47,8 %) чоловіки та 35 (52,2 %) жінок. Для реалізації мети роботи пацієнти були розподілені на дві групи — основну (44 особи) та групу порівняння (42), що були рандомізовані за віком, співвідношенням статей, тяжкістю перебігу ХНХ і ступенем гіперглікемії.

Діагноз ХНХ встановлено відповідно до стандартизованих протоколів діагностики та лікування хвороб органів травлення (Наказ МОЗ України № 271 від 2005 р.) на підставі даних анамнезу, клінічного та інструментального (УЗД органів черевної порожнини, результати багатофракційного дуоденального зондування) обстеження, з обов'язковим урахуванням загальноприйнятих біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки [11]. Усім хворим було проведено аналіз вмісту у сироватці крові маркерів вірусів гепатиту В, С та D за допомогою імуноферментного аналізу. У разі позитивного результату на наявність маркерів вірусних гепатитів ці хворі були виключені з дослідження.

Обстежені хворі з діагнозом ХНХ отримували загальноприйнятні засоби медичної реабілітації [4]. Терапія ЦД 2 типу включала дієту, призначення цукрознижувальних препаратів (прандіальні регулятори глюкози (репаглінід), препарати сульфонілсечовини (толбутамід, гліпизид, глібенкламід, гліклазид), бігуаніди (метформін), інгібітори альфа-глюкозидази (акарбоза) та ін.), у тяжких випадках — інсулінотерапію [8, 9]. Хворі основної групи додатково отримували фітопрепарат «Авеол» [1] по 15–20 крапель 2–3 рази на добу протягом 4–6 тижнів.

«Авеол» (Aveol) зареєстровано в Україні як лікарський препарат (реєстраційне свідоцтво № UA/9746/01/01) та дозволено до медичного застосування (Наказ МОЗ України № 398 від 04.06.09 р.). Належить до фармакологічної групи тонізуючих засобів. Код АТС А13А. «Авеол» — це настоянка з зеленої трави вівса посівного [1]. Відомо, що трава вівса посівного (*Hb. Avena sativa L.*) містить органічні кислоти — щавлеву, малонову, ерукову, а також кумарин, скополетин, вітаміни А, В₁, В₂, Е. Фармакологічна дія фітопрепарату зумовлена властивостями компо-

нентів, які входять до складу трави вівса посівного. Так, з наявністю індольного алкалоїду авеніну пов'язана седативна дія настоянки, тритерпенові сапоніни зумовлюють стимулювальний, антидепресивний та адаптогенний ефекти, сприяють підвищенню розумової та фізичної працездатності [5]. Стерини і сапоніни, які входять до складу «Авеолу», внаслідок структурної подібності до холестерину позитивно впливають на обмінні процеси ліпідів в організмі [15, 18]. Основна фармакологічна дія «Авеолу» полягає у покращенні енергозабезпеченості тканин і клітин, підвищенні їхньої функціональної активності. Препарат має детоксикуючі, мембраностабілізуючі та антиоксидантні властивості, що в цілому забезпечує адаптогенний ефект [1].

Лабораторні методи дослідження включали клінічний аналіз крові і сечі, вивчення вмісту глюкози у крові та сечі. Для оцінки функціонального стану печінки вивчали біохімічні показники з використанням уніфікованих методів [12]: визначали у сироватці крові рівень загального білірубину і його фракцій (прямої та непрямої), активність сироваткових амінотрансфераз — АЛТ і АСТ; вміст холестерину, β ліпопротеїдів у сироватці крові, активність екскреторних ферментів — лужної фосфатази (ЛФ) і гамма-глутамілтранс-пептидази (ГГТП); показник тимолової проби. Функціональні проби печінки визначали в динаміці лікування та оцінювали в комплексі з клінічними даними. В усіх хворих також вивчали рівень «середніх молекул» (СМ) за методом [10] та продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ): проміжних — дієнових кон'югат (ДК) [3] та кінцевого — малонового діальдегіду (МДА) [2].

Статистичну обробку одержаних результатів здійснювали методом дисперсійного аналізу з використанням пакетів програм Microsoft Office 97, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof і Statistica [6] з урахуванням основних принципів використання статистичних методів для оцінки клінічної ефективності лікарських препаратів [7].

Результати та обговорення

ХНХ на тлі ЦД 2 типу мав типовий клінічний перебіг та характеризувався наявністю синдрому «правого підребер'я», що виявлявся тяжкістю або болем у правому підребер'ї тупого, ниючого характеру, в деяких випадках біль ірадіював у праве плече, лопатку, посилювався після прийому жирної, смаженої їжі, в інших — після трясучої їзди; диспептичним синдромом, а саме гіркотою або металевим присмаком у роті, нудотою, при тяжкому перебігу холециститу — блюванням жовчю з домішками слизу, порушеннями випорожнення переважно у вигляді закріпів, а також



Н.І. Бикова-Труедссон

Луганський державний медичний університет

Ефективність застосування «Авеолу» в комплексі медичної реабілітації хворих з хронічним некалькульозним холециститом на тлі цукрового діабету 2 типу та його вплив на концентрацію «середніх молекул» у сироватці крові та показники ліпопероксидації

Ключові слова

Хронічний некалькульозний холецистит, цукровий діабет 2 типу, метаболічний гомеостаз, «Авеол», медична реабілітація.

Відомо, що нині захворюваність на хронічний некалькульозний холецистит (ХНХ) як в Україні, так і в інших країнах світу має стійку тенденцію до підвищення [4, 13]. Поряд зі збільшенням захворюваності на хронічну патологію гепатобіліарної системи (ГБС) спостерігається також збільшення частоти виникнення так званих метаболічних захворювань, пов'язаних з порушенням обміну речовин та метаболічного гомеостазу в цілому, зокрема цукрового діабету (ЦД) [8, 9]. За даними медичної статистики, загальна кількість офіційно зареєстрованих хворих з цією патологією у світі становить понад 150 млн осіб та продовжує зростати [17]. Актуальність проблеми ЦД зумовлена не тільки його значною поширеністю, а й розвитком тяжких ускладнень, що нерідко призводять до ранньої інвалідизації та підвищеної летальності [9, 17]. Відомо, що близько 85–90 % усіх клінічно маніфестних випадків порушення обміну глюкози становить так званий інсулінонезалежний ЦД або ЦД 2 типу, який часто поєднується з хронічною патологією ГБС, зокрема з ХНХ [13], тому раціональні підходи до лікування хворих на за-

значену коморбідну патологію є важливими для клінічної практики.

Одним з перспективних напрямів сучасної фармакотерапії захворювань травної системи є лікування та медична реабілітація із застосуванням засобів рослинного походження [5, 15]. Рослинні препарати характеризуються низькою токсичністю, у разі необхідності їх можна призначати протягом тривалого часу, оскільки вони не спричиняють небажаних побічних ефектів та ускладнень [15, 18].

При розробці раціональних підходів до медичної реабілітації хворих з ХНХ на тлі ЦД 2 типу із застосуванням можливостей сучасної фітотерапії [5, 15] нашу увагу привернув сучасний фітопрепарат «Авеол» [1].

Роботу виконано відповідно з основним планом науково-дослідних робіт (НДР) Луганського державного медичного університету, вона є фрагментом теми НДР «Клініко-патогенетичні особливості хронічного некалькульозного холециститу у хворих з наявністю цукрового діабету 2 типу, лікування та реабілітація» (Держреєстрація № 0108U005265).

Yu.V. Protas

Hystological and serological characteristics of the intestinal metaplasia course in patients with *H. pylori*-associated chronic atrophic gastritis

The study has been held on 146 subjects with *Helicobacter pylori*-associated chronic atrophic gastritis to investigate levels of serological atrophy biomarkers (gastrin-17, pepsinogen I, and pepsinogen II) depending on the presence and severity of intestinal metaplasia. The pepsinogen I/pepsinogen II ratio was also calculated. The frequency of metaplastic changes and associated changes of serological biomarkers was significantly higher in patients with multifocal gastric mucosa atrophic lesions. However serological markers of atrophy, except for pepsinogen I/pepsinogen II ratio, showed the low prognostic value in the assessment of metaplasia progression and could be used only as non-invasive screening method of already existing metaplastic changes.

Контактна інформація

Протас Юлія Вікторівна, лікар-ендоскопіст
61039, м. Харків, вул. Постишева, 2а
Тел. (57) 370-28-18

Стаття надійшла до редакції 1 жовтня 2010 р.

Одночасне зниження ПГІ та ПГІ/ПГІІ, що свідчить про наявність атрофії обох відділів, вказує на більшу вірогідність розвитку метапластичних змін при мультифокальному характері атрофічного ураження слизової оболонки шлунка.

При виділенні в групі хворих з мультифокальною атрофією підгрупи хворих, які мали кишкову метаплазію, було виявлено вищі ступені атрофії фундального та антрального відділів і нижче співвідношення ПГІ/ПГІІ порівняно з особами без метаплазії. Можна припустити, що головною причиною прогресування диспластичного процесу є виражена атрофія антрально-

го відділу, що призводить до її розповсюдження на фундальний відділ і зниження показника ПГІ/ПГІІ.

Використання пепсиногенового тесту в різних його варіаціях для прогнозування розвитку метаплазії не виявило його високої прогностичної цінності. Єдиним вірогідним предиктором розвитку метаплазії виявилося співвідношення ПГІ/ПГІІ ($R^2 = 0,06$, $p < 0,01$).

Згідно з отриманими результатами перспективним напрямом дослідження є оцінка прогресування атрофічних та метапластичних змін на тлі диференційованого лікування.

Список літератури

1. Кононов А.В. Интерпретация понятия дисплазия/интраэпителиальная неоплазия в международных классификациях опухолей пищеварительного тракта / А.В. Кононов // Арх. пат.— 2005.— № 6.— С. 44—48.
2. Котелевец С.М. Морфофункциональные сопоставления при развитии кишечной метаплазии в слизистой оболочке желудка / С.М. Котелевец // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 2006.— № 4.— С. 38—48.
3. Мозговой С.И. Кишечная метаплазия слизистой оболочки желудка: от природы феномена к прогнозу / С.И. Мозговой // Бюллетень СО РАМН.— 2009.— № 3 (137)— С. 5—9.
4. Сиппонен П. Иммуноферментный анализ на пепсиноген I, гастрин-17 и антитела к Helicobacter pylori в неинвазивной диагностике атрофического гастрита // П. Сиппонен, Э. Форсблум, О. Суованейми, М. Харконен // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 2002.— Т. 3, № 12.— С. 46—51.
5. A follow up model for patients with atrophic chronic gastritis and intestinal metaplasia / M. Dinis-Ribeiro, C. Lopes, A. da Costa-Pereira et al. // J. Clin. Pathol.— 2004.— Vol. 57.— P. 177—182.
6. Atrophic gastritis and Helicobacter pylori infection in outpatients referred for gastroscopy / A. Oksanen, P. Sipponen, R. Karttunen et al. // Gut.— 2000.— Vol. 46.— P. 460—463.
7. Chronic Atrophic Gastritis and Helicobacter pylori Infection among Japanese Americans in Seattle // T. Namekata, K. Miki, M. Kimmey et al. // Am. J. Epidemiol.— 2000.— Vol. 151.— P. 820—830.
8. Correa P. Natural history of Helicobacter pylori infection / P. Correa, M.B. Piazuelo // Dig. Liver. Dis.— 2008.— Vol. 40.— P. 490—496.
9. Gutierrez-Gonzalez L. Biology of intestinal metaplasia in 2008: More than a simple phenotypic alteration / L. Gutierrez-Gonzalez, N.A. Wright // Dig. Liver. Dis.— 2008.— Vol. 40.— P. 510—522.
10. Helicobacter pylori infection and atrophic gastritis in middle-aged Japanese residents of Sao Paulo and Lima / S. Tsugane, M.T. Fahey, G.S. Hamada et al. // Int. J. Epidemiol.— 1999.— Vol. 28.— P. 577—582.
11. Meta-analysis on the validity of pepsinogen test for gastric carcinoma, dysplasia or chronic atrophic gastritis screening / M. Dinis-Ribeiro, G. Yamaki, K. Miki et al. // J. Med. Screen.— 2004.— Vol. 11.— P. 141—147.
12. Screening Markers for Chronic Atrophic Gastritis in Chiapas, Mexico / C. Ley, A. Mohar, J. Guarner et al. // Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention.— 2001.— Vol. 10.— P. 107—112.
13. Sipponen P. Importance of atrophic gastritis in diagnostics and prevention of gastric cancer / P. Sipponen, D.Y. Graham // Scand. J. Gastroent.— 2007.— Vol. 42.— P. 2—10.
14. The Serum Pepsinogen Test as a Predictor of Gastric Cancer: The Hisayama Study / Y. Oishi, Y. Kiyohara, M. Kubo et al. // Am. J. Epidemiol.— 2006.— Vol. 163.— P. 629—637.

Ю.В. Протас

Гистологические и серологические особенности течения кишечной метаплазии у больных хроническим атрофическим гастритом, ассоциированным с *H. pylori*

У 146 больных хроническим атрофическим гастритом, ассоциированным с *Helicobacter pylori*, изучены уровни серологических биомаркеров атрофии — гастрин-17, пепсиногена I, пепсиногена II и соотношение пепсиногена I к пепсиногену II в зависимости от наличия и тяжести кишечной метаплазии. Частота метапластических изменений и ассоциированных с ними изменений серологических биомаркеров была достоверно выше у больных с мультифокальным атрофическим поражением слизистой оболочки желудка. Однако серологические маркеры атрофии, за исключением соотношения пепсиноген I/пепсиноген II, показали низкую прогностическую ценность при оценке прогрессирующей метаплазии и могут использоваться только как неинвазивный метод скрининга уже имеющихся метапластических изменений.

позитивного, значення позитивного тесту не відповідали гіпотезі. Тому ми зробили спробу провести якісний аналіз, для чого об'єднали підгрупи позитивного і різко позитивного результатів у загальну групу позитивного тесту, до якої було віднесено всіх хворих, які відповідали критеріям: рівень пепсиногену I у сироватці ≤ 70 мкг/л та/або співвідношення ПГІ/ПГІІ $\leq 3,0$. Об'єднана група була порівняна з підгрупою негативного тесту (табл. 4). Отже, при об'єднанні підгруп були отримані ті самі вірогідні різниці, що і при дисперсійному аналізі: у хворих з негативним пепсиногеновим тестом вірогідно нижчим був ступінь атрофії фундального відділу та вірогідно вищими — сироваткова концентрація ПГІ та співвідношення ПГІ/ПГІІ. Але навіть при такому об'єднанні підгруп ступінь метаплазії в них вірогідно не відрізнявся, тому використання пепсиногенового тесту виявилось мало інформативним для оцінки вірогідності розвитку та прогресування кишкової метаплазії в обстежених групі хворих.

Для виявлення прогностичних критеріїв розвитку кишкової метаплазії іншими методами математичного моделювання в загальній групі хворих нами був проведений множинний регресійний аналіз з оцінкою таких предикторів як вік хворого, ступінь контамінації *H. pylori*, ступінь інфільтрації ПЯЛ та МНК, ступінь атрофії антрального та фундального відділів та сироватковій концентрації G-17, ПГІ, ПГІІ, співвідношення ПГІ/ПГІІ.

При проведенні множинного регресійного аналізу єдиним вірогідним предиктором розвитку метаплазії виявилось співвідношення ПГІ/ПГІІ ($R^2 = 0,06$, $p < 0,01$). Але, виходячи з того, що співвідношення ПГІ/ПГІІ впливає на розвиток кишкової метаплазії лише у 6 % випадків, можна зробити висновок, що в прогресування диспластичних процесів можуть бути залучені інші механізми.

Таким чином, при дослідженні гістологічних та серологічних особливостей перебігу кишкової метаплазії внаслідок атрофічного гастриту, асоційованого з *H. pylori*, було виявлено вірогідно вищу частоту метапластичних змін та асоційованих з ними змін серологічних маркерів атрофії у хворих з мультифокальною атрофією. Проте серологічні маркери атрофії, за винятком співвідношення ПГІ/ПГІІ, мають низьку прогностичну цінність при оцінці прогресування метаплазії і можуть бути використані лише як неінвазивний метод скринінгу вже наявних метапластичних змін.

Висновки

У хворих з мультифокальною атрофією кишкової метаплазії виявлялася вірогідно частіше, підтверджуючи дані про те, що поширення атрофії призводить до прогресування атрофічних змін у диспластичні.

У хворих з кишковою метаплазією вірогідно нижчими виявилися показники сироваткової концентрації ПГІ та співвідношення ПГІ/ПГІІ.

Таблиця 4. Гістологічні та серологічні параметри залежно від якісної градації пепсиногенового тесту

Показник	Пепсиногеновий тест		p
	Негативний	Позитивний	
Ступінь контамінації <i>H. pylori</i>	1,36 \pm 0,13	1,57 \pm 0,13	0,276
Ступінь інфільтрації ПЯЛ	1,50 \pm 0,25	1,95 \pm 0,16	0,121
Ступінь інфільтрації МНК	1,86 \pm 0,18	2,05 \pm 0,15	0,420
Ступінь атрофії антрального відділу	1,93 \pm 0,07	2,00 \pm 0,12	0,654
Ступінь атрофії фундального відділу	0,43 \pm 0,14	1,48 \pm 0,15	0,001
Ступінь метаплазії	1,21 \pm 0,11	1,10 \pm 0,07	0,561
G-17, пмоль/л	3,74 \pm 0,75	5,56 \pm 2,13	0,502
ПГІ, мкг/л	88,79 \pm 3,47	36,88 \pm 6,26	0,001
ПГІІ, мкг/л	8,27 \pm 0,56	8,67 \pm 2,21	0,887
ПГІ/ПГІІ	11,17 \pm 0,64	6,69 \pm 0,84	0,001

Примітка. * Критерій Манна — Уїтні.

Отже, в підгрупі хворих, які мали кишкову метаплазію, вищими був ступінь атрофії фундального та антрального відділів, а співвідношення ППІ/ППІІ знижувалося порівняно з особами без метаплазії, тобто основною причиною прогресування диспластичного процесу є виражена атрофія антрального відділу, що призводить до її розповсюдження на фундальний відділ і зниження показника ППІ/ППІІ. Цей факт підтверджується наявністю вірогідного прямого кореляційного зв'язку між ступенем атрофії антрального відділу та ступенем метаплазії в 2-й групі ($\rho = +0,265$, $p < 0,05$). З іншого боку, у хворих 1-ї групи, які мали лише антральну атрофію, процеси прогресування могли якимось чином гальмуватися, і розвиток метапластичних змін міг відбутися пізніше або зовсім не відбутися.

Ми також оцінили відповідність отриманих даних відомим прогностичним критеріям розвитку та прогресування диспластичних змін у шлунку, що мають назву «пепсиногеновий тест» [11]. Спочатку ці критерії вважалися ознакою атрофічного гастриту взагалі [10], потім було запропоновано розглядати їх як критерії метаплазії [11].

У дослідженні Hisayama Study показано, що ризик раку шлунка вірогідно збільшується при позитивних значеннях пепсиногенового тесту у чоловіків та різко позитивних — в осіб обох статей, навіть після поправки на інші фактори ризику — вік, інфекція *H. pylori*, високий рівень холес-

терину у сироватці крові, паління, дієтичні звички (загальний калораж їжі, вживання солі, вітаміну B_1). Цей зв'язок рееструвався, незважаючи на наявність інфекції *H. pylori*, а також на локалізацію пухлини, глибину інвазії та період спостереження. Залежність спостерігалася для раку кишкового типу, але не для дифузного [14].

Відповідно до градацій пепсиногенового тесту хворі групи А, які мали кишкову метаплазію, були розподілені на три підгрупи:

- (0) негативний пепсиногеновий тест — решта хворих.
- (1) позитивний пепсиногеновий тест — рівень пепсиногену I у сироватці — 31–70 мкг/л та співвідношення ППІ/ПІ — 2,1–3,0;
- (2) різко позитивний пепсиногеновий тест — рівень пепсиногену I у сироватці ≤ 30 мкг/л та співвідношення ППІ/ПІ $\leq 2,0$;

Серед обстежених пацієнтів різко позитивний результат пепсиногенового тесту мали 13 осіб, позитивний — 8, негативний — 14. Групи хворих було порівняно між собою (табл. 3) за методом одномірного дисперсійного аналізу ANOVA та методом попарного порівняння груп за критерієм Манн — Уїтні. Для більшості показників значення в підгрупі позитивного тесту не відрізнялися від таких у підгрупі негативного або при передбачуваній лінійній залежності, коли показник теоретично мав поступово збільшуватися або зменшуватися від негативного до різко

Таблиця 3. Гістологічні та серологічні параметри залежно від результатів пепсиногенового тесту

Показник	Пепсиногеновий тест			p*	Попарне порівняння груп		
	Негативний (0)	Позитивний (1)	Різко позитивний (2)		P ₀₋₁	P ₁₋₂	P ₀₋₂
Ступінь контамінації <i>H. pylori</i>	1,36 ± 0,13	1,50 ± 0,19	1,62 ± 0,18	0,503	0,616	0,804	0,375
Ступінь інфільтрації ПЯЛ	1,50 ± 0,25	1,63 ± 0,26	2,15 ± 0,19	0,111	0,815	0,140	0,076
Ступінь інфільтрації МНК	1,86 ± 0,18	1,63 ± 0,26	2,33 ± 0,14	0,045	0,482	0,047	0,106
Ступінь атрофії антрального відділу	1,93 ± 0,07	1,63 ± 0,18	2,23 ± 0,12	0,007	0,267	0,053	0,220
Ступінь атрофії фундального відділу	0,43 ± 0,14	0,88 ± 0,23	1,85 ± 0,10	0,001	0,165	0,003	0,001
Ступінь метаплазії	1,21 ± 0,11	1,00 ± 0,00	1,15 ± 0,10	0,404	0,441	0,595	0,793
G-17, пмоль/л	3,74 ± 0,75	11,19 ± 5,11	2,10 ± 0,43	0,021	0,525	0,121	0,033
ППІ, мкг/л	88,79 ± 3,47	64,33 ± 10,41	19,98 ± 2,01	0,001	0,024	0,001	0,001
ППІІ, мкг/л	8,27 ± 0,56	12,45 ± 5,03	6,34 ± 1,69	0,227	0,267	0,268	0,076
ППІ/ППІІ	11,17 ± 0,64	9,24 ± 1,56	5,12 ± 0,70	0,001	0,365	0,016	0,001

Примітка. * За даними дисперсійного аналізу.

рами між групами хворих наведено в табл. 1. Отже, у хворих групи А, які мали кишкову метаплазію, порівняно з групою В вірогідно вищим був ступінь як антральної, так і фундальної атрофії, а також більш інтенсивними були ознаки запалення у вигляді інфільтрації ПЯЛ. У цій групі вірогідно нижчими виявилися показники сироваткової концентрації ППІ та співвідношення ППІ/ППІІ, що може свідчити про їхню діагностичну цінність не лише як біомаркерів атрофії відповідно фундального та антрального відділів шлунка, а й серологічних предикторів трансформації атрофії в кишкову метаплазію. Одночасне зниження величини ППІ та ППІ/ППІІ свідчить про наявність атрофії обох відділів, а отже, про більшу вірогідність розвитку метапластичних змін при мультифокальному характері атрофічного ураження СОШ.

Виявлені закономірності підтверджено результатами кореляційного аналізу. Так, у загальній групі обстежених виявлено вірогідні прямі кореляційні зв'язки між ступенем метаплазії та ступенем інфільтрації ПЯЛ ($\rho = +0,172$, $p < 0,05$), ступенем атрофії антрального відділу ($\rho = +0,226$, $p < 0,01$), ступенем атрофії фундального відділу ($\rho = +0,237$, $p < 0,01$) та зворотні кореляційні зв'язки з сироватковою концентрацією ППІ ($\rho = -0,221$, $p < 0,01$) та співвідношенням ППІ/ППІІ ($\rho = -0,237$, $p < 0,01$).

У кожній з груп були виділені підгрупи залежно від наявності або відсутності кишкової метаплазії (1А та 1В, 2А та 2В відповідно). Між підгрупами 1А та 1В вірогідної різниці виявлено не було. В 2-й групі, що мала мультифокальні атрофічні зміни слизової оболонки шлунка, виявлено відмінності між підгрупами (табл. 2).

Таблиця 1. Гістологічні та серологічні параметри у хворих на хронічний атрофічний гастрит, асоційований з H. pylori, залежно від наявності кишкової метаплазії

Показник	Група А	Група В	p
Ступінь контамінації H. pylori	1,49 ± 0,10	1,42 ± 0,06	0,594
Ступінь інфільтрації МНК	1,97 ± 0,11	1,83 ± 0,07	0,316
Ступінь інфільтрації ПЯЛ	1,77 ± 0,14	1,44 ± 0,08	0,039
Ступінь атрофії антрального відділу	1,97 ± 0,08	1,69 ± 0,06	0,011
Ступінь атрофії фундального відділу	1,06 ± 0,14	0,64 ± 0,07	0,004
G-17, пмоль/л	4,83 ± 1,31	4,46 ± 0,55	0,763
ППІ, мкг/л	57,64 ± 5,89	82,08 ± 4,34	0,004
ППІІ, мкг/л	8,51 ± 1,33	8,79 ± 0,75	0,852
ППІ/ППІІ	8,48 ± 0,67	10,96 ± 0,41	0,003

Таблиця 2. Гістологічні та серологічні параметри у хворих з мультифокальними атрофічними змінами слизової оболонки шлунка залежно від наявності кишкової метаплазії

Показник	Група 2А	Група 2В	p
Ступінь контамінації H. pylori	1,60 ± 0,12	1,38 ± 0,08	0,128
Ступінь інфільтрації МНК	2,08 ± 0,13	1,96 ± 0,09	0,485
Ступінь інфільтрації ПЯЛ	1,84 ± 0,17	1,63 ± 0,10	0,257
Ступінь атрофії антрального відділу	2,00 ± 0,10	1,71 ± 0,07	0,019
Ступінь атрофії фундального відділу	1,48 ± 0,09	1,27 ± 0,05	0,048
G-17, пмоль/л	4,66 ± 1,54	4,91 ± 0,89	0,883
ППІ, мкг/л	42,52 ± 5,64	55,88 ± 4,73	0,100
ППІІ, мкг/л	7,52 ± 1,46	8,58 ± 1,41	0,652
ППІ/ППІІ	7,15 ± 0,47	9,22 ± 0,52	0,049

виразок у СОШ й дванадцятипалій кишці, проводили обов'язкову прицільну біопсію з антрального відділу і тіла шлунка для верифікації діагнозу атрофічного гастриту та оцінки наявності диспластичних і неопластичних змін.

У всіх хворих верифікували наявність гелікобактерної інфекції за допомогою двох методів: швидкого уреазного тесту і кількісної оцінки *H. pylori* у гістологічних зрізах. Уреазну активність у досліджуваних біоптатах визначали за допомогою швидкого уреазного тесту з використанням тест-систем CLO-Test (Австралія) та URE-HP test (Словенія). Уреазний тест оцінювали як позитивний при зміні забарвлення індикаторного середовища протягом 30 хв.

Для гістологічного дослідження біоптати фіксували в 10 % нейтральному формаліні, після спиртової обробки заливали у парафін за загальноприйнятною методикою. Депарафіновані зрізи товщиною 4–5 мкм фарбували за Гімзою або гематоксилін-еозином для визначення інфікованості *H. pylori* і клітинної інфільтрації. Після фарбування гістологічні зрізи досліджували за допомогою світлової мікроскопії з використанням мікроскопа «Люмам II-2». При збільшенні 400 визначали ступінь контамінації *H. pylori*, інфільтрації поліморфноядерними лейкоцитами (ПЯЛ), мононуклеарними клітинами (МНК), наявність атрофії і кишкової метаплазії. Патологічні зміни оцінювали напівкількісним методом за візуально-аналоговою шкалою відповідно до вимог Сіднейсько-Х'юстонської класифікації: сильні – 3 бали, середні – 2 бали, слабкі – 1 бал [6, 13].

Серологічні маркери атрофії досліджували за допомогою імуноферментного аналізу з використанням комерційного набору Biohit GastroPanel (Biohit Pic, Фінляндія). За допомогою тестової панелі GastroPanel визначали концентрації G-17, ППІ та ППІІ, для цього проводили взяття зразків сироватки крові натще. Постпрандіальну концентрацію G-17 визначали в зразках сироватки крові, взятих через 20 хв після використання протеїнового коктейлю (порція містить 10 мг протеїну). Зразки центрифугували при 1500 г протягом 10 хв. Сироватку зберігали до проведення аналізу за температури –20 °С.

Відповідно до інструкції фірми-виробника показником атрофії слизової оболонки фундального відділу шлунка вважали рівні ППІ < 25 мкг/л; антрального відділу шлунка – рівні G-17 < 5 пмоль/л та/або співвідношення ППІ/ППІІ нижче за 2,5. Сироваткові рівні G-17 < 10 пмоль/л разом з рівнями ППІ < 50 мкг/л розцінювали як показники слабо вираженої атрофії тіла шлунка.

Кількісні значення досліджуваних параметрів аналізували за допомогою комп'ютерної прог-

рами GastroSoft (Biohit Pic, Фінляндія) в пакеті тест-системи Biohit GastroPanel.

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали за допомогою пакетів прикладних програм Excel та SPSS. Перед статистичною обробкою проводили оцінку відповідності отриманих даних нормальному закону розподілу випадкових величин. У більшості випадків отримані результати не відповідали закону нормального, або Гаусівського, розподілу, тому в роботі використовували непараметричні критерії. Для груп вираховували середні значення показників (M) та їхні стандартні похибки (m). Для порівняння середніх величин використовували непараметричні критерії Манна–Уїтні та Краскела–Уоллеса для незалежних вибірок. Для дослідження впливу однієї чи кількох незалежних змінних на одну залежну змінну використовували одномірний дисперсійний аналіз ANOVA. Для зіставлення груп за частотою ознак, які траплялися, використовували критерій Фішера (ϕ). Кореляційні зв'язки оцінювали за коефіцієнтом кореляції Спірмена (ρ). Для оцінки ступеня впливу незалежних змінних (предикторів) на залежну змінну (критерій) використовували лінійний та множинний регресійний аналіз. Вірогідними вважали результати, для яких рівень значущості (p) не перевищував 0,05.

Результати та обговорення

146 хворих на атрофічний гастрит, асоційований з *H. pylori*, за результатами гістологічного дослідження біоптатів були розподілені на дві групи: 1-шу склали особи, які мали атрофію лише антрального відділу шлунка – 65 хворих, 2-гу – особи з мультифокальною атрофією, тобто атрофічні зміни були виявлені в біоптатах як антрального, так і фундального відділів шлунка (81 хворий). Метапластичні зміни виявлено у 35 осіб (I ступінь – у 30 хворих, II ступінь – у 5), які були віднесені до групи А. Решта хворих, які не мали метапластичних змін, склали групу В.

При порівнянні частоти кишкової метаплазії залежно від поширення атрофічних змін у хворих з мультифокальною атрофією кишкова метаплазія I ступеня виявлялася вірогідно частіше: у 21 (25,9 %) хворого порівняно з 9 (13,8 %) у групі з ізольованою антральною атрофією ($\phi = 1,84$, $p < 0,05$), II ступеня – відповідно у 4 (4,9 %) та 1 (1,5 %) хворого, проте різниця частот не була вірогідною ($\phi = 1,20$; $p > 0,05$), ймовірно, через малі значення. Отже, нами були підтверджені дані про те, що поширення атрофії призводить до прогресування атрофічних змін у диспластичні.

Дані щодо вірогідності різниці за досліджуваними гістологічними та серологічними парамет-



Ю.В. Протас

ДУ «Інститут терапії імені Л.Т. Малої
АМН України», Харків

Гістологічні та серологічні особливості перебігу кишкової метаплазії у хворих на хронічний атрофічний гастрит, асоційований з *H. pylori*

Ключові слова

Атрофічний гастрит, кишкова метаплазія, *Helicobacter pylori*, гастрин-17, пепсиноген I, пепсиноген II, мультифокальна атрофія, пепсиногеновий тест.

Кишкова метаплазія — клінічно важливий, але недостатньо вивчений феномен. Кишкова форма метаплазії є предметом детального дослідження науковцями, оскільки вона є найбільш частою для стравоходу та шлунка. Нині рак шлунка розглядають як багатоступеневий процес, так званий каскад Correa, що включає хронічний поверхневий гастрит, хронічний атрофічний гастрит, кишкову метаплазію та дисплазію/неоплазію [1, 8].

Через 12 міс від встановлення діагнозу атрофічного гастриту дисплазію низького ступеня реєструють у 2,4–8,5 % хворих, тоді як за наявності кишкової метаплазії — у 4,1–22,2 %, через 36 міс — відповідно 7,4–19,7 % та 11,7–38,8 %, тобто через 3 роки у хворих із встановленим діагнозом кишкової метаплазії малігнізація відбувається у $1/10$ – $1/3$ частини хворих [5].

Проте досі невідомо, чи є кишкова метаплазія передраковим станом слизової оболонки шлунка (СОШ) з можливістю розвитку пухлини з цієї ділянки чи це маркер підвищеного ризику розвитку неоплазії [3, 9].

Останніми роками з'явилися неінвазивні методи діагностики атрофії шлунка. Так, було виявлено, що співвідношення концентрацій пепсиногену I до пепсиногену II (ПГІ/ПГІІ) разом з рівнем ППІ є предиктором розвитку атрофічного гастриту [7, 12].

ППІ є біомаркером атрофії тіла шлунка, співвідношення ПГІ/ПГІІ — атрофії антрального відді-

лу шлунка. Про останню може також свідчити зниження рівня гастрину-17 (G-17) [4, 6, 13].

Проте при дослідженні серологічних маркерів атрофії на наявність кишкової метаплазії звертали увагу лише в поодиноких дослідженнях, а їхній зв'язок зі ступенем метаплазії виявився непостійним [2]. Тому нашою метою було дослідження концентрації серологічних біомаркерів атрофії (ПГІ, ПГІ/ПГІІ, G-17) у хворих на хронічний *Helicobacter pylori*-асоційований гастрит залежно від наявності та ступеня кишкової метаплазії та оцінка прогностичної цінності біомаркерів в її розвитку та прогресуванні.

Матеріали та методи

У дослідженні взяли участь 146 хворих на атрофічний гастрит, асоційований з *H. pylori*: 76 жінок та 70 чоловіків віком від 18 до 65 років (середній вік обстежених хворих становив $50,4 \pm 12,6$ року).

Усім пацієнтам проводили загальноприйняте обстеження, що включало збір скарг, анамнезу, оцінку клінічних симптомів, лабораторно-інструментальне обстеження. Ендоскопічне дослідження стравоходу, шлунка і дванадцятипалої кишки проводили за допомогою відеоендоскопічних систем Olympus, модель GIF-V-70 та Fujinon, WG-88FP. Візуально оцінювали морфологічні і функціональні зміни слизової оболонки гастродуоденальної зони, наявність ендоскопічних ознак запалення, атрофії, наявність ерозій,

О.А. Опарін, А.Г. Опарін, О.Є. Шаповалова, Н.В. Лаврова, Ю.І. Двояшкіна

Роль та місце нейропептидів у комплексній корекції секреторно-рухових порушень при гастроєзофагеальній рефлюксній хворобі у студентів

Установлено, що у студентів, які страждають на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу (ГЕРХ), вірогідно знижені рівень мелатоніну, оцінка показників якості життя та збільшений вміст гастрину, які перебувають між собою в тісній кореляційній залежності. Показано, що включення D-ларгіну в стандартну схему лікування студентів, хворих на ГЕРХ, сприяє підвищенню якості життя, скороченню терміну настання клінічної ремісії (скорочення терміну і частоти печії та диспепсії), вірогідно вищому підйому рівня мелатоніну та більш вираженому зниженню вмісту гастрину в сироватці крові. Включення D-ларгіну в схему лікування хворих на ГЕРХ найбільш доцільне за наявності у них низького рівня оцінки рольового емоційного функціонування і психічного здоров'я.

A.A. Oparin, A.G. Oparin, O.E. Shapovalova, N.V. Lavrova, Yu.I. Dvoyashkina

The role and place of neuropeptides in a complex correction secretory and motility disorders at gastroesophageal reflux disease in students

It has been established that students who suffer from GERD, have significantly reduced levels of melatonin, indices of quality of life and increased gastrin levels, and these indices closely correlate. It has been shown that inclusion of D-largin in the standard treatment scheme of students with GERD resulted in the shortening of the terms of the gain of clinical remission (reducing the time and frequency of heartburn and dyspepsia), significantly higher increase of melatonin levels and more expressed reduction serum gastrin levels. The inclusion of D-largin in the treatment scheme of patients with GERD is mostly advisable in the case of the low level of the role-emotional functioning and mental health.

Контактна інформація

Опарін Олександр Анатолійович, д. мед. н., проф. кафедри
61057, м. Харків, площа Театральна, 4, кв. 13
Тел. (57) 706-46-17

Стаття надійшла до редакції 6 жовтня 2010 р.

но оценка оставалась ниже не только нормы ($p < 0,05$), но и средних показателей КЖ больных второй группы ($p < 0,05$). Особенно выраженным это отставание было по шкале ролевого эмоционального функционирования и психического здоровья (см. табл. 1).

К концу курса лечения мы констатировали статистически достоверное повышение в крови уровня мелатонина и снижение содержания гастринина. У больных первой группы положительная динамика уровня этих гормонов была менее выраженной, и к концу лечения средний уровень гастринина оставался статистически достоверно ($p < 0,05$) выше не только нормы, но и среднего показателя больных второй группы.

Уровень мелатонина с большей степенью достоверности ($p < 0,001$) повысился у больных второй группы и в среднем практически приблизился к норме ($p > 0,05$), в то время как у больных первой группы этот показатель хотя и статистически достоверно повысился, но оставался статистически достоверно ниже ($p < 0,05$) не только нормы, но и среднего показателя второй группы.

Таким образом, выявленные нами изменения изучаемых показателей и наличие между ними тесной корреляционной связи ($r = 0,93$) свидетельствуют о том, что включение D-ларгина в стандартную схему лечения больных ГЭРБ, улучшая показатели КЖ больных, способствует одновременно повышению уровня мелатонина и снижению содержания гастринина, устраняя тем самым дисбаланс в мелатонино-гастриновой

системе (один из факторов секреторно-двигательных расстройств органов пищеварительного тракта).

Выводы

У студентов, больных ГЭРБ, отмечено достоверное повышение уровня гастринина и оценки показателей качества жизни, снижение содержания мелатонина, которые находятся между собой в тесной корреляционной зависимости.

Включение D-ларгина в стандартную схему лечения студентов, больных ГЭРБ, способствует повышению КЖ, сокращению сроков наступления клинической ремиссии (сокращению сроков и уменьшению частоты изжоги и диспепсии), статистически достоверно более высокому повышению уровня мелатонина и более выраженному снижению содержания гастринина в сыворотке крови.

Включение D-ларгина в схему лечения больных ГЭРБ наиболее целесообразно при наличии у этих пациентов низкого уровня оценки ролевого эмоционального функционирования и психического здоровья.

Перспективы дальнейших исследований. Дифференцированная коррекция психосоматических нарушений при ГЭРБ будет способствовать не только быстрому наступлению клинической ремиссии, нормализации секреторно-двигательных нарушений, но и повышению качества жизни данной категории больных.

Список литературы

1. Бабак О.Я. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Стратегия поддерживающей терапии // Сучасна гастроентерол.— 2008.— № 4 (42).— С. 8—10.
2. Кендзерская Т.Б., Христинич Т.Н., Хухлина О.С. и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: старая проблема — новые акценты // Гастроэнтерол.— 2006.— № 1.— С. 8—18.
3. Лазебник Л.Б. Изжога и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: проблемы и решения // Тер. архив.— 2008.— № 2.— С. 5—11.
4. Осадчук М.Н., Калинин А.В., Липатова Т.Е. и др. Роль диффузной нейроэндокринной системы в патогенезе и исходе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 2007.— № 3.— С. 35—39.
5. Решетников О.В., Курилович С.А., Симонова Г.И. и др. Симптомы гастроэзофагеального рефлюкса и качество жизни: популяционное исследование // Тер. архив.— 2008.— № 2.— С. 11—14.
6. Ткач С.М. Современные подходы к лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных с ожирением // Сучасна гастроентерол.— 2009.— № 1 (45).— С. 46—50.
7. Фадеев Г.Д., Бабак М.О., Можина Т.Л. Новый алгоритм медикаментозной терапии при ГЭРБ // Сучасна гастроентерол.— 2008.— № 4 (42).— С. 4—7.
8. Шептулин А.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: спорные и нерешенные вопросы // Клини. мед.— 2008.— № 6.— С. 8—12.
9. Bretagne J.F., Honnorat C., Richard-Molard B. et al. Comparative study of characteristic and disease management between subjects with frequent and occasional gastroesophageal reflux symptoms // Aliment. Pharmacol. Ther.— 2006.— N 23 — P. 607—616.
10. Holtman G. GERD: how to have a better day? // J. Clin. Gastroenterol.— 2007.— Vol. 41 (suppl. 2).— P. 204—208.
11. Tytgat G.N. Gastroesophageal reflux: reflection ANO 2006 // J. Clin. Gastroenterol.— 2007.— Vol. 41 (suppl. 2).— P. 222—225.
12. Tytgat G.N., Meccoll K., Tack J. et al. New algorithm for the treatment of gastro-esophageal reflux disease // Aliment. Pharmacol. Ther. (Posted 02.04.2008).

Качество жизни (КЖ) оценивали при помощи опросника SF-36 (версия 1), состоящего из 8 шкал: физическое функционирование, ролевое функционирование, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональность, психологическое здоровье. Диапазон каждой из них составляет от 0 (самый низкий уровень) до 100 (максимальный уровень).

Уровень мелатонина и гастрин в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с использованием стандартных наборов реактивов JRL (Германия).

Статистическую обработку полученных результатов проводили стандартными методами вариационной статистики с использованием пакета программ. Достоверность различий определяли параметрическим методом с помощью t-критерия Стьюдента. Значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Установлено, что при поступлении у больных обеих групп выявлены сходные клинические проявления болезни и нарушения изучаемых показателей. Так, у них отмечены статистически достоверно ($p < 0,001$) низкие, чем в контрольной группе, состоящей из здоровых лиц,

показатели уровня ролевого, социального и эмоционального функционирования, общего здоровья и жизнеспособности, а также шкал физического и социального функционирования и шкалы интенсивности боли (табл. 1). У больных первой и второй групп выявлено статистически достоверное ($p < 0,001$) по сравнению с нормой снижение уровня мелатонина и повышение уровня гастрин (табл. 2).

У больных обеих групп уже через несколько дней лечения наблюдалось снижение частоты и степени выраженности изжоги и диспептических расстройств. Однако у больных первой группы срок исчезновения этих клинических симптомов в среднем был статистически достоверно ($p < 0,01$) более длительным по сравнению с аналогичным показателем у больных второй группы ($(9,4 \pm 0,8)$ против $(4,9 \pm 0,51)$ дня).

Также отмечено, что динамика подъема показателей КЖ была более выраженной у больных второй группы, получавших при лечении дополнительно D-ларгин. В частности, у них оценка всех показателей повысилась статистически достоверно (по сравнению с исходной) и практически приблизилась к норме ($p > 0,05$), в то время как у больных первой группы, хотя и произошли существенные положительные сдвиги ($p < 0,05$),

Таблица 1. Показатели КЖ по шкалам опросника SF-36 у больных ГЭРБ до и после лечения, баллы

Шкала	1-я группа		2-я группа		Контроль
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
Физическое функционирование	50,8 ± 3,8	69,5 ± 3,7	50,9 ± 3,9	80,1 ± 4,1	84,5 ± 4,0
Ролевое физическое функционирование	35,2 ± 2,8	59,9 ± 3,1	35,1 ± 2,8	68,4 ± 3,3	71,4 ± 3,1
Интенсивность боли	30,7 ± 4,1	66,3 ± 4,2	30,7 ± 4,0	72,8 ± 4,2	76,3 ± 4,0
Общее здоровье	41,9 ± 4,2	62,8 ± 4,4	39,9 ± 4,1	70,8 ± 4,2	74,9 ± 4,1
Жизнеспособность	51,4 ± 3,1	69,3 ± 3,0	51,5 ± 3,2	76,1 ± 4,0	80,5 ± 3,2
Социальное функционирование	51,1 ± 3,9	72,9 ± 3,8	51,2 ± 3,9	80,3 ± 4,1	81,4 ± 4,2
Ролевое эмоциональное функционирование	45,4 ± 3,1	60,4 ± 3,1	45,3 ± 3,1	77,9 ± 4,1	78,6 ± 3,4
Психическое здоровье	42,4 ± 3,2	53,2 ± 3,6	42,3 ± 3,1	74,9 ± 4,0	75,4 ± 3,7

Таблица 2. Динамика уровня мелатонина и гастрин, пмоль/л

Показатель	1-я группа		2-я группа		Контроль
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
Мелатонин	15,2 ± 1,4	19,0 ± 1,4	15,1 ± 1,5	22,9 ± 1,3	24,2 ± 1,2
Гастрин	9,7 ± 0,74	6,5 ± 0,62	9,8 ± 0,86	4,9 ± 0,50	4,39 ± 0,31



А.А. Опарин, А.Г. Опарин, О.Е. Шаповалова,
Н.В. Лаврова, Ю.И. Двояшкіна

Харьковская медицинская академия
последипломного образования

Роль и место нейропептидов в комплексной коррекции секреторно-двигательных расстройств при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у студентов

Ключевые слова

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, D-ларгин, мелатонин, гастрин, качество жизни.

На сегодня гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), включенная в перечень наиболее распространенных заболеваний XXI столетия, по-прежнему остается актуальной проблемой клинической медицины [1–3, 8, 10], так как многие вопросы, связанные как с раскрытием патогенеза болезни, особенностями ее пищеводных и внепищеводных клинических проявлений, так и с конкретными рекомендациями по лечению этой категории больных остаются не решенными [5–7, 9, 11, 12]. По нашему мнению, одной из причин этого является то, что, признавая ключевую роль в патогенезе формирования ГЭРБ нарушение баланса между факторами агрессии и защиты слизистой оболочки пищевода с доминированием факторов агрессии, при составлении плана лечебных мероприятий не всегда учитывают причины, способствующие возникновению этого дисбаланса, прежде всего роль центральных координирующих систем, ответственных за регуляцию секреторной и моторной функций пищеварительного тракта [4].

Цель нашей работы — изучить эффективность включения в схему лечения больных с типичной клинической картиной ГЭРБ отечественного препарата — D-ларгина и его влияние на клиническое течение и уровень мелатонина и гастрина, являющихся ключевыми регуляторами секре-

торных и двигательных функций органов системы пищеварения.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 56 студентов, больных неэрозивной формой ГЭРБ (46 мужчин и 10 женщин), в возрасте от 18 до 25 лет (средний возраст — $(20,4 \pm 1,8)$ года), с типичной клинической картиной заболевания (у 48 пациентов ведущей жалобой была изжога, у 8 — дисфагия), подтвержденной результатами эзофагогастро-дуоденоскопии, рентгеноскопии пищевода и желудка и рН-метрии.

Больные были распределены на две однородные лечебные группы.

В первую группу вошли 27 больных, которым было назначено согласно рекомендациям, сформулированным на международном собрании экспертов-гастроэнтерологов в 2008 г. в г. Гштаде, стандартное лечение, состоявшее из приема ингибитора протонной помпы (ИПП) — «Парие-та» по 20 мг ежедневно два раза в сутки в течение 4 нед.

Во вторую группу вошли 29 больных, которые дополнительно к стандартной терапии получали D-ларгин, являющийся опиоидным гексапептидом, нейропептидом, синтетическим аналогом энкефалина, по 1 мл внутримышечно два раза в сутки в течение 4 нед.

19. Синдром повышенной утомляемости: влияние современного иммуномодулятора полиоксидония на показатели иммунного статуса / Л.В. Кузнецова, В.М. Фролов, Н.А. Пересадин // Організація самодостатності промислового регіону: проблеми ринку, економіки і бізнесу: Матеріали міжнар. наук.-прак. конф. (Луганськ, 18 травня 2007 р.).— Луганськ, 2007.— С. 245—249.
20. Способ определения «средних молекул» / В.В. Николайчик, В.М. Моин, В.В. Кирковский [и др.] // Лаб. дело.— 1991.— № 10.— С. 13—18.
21. Станденко А.М. Хронічні захворювання печінки — актуальна проблема сучасності / А.М. Станденко, О.Ф. Селезнякова // Укр. тер. журн.— 2008.— № 3.— С. 95—99.
22. Степанов Ю.М. Стеатоз печени и неалкогольный стеатогепатит: современный взгляд на патогенез, диагностику и лечение / Ю.М. Степанов, А.Ю. Филиппова // Здоров'я України.— 2004.— № 18 (103).— С. 20—21.
23. Унифицированные биохимические методы обследования больных: Метод. рекомендации / Под ред. Л.Л. Громишеской.— К.: МЗ Украины, 1990.— 64 с.
24. Фадсенко Г.Д. Факторы транскрипции и молекулярные медиаторы стеатоза печени / Г.Д. Фадсенко, Н.А. Кравченко // Укр. тер. журн.— 2005.— № 1.— С. 100—106.
25. Фадсенко Г.Д. Стеатогепатит. Биохимические маркеры и проблемы диагностики / Г.Д. Фадсенко, Н.А. Кравченко // Сучасна гастроентерол.— 2006.— № 1.— С. 8—13.
26. Харченко Н.В. Стандартизовані протоколи діагностики та лікування хвороб органів травлення: Метод. рекомендації / Н.В. Харченко, Г.А. Анохіна, Н.Д. Опанасик.— К., 2005.— 56 с.
27. Чекман І.С. Метаболітні і рослинні препарати — засоби лікування і профілактики / І.С. Чекман, В.А. Туманов, Н.О. Горчакова // Фітотерапія.— 2004.— № 2.— С. 3—6.
28. Юрьев К.Л. От частного к общему, или Эстафету принимает имупрет / К.Л. Юрьев // Укр. мед. часопис.— 2008.— № 3 (65).— С. 1—13.
29. Энциклопедия лекарственных растений (La Sante par les plantes) / Б. Арналь-Шнебеллен, П. Гетц, Э. Грассар, М. Юнен и др.— Ридерз Дайджест, 2004.— 350 с.
30. Day C.P. Steatohepatitis: a tale of two hits / C.P. Day, O.F. James // Gastroenterol.— 1998.— Vol. 114.— P. 842—845.
31. Elshstein N. Polymorbidity in gastroenterological practice / N. Elshstein // Acta Medico.— 2006.— N 5.— P. 70—73.

А.Н. Трофименко

Оптимизация лечения больных стеатозом печени, сочетанным с хроническим бескаменным холециститом на фоне синдрома повышенной утомляемости путем интеграции средств метаболической терапии и фитопрепаратов

Применение метаболически активных препаратов «Альфа-липона» и «Ливолина форте», фитопрепарата «Имупрета» в комплексной терапии больных стеатозом печени (СП), сочетанным с хроническим бескаменным холециститом (ХБХ) на фоне синдрома повышенной утомляемости (СПС), способствует сокращению сроков достижения клинико-биохимической ремиссии хронической патологии гепатобилиарной системы, а также нормализации лабораторных показателей, характеризующих активность процессов липопероксидации и выраженность синдрома метаболической интоксикации. Полученные данные позволяют считать патогенетически оправданным и клинически целесообразным использование данной комбинации препаратов в лечении больных СП, сочетанным с ХБХ на фоне СПС.

О.М. Trofimenko

Optimization of the treatment of hepatic steatosis, combined with chronic uncalculous cholecystitis against the background of the undue fatiguability syndrome by means of integration of metabolic therapy and phytopreparations

The use of metabolically active preparations *Alpha-lipon*, *Livolin forte*, and phytopreparation *Imupret* in the complex therapy of patients with hepatic steatosis (HS), combined with chronic uncalculous cholecystitis (CUC) against the background of the undue fatiguability syndrome (UFS) resulted in the reduction of terms of achievement of clinical-biochemical remission of chronic hepatobiliary pathology and also normalization of laboratory indexes, characterizing activity of processes of lipoperoxidation and intensity of metabolic intoxication syndrome. The obtained results allow considering the use of this combination of preparations as grounded and clinically expedient for the treatment of patients with HS, combined with CUC against the background of UFS.

Контактна інформація

Трофименко Олександр Миколайович, к. мед. н., доцент кафедри
91015, м. Луганськ, квартал Якіра, 6, кв. 5
Тел. (642) 61-42-90

Стаття надійшла до редакції 8 вересня 2010 р.

на відміну від групи порівняння. Так, на момент завершення курсу лікування цей показник у хворих основної групи зменшився в середньому в 3,5 разу щодо вихідного значення і практично дорівнював нормі. У хворих групи порівняння, незважаючи на деяку позитивну динаміку, рівень ПГЕ у крові знизився лише в 1,5 разу і був вищий за аналогічний показник в основній групі в 2,4 разу ($p < 0,01$).

Перспективи дослідження: отримані результати дозволяють вважати патогенетично обґрунтованим застосування метаболічно активних препаратів («Альфа-ліпон» в комбінації з «Ліволін форте») у комплексі лікування хворих на СП, поєднаний з ХБХ на тлі СПС, з проведенням імунотерапії «Імупретом». Встановлено, що використання зазначеної комбінації препаратів сприяє нормалізації вмісту продуктів ліпопероксидації — МДА та ДК і показника ПГЕ, тобто має чітко виражений антиоксидантний ефект, а також зниженню у сироватці крові концентрації СМ, що свідчить про ліквідацію СМІ [6]. Це має патогенетичне значення в плані нормалізації показників метаболічного гомеостазу, що зменшує ймовірність подальшого прогресування хронічної патології ГБС.

Висновки

В обох групах обстежених хворих до початку лікування мало місце вірогідне підвищення рівня загального білірубину у крові, фракції прямо-

го білірубину, активності АЛТ, АСТ, ЛФ, ГГТП, показника тимолової проби, вмісту загального холестерину в сироватці крові, СМ, продуктів ПОЛ. Рівень сироваткового альбуміну у хворих був знижений.

Застосування у комплексі лікування комбінації метаболічно активних препаратів («Альфа-ліпон» у комбінації з «Ліволін форте» та «Імупретом») сприяло позитивній динаміці клінічних показників у хворих з СП у поєднанні з ХБХ та СПС, прискоренню досягнення стійкої клініко-біохімічної ремісії хронічної патології ГБС, а також нормалізації вмісту у сироватці крові продуктів ліпопероксидації — МДА та ДК, інтегрального показника ПГЕ, тобто має чітко виражений антиоксидантний ефект, і забезпечує зниження концентрації СМ до верхньої межі норми, що свідчить про ліквідацію синдрому метаболічної інтоксикації.

Виходячи з отриманих даних, можна вважати патогенетично обґрунтованим, доцільним та клінічно перспективним використання у комплексній терапії хворих на СП, поєднаний з ХБХ на тлі СПС, комбінації метаболічно активного препарату «Альфа-ліпон», препарату ЕФЛ «Ліволін форте» і сучасного імунотерапевтичного препарату рослинного походження «Імупрет», оскільки при цьому прискорюється нормалізація клініко-біохімічних показників та ліквідація загострення хронічних патологічних процесів у печінці та жовчному міхурі.

Список літератури

1. Альфа-ліпон: інструкція для медичного застосування / Затверджена 20.07.06 р. Наказом МОЗ України № 499.
2. Андреев Л.И. Методика определения малонового диальдегида / Л.И. Андреев, Л.А. Кожемякин // Лабораторное дело.— 1988.— № 11.— С. 41—43.
3. Буеверов А.О. Оксидативный стресс и его роль в повреждении печени / А.О. Буеверов // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 2002.— № 3.— С. 21—25.
4. Гаврилов Б.В. Анализ методов определения продуктов ПОЛ в сыворотке крови по тесту с ТБК / Б.В. Гаврилов, А.Р. Гаврилова, Л.М. Мажуль // Вопр. мед. химии.— 1987.— Т. 33, № 1.— С. 118—123.
5. Гріднев О.Є. Перекисне окиснення ліпідів і печінка / О.Є. Гріднев // Сучасна гастроентерол.— 2005.— № 5 (25)— С. 80—83.
6. Громашевская Л.Л. «Средние молекулы» как один из показателей «метаболической» интоксикации в организме / Л.Л. Громашевская // Лаб. диагностика.— 1997.— № 1.— С. 11—16.
7. Громашевская Л.Л. Метаболическая интоксикация в патогенезе и диагностике патологических процессов / Л.Л. Громашевская // Лаб. диагностика.— 2006.— № 1.— С. 3—13.
8. Дегтярџова П. Эффективность застосування «Ліволіну форте» при хронічних дифузних захворюваннях печінки / П. Дегтярџова, М.М. Козачок, Т.В. Куц // Сучасна гастроентерол.— 2004.— № 5 (19)— С. 74—80.
9. Драннік Г.М. Синдром підвищеної стомленості в практичній медицині / Г.М. Драннік, В.М. Фролов // Проблеми екол. та мед. генетики і клін. імунол.: Зб. наук. пр.— Київ; Луганськ; Харків, 2003.— Вип. 1 (47)— С. 74—82.
10. Дука Е.Д. Иммунопатогенетические аспекты синдрома экологической дезадаптации / Е.Д. Дука // Имунол. та алергол.— 1998.— № 1—2.— С. 82—84.
11. Иванченкова Р.А. Хронические заболевания желчевыводящих путей / Р.А. Иванченкова.— М.: Атмосфера, 2006.— 416 с.
12. Імупрет: інструкція для медичного застосування / Затверджена 17.08.07 р. Наказом МОЗ України № 483.
13. Кюсов П.А. Полный справочник лекарственных растений / П.А. Кюсов.— М.: ЭКСМО, 2004.— 992 с.
14. Кузнецова Л.В. Динамика липопероксидации у больных с синдромом повышенной утомляемости, сочетанным с хроническим бескаменным холециститом при лечении полиоксидонием / Л.В. Кузнецова, В.М. Фролов, Н.А. Пересадин // Проблеми праці та соціальних технологій у промисловому регіоні: теорія та практика: Матеріали Міжнар. наук.-практ. конф. (Луганськ, 6—7 грудня 2007 року).— Луганськ, 2007.— С. 312—316.
15. Лавренова Г.В. Полная энциклопедия основных лекарственных растений / Г.В. Лавренова, В.К. Лавренов.— М.: АСТ, 2007.— 796 с.
16. Лапач С.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич.— К.: Морион, 2002.— 160 с.
17. Ліволін форте: інструкція для клінічного застосування препарату / Затверджена 03.02.01 р. Наказом МОЗ України № 481.
18. Лукьянчук В.Д. Современный взгляд на фармакологию α -липоевой кислоты / В.Д. Лукьянчук, О.Д. Немайх // Журн. практ. лікаря.— 2003.— № 3.— С. 61—64.

міну в обстежених хворих був знижений у середньому в 1,3 разу ($p < 0,01$).

Результати дослідження біохімічних показників до лікування наведено в таблиці.

Отже, до початку лікування в обох групах обстежених хворих мали місце чітко виражені зміни біохімічних показників, які характеризують стан ПОЛ, а саме: значне підвищення концентрації у крові продуктів ліпопероксидації — МДА і ДК та інтегрального показника ПГЕ, що свідчило про активацію процесів ПОЛ, а також підвищення рівня СМ у сироватці крові, що свідчить про наявність у таких пацієнтів синдрому метаболічної інтоксикації (СМІ).

Вивчення у динаміці клінічних показників у хворих основної групи показало, що протягом перших двох тижнів лікування зникла більшість клінічних симптомів, що свідчили про загострення патологічного процесу у печінці та жовчному міхурі. У цих пацієнтів знизилася і у більшості випадків зникло відчуття загальної слабкості, нездужання, біль або тяжкість у правому підбер'ї, гіркота у роті, поліпшилося загальне самопочуття пацієнтів, зменшилися розміри печінки. Водночас з поліпшенням клінічного стану відмічено позитивну динаміку біохімічних показників крові, що характеризують функціональний стан печінки: нормалізувався рівень загального та зв'язаного білірубину, а також показник тимолової проби, активність сироваткових амінотрансфераз (АЛТ та АСТ) та екскреторних ферментів (ЛФ, ГТТІ).

При проведенні біохімічного обстеження наприкінці лікування було встановлено, що при використанні у комплексі терапевтичних заходів комбінації метаболічно активного препарату «Альфа-ліпон» разом з «Ліволін форте» та «Імупретом» відбувалося вірогідне зниження рівня СМ у сироватці крові до верхньої межі норми ($p > 0,1$), тоді як у хворих групи порівняння, які отримували лише загальноприйнятну терапію, зниження вмісту СМ було менш значущим і

по закінченні лікування зберігався вірогідно підвищений вміст СМ у крові — в 2,96 разу вище за норму ($p < 0,01$) та в 2,9 разу — відповідний показник в основній групі ($p < 0,01$; див. таблицю).

Вміст у крові продуктів ПОЛ — МДА і ДК — в основній групі також відповідав верхній межі норми ($p > 0,05$). У групі порівняння відмічено зниження цих показників, однак менш виражене, ніж у пацієнтів основної групи: рівень МДА в 1,6 разу був вищим за норму ($p < 0,05$) та в 1,46 разу — за аналогічний показник в основній групі ($p < 0,05$), концентрація ДК — відповідно в 1,63 та 1,58 разу ($p < 0,01$). Це свідчить про те, що саме тривале збереження підвищеного рівня продуктів ліпопероксидації спричиняє формування оксидативного стресу і прогресування хронічного патологічного процесу у печінці. Відомо, що активація процесів ПОЛ призводить до посилення запально-дистрофічних процесів у печінці [3, 5].

У клінічному плані в групі порівняння значно частіше мали місце залишкові явища загострення СП та ХБХ у вигляді збереження астеничного або астеноневротичного синдрому, наявності помірної тяжкості у правому підбер'ї, гіркоти у роті. З об'єктивної симптоматики відмічено наявність помірної гепатомегалії. У 21 (27,6 %) пацієнта зберігалася вірогідне підвищення вмісту у сироватці крові фракції прямого білірубину, у 25 (32,9 %) — підвищення активності АЛТ у межах 0,8–1,2 ммоль/год·л, у 18 (23,7 %) — АСТ у межах 0,6–1,0 ммоль/год·л, у 17 (22,4 %) — показника тимолової проби в межах 6,0–8,2 од. Таким чином, у групі порівняння майже у третини хворих зберігалися ознаки загострення хронічного патологічного процесу у печінці, що потребує вжиття заходів медичної реабілітації.

Позитивний вплив комбінації «Альфа-ліпону», «Ліволіну форте» та «Імупрету» на стан ПОЛ підтверджувався також суттєвішою динамікою показника ПГЕ у пацієнтів основної групи

Таблиця. Біохімічні показники хворих на СП, поєднаний з ХБХ на тлі СПС, до та після лікування ($M \pm m$)

Показник	Норма	Основна група (n = 78)		Група порівняння (n = 76)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
СМ, г/л	$0,52 \pm 0,02$	$2,08 \pm 0,05^{***}$	$0,53 \pm 0,03^{\#}$	$2,07 \pm 0,08^{***}$	$1,54 \pm 0,04^{**}$
МДА, мкмоль/л	$3,2 \pm 0,2$	$8,5 \pm 0,2^{**}$	$3,5 \pm 0,2^{\#}$	$8,4 \pm 0,15^{**}$	$5,1 \pm 0,2^*$
ДК, мкмоль/л	$6,2 \pm 0,15$	$16,6 \pm 0,3^{***}$	$6,4 \pm 0,2^{\#}$	$16,3 \pm 0,25^{***}$	$10,1 \pm 0,3^{**}$
ПГЕ, %	$3,5 \pm 0,25$	$12,5 \pm 0,2^{***}$	$3,6 \pm 0,2^{\#}$	$12,6 \pm 0,22^{***}$	$8,5 \pm 0,25^{**}$

Примітка. Вірогідність різниці щодо норми: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Вірогідність різниці щодо групи порівняння * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

ран гепатоцитів, активізацію мембранних фосфоліпідозалежних ферментів, підвищення детоксикаційного екскреторного потенціалу, антифібротичні ефекти, поліпшення метаболізму ліпідів у печінці та відновлення функціонального стану біомембран [8].

«Імупрет» зареєстрований в Україні (реєстраційне посвідчення крапель оральних № UA6909/01/01, таблеток, вкритих оболонкою, — UA6909/02/01) та дозволений для клінічного застосування (наказ МОЗ України № 483 від 17.08.07 р.). До складу «Імунопрету» входять висушені лікарські рослини у вигляді порошку (таблетки) або їхні водно-спиртові екстракти (краплі), а саме: корені алтею лікарського (*Rad. Althaeae officinalis L.*), квітки ромашки аптечної (*Flores Chamomillae officinalis L.*), трава хвощу польового (*Hb. Equiseti arvensi L.*), листя грецького горіха (*Fol. Juglandis regiae L.*), трава деревію звичайного (*Hb. Achilleae millefolii L.*), кора дуба звичайного (*Cortex Quercu roburi L.*), трава кульбаби лікарської (*Hb. Taraxaci officinalis Weber*) [12].

Рослинні компоненти, які входять до складу «Імупрету», зумовлюють імунорегулюючий, імуномодулюючий, протизапальний, неспецифічний противірусний та бактерицидний ефекти [15, 18, 20, 29]. Вивчення механізмів фармакологічної дії комбінованого фітозасобу «Імупрет» показало, що під впливом цього препарату активуються фагоцитарні механізми імунної реактивності — як з боку нейтрофілоцитів, так і макрофагально/моноцитарної ланки імунної відповіді, посилюється продукція факторів природної антиінфекційної резистентності, зокрема лізоциму, клітинами макрофагальної фагоцитуючої системи, оптимізується синтез прозапальних (IL-1 β , TNF- α) та протизапальних (IL-10) цитокінів, активується система природних кілерів (NK-клітин). Ці механізми впливу «Імупрету» на стан клітинної ланки імунітету дають змогу суттєво зменшити вияви імунодефіцитного стану, який є характерним для осіб, хворих на СПС [9].

Загальноприйняті лабораторні методи дослідження включали клінічний аналіз крові і сечі, вивчення вмісту глюкози у крові. Для оцінки функціонального стану печінки досліджували біохімічні показники з використанням уніфікованих методів [23] — визначення у крові рівня загального білірубину і його фракцій (прямої та непрямої), активності сироваткових амінотрансфераз — АЛТ і АСТ, вмісту холестерину, альбуміну, активності екскреторних ферментів — лужної фосфатази (ЛФ) та гамма-глутамілтранспептидази (ГГТП), тимолової проби. Функціональні проби печінки визначали в динаміці лікування

та оцінювали в комплексі з клінічними даними. Спеціальне біохімічне дослідження включало вивчення рівня СМ за методом [21] та спектрофотометрично — продуктів ПОЛ: проміжних — дієнових кон'югат (ДК) [4] та кінцевого — малнового діальдегіду (МДА) [2].

Статистичну обробку одержаних результатів досліджень здійснювали за допомогою дисперсійного аналізу з використанням пакетів ліцензійних програм Microsoft Office, Microsoft Excel і Statistica, з урахуванням основних принципів використання статистичних методів у медико-біологічних дослідженнях [16].

Результати та обговорення

До лікування обстежені хворі на СП, поєднаний з ХБХ на тлі СПС, скаржилися на тяжкість у правому підребер'ї, гіркоту або металевий присмак у роті; у зв'язку з наявністю ХБХ вони погано переносили жирну або гостру їжу. У частини пацієнтів відмічено також такі суб'єктивні симптоми як загальна слабкість, нездужання, підвищена дратівливість, емоційна нестабільність, зниження працездатності та інші вияви помірно вираженого астенічного або астеноневротичного реєстрів. При об'єктивному дослідженні виявлено наявність позитивних симптомів Кера та Мерфі, помірне збільшення розмірів печінки (у межах 2–5 см), субіктеричність або блакитний відтінок склер (ознака Високовича). У частини хворих — чутливість печінкового краю при пальпації. За даними сонографічного дослідження органів черевної порожнини мало місце помірне збільшення розмірів печінки, підвищення або нерівномірність її ехоцильності; за наявності ХБХ — деформація жовчного міхура спайками або перетинками, потовщення та двоконтурність його стінки, наявність у порожнині жовчного міхура концентрованої жовчі (детрит), часто зниження його скоротливості (моторної) реакції на введення пробного сніданку (жовтки двох курячих яєць).

При вивченні функціональних проб печінки було встановлено, що в обох групах до початку лікування були ідентичні порушення біохімічних показників, більш значні у разі поєднання загострення СП і ХБХ. У таких хворих мало місце вірогідне підвищення вмісту загального білірубину у крові (в середньому в 1,5 разу щодо норми; $p < 0,05$); рівень прямого білірубину був підвищений в середньому в 2,8 разу ($p < 0,001$), активність АЛТ — в 4,6 разу ($p < 0,001$), АСТ — в 5,2 разу ($p < 0,001$), ЛФ — в 2,8 разу ($p < 0,001$), показник тимолової проби — в 2,7 разу ($p < 0,001$), вміст загального холестерину в сироватці крові — в 1,5 разу ($p < 0,05$). Рівень сироваткового альбу-

Відомо, що в патогенетичному плані у виникненні та подальшому прогресуванні СП важливе значення має особливий стан дезорганізації та навіть переключення біохімічних процесів, що зумовлює розвиток клінічно-біохімічного синдрому «метаболічної» інтоксикації [6, 7], а також активація перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) з накопиченням у крові хворих продуктів ліпопероксидації та вільних радикалів, які негативно впливають на стан клітинних і субклітинних біомембран аж до оксидативного стресу [3, 5]. Виходячи з патогенетичних механізмів виникнення та прогресування СП [22, 24, 25], ми вважаємо перспективним застосування у лікуванні хворих на СП, поєднаний з ХБХ на тлі СПС, комбінації засобів метаболічної терапії та імуноактивних фітопрепаратів.

Метаболічно активні препарати являють собою субстрати або регулятори метаболізму, які можуть одночасно позитивно впливати на різні системи й органи, мають широкий спектр метаболічної дії, підвищують адаптаційні можливості організму, активують компенсаторні шляхи підтримки метаболічного гомеостазу і мають низьку токсичність [27]. Ми вивчали можливість застосування у лікуванні хворих на СП, поєднаний з ХБХ на тлі СПС, метаболічно активного препарату «Альфа-ліпон» [1], а також препаратів есенціальних фосfolіпідів (ЕФЛ) з огляду на їхні антиоксидантні властивості [17]. Для корекції вторинного імунодефіцитного стану, притаманного СПС, перспективним є застосування сучасного імуноактивного препарату «Імупрет» [27] при лікуванні хворих з коморбідною патологією ГБС.

Робота є частиною комплексної науково-дослідницької роботи Луганського державного медичного університету «Клініко-патогенетичні особливості стеатозу печінки, поєданого з хронічним некалькульозним холециститом і синдромом підвищеної стомлюваності, лікування та медична реабілітація» (держреєстрація № 0110U0091023).

Метою роботи було вивчення ефективності застосування «Альфа-ліпону», «Ліволіну форте» та «Імупрету» у лікуванні хворих на СП, поєднаний з ХБХ та ожирінням.

Матеріали та методи

Під наглядом було 154 хворих на СП, поєднаний з ХБХ на тлі СПС, які перебували на обстеженні та лікуванні у спеціалізованому гастроентерологічному стаціонарі. Вік пацієнтів становив від 20 до 59 років, чоловіків серед них було 74 (48,1 %), жінок — 80 (51,9 %). Діагнози СП і ХБХ були встановлені відповідно до «Стандартизованих протоколів діагностики та лікування

хвороб органів травлення» (Наказ МОЗ України № 271 від 2005 р.) [26] на підставі даних анамнезу, клінічного та інструментального (ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, багатофракційне дуоденальне зондування) обстеження, результатів дослідження загальноприйнятих біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки [23]. Для виключення вірусного ураження печінки було проведено дослідження сироватки крові на маркери вірусних гепатитів В, С та D за допомогою імуноферментного аналізу. У разі наявності маркерів вірусних гепатитів у крові таких хворих виключали з дослідження.

Хворі, які перебували під наглядом, були розподілені на дві групи, порівнянні за співвідношенням статей, віком, тяжкістю перебігу патології ГБС та ступенем СПС: основну (78 пацієнтів) і порівняння (76). Лікування обстежених хворих здійснювали відповідно до «Стандартизованих протоколів діагностики та лікування хвороб органів травлення» (Київ, 2005). Пацієнти основної групи отримували додатково до загальноприйнятого лікування «Альфа-ліпон» по 0,6 г (2 таблетки) одноразово вранці протягом 2–3 міс, «Ліволін форте» по 2 капсули 3 рази на добу під час їди протягом 1 міс, «Імупрет» по 15–20 крапель 3 рази на добу протягом 20–30 дб.

«Альфа-ліпон» зареєстрований в Україні (реєстраційне посвідчення № UA4766/01/01) та дозволений для клінічного застосування (Наказ МОЗ України № 499 від 20.07.2006 р.) [1]. Це препарат α -ліпоєвої кислоти (синоніми — тіоктова кислота, вітамін N), яка володіє антиоксидантним, антитоксичним, гепатопротекторним ефектами, підвищує стійкість клітин до гіпоксії, відіграє важливу роль у регуляції енергетичного обміну клітини, окисненні жирних кислот, а також позитивно впливає на швидкість основного обміну [18]. Завдяки властивостям α -ліпоєвої кислоти відновлювати запаси глутатіону, запобігати пошкодженню мітохондрій, вивільненню цитохрому та загибелі клітин, зумовлених дією цитокінів (TNF- α , IL-2, IL-6) та в цілому нормалізувати окисно-відновні процеси, призначення цього препарату є патогенетично обґрунтованим при лікуванні та медичній реабілітації хворих з патологією печінки.

«Ліволін форте» — препарат, основними складовими якого є ЕФЛ, вітаміни групи В і вітамін Е (α -токоферол), причому останні містяться в терапевтичних дозах [17]. Препарати ЕФЛ є мембранотропними засобами, причому в механізмі їхніх гепатопротекторних властивостей важливу роль відіграє замісний ефект [8]. Спектр активності ЕФЛ включає відновлення цілості мемб-



О.М. Трофименко

Луганський державний медичний університет

Оптимізація лікування хворих на стеатоз печінки, поєднаний з хронічним безкам'яним холециститом на тлі синдрому підвищеної стомлюваності шляхом інтеграції засобів метаболічної терапії та фітопрепаратів

Ключові слова

Стеатоз печінки, хронічний безкам'яний холецистит, синдром підвищеної стомлюваності, лікарські засоби, лікування.

За даними сучасних статистичних та епідеміологічних досліджень, за останніх 15–20 років значно зросла частота захворюваності на хронічні хвороби гепатобіліарної системи (ГБС) [11]. Поряд з вірусними та алкогольними захворюваннями печінки значна частка в структурі її хронічної патології припадає на стеатоз (СП) та неалкогольний стеатогепатит, а серед хронічних уражень жовчовивідних шляхів і жовчного міхура — на хронічний безкам'яний холецистит (ХБХ) [30, 31]. Відомо, що у патогенетичному плані поєднана патологія органів травлення нерідко зумовлена дією на організм різних факторів стресу, зокрема екологічного [10].

За результатами численних епідеміологічних досліджень, СП поширений серед мешканців екологічно несприятливих регіонів з високим рівнем забруднення навколишнього середовища ксенобіотиками внаслідок накопичення відходів великого промислового виробництва: хімічних, коксохімічних, металургійних, гірнорудних підприємств. Однак патологічні особливості поєднаних хронічних захворювань органів травлення вивчено ще недостатньо. У цьому плані нашу увагу привернула частота при поєднаних хронічних патологічних процесах у дигестивній і гепатобіліарній системі астеніч-

них та астеноневротичних реакцій, про які згадується в окремих роботах, однак детально це питання у вітчизняній та зарубіжній науковій літературі не висвітлено. Зокрема, вивчали можливу наявність у хворих на поєднану хронічну патологію гепатобіліарної та гастродуоденальної зон так званого синдрому підвищеної стомлюваності (СПС), вперше описаного О.Ф. Возіановим, Г.М. Дранніком та співавт. [9]. СПС — хронічний патологічний стан, що характеризується зниженням працездатності, підвищеною стомлюваністю, апатією, погіршенням пам'яті, періодичним субфебрилітетом, болем та першінням у горлі, підвищеною захворюваністю на ГРВІ та герпетичну інфекцію. Проведені епідеміологічні і клініко-імунологічні дослідження дали змогу встановити, що СПС часто трапляється серед осіб, які постійно мешкають у регіонах з високим рівнем забруднення довкілля ксенобіотиками або радіонуклідами, зокрема у Київській, Житомирській, Чернігівській областях та Донбасі [19]. Установлено, що у патогенетичному плані СПС пов'язаний з формуванням вторинних імунодефіцитних станів, що підвищує ймовірність його виникнення при хронічних захворюваннях різного генезу, зокрема при хронічній патології ГБС [10, 14].

М.Ю. Зак

Влияние токсигенных штаммов *H. pylori* на морфологические изменения в слизистой оболочке желудка у пациентов с хроническим атрофическим гастритом

У 143 пациентов с хроническим гастритом проведен анализ частоты персистенции токсигенных штаммов *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) в зависимости от стадии атрофии и степени воспаления. Токсигенные штаммы *H. pylori* выявлены у 42,3 % пациентов с хроническим неатрофическим гастритом и у 41,9 % — с атрофическим гастритом. CagA+ штамм *H. pylori* обнаружен у 27,8 % больных с атрофией III и IV стадии и не встречался при I и II стадиях атрофии и неатрофическом гастрите ($p < 0,05$). У 86,7 % пациентов CagA+ штамм *H. pylori* ассоциировался с кишечной метаплазией и/или с дисплазией слизистой оболочки желудка. Существенных отличий в степени воспаления при хроническом гастрите, ассоциированном с токсигенными и нетоксигенными штаммами *H. pylori*, не обнаружено ($p > 0,05$).

М.Yu. Zak

The influence of toxigenic *H. pylori* strains on the morphological changes in the gastric mucosa in patients with chronic atrophic gastritis

The analysis has been held of the frequency of toxigenic *H. pylori* strains persistence depending on the stage of atrophy and degree of inflammation in 143 patients with chronic gastritis. The toxigenic *H. pylori* strains were found in 42.3 % of patients with chronic non-atrophic gastritis and in 41.9 % of patients with atrophic gastritis. CagA+ *H. pylori* strain was found in 27.8 % of patients with III and IV stage of atrophy and was not found in patients with I and II stages of atrophy and non-atrophic gastritis ($p < 0.05$). In 86.7 % of patients the CagA+ *H. pylori* strain was associated with intestinal metaplasia and/or gastric mucosa dysplasia. There were no significant differences in the degree of inflammation at chronic gastritis associated with toxigenic and non-toxigenic *H. pylori* strains ($p > 0.05$).

Контактна інформація

Зак Максим Юрійович, к. мед. н., заступник директора Інституту гастроентерології АМН України
49074, м. Дніпропетровськ, просп. ім. Газети «Правда», 96
Тел. (562) 27-59-16

Стаття надійшла до редакції 6 жовтня 2010 р.

Таблиця 3. Ступінь запалення за системою OLGA у пацієнтів з різними серотипами *H. pylori* незалежно від наявності й вираженості атрофії

Ступінь запалення	I та II серотип (n = 15)	III серотип (n = 6)	IV серотип (n = 39)	V серотип (n = 83)
I	3 (20,0 %)	1	10 (25,7 %)	19 (22,8 %)
II	6 (40,0 %)	4 (66,7 %)	15 (38,4 %)	38 (45,6 %)
III	4 (26,7 %)	2 (33,3 %)	10 (25,7 %)	20 (24,4 %)
IV	2 (13,3 %)	—	4 (10,2 %)	6 (7,2 %)

Таким чином, нетоксигенні штами *H. pylori* виявлено у 57,7 % хворих з неатрофічним гастритом I у 58,1 % — з атрофією СОШ I–IV стадій за системою OLGA ($p > 0,05$), уреазомістний штам *H. pylori* — відповідно у 30,8 і 26,5 % пацієнтів ($p > 0,05$), VacA+ — у 11,5 % хворих з неатрофічним гастритом I у 9,6 % пацієнтів з I та II стадією атрофії ($p > 0,05$). Наявність CagA+, що має високу канцерогенність, зафіксовано у 15 пацієнтів з атрофією III та IV стадії достовірно частіше, ніж при атрофії I та II стадії і неатрофічному гастриті ($p < 0,05$). У 13 (86,7 %) з цих пацієнтів на тлі атрофічних змін констатували кишкову метаплазію і/або дисплазію СОШ. Вплив різних штамів *H. pylori* на вираженість запалення не виявлено.

Висновки

Токсигенні штами *H. pylori* Urea+ і/або Cag+ і/або Vac+ зафіксовано у 42,3 % пацієнтів з хронічним неатрофічним гастритом I у 41,9 % — з атрофічним гастритом.

Гастроанцерогенний CagA+ штам *H. pylori* виявлено у 27,8 % хворих з атрофією III й IV стадії. Цей штам не зафіксували в жодному випадку при I і II стадії атрофії та неатрофічному гастриті ($p < 0,05$).

У 86,7 % пацієнтів CagA+ штам *H. pylori* асоціювався з кишковою метаплазією і/або з дисплазією слизової оболонки шлунка.

Істотної різниці у ступені запалення при хронічному гастриті, асоційованому з токсигенними й нетоксигенними штамми *H. pylori*, не виявлено ($p > 0,05$).

Список літератури

1. Бабак О. Сучасні уявлення про оцінку ризику розвитку і профілактику раку шлунка // Сучасна гастроентерологія. — 2009. — № 6. — С. 62–66.
2. Пасічник В.Д., Котелев С.М., Чуков С.З. Морфофункціональні проявлення атрофії слизової оболонки желудка при *H. pylori*-асоційованому гастриті // Рос. журн. гастроентерології, гепатології, колопроктології. — 2004. — Т. 14, № 1. — С. 26–32.
3. Філіппов Ю.А. Рак шлунка. Рання діагностика і лікування // Гастроентерологія: Міжвід. зб. — 2007. — Вип. 38. — С. 307–315.
4. Ando T., Goto Y., Maeda O. et al. Causal role of Helicobacter pylori infection in gastric cancer // World J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 12 (2). — P. 181–186.
5. Annibale B., Lahner E., Santucci A. et al. CagA and VacA are immunoblot markers of past Helicobacter pylori infection in atrophic body gastritis // Helicobacter. — 2007. — Vol. 12 (1). — P. 23–30.
6. Egi Y., Ito M., Tanaka S. et al. Role of Helicobacter pylori infection and chronic inflammation in gastric cancer in the cardia // Jpn. J. Clin. Oncol. — 2007. — Vol. 37 (5). — P. 365–369.
7. Kang H.Y., Kim N., Park Y.S. et al. Progression of atrophic gastritis and intestinal metaplasia drives Helicobacter pylori out of the gastric mucosa // J. Clin. Gastroenterol. — 2008. — Vol. 42 (1). — P. 29–35.
8. Kodama M., Murakami K., Okimoto T., Fujioka T. Guidelines for the management of Helicobacter pylori — Maastricht III-2005 and Japanese guidelines // Nippon Rinsho. — 2008. — Vol. 66 (4). — P. 804–810.
9. Konturek P.C., Konturek S.J., Brzozowski T. Helicobacter pylori infection in gastric cancerogenesis // J. Physiol. Pharmacol. — 2009. — Vol. 60 (3). — P. 21–30.
10. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report // Gut. — 2007. — Vol. 56 (6). — P. 772–781.
11. McNamara D., El-Omar E. Helicobacter pylori infection and the pathogenesis of gastric cancer: a paradigm for host-bacterial interactions // Dig. Liv. Dis. — 2008. — Vol. 40 (7). — P. 504–509.
12. OLGA staging for gastritis: a tutorial (Review) / Rugge M., Correa P., DiMario F. et al. // Dig. Liv. Dis. — 2008. — Vol. 109 (1). — P. 650–658.
13. Sipponen P., Hyvarinen H., Siurala M. H. pylori corpus gastritis: relation to acid output // J. Physiol. Pharmacol. — 1996. — Vol. 47. — P. 151–159.
14. Suriani R., Colozza M., Cardesi E. et al. CagA and VacA Helicobacter pylori antibodies in gastric cancer // Can. J. Gastroenterol. — 2008. — Vol. 22 (3). — P. 255–258.
15. Suriani R., Venturini I., Colozza M. et al. Helicobacter pylori antibodies (CagA and VacA) detection. The link between cancer and infection // Minerva Gastroenterol. Dietol. — 2008. — Vol. 48 (2). — P. 159–164.
16. Costa A.C., Figueiredo C., Touati E. Pathogenesis of Helicobacter pylori infection // Helicobacter. — 2009. — Vol. 14, suppl. 1. — P. 15–20.

з визначенням середніх арифметичних величин (M), середньоквадратичного відхилення і похибки середніх величин (m). Для порівняння двох частот (двох вірогідностей) використовували критерій χ^2 .

Результати та обговорення

За результатами Western Blot-аналізу виявлено такі комбінації серотипів *H. pylori*: тип I (Urea+, CagA+, VacA+), тип II (Urea+, CagA+, VacA-), тип III (Urea-, Cag-, Vag +), тип IV (Urea+, Cag-, Vag-) і тип V (Urea-, Cag-, Vag-) (табл. 1).

При хронічному неатрофічному гастриті домінували нетоксигенні штами *H. pylori* і уреазопозитивні штами (див. табл. 1). Аналогічну картину спостерігали при I і II стадіях атрофії. При III та IV стадіях атрофії виявлено штама Cag+, що має високу гастроанцерогенність.

Враховуючи, що штама Cag+ виявлено у невеликої кількості пацієнтів, на наступному етапі роботи ми використали критерій χ^2 для порівняння двох імовірностей (двох частот) для рідкісних подій. Установлено, що у хворих як з III,

так і з IV стадією атрофії сумарно Cag+ серотип траплявся достовірно частіше ($p < 0,05$), ніж при I, II стадіях атрофії і при неатрофічному гастриті (табл. 2).

Ми провели аналіз клінічних даних у CagA+ пацієнтів. Виявилося, що у всіх хворих мав місце помірний або виражений больовий синдром, широкий спектр диспепсичних скарг, а також астеничні вияви у вигляді слабкості і підвищеної стомлюваності. При аналізі морфологічних змін у цієї категорії пацієнтів встановлено, що у 13 (86,7 %) з 15 CagA+ пацієнтів атрофія III й IV стадії асоціювалася з кишковою метаплазією і/або з дисплазією СОШ.

Є дані про те, що токсигенні штами *H. pylori* спричиняють вираженішу запальну відповідь з боку СОШ, однак в інших дослідженнях цей факт не підтверджується. У зв'язку з цим нами проведено аналіз впливу зазначених серотипів *H. pylori* на морфологічні ознаки хронічного запалення й активності у СОШ (табл. 3). Отримані дані свідчать про відсутність значущих відмінностей у ступені запалення у пацієнтів з різними серотипами *H. pylori* ($p > 0,05$).

Таблиця 1. Частота виявлення серотипів *H. pylori* залежно від наявності і виразності атрофії в СОШ

Показник	Неатрофічний гастрит (n = 26)	Атрофія I стадії (n = 31)	Атрофія II стадії (n = 32)	Атрофія III стадії (n = 34)	Атрофія IV стадії (n = 20)
Серотип I Urea+, Cag+, Vag+	0	0	0	4 (11,8 %)	2 (10,0 %)
Серотип II Urea+, Cag+, Vag-	0	0	0	5 (14,7 %)	4 (20,0 %)
Серотип III Urea-, Cag-, Vag+	3 (11,5 %)	2 (6,5 %)	1 (3,1 %)	0	0
Серотип IV Urea+, Cag-, Vag-	8 (30,8 %)	7 (22,6 %)	10 (31,2 %)	9 (26,5 %)	5 (15,0 %)
Серотип V Urea-, Cag-, Vag-	15 (57,7 %)	22 (70,9 %)	21 (65,7 %)	16 (47,0 %)	9 (45,0 %)

Таблиця 2. Рівень вірогідності відмінностей виявлення серотипів I + II у хворих

p	I	II	III	IV
Неатрофічний гастрит	0,3599	0,4708	0,0068	0,0107
I	—	0,6312	0,0131	0,0247
II	—	—	0,0298	0,6312
III	—	—	—	0,8230

значущим результатом цього дослідження було виявлення асоціації між наявністю антитіл до протеїнів CagA і VacA і підвищеним ризиком розвитку РШ, хоча в раніше проведеному цією ж групою дослідженні [15] загальна анти-*H. pylori* серопозитивність пацієнтів статистично вірогідно не відрізнялася від такої в контрольній групі. Автори виявили дворазове підвищення ризику розвитку РШ у пацієнтів з наявністю анти-CagA- і анти-VacA сироваткових антитіл. Наявність антитіл тільки до VacA або тільки до CagA асоціювалася з підвищенням ризику РШ в 1,6–1,7 разу. У зазначеному дослідженні у 97,4 % пацієнтів з наявністю РШ виявлено сироваткові анти-CagA- або анти-VacA антитіла методом вестерн-блоттингу, тоді як у контрольній групі частка таких пацієнтів становила 84,5 %. Ризик захворювання значно збільшувався у *H. pylori*-інфікованих пацієнтів молодших 50 або 65 років, але не у пацієнтів віком понад 65 років. VacA-серопозитивність асоціювалася зі збільшенням ризику розвитку РШ у осіб молодші 65 років у 2,33 разу. Відзначено також тенденцію до достовірного збільшення ризику захворювання РШ в осіб молодших 65 років. У пацієнтів віком понад 65 років не виявлено достовірних відмінностей між VacA-, CagA-позитивними пацієнтами з РШ і контрольною групою.

P. Konturek та співавт. [9] встановили, що серед *H. pylori*-інфікованих пацієнтів, які страждали на РШ, CagA-серопозитивність виявлялася значно частіше, ніж при невиразковій диспепсії. D. McNamara та співавт. [11] повідомляють про підвищений ризик розвитку РШ у пацієнтів з наявністю анти-CagA IgG. Аналіз понад 10 досліджень, присвячених цьому питанню, свідчить про відсутність доказової бази відносно взаємозв'язку між VacA-штамами і РШ, тоді як на зв'язок між CagA-штамами і РШ вказується в більшості досліджень [6,10].

Протягом тривалого часу для аналізу патологічних змін при хронічному гастриті використовували Сіднейсько-Хьюстонську класифікацію. Однак один з недоліків цієї класифікації полягає в тому, що атрофія і запальна інфільтрація в антральному відділі та тілі шлунка оцінюються окремо. Цей факт не дає змоги стратифікувати ризик розвитку РШ і оцінити ефективність лікування хворих на хронічний гастрит. Для подолання цього недоліку впроваджено нову морфологічну класифікацію гастриту – систему OLGA [12], в якій передбачено інтегральну оцінку ступеня запалення і стадії атрофії в антрумі та тілі шлунка. Пацієнти з III і IV стадіями атрофії належать до групи високого ризику розвитку РШ.

Таким чином, *H. pylori*-інфекція, індукуючи каскад патологічних процесів, відіграє одну із ключових ролей у шлунковому канцерогенезі. У більшості досліджень констатується, що CagA+ пацієнти мають вищий ризик розвитку РШ, ніж CagA-. Проте недослідженим залишаються питання щодо частоти виявлення токсигенних штамів *H. pylori* залежно від наявності й виразності атрофії, а також їхнього впливу на ступінь запалення в СОШ.

Мета роботи – визначити вплив токсигенних штамів *H. pylori* на морфологічні зміни у СОШ у пацієнтів з хронічним гастритом.

Матеріали та методи

Обстежено 143 хворих з хронічним гастритом, асоційованим з *H. pylori* (118 жінок і 25 чоловіків), віком від 28 до 62 років, середній вік – $(46,91 \pm 3,42)$ року. Усім пацієнтам проводили ФЕГДС з одночасною біопсією: 3 фрагменти з антрального відділу і 2 – з тіла шлунка. Гастробіоптати фіксували у 10,0 % розчині нейтрального формаліну, зневоднювали в ізопропіловому спирті й заливали у парафін. Гістологічні зрізи товщиною 5 мкм забарвлювали гематоксиліном і еозином, проводили Pas-реакцію. Для аналізу стадії атрофії і ступеня запалення використовували систему OLGA [12].

Діагностику *H. pylori* проводили за допомогою швидкого уреазного тесту і WesternBlot-аналізу. Для останнього використовували тест-систему Helicoblot 2.0 (GenelabsDiagnostic, Сингапур). Визначали специфічні IgG до білкових антигенів *H. pylori* з різною молекулярною масою: антиген CagA (116 кДа), VacA (89 кДа) і уреазоасоційовані протеїни H, A, E (відповідно 30,0; 26,5 і 19,5 кДа). Як антиген використовували лізат штаму *H. pylori*. Білки лізату після електрофоретичного розподілу були нанесені на нітроцелюлозні мембрани. Смужки нітроцелюлозної мембрани інкубували з попередньо розведеними зразками сироваток. Після відмивання й видалення антитіл, що не зв'язалися, смужки обробляли розчином кон'югату. Візуалізацію утворених комплексів проводили за допомогою BCIP/NBT субстрату (5-бром-4-хлоро-індоліл-фосфату (BCIP) і нітро-синього тетразолу (NBT)). Результат реакції вважали позитивним, якщо на тестовій мембрані була присутня одна зі смуг 116; 89; 35 кДа і/ або дві смуги 30; 26,5; 19,5 кДа. Негативним вважали результат, якщо на тестовій мембрані не «проявлялося» жодної специфічної смуги або виявлені смуги не відповідали критеріям позитивного зразка.

Результати дослідження статистично обробляли за допомогою методів варіаційної статистики

«надзвичайний» рівень продукції цього ензиму. Уреаза гелікобактерій, на відміну від інших бактерійних уреаз, міститься не лише в цитоплазмі, а й на поверхні мікробів. Вона має потрійну симетрію й містить тільки А і В субодиниці на відміну від інших бактерійних уреаз, які складаються з трьох субодиниць. У фізіологічних умовах постійно надходить шляхом трансудації з плазми крові, сечовина шлункового вмісту гідролітично розщеплюється уреазою *H. pylori* до аміаку й вугільної кислоти з наступним утворенням гідроксиду амонію й HCO_3^- -аніона. Гідроліз сечовини завершується утворенням лужних продуктів, що призводить до алкалізації й локального підвищення рН і відповідно — до захисту мікроорганізму за допомогою перифокальної «аміачної хмари», що нейтралізує НСІ шлункового вмісту. Існує особливий механізм, що регулює гідроліз сечовини, залежно від тієї, що оточує клітину рН, за принципом негативного зворотного зв'язку. Цей механізм представлено одним з генів уреаз *ureI*, який кодує синтез білка *Urel*. *Urel* здійснює транспорт сечовини в периплазматичний простір, де й відбувається її гідроліз. Інтенсивність цього транспорту залежить від рН середовища, у разі лужних значень транспорт сечовини повністю припиняється. Уреаза, гідролізуючи сечовину в мікрооточенні, нейтралізує penetрацію H^+ -іонів крізь клітинну стінку бактерії, підтримуючи внутрішньоклітинний потенціал рН на рівні, необхідному для життєдіяльності бактерій. Таким чином забезпечується виживання і процес розмноження мікроорганізму в кислому середовищі шлунка [9, 11].

Для пояснення різниці у клінічних наслідках інфікування запропоновано гіпотезу про те, що одні штами *H. pylori* більш вірулентні, ніж інші. У патогенезі *H. pylori*-інфекції давно відома роль двох протеїнових субстанцій, що продукуються бактерією, — вакуолізуючого цитотоксину *VacA* і цитотоксинасоційованого протеїну *CagA*. Патогенні властивості *CagA* і *VacA* описано в численних публікаціях [8]. Ретроспективний аналіз зразків сироватки крові пацієнтів, які згодом захворіли на РШ, свідчить про можливий взаємозв'язок цих протеїнових субстанцій з розвитком аденокарциноми [11]. Зростає кількість доказів на користь того, що в осіб, інфікованих штамми *H. pylori*, які експресують *VacA* і/або *CagA*, вища вірогідність розвитку пептичної виразки або РШ, ніж у осіб, інфікованих *VacA/CagA*-негативними штамми [14].

Атрофія в результаті *H. pylori*-асоційованого гастриту може бути результатом прямого бактерійного ушкодження або наслідком запальної/імунної відповіді організму хазяїна на інфікуван-

ня. Пряме ушкодження епітелію бактерійними продуктами не пояснює розвитку атрофії залоз, оскільки колонізація обмежена поверхневим і ямковим епітелієм. Частіший розвиток атрофії СОШ при інфікуванні *VacA/CagA*-позитивними штамми також не припускає обов'язкової участі прямого бактерійного ушкодження СОШ. Подібні «прозапальні» штами спричиняють розвиток автодеструкції СОШ шляхом індукції викиду протеаз і реактивних кисневих метаболітів запальними клітинами [6, 7]. Встановлено, що близько половини безсимптомних пацієнтів інфіковані більш вірулентними штамми *H. pylori* (*CagA+*, *IceA+*). Отже, на клінічний наслідок інфікування можуть впливати також чинники організму хазяїна. Це припущення підтверджене на моделі інфікування мишей *H. felis* [15].

Існує сильна кореляція між активністю вакуолізуючого цитотоксину і наявністю гена *CagA*. Проте гени *VacA* і *CagA* розташовані в двох різних локусах хромосоми *H. pylori*, і мутація *CagA*, що призводить до втрати експресії протеїну *CagA*, не порушує продукцію цитотоксину. Окрім здатності спричиняти розвиток вакуолей у клітинах-мішенях, описано здатність *VacA* до індукції апоптозу [6].

Штами *H. pylori*, що експресують *VacA*, частіше виявляють серед пацієнтів з дуоденальною виразкою, ніж серед пацієнтів з поверхневим гастритом. Однак, на відміну від генів *CagA* і *CagPAI*, *VacA* є практично в усіх штамів *H. pylori*. Відмінності між штамми з наявністю й відсутністю цитотоксичної активності залежать від варіацій у структурі гена *VacA* [14]. Послідовності *VacA* у цих двох типів штамів являють собою сімейства мозаїчних алелей. Ділянки гетерогенності локалізуються як у сигнальних послідовностях *VacA* (*si a*, *sib*, *sic* і *s2*), так і в серединному регіоні (*ml* і *t2*). У цілому штами з *sl*-типом сигнальної послідовності продукують функціонально активний цитотоксин, штами з *s2*-типом мають мінімальну цитотоксичність або зовсім не мають її. Штами *si/ml* більш цитотоксичні, ніж штами *sl/m2* [15].

Оскільки обидва протеїни є імуногенними, то в інфікованих осіб зазвичай починається системне і місцеве вироблення специфічних антитіл, тому їх виявлення свідчить про інфікування *CagA*-або *VacA*-експресуючими штамми *H. pylori*. Є літературні дані про високу частоту виявлення сироваткових анти-*CagA*IgG у пацієнтів з РШ [9]. R. Suriani та співавт. [16] вивчали наявність сироваткових антитіл до протеїнів *CagA* і *VacA* у 90 пацієнтів з РШ і 90 порівнянних осіб контрольної групи з метою встановлення ролі цих протеїнів як додаткового фактора ризику розвитку РШ в осіб, інфікованих *H. pylori*. Найбільш



М.Ю. Зак

ДУ «Інститут гастроентерології АМН України»,
Дніпропетровськ

Вплив токсигенних штамів *H. pylori* на морфологічні зміни в слизовій оболонці шлунка у пацієнтів з хронічним атрофічним гастритом

Ключові слова

Хронічний атрофічний гастрит, рак шлунка, *H. pylori*, слизова оболонка шлунка.

Проблема ранньої та точної діагностики хронічного атрофічного гастриту, асоційованого з інфекцією *Helicobacter pylori*, є ключовою у профілактиці розвитку раку шлунка (РШ). *H. pylori*-інфекція — найчастіший етіологічний чинник розвитку хронічного атрофічного гастриту [1, 3, 5]. У 1994 р. Міжнародне агентство з вивчення раку визначило *H. pylori*-інфекцію як канцероген першого порядку, тобто як канцероген, що має безумовний зв'язок з розвитком РШ, причому *H. pylori* виявився єдиним бактерійним патогеном у списку інфекційних канцерогенів [4].

Більшість дослідників вважають, що *H. pylori* діє імовірноше як промотор, ніж як ініціатор шлункового канцерогенезу [2–4]. Встановлено, що при інфікуванні *H. pylori* спостерігається запальна реакція в слизовій оболонці шлунка (СОШ), продукція реактивних кисневих метаболітів нейтрофільними лейкоцитами, вивільнення цитокінів з клітин запального інфільтрату. Комбінована дія цих чинників призводить до ушкодження ДНК і стимуляції рецепторів, що спричиняють проліферацію клітин [2, 7].

Виявлено, що у пацієнтів з обтяженим анамнезом (спадкова обтяженість за РШ) частота інфікування *H. pylori* є значно вищою, ніж у спорадичних випадках онкологічного захворювання [8]. Ці результати підтверджують роль *H. pylori*-інфекції як чинника ризику розвитку некардіального РШ. При 7-річному спостереженні *H. pylori*-інфікованих пацієнтів японські вчені відзначили прогресування атрофічного гастриту

у РШ. Так, у 45 випадків РШ (126 на 100 тис. пацієнтів на рік) виявлено у пацієнтів, які мали в анамнезі *H. pylori*-асоційований атрофічний гастрит. Не виявлено випадків раку в групі пацієнтів з негативним *H. pylori* статусом (негативний атрофічний гастрит протягом усього періоду вивчення) [9].

На думку P. Sipponen та співавт., є три вірогідні наслідки *H. pylori*-інфекції. У більшості пацієнтів розвивається *H. pylori*-асоційований гастрит, приблизно у 15 % — виразкова хвороба дванадцятипалої кишки. Спонтанне одужання спостерігається в незначній кількості випадків. Найімовірнішим наслідком є розвиток атрофії СОШ з наступним заміщенням шлункових залоз і зниженням секреції соляної кислоти [13].

Механізми, що ушкоджують *H. pylori*-інфекції, прийнято поділяти на прямі ушкодження продуктами патогену (уреаза, вакуолізуючий цитотоксин та ін.) і деструкції, опосередковані імунопатогенетичними механізмами (антигенна мімікрія, порушення в запуску цитокінового каскаду по прозапальному шляху та ін.) [12]. Першим етапом розвитку інфекції є колонізація СОШ бактеріями, для чого їм потрібно подолати кислотний, а потім і слизово-бікарбонатний бар'єри шлунка.

Уреаза *H. pylori* (сечовинаамідогідролаза) є найважливішим чинником вірулентності, що визначає основні ланки патогенезу хронічного гастриту. Понад 5 % усіх клітинних білків *H. pylori* припадає на уреазу, що свідчить про

5. Демьянов А.В. Диагностическая ценность исследований уровней цитокинов в клинической практике / А.В. Демьянов, А.Ю. Котов, А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление.— 2003.— Т. 2, № 3.— С. 20—33.
6. Диагностика и лечение заболеваний желчевыводящих путей / Под ред. И.В. Масва.— М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2003.— 96 с.
7. Дієтотерапія при захворюваннях печінки, жовчовивідних шляхів та підшлункової залози / Н.В. Харченко, Г.А. Анохіна, В.М. Фролов [та ін.]— К.: НМАПО ім. ПЛІ. Шурика, 2008.— 184 с.
8. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г.Н. Дранник.— [3-е изд.]— К.: Полиграф Плюс, 2006.— 482 с.
9. Ильченко А.А. Заболевания желчного пузыря и желчных путей / А.А. Ильченко.— М.: Анахарсис, 2006.— 448 с.
10. Косилко С.А. Повышение уровня IgA и циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови у больных с заболеваниями желчевыводящих путей / С.А. Косилко, Н.М. Козлова, Я.Л. Тюрюмин. Тез. 9-го Международн. Славяно-Балтийского научного форума «Санкт-Петербург — Гастро-2007», (Санкт-Петербург, 16—18 мая 2007 г.)— СПб, 2007.— С. 110.
11. Пасієшвілі Л.М. Патогенетические механизмы прогрессирования хронического бескаменного холецистита у больных / Л.М. Пасієшвілі, В.М. Власенко // Український терапевтичний журнал.— 2004.— № 2.— С. 22—25.
12. Пасієшвілі Л.М. Ожиріння як соціальна проблема. Етапи формування в осіб із захворюваннями біліарного каналу / Л.М. Пасієшвілі, Н.М. Железнякова, Т.М. Пасієшвілі // Сучасна гастроентеролог.— 2008.— № 6 (44).— С. 6—9.
13. Полунина Т.Е. Хронический холецистит / Т.Е. Полунина, Е.В. Полунина // Лечащий врач.— 2004.— № 4.— С. 40—44.
14. Попова Ю.С. Болезни печени и желчного пузыря. Диагностика, лечение, профилактика / Ю.С. Попова.— СПб: Изд-во «Крылов», 2008.— 192 с.
15. Рапопорт С.И. Проблема ожирения в клинике внутренних болезней / С.И. Рапопорт, А.Ю. Лобода // Клин. мед.— 2008.— Т. 86, № 11.— С. 15—22.
16. Стандартизовані протоколи діагностики та лікування хвороб органів травлення: методичні рекомендації / Н.В. Харченко, Г.А. Анохіна, Н.Д. Опанасюк [та ін.]— К., 2005.— 56 с.
17. Тест-системы ProCon IL1 β (ИЛ-1 β), TNF α (ФНО α), IL-4 (ИЛ-4), IL-10 (ИЛ-10) [Электронный ресурс].— Режим доступа: <http://www.protc.spb.ru/russian.html>.
18. Унифицированные биохимические методы обследования больных: метод. рекомендации / Под ред. Л.Л. Громышевской.— К.: МЗ Украины, 1990.— 64 с.
19. Філіпов Ю.О. Хронічний холецистит: аналітичний огляд даних офіційної статистики МОЗ України за 2006—2008 рр. / Ю.О. Філіпов, І.Ю. Скірда // Сучасні медичні технології.— 2010.— № 2 (6).— С. 56—59.
20. Фирсов Л.Ф. Холецистит — симптомы и лечение [Электронный ресурс] // Л.Ф. Фирсов // Лікар.— 2009.— Режим доступу до журналу: www.likar-info.ua/articles/2009/01firsov.htm.
21. Харченко Н.В. Современные взгляды на ожирение и подходы к его лечению / Н.В. Харченко, Г.А. Анохина // Сучасна гастроентеролог.— 2002.— № 4.— С. 4—12.
22. Щербиніна М.Б. Особливості поширеності та захворюваності населення України на холецистит і холангіт / М.Б. Щербиніна, М.І. Бабець // Сімейна медицина.— 2008.— № 1.— С. 126—129.
23. Юнкеров В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев.— [2-е изд., доп.]— СПб: ВМЕДА, 2005.— 292 с.
24. Ярилин А.А. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии // Иммунология.— 1997.— № 5.— С. 7—14.
25. Elwood D.R. Cholecystitis / D.R. Elwood // Surg. Clin. North.— 2008.— Vol. 88, N 6.— P. 1241—1252.
26. Johnston D.E. Pathogenesis and treatment of chronic diseases of gallbladder / D.E. Johnston, M.M. Kaplan // N. Engl. J. Med.— 1993.— Vol. 328, N 6.— P. 412—418.

В.Н. Кононов

Цитокиновый профиль крови больных хроническим некалькулезным холециститом, сочетанным с ожирением

Изучен цитокиновый профиль крови больных хроническим некалькулезным холециститом (ХНХ), сочетанным с ожирением. Установлено, что использование общепринятой терапии не обеспечивает нормализации концентрации в сыворотке крови больных ХНХ, сочетанным с ожирением, противовоспалительных и провоспалительных цитокинов.

V.M. Kononov

Cytokine blood profile in patients with chronic non-calculous cholecystitis, combined with obesity

The study has been held for the cytokine blood profile in patients with chronic non-calculous cholecystitis (CNC), combined with obesity. It has been established that the use of conventional therapy did not provide the normalization of the serum blood concentration of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in patients with CNC, combined with obesity.

Контактна інформація

Кононов Валерій Миколайович, аспірант
91040, м. Луганськ, вул. Ватутіна, 87а, кв. 11

Стаття надійшла до редакції 11 жовтня 2010 р.

Таблиця. Показники цитокинового профілю у хворих на ХНХ, поєднаний з ожирінням, до та після лікування (М ± m)

Показник	До лікування	Після лікування	Норма
ФНП-α, пг/мл	14,5 ± 0,5***	12,0 ± 0,3**	5,4 ± 0,3
ІЛ-1β, пг/мл	23,1 ± 0,8***	15,9 ± 0,5**	8,6 ± 0,5
ІЛ-4, пг/мл	62,0 ± 1,1*	55,7 ± 1,6*	47,2 ± 1,6
ІЛ-10, пг/мл	1,59 ± 0,07*	1,49 ± 0,05*	1,28 ± 0,05
ФНП-α/ІЛ-10	9,1 ± 0,05***	8,1 ± 0,06*	4,22 ± 0,03
ІЛ-1β/ІЛ-10	14,5 ± 1,25**	10,7 ± 0,05*	6,72 ± 0,04

Примітка. Різниця щодо показника норми достовірна: * p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001.

філю, що полягав у підвищенні рівня прозапальних цитокинів одночасно з незначним збільшенням концентрації протизапальних (таблиця).

Концентрація ФНП-α до початку лікування перевищувала норму в середньому в 2,7 разу (p < 0,001), ІЛ-1β — в 2,68 разу (p < 0,001), ІЛ-4 — в 1,3 разу, ІЛ-10 — у 1,24 разу. Величина співвідношення у крові цитокинів з прозапальною та протизапальною активністю була підвищеною щодо норми: ФНП-α/ІЛ-10 — у 2,3 разу, ІЛ-1β/ІЛ-10 — у 2,15 разу. Таким чином, у хворих на ХНХ, поєднаний з ожирінням, до початку лікування спостерігали суттєве переважання прозапальних властивостей крові над протизапальними.

При повторному проведенні імунологічного обстеження після завершення лікування відмічено наявність позитивної динаміки вивчених показників, але нормалізації цитокинового профілю не відбулося. Так, концентрація ФНП-α залишалася у 2,2 разу вище норми (p < 0,01), ІЛ-1β — в 1,89 разу (p < 0,01), ІЛ-4 — у 1,2 разу (p < 0,05), ІЛ-10 — в 1,16 разу (p < 0,05). Величина співвідношення цитокинів з прозапальною та протизапальною активністю також залишалася дещо підвищеною відносно норми: ФНП-α/ІЛ-10 — в 1,9 разу, ІЛ-1β/ІЛ-10 — в 1,6 разу.

Таким чином, після завершення лікування з використанням загальноприйнятих препаратів не відбувається повного відновлення показників цитокинового профілю, що потребує включення до комплексу лікування таких пацієнтів імуноактивних препаратів.

Висновки

За наявності чергового загострення ХНХ, поєднаного з ожирінням, відмічено типову клініч-

ну симптоматику, яка характеризувалася наявністю синдрому «правого підребер'я», диспептичного синдрому, а також виявів астеничного або астеноневротичного характеру. При біохімічному обстеженні в більшості випадків встановлено підвищення фракції прямого білірубину у сироватці крові, помірне збільшення активності АЛТ та АСТ, у частини хворих — також підвищення активності ЛФ та ГГТП і показника тимолової проби.

У хворих на ХНХ, поєднаний з ожирінням, при проведенні імунологічного дослідження до початку лікування виявлено дисбаланс показників цитокинового профілю, що виявлялося підвищенням рівня прозапальних цитокинів одночасно з незначним збільшенням концентрації протизапальних. Величина співвідношення у крові цитокинів з прозапальною та протизапальною активністю також була підвищеною.

Застосування загальноприйнятої терапії при лікуванні хворих на ХНХ, поєднаний з ожирінням, не забезпечує нормалізації вивчених показників цитокинового профілю.

З огляду на отримані дані можна вважати доцільним включення до комплексу лікувальних засобів у хворих на ХНХ, поєднаний з ожирінням, імуноактивних препаратів, що сприятиме нормалізації показників цитокинового профілю.

Перспективами подальших досліджень є продовження вивчення патогенетичних особливостей ХНХ, поєднаного з ожирінням, а саме вивчення функціонального стану системи фагоцитуючих макрофагів, оскільки саме макрофагально-моноцитарна фагоцитуюча система є основним джерелом продукції цитокинів.

Список літератури

1. Бессен Д.Г. Избыточный вес и ожирение / Д.Г. Бессен, Р.Кушнер.— М.: Бином, 2006.— 240 с.
2. Боброннікова Л.Р. Патогенетичні механізми хронічного безкам'яного холециститу / Л.Р. Боброннікова, В.М. Хворостинка, І.А. Лыченко // Сучасна гастроентерол.— 2002.— № 2 (8).— С. 88—89.
3. Гнатюк М.С. Локальні імунні реакції в жовчному міхурі при хронічних холециститах / М.С. Гнатюк, Н.В. Шамрай // Вісник проблем біології і медицини.— 2003.— Вип. 4.— С. 72—73.
4. Гриценко І.І. Хронічні захворювання жовчовивідної системи: проблеми лікування / І.І. Гриценко, Ю.М. Степанов, С.В. Косинська, В.І. Залевський // Сучасна гастроентерол.— 2003.— № 1 (11).— С. 49—55.

Матеріали та методи

Обстежено 30 осіб (39,5 %) чоловічої статі та 46 (60,5 %) — жіночої віком від 25 до 58 років з наявністю загострення ХНХ, поєднаного з ожирінням. Серед хворих основної групи 40 (52,6 %) мали ожиріння Іа ступеня, 28 (36,9 %) — Іб ступеня та 8 (10,5 %) — ІІІ ступеня. Діагноз ХНХ було встановлено відповідно до наказу МОЗ України № 271 (2005) і стандартизованих протоколів діагностики та лікування хвороб органів травлення [16] на підставі даних анамнезу, клінічного та інструментального (УЗД органів черевної порожнини, багатофракційне дуоденальне зондування) обстеження з урахуванням загальноприйнятих біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки [18]. Діагноз ожиріння встановлювали за даними анамнезу та результатами антропометричного дослідження, що включало визначення індексу маси тіла (ІМТ) [21]. Усім хворим було проведено аналіз вмісту у сироватці крові маркерів вірусів гепатиту В, С та D за допомогою імуноферментного аналізу, за наявності позитивного результату таких хворих виключали з дослідження.

Обстежені хворі з діагнозом ХНХ отримували загальноприйняте лікування, яке включало діету [7], спазмолітики, жовчогінні препарати, засоби симптоматичної терапії (прокінетики, селективні антагоністи кальцію), за необхідності — антибактеріальні препарати [4, 6, 13, 20].

Загальноприйняті лабораторні методи дослідження в обстежених хворих включали клінічний аналіз крові і сечі, вивчення вмісту глюкози у крові. Для оцінки функціонального стану печінки вивчали біохімічні показники з використанням уніфікованих методів [8]: визначали у крові рівень загального білірубіну і його фракцій (прямої та непрямої), активність сироваткових амінотрансфераз — АЛТ і АСТ; вміст холестерину, альбуміну, активність екскреторних ферментів — лужної фосфатази (ЛФ) та гамма-глутаміл-транспептидази (ГГТП); показник тимолової проби. Біохімічні показники, які характеризують функціональний стан печінки, визначали в динаміці лікування та оцінювали в комплексі з клінічними даними.

Поряд із загальноприйнятим клініко-лабораторним обстеженням досліджували показники цитокінового профілю методом ІФА на лабораторному обладнанні виробництва фірми Sanofi Diagnostics Pasteur (Франція), в тому числі на імуноферментному аналізаторі PR 2100, на базі імунологічної лабораторії Луганського обласного центру по боротьбі та профілактиці СНІДу.

Проведено дослідження вмісту у крові прозапальних цитокінів, а саме: ІЛ-1 β , ФНП- α та про-

тизапальних цитокінів — ІЛ-4, ІЛ-10 [8, 24], за допомогою сертифікованих в Україні реагентів виробництва ТОВ «Протеиновый контур» (ProCon) (Російська Федерація): ProConIL-1 β , ProConIL-10, ProConTNF α , ProCon IL-4 [17]. Імунологічні дослідження в обстежених хворих проводили до початку лікування та після його завершення.

Статистичну обробку одержаних результатів здійснювали за допомогою дисперсійного аналізу із застосуванням стандартних пакетів прикладних програм Microsoft Windows, Microsoft Office, Stadia 6.1/prof та Statistica [23].

Обчислювали середню арифметичну (M), її похибку (m), середнє квадратичне відхилення (σ), коефіцієнт варіації, дисперсію. При вивченні можливого взаємозв'язку між вибірками для оцінки його ступеня визначали коефіцієнт лінійної кореляції (r). Достовірність різниці середніх величин вибірок оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента.

Результати та обговорення

До початку проведення лікування чергового загострення хронічної біліарної патології запального генезу ХНХ, поєднаний з ожирінням, мав типовий клінічний перебіг [9, 13] та характеризувався наявністю синдрому «правого підребер'я», який виявлявся тяжкістю або болем у правому підребер'ї, що мав тупий, ниючий характер, у низці випадків ірадіював у праве плече, лопатку, посилювався після прийому жирної, смаженої їжі, в інших випадках — після трясучої їзди; диспептичним синдромом, виявами якого були гіркота або металевий присмак у роті, нудота, а при тяжкому перебігу загострення ХНХ — нерідко блювання жовчю з домішками слизу, порушення випорожнення переважно у вигляді закрепів, а також симптоматикою астеничного або астено-невротичного регістру (загальна слабкість, порушення сну, нездужання, дифузний головний біль, виражена експлозивність, емоційна лабільність тощо).

При біохімічному обстеженні було встановлено, що у хворих у більшості випадків мало місце підвищення фракції прямого білірубіну в межах 5,6—9,9 мкмоль/л; активність АЛТ збільшена в межах 0,9—1,8 ммоль/(г·л), АСТ — 0,6—1,45 ммоль/(г·л). У частини хворих відмічено також помірне збільшення активності ЛФ та ГГТП, збільшення показника тимолової проби в межах 6,5—8,0 од. Отримані дані свідчать про наявність на тлі загострення ХНХ помірно вираженого реактивного неспецифічного гепатиту, особливо при тяжкому перебігу загострення холециститу.

У хворих на ХНХ, поєднаний з ожирінням, виявлено дисбаланс показників цитокінового про-



В.М. Кононов

Луганський державний медичний університет

Цитокіновий профіль крові хворих на хронічний некалькульозний холецистит, поєднаний з ожирінням

Ключові слова

Хронічний некалькульозний холецистит, ожиріння, цитокіновий профіль крові, патогенез.

За даними сучасної медичної статистики, хронічний некалькульозний холецистит (ХНХ) є одним з найбільш розповсюджених захворювань гепатобіліарної системи (ГБС), причому його частота серед населення України та інших країн СНД продовжує неухильно зростати [9, 14, 19, 22]. Клінічний досвід свідчить, що нерідко ХНХ поєднується з іншою соматичною патологією, насамперед з ожирінням, що зумовлено спільними ланками цих двох хвороб [1, 12, 15, 21]. Відомо, що у патогенезі ХНХ важливу роль відіграють імунні порушення [26]. Так, було відмічено, що у хворих на ХНХ нерідко має місце дефіцит антигенспецифічних Т-супресорів, що зумовлює активацію субпопуляції Т-ефекторів з цитотоксичними властивостями щодо антигенів слизової оболонки жовчного міхура (ЖМ). Це призводить до розвитку автоімунних процесів, підтримує здатність до хронізації запального процесу у ЖМ та схильності до рецидування холециститу [3]. Особливий інтерес викликає характер імунологічних порушень у хворих на ХНХ, оскільки це може допомогти з патогенетичної точки зору пояснити схильність ХНХ до рецидивів і причину хронічного перебігу запального процесу у ЖМ [2, 11]. Так, є дані щодо зміни концентрації імуноглобулінів у жовчі у хворих на ХНХ, які певною мірою є показником напруження імунних процесів і захисної здатності організму таких хворих [10].

Порушення з боку клітинної ланки імунітету у хворих на ХНХ супроводжувалося пригніченням

показників фагоцитарної активності нейтрофілів, в тому числі фагоцитарного числа та фагоцитарного індексу, а також дисімуноглобулінемією [8]. Виявлено, що визначення імунологічних показників у хворих на ХНХ дає змогу насамперед встановити характер імунних порушень та судити про активність патологічного процесу у ЖМ, його динаміку, прогноз та ефективність лікування [2, 9, 25].

У доступній науковій літературі відсутні дані про клініко-патогенетичні особливості ХНХ, що перебігає на тлі ожиріння. Відомо, що ожиріння на сьогодні є поширеною патологією, якій за ступенем значущості ВООЗ відводить третє місце [1, 12, 21]. Тому аналіз клініко-патогенетичних особливостей поєднання ожиріння та ХНХ є важливим у патогенетичному відношенні. Зокрема, перспективним є вивчення показників цитокінового профілю крові, оскільки нині саме цитокінам надається важлива роль у регуляції міжклітинних взаємодій в системі імунітету [5, 24].

Роботу виконано відповідно до основного плану науково-дослідних робіт Луганського державного медичного університету. Вона є фрагментом теми «Клініко-патогенетичні особливості хронічного некалькульозного холециститу, сполученого з ожирінням; лікування та медична реабілітація» (держреєстрація № 0109U005265).

Метою роботи було вивчення показників цитокінового профілю у хворих на ХНХ, поєднаний з ожирінням, у динаміці загальноприйнятого лікування.

22. Tsukamoto H., Horne W., Kamimura S. et al. Experimental liver cirrhosis induced by alcohol and iron // J. Clin. Invest.— 1995.— N 96.— P. 620—630.
23. Ungerer J.P., Oosthuizen H.M., Bissbort S.H., Vermaak W.J. Serum adenosine deaminase: isoenzymes and diagnostic application // Clin. Chem.— 1992.— N 38 (7).— P. 1322—1326.
24. Zhang C., Yi F., Xia M. et al. NMDA receptor-mediated activation of NADPH oxidase and glomerulosclerosis in hyperhomocysteinemic rats // Antiox. Redox Signal.— 2010.— N 7.— P. 638—645
25. Zou C.G., Gao S.Y., Zhao Y.S. et al. Homocysteine enhances cell proliferation in hepatic myofibroblastic stellate cells // J. Mol. Med.— 2009.— N 87 (1).— P. 75—84.

Н.А. Пентюк, Н.В. Харченко

Влияние гипергомоцистеинемии и ассоциированных с ней метаболических нарушений на прогрессирование фиброза печени у больных с хроническими гепатитами

У больных с хроническими гепатитами (n = 245) выявлено повышение уровня гомоцистеина (ГЦ) в сыворотке крови, при этом у 29 % пациентов зарегистрирована гипергомоцистеинемия (> 15 мкмоль/л), у 46 % — высокие нормальные уровни ГЦ (10—15 мкмоль/л) и только у 29 % — оптимальные уровни ГЦ (\leq 10 мкмоль/л). Повышение содержания ГЦ ассоциируется с увеличением стадии фиброза печени ($r = 0,63$), повышением уровней трансформирующего фактора роста β_1 , тканевого ингибитора металлопротеиназы 1, гиалуроната ($r = 0,60; 0,67; 0,45$) и снижением активности параоксоназы в сыворотке крови ($r = -0,58$). Увеличение тяжести фиброза печени сопровождается углублением индуцированных гипергомоцистеинемией метаболических нарушений: гипометилирования, оксидативного стресса, уменьшением уровня вазодилататора гидроген сульфида и повышением активности аденозиндезаминазы.

N.O. Pentiuk, N.V. Kharchenko

The effects of hyperhomocysteinemia and associated metabolic disturbances on the liver fibrosis in patients with chronic hepatitis

The increase of blood serum homocystein levels in patients with chronic hepatitis (n = 245) has been established, in 29 % of patients hyperhomocysteinemia (> 15 $\mu\text{mol/L}$) was registered, and in 46 % – high normal homocystein levels (10–15 $\mu\text{mol/L}$) and only in 29 % of patients – optimal homocystein levels (\leq 10 $\mu\text{mol/L}$). The increase of serum homocystein levels was associated with the increased liver fibrosis stage ($r = 0.63$) and serum levels of TGF- β_1 , TIMP-1, hyaluronate ($r = 0.60, 0.67, 0.45$) and decrease of serum paraoxonase activity ($r = -0.58$). The increase of liver fibrosis stage is supported by aggravation of homocystein induced metabolic disturbance: hypomethylation, oxidative stress, decrease serum hydrogen sulfide level and elevated serum adenosine deaminase activity.

Контактна інформація

Пентюк Наталія Олександрівна, к. мед. н., асистент кафедри
21029, Вінниця, вул. Келецька 136, кв. 189
E-mail: pentiuk@rambler.ru

Стаття надійшла до редакції 25 серпня 2010 р.

іну — потужного інгібітора метилтрансферазних реакцій [12]. Відомо, що метилування нуклеїнових кислот та білків є ключовим елементом епігенетичної регуляції експресії генів та регуляції активності білків, включаючи і ті, що причетні до фіброгенезу [15].

Іншим можливим механізмом формування фіброзу печінки за умов ГГЦ є розвиток дисбалансу в системі вазодилататори/вазоконстриктори. Раніше *in vitro* ми показали, що ГЦ у концентраціях, близьких до фізіологічних, чинить непряму вазоконстрикторну дію, яка реалізується через пригнічення ендотелійзалежної вазорелаксації [16]. Наші дані свідчать, що у хворих на ХГ із субнормальними та високими рівнями ГЦ має місце зменшення рівня гідроген сульфід у сироватці крові. Гідроген сульфід продукується ендотелієм судин і виявляє потужну дилатуючу дію щодо судин різних органів, включаючи печінку [9], тому, можливо, знижена продукція цього медіатора сприяє вазоконстрикції і фіброгенезу. У хворих на ХГ з ГГЦ рееструвалося також зростання активності аденозиндезамінази в сироватці крові, що свідчить про посилену деградацію аденозину, який має вазодилатуючу та протизапальну дію.

Висновки

У хворих на ХГ має місце підвищення рівня ГЦ у сироватці крові, при цьому у 29 % пацієнтів виявляється ГГЦ (> 15 мкмоль/л), у 46 % — високі нормальні рівні (10–15 мкмоль/л) та лише у 29 % хворих — оптимальні рівні гомоцистеїнемії (≤ 10 мкмоль/л).

Підвищення вмісту ГЦ у сироватці крові хворих на ХГ асоціюється зі збільшенням морфологічної стадії фіброзу печінки ($r = 0,63$) та змінами вмісту біохімічних маркерів фіброгенезу: зростанням рівнів ТФР- β_1 , ТІМП-1, гіалуронату та зниженням активності параоксонази в сироватці крові ($r = +0,60, +0,67, +0,45, -0,58$ відповідно).

Збільшення тяжкості фіброзу печінки у хворих на ХГ супроводжується поглибленням індукованих ГГЦ метаболічних порушень: гіпометилування, оксидативного стресу, зменшенням продукції вазодилататора гідроген сульфід та посиленням деградації аденозину.

Наведені нами дані свідчать, що ГГЦ та асоційовані з нею метаболічні порушення є несприятливим чинником фіброгенезу. Корекція ГГЦ дозволить уповільнити прогресування фіброзу печінки у хворих на ХГ.

Список літератури

- Андрушко І.І. Рівні гомоцистеїну, цистеїну та аргініну у практично здорових осіб: вікові та статеві особливості // Укр. кардіол. журн.— 2008.— № 5.— С. 89–95.
- Заїчко Н.В., Пентюк Н.О., Пентюк Л.О. та ін. Визначення вмісту гідроген сульфід у сироватці крові // Вісн. наук. досліджень.— 2009.— № 1.— С. 29–32.
- Пентюк А.А., Гуцол В.И., Яковлева О.А. и др. Определение фосфолипидов в биологическом материале по образованию гидрофобного комплекса с ферритиоцианатом аммония // Лаб. дело.— 1987.— № 6.— С. 457–460.
- Пентюк Н.О. Гіпергомоцистеїнемія посилює прогресування СС14 індукованого цирозу печінки та його ускладнень у щурів // Biomedical and Biosocial Anthropology.— 2009.— № 13.— С. 151–157
- Пентюк Н.О. Біохімічні механізми акселерації печінкового фіброгенезу за умов гіпергомоцистеїнемії у щурів // Експер. та клін. фізіологія і біохімія.— 2010.— № 1.— С. 18–25.
- Adinolfi L.E., Ingrosso D., Cesaro G. et al. Hyperhomocysteinemia and the MTHFR C677T polymorphism promote steatosis and fibrosis in chronic hepatitis C patients // Hepatology.— 2005.— N 41 (5).— P. 995–1003.
- Balsano C., Alisi A., Nobili V. Liver fibrosis and therapeutic strategies: the goal for improving metabolism // Cur. Drug Targets.— 2009.— N 10 (6).— P. 505–512.
- Camps J., Marsillach J., Joven J. Measurement of serum paraoxonase-1 activity in the evaluation of liver function // World J. Gastroenterol.— 2009.— N 28 (16).— P. 1929–1933.
- Distrutti E., Mencarelli A., Santucci L. et al. The methionine connection: homocysteine and hydrogen sulfide exert opposite effects on hepatic microcirculation in rats // Hepatol.— 2008.— N 47 (2).— P. 659–667.
- Friedman S.L. Mechanisms of hepatic fibrogenesis // Gastroenterology.— 2008.— N 134 (6).— P. 1655–1669.
- Jacobsen D.W. Homocysteine and vitamins in cardiovascular disease // Clin. Chem.— 1998.— N 44.— P. 1833–1843.
- Huang T., Yuan G., Zhang Z. et al. Cardiovascular pathogenesis in hyperhomocysteinemia // Asia Pac. J. Clin. Nutr.— 2008.— N 17 (1).— P. 8–16.
- Lentz S.R., Haynes W.G. Homocysteine: is it a clinically important cardiovascular risk factor? // Cleve. Clin. J. Med.— 2004.— N 71 (9).— P. 729–734.
- Levine R.L., Williams J.A., Stadtman E.R., Shacter E. Carbonyl assays for determination of oxidatively modified proteins // Methods Enzymol.— 1994.— N 233.— P. 346–357.
- Mann D.A., Mann J. Epigenetic regulation of hepatic stellate cell activation // J. Gastroenterol. Hepatol.— 2008.— N 23.— P. 108–111.
- Mel'nik A.V., Voloshchouk N.I., Pentyuk N.O., Zaichko K.O. Role of hydrogen sulfide and sulfur-containing amino acids in regulation of tone of smooth muscles of the vascular wall in rats // Neurophysiol.— 2010.— N 2.— P. 126–131.
- Novo E., Parola M. Redox mechanisms in hepatic chronic wound healing and fibrogenesis // Fibrogenesis & Tissue Repair.— 2008.— N 1 (5).— P. 1755–1769.
- Nurk E., Tell G.S., Nygard O. et al. Plasma total homocysteine is influenced by prandial status in humans: the Hordaland Homocysteine Study // J. Nutr.— 2001.— N 4.— P. 1214–1216.
- Sen U., Mishra P.K., Tyagi N., Tyagi S.C. Homocysteine to hydrogen sulfide or hypertension // Cell. Biochem. Biophys.— 2010.— N 57 (2–3).— P. 49–58.
- Toniutto P., Fabris C., Falletti E. et al. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and liver fibrosis progression in patients with recurrent hepatitis C // Liver Int.— 2008.— N 28 (2).— P. 257–263.
- Torres L., Garcia-Trevijano E.R., Rodriguez J.A. et al. Induction of TIMP-1 expression in rat hepatic stellate cells and hepatocytes: a new role for homocysteine in liver fibrosis // Biochim. Biophys. Acta.— 1999.— N 20.— P. 12–22.

Таблиця 4. Вміст фосфоліпідів, маркерів оксидативного стресу, гідроген сульфід у активність аденозиндезамінази у хворих на ХГ залежно від тяжкості фіброзу печінки (M ± m)

Показник	Морфологічна стадія фіброзу			Кореляція ¹ з тяжкістю фіброзу	
	0–1 бали (n = 44)	2 бали (n = 34)	3–4 бали (n = 33)	r	p
Фосфатидилхолін у плазмі крові, мг/л	1483 ± 25,4	1369 ± 29,6*	1250 ± 16,2**	-0,48	< 0,01
Фосфатидилетаноламін у плазмі крові, мг/л	947 ± 17,4	1056 ± 20,8*	1101 ± 11,7****	0,42	< 0,01
Лізофосфатидилхолін у плазмі крові, мг/л	112 ± 2,87	129 ± 3,04*	144 ± 3,68**	0,39	< 0,01
4-гідроксиноненаль та аліфатичні альдегіди у сироватці крові, мкмоль/л	4,80 ± 0,22	5,91 ± 0,37**	7,30 ± 0,38***	0,51	< 0,001
Малоновий диальдегід у сироватці крові, мкмоль/л	5,71 ± 0,29	7,41 ± 0,60**	9,27 ± 0,46***	0,53	< 0,001
Карбонільні групи у сироватці крові, нмоль/мг білка	1,25 ± 0,06	1,91 ± 0,16*	2,22 ± 0,13*	0,62	< 0,001
Тіольні групи у сироватці крові, мкмоль/л	7,69 ± 0,31	5,75 ± 0,36*	4,68 ± 0,25***	-0,61	< 0,001
Гідроген сульфід у сироватці крові, мкмоль/л	68,3 ± 1,71	62,2 ± 1,62**	62,1 ± 1,21***	-0,29	< 0,05
Аденозиндезаміназа у сироватці крові, нмоль/мл за 1 хв	12,9 ± 0,40	14,0 ± 0,27***	15,2 ± 0,40****	0,23	< 0,05

Примітка. Різниця вірогідна щодо пацієнтів з мінімальною стадією (0–1 бали) фіброзу: * p < 0,001; ** p < 0,01; *** p < 0,05.

Різниця вірогідна щодо пацієнтів з помірним (2 бали) фіброзу: * p < 0,001; ** p < 0,01; *** p < 0,05.

¹ За Спірменом.

Отримані нами дані дають підставу припустити, що ГГЦ причетна до прогресування фіброзу печінки при ХГ. Зокрема ми показали, що рівень ГЦ у сироватці крові тісно корелює з морфологічною стадією фіброзу за результатами біопсії та біохімічними маркерами печінкового фіброгенезу. При цьому суттєве зростання вмісту профіброгенного цитокіну ТФР-β₁, циркулюючого компонента позаклітинного матриксу печінки — гіалуронату та інгібітора ферментів деградації матриксу — ТІМП-1 реєструється навіть у пацієнтів з субнормальними рівнями ГЦ. Активність сироваткової параоксонази, відомого маркера фіброгенезу, мала сильний обернено пропорційний кореляційний зв'язок з вмістом ГЦ. Нещодавно було показано, що параоксоназа (тіолактоназа) має потужні антиоксидантні властивості та інгібує продукцію низки фіброгенних медіаторів [8]. Природним субстратом цього ензиму є тіолактон ГЦ, тому зменшення активності параоксонази може сприяти накопиченню ГЦ в його найбільш токсичній формі — у вигляді тіолактону.

Можна припустити, що вплив ГГЦ на формування фіброзу печінки реалізується як через прямі ефекти ГЦ, так і через індуковані ГГЦ вторинні метаболічні порушення. Нещодавно було продемонстровано, що ГЦ індукує експресію ТІМП-1, деяких ростових факторів у фіброблестах різних органів та промотує проліфе-

рацію печінкових фіброblastів [21, 24, 25]. До прямих профіброгенних ефектів ГЦ можна віднести і його здатність стимулювати утворення активних форм кисню та спричиняти оксидативну модифікацію білків і ліпідів. Зокрема, ми показали, що у хворих із субнормальними та високими рівнями ГЦ знижується вміст тіольних груп сироватки крові, зростає вміст продуктів оксидативної модифікації білків (карбонільних груп) та ліпопероксидації (лізофосфатидилхолін, 4-гідроксиноненаль, малоновий диальдегід). Вивчені нами маркери оксидативного стресу тісно корелювали як з рівнем ГЦ, так і зі стадією фіброзу печінки. Оксидативний стрес сьогодні розглядається як універсальний чинник фіброгенезу, оскільки саме активні форми кисню є провідними транскрипційними активаторами печінкових фіброblastів [17].

Отримані нами дані дають підставу припустити, що профіброгенна дія ГГЦ реалізується і через асоційовані з нею метаболічні порушення. Зокрема ми показали, що наростання тяжкості фіброзу печінки у хворих на ХГ супроводжується поглибленням гіпометилування, ознакою чого є збільшення рівня фосфатидилетаноламіну при одночасному зменшенні вмісту фосфатидилхоліну в плазмі крові (останній є продуктом метилування фосфатидилетаноламіну). Зниження інтенсивності процесів метилування за умов ГГЦ пов'язано з накопиченням S-аденозилгомоцисте-

Таблиця 3. Вміст біохімічних маркерів печінкового фіброгенезу у хворих на ХГ залежно від рівня ГЦ (М ± m)

Показник	Уміст ГЦ у сироватці крові			Кореляція ¹ з рівнем ГЦ	
	≤ 10 мкмоль/л (n = 71)	10–15 мкмоль/л (n = 103)	> 15 мкмоль/л (n = 71)	r	p
Параоксоназа у сироватці крові, ммоль/л за 1 год	159 ± 1,83	153 ± 1,99***	132 ± 2,43**	-0,58	< 0,001
ТФР-β ₁ у сироватці крові, нг/мл	60,1 ± 4,03	75,0 ± 3,77**	134 ± 5,66**	0,60	< 0,001
ТІМП-1 у сироватці крові, нг/мл	1076 ± 46,9	1500 ± 76,7**	2379 ± 101**	0,67	< 0,001
Гіалуронова кислота у сироватці крові, нг/мл	66,9 ± 7,44	112 ± 8,67	230 ± 16,7	0,45	< 0,001

Примітка. Різниця вірогідна щодо пацієнтів з умістом ГЦ у сироватці крові ≤ 10 мкмоль/л: * p < 0,001; ** p < 0,01; *** p < 0,05.

Різниця вірогідна щодо пацієнтів з умістом ГЦ у сироватці крові 10–15 мкмоль/л: * p < 0,001.

¹ За Пірсоном.

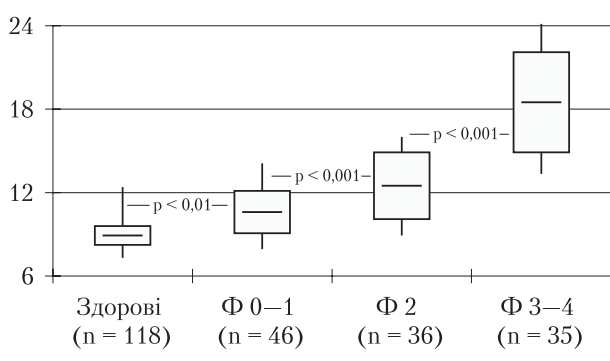


Рис. 2. Вміст ГЦ у сироватці крові здорових та хворих на ХГ залежно від стадії фіброзу печінки. Верхня і нижня межі боксів відповідають P₂₅ та P₇₅, лінії за межами боксів — P₁₀ та P₉₀, лінія всередині боксу — середній величині.

щував такий у здорових осіб і становив (10,5 ± 0,34) мкмоль/л. У пацієнтів з помірним фіброзом печінки (2 бали) вміст ГЦ вірогідно зростав порівняно з хворими з мінімальним фіброзом і становив (12,6 ± 0,50) мкмоль/л, а у пацієнтів з тяжким фіброзом (3–4 бали) — практично вдвічі перевищував такий у здорових осіб — (18,6 ± 0,83) мкмоль/л. Між стадією фіброзу при біопсії та вмістом ГЦ у сироватці крові виявлено тісний кореляційний зв'язок (r = 0,63, p < 0,001).

Встановлено, що асоційовані з ГЦ гіпометилування, активація оксидативного стресу, порушення метаболізму гідроген сульфідів та аденозину впливають на прогресування фіброзу у хворих на ХГ (табл. 4). Так, вміст фосфатидилхоліну в плазмі крові хворих з тяжким фіброзом печінки був вірогідно на 16 та 8 % меншим, а фосфатидилетаноламіну — на 14 та 11 % вищим, ніж у хворих з мінімальним (0–1 бал) та помірним (2 бали) фіброзом. Рівень фосфатидилхоліну та фосфатидилетаноламіну вірогідно корелював зі стадією фіброзу.

Вміст маркерів ліпопероксидації — лізофосфатидилхоліну, 4-гідроксинафеналу та малонного діальдегіду — вірогідно зростав у пацієнтів з помірним фіброзом, а у осіб з тяжким фіброзом був відповідно на 23; 52 та 62 % вищим від такого у хворих з мінімальним фіброзом печінки. У хворих з фіброзом, оціненим 3–4 балами, вміст карбонільних груп білків був на 78 % більшим, а тільних груп сироватки крові — на 39 % меншим, ніж у пацієнтів з фіброзом 0–1 бали. Вивчені нами показники оксидативного стресу мали досить сильний кореляційний зв'язок зі стадією фіброзу за даними біопсії.

Вміст гідроген сульфідів у пацієнтів з помірним і тяжким фіброзом (2–4 бали) був вірогідно на 9 % меншим, ніж у пацієнтів з мінімальним фіброзом печінки (0–1 бали). Активність аденозиндезамінази в сироватці крові у хворих з помірним та тяжким фіброзом була відповідно на 9 та 18 % вищою від такої у хворих з мінімальним фіброзом. Кореляційний аналіз засвідчив існування слабкого, проте вірогідного зв'язку між вмістом гідроген сульфідів, активністю аденозиндезамінази в сироватці крові та морфологічною стадією фіброзу.

Ми продемонстрували, що ГЦ є досить частим метаболічним порушенням у хворих на ХГ. Установлено, що серед хворих на ХГ частка осіб із субнормальними та високими рівнями ГЦ є відповідно в 3,0 та 3,8 рази вищою, ніж серед практично здорових осіб. Слід зазначити, що у ранжируванні рівнів ГЦ ми керувалися рекомендаціями D.W. Jacobsen [11], згідно з якими вміст цієї амінокислоти в межах 10–15 мкмоль/л є субнормальним, а в понад 15 мкмоль/л — високим. У пізніших публікаціях зазначається, що зростання рівня ГЦ вище за 10 мкмоль/л в осіб молодого і середнього віку слід розцінювати як ГЦ [13].

Таблиця 2. Вміст фосфоліпідів, маркерів оксидативного стресу, гідроген сульфід у та активність аденозиндезамінази у хворих на ХГ залежно від рівня ГЦ (М ± m)

Показник	Уміст ГЦ у сироватці крові			Кореляція ¹ з рівнем ГЦ	
	≤ 10 мкмоль/л (n = 48)	10–15 мкмоль/л (n = 73)	> 15 мкмоль/л (n = 43)	r	p
Фосфатидилхолін у плазмі крові, мг/л	1475 ± 20,4	1373 ± 15,9*	1265 ± 15,0**	-0,51	< 0,001
Фосфатидилетаноламін у плазмі крові, мг/л	963 ± 15,7	1008 ± 12,6**	1069 ± 13,5**	0,48	< 0,001
Лізофосфатидилхолін у плазмі крові, мг/л	121 ± 2,60	126 ± 2,18	141 ± 3,82**	0,41	< 0,001
4-гідроксинанонелаль та аліфатичні альдегіди у сироватці крові, мкмоль/л	5,01 ± 0,18	5,31 ± 0,19	7,11 ± 0,26**	0,42	< 0,001
Малоновий диальдегід у сироватці крові, мкмоль/л	5,70 ± 0,24	6,10 ± 0,26	9,01 ± 0,38**	0,48	< 0,001
Карбонільні групи у сироватці крові, нмоль/мг білка	1,37 ± 0,07	1,59 ± 0,05**	2,21 ± 0,09**	0,53	< 0,001
Тіольні групи у сироватці крові, мкмоль/л	7,50 ± 0,24	6,83 ± 0,26***	5,00 ± 0,19**	-0,49	< 0,001
Гідроген сульфід у сироватці крові, мкмоль/л	71,3 ± 0,93	62,0 ± 0,82*	59,2 ± 1,01****	-0,34	< 0,01
Аденозиндезаміназа у сироватці крові, нмоль/мл за 1 хв	14,3 ± 0,22	15,3 ± 0,24**	15,7 ± 0,31	0,23	< 0,05

Примітка. Різниця вірогідна щодо пацієнтів з умістом ГЦ у сироватці крові ≤ 10 мкмоль/л: * p < 0,001; ** p < 0,01; *** p < 0,05.

Різниця вірогідна щодо пацієнтів з умістом ГЦ у сироватці крові 10–15 мкмоль/л: * p < 0,001; ** p < 0,01; *** p < 0,05.

¹ За Пірсоном.

дилхоліну, фосфатидилетаноламіну в плазмі крові та ГЦ у сироватці крові виявлено вірогідні кореляційні зв'язки середньої сили.

Зростання вмісту ГЦ у хворих на ХГ асоціювалося з накопиченням продуктів оксидативної модифікації білків (карбонільних груп) та зниженням вмісту тіольних груп у сироватці крові. При цьому вірогідні зміни цих показників були зареєстровані навіть у хворих з високими нормальними рівнями ГЦ. У пацієнтів з ГГЦ вміст карбонільних груп білків був на 61 % більшим, а тіольних груп — на 33 % меншим, ніж у пацієнтів з оптимальним рівнем ГЦ. Рівень продуктів ліпопероксидації — лізофосфатидилхоліну в плазмі крові, малонового диальдегіду та 4-гідроксинанонелалю в сироватці крові — у пацієнтів з субнормальними рівнями ГЦ виявляв тенденцію до зростання, а у хворих з ГГЦ був вірогідно вищим (на 17,58 та 42 % відповідно) від такого в осіб з оптимальними рівнями ГЦ. Маркери оксидативної модифікації білків виявляли вищі за модулем кореляційні зв'язки з рівнем ГЦ, ніж продукти ліпопероксидації.

З'ясувалося, що збільшення вмісту ГЦ у хворих на ХГ супроводжується зниженням рівня вазоактивного медіатора — гідроген сульфід у сироватці крові. Так, у хворих з субнормальними та високими рівнями ГЦ вміст цього вазодилататора був відповідно на 13 та 17 % меншим, ніж у хворих з оптимальними рівнями ГЦ. За

умов ГГЦ також мало місце посилення деградації вазоактивного метаболіту аденозину, свідченням чого є зростання активності аденозиндезамінази в сироватці крові. При цьому активність цього ензиму вірогідно збільшувалася навіть у хворих з високими нормальними рівнями ГЦ, а у пацієнтів з ГГЦ — на 10 % перевищувала таку в осіб з оптимальними рівнями ГЦ. Вміст ГЦ слабо, однак вірогідно корелював з рівнем гідроген сульфід та активністю аденозиндезамінази у хворих на ХГ.

Установлено, що у міру зростання вмісту ГЦ у сироватці крові хворих на ХГ реєструється суттєве зростання рівнів біохімічних маркерів фіброгенезу (табл. 3). Так, вміст ТФР-β₁, ТІМП-1 та гіалуронату в сироватці крові вірогідно зростав навіть у пацієнтів з субнормальними рівнями ГЦ, а у хворих з ГГЦ був відповідно в 2,2; 2,1 та 3,4 рази вищим від такого в осіб з оптимальними рівнями ГЦ. Звертає увагу тісний кореляційний зв'язок між рівнем ГЦ та вмістом ТФР-β₁, ТІМП-1, гіалуронату в сироватці крові. Активність параоксонази мала обернену залежність від рівня гомоцистеїнемії і вірогідно знижувалася навіть у хворих з субнормальними значеннями ГЦ.

Отримані нами дані свідчать, що вміст ГЦ у сироватці крові має тісну залежність від тяжкості фіброзу печінки за даними біопсії (рис. 2). Виявилось, що навіть у хворих з мінімальним фіброзом (0–1 бал) вміст ГЦ вірогідно переви-

Таблиця 1. Метрологічні параметри рівня ГЦ у сироватці крові практично здорових та хворих на ХГ

Пацієнти	M ± m	σ	Медіана	Перцентилі					
				5 %	10 %	25 %	75 %	90 %	95 %
Здорові (n = 118)	9,37 ± 0,21	2,33	9,00	6,28	7,31	8,24	9,60	12,4	15,0
Хворі на хронічні гепатити (n = 245)	13,6 ± 0,29*	4,48	13,0	7,9	8,45	9,9	15,5	19,8	22,7

Примітка. * p < 0,005.

У сироватці крові обстежених визначали вміст гомоцистеїну (ГЦ) імуноферментним методом (Axis-Shield) та гідроген сульфід у адаптованим нами методом [2]. Активність сироваткової аденозиндезамінази (КФ 3.5.4.4) визначали як описано в [23]. Як маркери печінкового фіброгенезу у хворих на ХГ досліджували вміст трансформуючого фактора росту бета-1 (ТФР-β₁), тканинного інгібітора металопротеїнази-1 (ТІМП-1) та гіалуронової кислоти імуноферментним методом (ВСМ Diagnostics), а також активність параксонази-арілестерази (КФ 3.1.1.2) у сироватці крові спектрофотометричним методом. Як маркери оксидативного стресу визначали вміст малонового діальдегіду, 4-гідроксинафеналу та інших аліфатичних альдегідів, карбонільних груп білків та тіольних груп сироватки крові [14, 22]. Вміст фосфоліпідів та їхній фракційний склад у плазмі крові досліджували екстракційно-фотометричним методом та методом тонкошарової хроматографії [3]. Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програми Excel.

Результати та обговорення

Установлено, що середній вміст ГЦ у сироватці крові хворих на ХГ був на 45 % вищим, ніж у практично здорових осіб відповідного віку. Для деталізації рівня ГЦ у практично здорових осіб та хворих на ХГ був застосований метод перцентильного аналізу (табл. 1). Діапазон значень у межах 10–90 центилів (P₁₀–P₉₀) у практично здорових осіб розглядався нами як нормальні величини, в межах 90–95 перцентилів (P₉₀–P₉₅) – як ділянка високих нормальних, а вище 95 перцентилів (P₉₅) – як ділянка високих значень. У 80 % обстежених здорових осіб (P₁₀–P₉₀) вміст ГЦ коливався в межах 7,31–12,4 мкмоль/л. Високі нормальні рівні ГЦ (P₉₀–P₉₅) були у межах 12,4–15,0 мкмоль/л, а високі – перевищували 15 мкмоль/л. Отримані нами дані щодо вмісту ГЦ у практично здорових осіб збігаються з даними літератури [1, 18].

З'ясувалося, що у хворих на ХГ має місце стійке зміщення рівня гомоцистеїнемії в бік більш високих значень: інтерцентильний проміжок P₁₀–P₉₀ відповідав 8,45–19,8 мкмоль/л. Оптиміальні рів-

ні ГЦ (≤ 10 мкмоль/л) реєструвалися лише до 25-го перцентилів, а високі (> 15 мкмоль/л) – починаючи з 75-го перцентилів.

Ранжирування рівнів ГЦ згідно з рекомендаціями D.W. Jacobsen [11] показало, що оптимальний сироватковий рівень цієї амінокислоти (≤ 10 мкмоль/л) у хворих на ХГ трапляється в 2,7 рази рідше, ніж у практично здорових осіб, тоді як високий нормальний (10–15 мкмоль/л) та високий (> 15 мкмоль/л) – відповідно в 3,0 і 3,8 рази частіше (рис. 1). У практично здорових жінок вміст ГЦ у сироватці крові був вірогідно нижчим, ніж у чоловіків ((8,74 ± 0,24) порівняно з (9,63 ± 0,27) мкмоль/л), тоді як у чоловіків і жінок, хворих на ХГ цей показник суттєво не відрізнявся ((13,9 ± 0,46) та (13,3 ± 0,36) мкмоль/л відповідно). При цьому у здорових осіб і у хворих на ХГ вміст ГЦ зростав у міру збільшення віку (r = 0,22, p < 0,05).

У пацієнтів з ХГ розвиваються типові для ГГЦ метаболічні порушення: гіпометилування, активація процесів ліпопероксидації та оксидативної модифікації білків (табл. 2). Так, вміст неметильованого фосфоліпиду фосфатидилетаноламіну в плазмі крові вірогідно зростав, а продукту метилування – фосфатидилхоліну – вірогідно знижувався навіть у пацієнтів з субнормальними рівнями ГЦ. У хворих на ХГ з ГГЦ вміст фосфатидилхоліну був на 14 % меншим, а фосфатидилетаноламіну – на 11 % вищим, ніж у хворих з оптимальними рівнями ГЦ. Між рівнями фосфати-

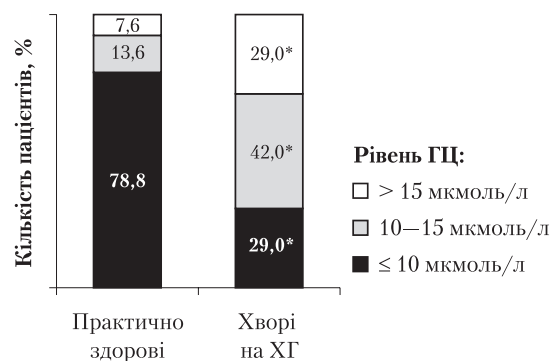


Рис. 1. Ранжирування рівня ГЦ у сироватці крові здорових осіб та хворих на ХГ

* p < 0,01 щодо групи здорових осіб.



Н.О. Пентюк¹, Н.В. Харченко²

¹ Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

² Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ

Вплив гіпергомоцистеїнемії та асоційованих з нею метаболічних порушень на прогресування фіброзу печінки у хворих на хронічні гепатити

Ключові слова

Гіпергомоцистеїнемія, хронічні гепатити, фіброз печінки, гіпометилування, оксидативний стрес, гідроген сульфід.

Фіброгенез є універсальним шляхом прогресування хронічних гепатитів будь-якої етіології, оскільки призводить до архітектурної перебудови органа та формування цирозу. Накоплені останніми роками клінічні та експериментальні дані свідчать, що швидкість прогресування фіброзу значною мірою визначається взаємодією певних несприятливих метаболічних чинників, які опосередковують свій вплив через регуляцію процесів синтезу та руйнування сполучної тканини в печінці [7]. Відомими метаболічними детермінантами фіброгенезу є стеатоз та сидероз печінки, інсулінорезистентність, вазоконстрикторний та прозапальний статус [10].

Нещодавно було показано, що мутація С677Т гена метилентетрагідрофолатредуктази, яка спричиняє розвиток гіпергомоцистеїнемії, асоціюється з вищими темпами прогресування фіброзу печінки у хворих на хронічний гепатит С [6, 20]. Гіпергомоцистеїнемія (ГГЦ) нині є загально-визнаним незалежним фактором ризику серцево-судинних захворювань та спричиняє патологічне ремоделювання серця, судин і нирок, активації системного запалення, тромбоутворення, вазоконстрикції [12]. Патогенез ГГЦ зазвичай пов'язують з порушенням процесів метилування, ковалентною модифікацією (гомоцистеїнуванням) білків, активацією оксидативного стресу. Не виключаються і судинні механізми патоген-

ної дії гомоцистеїну, метаболізм якого відбувається з утворенням вазоактивних медіаторів гідроген сульфід та аденозину [19]. Нещодавно ми показали, що ГГЦ індукує розвиток фіброзу печінки в інтактних щурів та прискорює прогресування ССІ₄ індукованого фіброзу печінки [4, 5]. Водночас поширеність ГГЦ та її причетність до прогресування фіброзу печінки у хворих на хронічні гепатити у реальних клінічних умовах мало досліджена. Тому метою роботи було визначення поширеності ГГЦ у хворих на хронічні гепатити, а також дослідження зв'язку між ГГЦ та асоційованими з нею метаболічними порушеннями та формуванням фіброзу печінки.

Матеріали та методи

Обстежено 245 хворих на хронічні гепатити (ХГ), з них 158 чоловіків та 87 жінок. Середній вік обстежених хворих становив $(38,9 \pm 0,86)$ року (від 18 до 77 років). У 89 хворих було діагностовано ХГ-С, у 40 — ХГ-В, у 23 — ХГ-В та ХГ-С, у 38 — неалкогольний стеатогепатоз (НАСГ), у 30 — ХГ вірусно-алкогольної та у 25 — алкогольної етіології. У 117 хворих на ХГ вірусної етіології виконано пункційну біопсію печінки та визначено морфологічну стадію фіброзу за METAVIR. Контрольну групу склали 118 практично здорових осіб, з них 63 чоловіки та 49 жінок, середній вік яких становив $(36,5 \pm 1,16)$ року (від 18 до 69 років).

M.O. Babak

Gastroesophageal reflux disease and obesity: the significance of adipocytokines

The aim. To evaluate an association between adipocytokines (leptin, adiponectin) and reflux esophagitis degree in patients with GERD. The study involved 116 patients, from them 36 patients with GERD and obesity and 49 patients with obesity. Adiponectin and leptin levels were determined by ELISA, and triglycerides and total cholesterol with the standard technique.

It has been established that leptin, and triglycerides and total cholesterol levels were significantly higher in patients with GERD and obesity. There were no significant difference adiponectin levels between the groups. The significant correlations between leptin levels and GERD development, adiponectin levels and reflux esophagitis degree have been revealed. It has been concluded that adiponectin level decreased and leptin level significantly increased in patients with GERD and obesity in comparison with the subjects with GERD. Significant correlations has been established for the leptin level and GERD development, and adiponectin and reflux esophagitis degree.

Контактна інформація

Бабак Максим Олегович, к. мед. н., зав. лікувального діагностичного центру
61039, м. Харків, вул. Постишева, 2а

Стаття надійшла до редакції 5 жовтня 2010 р.

ІМТ асоційовано зі зростанням вмісту LEP ($r_s = +0,519$; $p = 0,04$) та зниженням рівня AdipoQ ($r_s = -0,547$; $p = 0,002$).

Перспективи подальших досліджень. Перспективи подальших досліджень у цьому напрямку

мі полягатимуть у визначенні поліморфізму рецепторів адипонектину, зв'язку між рівнем адипоцитарних гормонів та ступенем ерозивного ушкодження стравоходу на тлі рефлюкс-езофагіту.

Список літератури

1. Алгоритм раннього виявлення ГЕРХ: Свідоцтво № 26148/ГД, Фадєєнко, І.Е. Кушнір, В.М. Чернова, М.О. Бабак, Т.А. Коломенцева, Є.Ю. Фролова-Романюк.— Заявка № 26255.— заявлено 03.07.2008, зареєстровано 17.10.2008.
2. Бабак М.О. Клініко-ендоскопічні особливості перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби в осіб із надлишковою масою тіла та ожирінням / М.О. Бабак // Сучасна гастроентерологія.— 2010.— № 1.— С. 16—20.
3. Наследов А. SPSS — компьютерный анализ данных в психологии и социальных науках.— СПб: Питер, 2007.— 416 с.
4. Фадєєнко Г.Д. Новый алгоритм медикаментозной терапии при ГЭРБ / Г.Д. Фадєєнко, М.О. Бабак, Т.Л. Можина // Сучасна гастроентерологія.— 2008.— № 4.— С. 4—7.
5. El-Serag H. The association between obesity and GERD: A Review of the Epidemiological Evidence / H. El-Serag // Dig. Dis. Sci.— 2008.— Vol. 53 (9).— P. 2307—2312.
6. Francois F. The association of gastric leptin with oesophageal inflammation and metaplasia / F. Francois, J. Roper, A.J. Goodman et al. // Gut.— 2008.— N 57 (1).— P. 16—24.
7. Gannage-Yared M. Serum adiponectin and leptin levels in relation to the metabolic syndrome, androgenic profile and somatotrophic axis in healthy non-diabetic elderly men / M. Gannage-Yared, S. Khalife, M. Semaan et al. // Eur. J. Endocrinol.— 2006.— N 155.— P. 167—176.
8. Housa D. Adipocytokines and cancer / D. Housa, J. Housova, Z. Vernerova // Physiol. Res.— 2006.— N 55.— P. 233—244.
9. Ierardi E. Metabolic syndrome and gastro-oesophageal reflux: towards a growing interest in developed countries / E. Ierardi, R. Rosania, M. Zotti et al. // World J. Gastrointest. Pathophysiol.— 2010.— N 15.— P. 91—96.
10. Jaleel F. Comparison of adiponectin, leptin and blood lipid levels in normal and obese postmenopausal women / F. Jaleel, A. Jaleel, M.A. Rahman et al. // J. Pak. Med. Assoc.— 2006.— Vol. 56, N 9.— P. 391—394.
11. Kendall B.J. Leptin and the risk of Barrett's oesophagus / B.J. Kendall, G.A. Macdonald, N.K. Hayward et al. // Gut.— 2008.— N 57 (4).— P. 448—454.
12. Konturek P.C. Effect of adiponectin and ghrelin on apoptosis of Barrett adenocarcinoma cell line / P.C. Konturek, G. Burnat, T. Rau et al. // Dig. Dis. Sci.— 2008.— Vol. 53.— P. 597—605.
13. Lee Y.-C. The effect of metabolic risk factors on the natural course of gastro-oesophageal reflux disease / Y.-C. Lee, A.M.-F. Yen, J.J. Tai et al. // Gut.— 2009.— N 58.— P. 174—181.
14. Liu Yun-Ling. Association of serum adiponectin levels with atherosclerosis and the metabolic syndrome in obese children / Yun-Ling Liu, Hong-Ri Liang, Hao-Tian Liu et al. // J. Pediatr. Endocrin. Metab.— 2010.— N 23.— P. 743—751.
15. Lundell L. Endoscopic assessment of esophagitis: clinical and functional correlates and further validation of Los Angeles classification / L. Lundell, J. Dent, J. Bennett et al. // Gut.— 1999.— N 45.— P. 172—80.
16. Moki F. Association between reflux oesophagitis and features of the metabolic syndrome in Japan / F. Moki, M. Kusano, M. Mizuide et al. // Aliment. Pharmacol. Ther.— 2007.— N 26.— P. 1069—1075.
17. Ogunwobi O. Globular adiponectin, acting via adiponectin receptor-1, inhibits leptin-stimulated oesophageal adenocarcinoma cell proliferation / O.O. Ogunwobi, I.L. Beales // Mol Cell Endocrinol.— 2008.— Vol. 285.— P. 43—50.
18. Onat A. Relatively high levels of serum adiponectin in obese women, a potential indicator of anti-inflammatory dysfunction: Relation to sex hormonebinding globulin / A. Onat, G. Hergenc, D. Dursunoglu // Int. J. Biol. Sci.— 2008.— N 4.— P. 208—214.
19. Park J.H. Metabolic syndrome is associated with erosive esophagitis / J.H. Park, Dong I.L. Park, Hong Joo Kim et al. // Cho World J Gastroenterol.— 2008.— N 21.— P. 14—35.
20. Rubenstein J.H. Association of adiponectin multimers with Barrett's oesophagus / J.H. Rubenstein, J.Y. Kao, R.D. Madanick // Gut.— 2009.— N 58.— P. 1583—1589.
21. Thompson O.M. Serum Leptin and Adiponectin levels and risk of Barrett's esophagus and intestinal metaplasia of the gastro-oesophageal junction / O.M. Thompson, S. Beresford, E.A. Kirk et al. // Obesity.— 2010.— Режим доступу: [http://www.nature.com/oby/journal/vaop/ncurrent/full/oby2009508a.html].
22. Tilg H. Role of adiponectin and PBEF/visfatin as regulators of inflammation: involvement in obesity-associated diseases / H. Tilg, A.R. Moschen // Clin. Sci.— 2008.— N 114.— P. 275—288.

М.О. Бабак

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и ожирение: влияние адипоцитарных гормонов

Цель — изучить возможную связь между адипоцитокинами (лептин, адипонектин) и степенью рефлюкс-эзофагита у больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. В исследование были включены 116 больных, из них 36 пациентов с ГЭРБ и ожирением, 49 — с ожирением. Уровень адипонектина и лептина определяли методом ELISA, триглицеридов, общего холестерина — по стандартной методике. Концентрация лептина, триглицеридов, общего холестерина была значительно выше у пациентов с ГЭРБ и ожирением по сравнению с пациентами, которые страдали только ГЭРБ. Достоверных различий в уровне адипонектина между группами не зафиксировано. Выявлена достоверная корреляция между уровнем лептина и развитием ГЭРБ, уровнем адипонектина и степенью рефлюкс-эзофагита.

Концентрация адипонектина снижается, а уровень лептина достоверно возрастает у пациентов с ГЭРБ и ожирением по сравнению с пациентами, которые страдали ГЭРБ. Достоверная корреляция зафиксирована между содержанием лептина и развитием ГЭРБ, адипонектина и степенью рефлюкс-эзофагита.

Таблиця 6. Порівняльна гендерна характеристика обстежених груп

Показник	1-ша група (ГЕРХ + ожиріння)		2-га група (ГЕРХ)		3-тя група (ожиріння)	
	Чоловіки (n = 8)	Жінки (n = 28)	Чоловіки (n = 16)	Жінки (n = 33)	Чоловіки (n = 8)	Жінки (n = 28)
Ерозивне ураження стравоходу	7 (87,5 %) [#]	17 (60,7 %)	15 (93,7 %)	9 (27,3 %) [*]	–	–
Середній вік пацієнта, роки	52,3 ± 7,9	55,0 ± 10,5	41,3 ± 13,8	43,9 ± 14,8	52,4 ± 11,3	60,4 ± 11,2 [#]
Середній ІМТ, кг/м ²	30,9 ± 3,1	33,0 ± 4,6	20,7 ± 2,2	22,1 ± 3,6	30,8 ± 5,1 [#]	33,7 ± 5,2 ^{**}
ЗХС, ммоль/л	6,1 ± 0,9	5,7 ± 1,3	5,1 ± 0,8	5,2 ± 1,1	5,5 ± 0,8 [#]	6,0 ± 1,1 [#]
ТГ, ммоль/л	2,0 ± 1,0	1,5 ± 0,7	1,2 ± 0,5	1,1 ± 0,7	2,0 ± 1,0 [#]	1,9 ± 1,1 [#]
ХС ЛПДНГ, ммоль/л	0,8 ± 0,3	0,7 ± 0,3	0,5 ± 0,2	0,5 ± 0,3	0,9 ± 0,4 [#]	0,8 ± 0,4 [#]
Глюкоза, ммоль/л	5,8 ± 1,1	5,6 ± 1,1	5,0 ± 0,5	5,1 ± 0,6	6,3 ± 1,5 [#]	7,0 ± 3,4 [#]
LEP, нг/мл	20,1 ± 18,5	42,0 ± 27,7 [*]	6,6 ± 4,5	15,0 ± 10,7 [*]	27,7 ± 17,4 [#]	65,2 ± 19,0 ^{**}
AdipoQ, мкг/мл	8,2 ± 4,4	11,5 ± 5,6	8,6 ± 3,4	13,8 ± 5,2 [*]	7,4 ± 2,5	12,7 ± 6,1 [*]

Примітка. * Вірогідна різниця між досліджуваними показниками серед осіб чоловічої та жіночої статі в межах однієї групи; [#] вірогідна різниця між досліджуваними показниками серед осіб чоловічої або жіночої статі в усіх групах.

Н-критерію Крускала—Уоллеса було з'ясовано, що жінки 1-ї групи вірогідно частіше мали ерозивне ураження стравоходу ($\chi^2 = 8,9$; $p = 0,003$) (див. табл. 6). Ступінь ерозивного ураження стравоходу в осіб чоловічої статі вірогідно не відрізнявся між групами ($\chi^2 = 1,9$; $p = 0,1$).

Жінки 3-ї групи були найстаршими серед усіх обстежених осіб жіночої статі ($\chi^2 = 15,7$; $p = 0,0001$) та мали найбільше значення ІМТ ($\chi^2 = 49,9$; $p = 0,0001$). Крім цього, вони мали найвищий рівень ЗХС ($\chi^2 = 5,9$; $p = 0,05$), ТГ ($\chi^2 = 11,4$; $p = 0,003$), ХС ЛПДНГ ($\chi^2 = 9,1$; $p = 0,01$), глюкози ($\chi^2 = 6,8$; $p = 0,03$) у сироватці крові, а також найвищу концентрацію LEP ($\chi^2 = 25,3$; $p = 0,0001$).

Чоловіки 3-ї групи також мали найбільше значення ІМТ серед усіх обстежених чоловіків ($\chi^2 = 27,3$; $p = 0,0001$), найвищі рівні ЗХС ($\chi^2 = 6,3$; $p = 0,04$), ТГ ($\chi^2 = 9,8$; $p = 0,008$), ХС ЛПДНГ ($\chi^2 = 7,7$; $p = 0,02$), глюкози ($\chi^2 = 11,3$; $p = 0,003$), LEP ($\chi^2 = 14,4$; $p = 0,001$) у сироватці крові (див. табл. 6).

Отже, концентрація LEP у сироватці крові була найвищою у жінок, які мали найбільше значення ІМТ серед обстежених осіб жіночої статі. Чоловіки 3-ї групи також мали найвищі показники ІМТ та LEP порівняно з особами чоловічої статі 1-ї та 2-ї груп. Проте рівень LEP у жінок 3-ї групи значно перевищував вміст LEP у чоловіків цієї ж групи. Цей факт можна пояснити тим, що, по-перше, ІМТ жінок був вірогідно вищим порівняно з таким чоловіків, по-друге, відомо, що ендокринний

статус жінок сприяє активації метаболізму та швидкому синтезу адипоцитарних гормонів.

Висновки

У хворих, які одночасно страждають від ГЕРХ та ожиріння, вірогідно частіше діагностують ерозивне ушкодження слизової оболонки стравоходу різного ступеня (66,7 %, $p = 0,05$) порівняно з пацієнтами, які хворіють на ГЕРХ, серед останніх найбільш розповсюджена неерозивна форма хвороби (59,1 %).

У хворих на ожиріння аліментарно-конституціонального генезу наявність ГЕРХ не корелює з погіршенням показників ліпідограми та рівнем глікемії.

Вміст адипоцитарних гормонів корелює з розвитком ГЕРХ та ступенем ерозивного ушкодження стравоходу, що підтверджує наявність прямо пропорційного кореляційного зв'язку між вірогідністю розвитку ГЕРХ та концентрацією LEP ($r_s = +0,4$; $p = 0,001$) та оберненого зв'язку між ступенем ерозивного ушкодження стравоходу та рівнем AdipoQ у сироватці крові ($r_s = -0,4$; $p = 0,004$).

У хворих, які одночасно страждають на ГЕРХ та ожиріння, різке зниження вмісту AdipoQ у сироватці крові асоціюється з прогресуванням ерозивного ушкодження стравоходу ($r_s = -0,370$; $p = 0,004$).

Чоловічу стать та концентрацію LEP у сироватці крові можна розглядати як предиктори розвитку ГЕРХ ($p = 0,001$).

Вірогідність ерозивного ураження стравоходу у хворих на ГЕРХ з нормальними значеннями

Таблиця 4. Показники кореляційного аналізу для пацієнтів, які страждали на GERX (n = 49)

Показник	LEP		AdipoQ	
	r _s	p	r _s	p
Ступінь ерозивного ураження стравоходу	0,519	0,04*	-0,547	0,002*
Стать пацієнта	0,503	0,005*	0,503	0,005*
Вік пацієнта	0,163	0,4	0,940	0,6
ІМТ	0,583	0,001*	0,375	0,05*
ЗХС	0,044	0,8	0,234	0,3
ТГ	0,208	0,3	-0,449	0,03*
ХС ЛПДНГ	0,144	0,5	-0,401	0,07
Глюкоза у крові	0,033	0,8	0,033	0,8
LEP	—	—	0,425	0,02*
AdipoQ	0,425	0,02*	—	—

Примітка. r_s — коефіцієнт кореляції Спірмена;
p — статистична вірогідність.
* Статистично вірогідний кореляційний зв'язок.

r_s = 0,503; p = 0,005) і ІМТ (r_s = 0,583; p = 0,001 та r_s = 0,375; p = 0,05) — з другого. У пацієнтів 1-ї групи подібний зв'язок був зафіксований лише між вмістом LEP та статтю пацієнта (r_s = 0,402; p = 0,003) і ІМТ (r_s = 0,400; p = 0,04).

Виявлено негативний кореляційний зв'язок між концентрацією AdipoQ та рівнем ТГ для хворих, які страждали на GERX та мали нормальні показники ІМТ (r_s = -0,449; p = 0,03). Решта показників не мали вірогідних значень (див. табл. 4 та 5).

Ми також провели дослідження гендерних особливостей в обстеженій когорті хворих (табл. 6). При порівнянні статевих розбіжностей

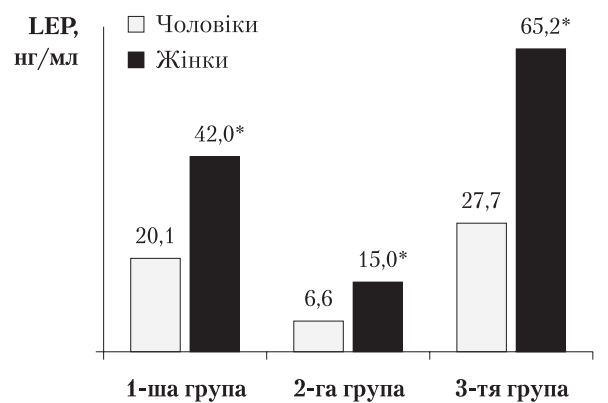


Рис. 2. Гендерні особливості вмісту LEP в обстежених групах

* Вірогідна різниця з чоловіками (p < 0,05).

Таблиця 5. Показники кореляційного аналізу для пацієнтів, які страждали на ожиріння та GERX (n = 36)

Показник	LEP		AdipoQ	
	r _s	p	r _s	p
Ступінь ерозивного ураження стравоходу	-0,28	0,8	-0,370	0,004*
Стать пацієнта	0,402	0,03*	0,256	0,2
Вік пацієнта	0,099	0,6	0,050	0,8
ІМТ	0,400	0,04*	-0,011	0,9
ЗХС	-0,298	0,1	0,345	0,07
ТГ	-0,216	0,3	-0,219	0,3
ХС ЛПДНГ	-0,223	0,3	-0,234	0,2
Глюкоза у крові	-0,079	0,9	-0,237	0,2
LEP	—	—	0,051	0,8
AdipoQ	0,051	0,8	—	—

Примітка. r_s — коефіцієнт кореляції Спірмена;
p — статистична вірогідність.
* Статистично вірогідний кореляційний зв'язок.

тей серед пацієнтів 1-ї групи було з'ясовано, що вірогідною різниця була тільки за вмістом LEP (U = 31,0; p = 0,03).

Серед пацієнтів 2-ї групи, які страждали на GERX, вірогідні гендерні розбіжності були зафіксовані за вмістом адипоцитарних гормонів у сироватці крові: LEP (U = 37,0; p = 0,008), AdipoQ (U = 37,0; p = 0,008) (рис. 2, 3; див. табл. 6).

Подібну тенденцію було відзначено у хворих 3-ї групи, котрі мали ожиріння аліментарно-конституціонального генезу: LEP (U = 10,0; p = 0,0001), AdipoQ (U = 29,0; p = 0,01) (див. рис. 2, 3; табл. 6).

Крім цього, при порівнянні трьох незалежних вибірок (1-ша, 2-га та 3-тя група) із застосуванням

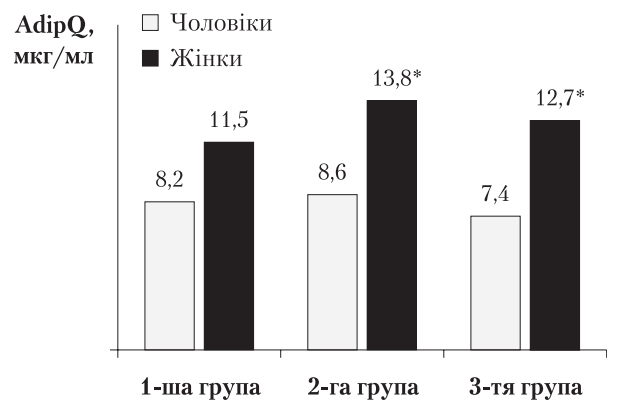


Рис. 3. Гендерні особливості вмісту AdipoQ в обстежених групах

* Вірогідна різниця з чоловіками (p < 0,05).

пояснюють цей факт наявністю у LEP властивості підвищувати проліферацію клітин та гальмувати процеси апоптозу. Незважаючи на те, що у нашому дослідженні не брали участь хворі на стравохід Барретта, ми також отримали дані щодо наявності прямого кореляційного зв'язку між розвитком GERX та рівнем LEP. Ми пояснюємо ці результати активацією процесів клітинної проліферації, які мають репаративний генез на тлі ушкодження епітелію стравоходу у хворих на GERX та супроводжуються гіперлептинемією.

Проведення логістичної регресії дало змогу з'ясувати предиктори, що вірогідно впливають на розвиток GERX у обстеженій когорті хворих (табл. 3).

Рівняння регресії, що пов'язує вірогідність розвитку GERX та визначені предиктори:

$$\text{GERX} = -3,7 + (0,05 \cdot \text{LEP}) + (2,8 \cdot \text{СП}),$$

де СП — стать пацієнта: СП = 1 — якщо чоловіча, СП = 0 — якщо жіноча.

Проведений кореляційний аналіз також продемонстрував наявність вірогідного позитивного прямого зв'язку слабкої та середньої сили між рівнем LEP та жіночою статтю ($r_s = 0,359$; $p = 0,001$), віком пацієнта ($r_s = 0,347$; $p = 0,001$) та ІМТ ($r_s = 0,671$; $p = 0,0001$) (див. табл. 2). У доступній нам літературі ми знайшли наукові публікації, де також згадується позитивний зв'язок між ІМТ та концентрацією LEP [7], але у цих роботах також встановлено кореляційний зв'язок між рівнем LEP та вмістом глюкози, ЗХ, ТГ [7, 10], що суперечить отриманим нами даним (див. табл. 2). Такі розбіжності ми пояснюємо тим, що у зазначених дослідженнях аналізували особливості вмісту LEP у чоловіків [7] та у жінок [10] на відміну від нашої роботи, де результати розглядаються без урахування статі пацієнта.

Щодо наявності вірогідних кореляційних зв'язків між вмістом AdipoQ та досліджуваними показниками, то нами були виявлені негативні кореляційні зв'язки слабкої сили між ступенем ерозивного ураження стравоходу та рівнем AdipoQ ($r_s = -0,370$; $p = 0,004$), а також між концентрацією AdipoQ та ТГ ($r_s = -0,328$; $p = 0,04$), ХС ЛПДНГ ($r_s = -0,315$; $p = 0,007$) та глікемією ($r_s = -0,272$; $p = 0,02$) (див. табл. 2). Стосовно зв'язку між

AdipoQ та ступенем ерозивного ушкодження стравоходу отримані дані можна трактувати так: що нижчим є рівень AdipoQ, який володіє протизапальною активністю, то вищою є вірогідність глибокого ураження слизової оболонки стравоходу.

У роботах М. Gannage та Liu Yun-Ling [7, 14] також було виявлено негативний кореляційний зв'язок між рівнем AdipoQ та ТГ, AdipoQ та глікемією. Проте у зазначених дослідженнях виявлено негативний кореляційний зв'язок між концентрацією адипоцитарного гормону та ІМТ [7, 14], тоді як наші дані не підтвердили наявності будь-якого зв'язку між цими показниками. У роботі А. Onat [18] також не було отримано даних на користь наявності зв'язку між AdipoQ та ІМТ. Тому для остаточного з'ясування наявності кореляційного зв'язку між цими показниками необхідне проведення подальших досліджень.

При більш детальному аналізі досліджуваних показників залежно від наявності GERX та надлишкової маси тіла нами були отримані такі дані (табл. 4 та 5).

У пацієнтів, які страждали на GERX та мали нормальні значення ІМТ, констатовано позитивний кореляційний зв'язок між ступенем ерозивного ураження стравоходу та вмістом LEP ($r_s = 0,519$; $p = 0,04$), а також негативний — між ступенем ерозивного ураження стравоходу та вмістом між AdipoQ ($r_s = -0,547$; $p = 0,002$). Отримані нами дані можна трактувати так: вірогідність ерозивного ураження стравоходу у хворих на GERX з нормальними значеннями ІМТ підвищується прямо пропорційно зростанню вмісту LEP та зниженню рівня AdipoQ.

У хворих 1-ї групи, котрі одночасно страждали на GERX та ожиріння, був зафіксований вірогідний негативний зв'язок між ступенем ерозивного ураження стравоходу та вмістом між AdipoQ ($r_s = -0,370$; $p = 0,004$). Зв'язок між рівнем LEP та ступенем ерозивного ураження стравоходу не мав вірогідного характеру. Таким чином, у хворих на GERX та ожиріння різке зниження вмісту AdipoQ у сироватці крові асоціюється з прогресуванням ерозивного ушкодження стравоходу.

У 2-й групі виявлено позитивний кореляційний зв'язок між рівнем LEP та AdipoQ, з одного боку, та статтю (відповідно $r_s = 0,503$; $p = 0,005$ та

Таблиця 3. Предиктори розвитку GERX

Предиктор	Коефіцієнт регресії	Стандартна похибка	Рівень значущості (p)
Константа регресії	-3,656	0,909	0,0001
Концентрація LEP	0,049	0,014	0,001
Чоловіча стать	2,815	0,824	0,001

Для встановлення ймовірного зв'язку між ступенем вірогідності розвитку GERX та антропометричними показниками, даними ліпідограми і вмісту адипоцитарних гормонів проведено кореляційний аналіз (табл. 2). Відповідно до отриманих даних, на ймовірність розвитку GERX впливають стать ($r_s = -0,261$; $p = 0,02$) та вік ($r_s = +0,257$; $p = 0,02$) пацієнта, ІМТ ($r_s = +0,326$; $p = 0,003$), що збігається з описаними нами даними [2] та даними літератури [5]. Крім цього, вірогідність розвитку GERX збільшується при зростанні рівня ТГ ($r_s = +0,322$; $p = 0,005$), ХС ЛПДНГ ($r_s = +0,310$; $p = 0,008$), глюкози у плазмі крові ($r_s = +0,279$; $p = 0,01$), про що свідчить наявність вірогідного слабкого позитивного кореляційного зв'язку.

Подібні дані були отримані іншими дослідниками, які вивчали фактори ризику розвитку рефлюкс-езофагітів. Як свідчать результати J. Park, ризик розвитку рефлюкс-езофагітів підвищується у чоловіків, за наявності метаболічного синдрому та підвищеного рівня тригліцеридів [19]. У дослідженні J. Park під метаболічним синдромом розуміли наявність двох з таких компонентів: артеріальна гіпертензія, гіпертригліцеридемія, низький рівень ліпопротеїдів високої густини, цукровий діабет або гіперглікемія. Тому окремо не аналізували вплив вмісту глюкози у крові на ризик розвитку рефлюкс-езофагітів.

Інше підтвердження впливу рівня глікемії на ймовірність розвитку РЕ ми знайшли в публікаціях F. Moki [16] та Y. Lee [13]. При аналізі даних, отриманих при дослідженні осіб японської популяції, які страждали на метаболічний синдром, F. Moki та співавт. встановили, що між ризиком

розвитку РЕ та наявністю ожиріння, а також гіперглікемією існує прямий позитивний кореляційний зв'язок [16]. Результати ще одного дослідження, виконаного під керівництвом Y. Lee, свідчать, що прогресування GERX від неерозивної форми до формування рефлюкс-езофагіту ступеня А або В залежить від статі пацієнта (чоловіча), ІМТ (понад 27 кг/м²), наявності гіперглікемії та метаболічного синдрому [13]. Але на відміну від отриманих нами даних Y. Lee не одержав підтвердження наявності зв'язку між прогресуванням GERX та рівнем ТГ. Ми пояснюємо це тим, що обстежені у дослідженні Y. Lee особи японської популяції, як відомо, мають більш низькі показники ТГ внаслідок притаманних цій нації дієтичних звичок.

Отримані нами результати свідчать, що розвиток GERX залежить від вмісту LEP: ймовірність GERX підвищується прямо пропорційно концентрації LEP у сироватці крові ($r_s = +0,364$; $p = 0,001$). Рівень іншого адипонектину — AdipoQ — не чинить вірогідного впливу на розвиток GERX: ($r_s = -0,178$; $p = 0,1$). Аналіз літературних даних не виявив наукових публікацій, в яких би наводилися дані про рівень зазначених адипоцитарних гормонів у хворих на GERX. Існує невелика кількість статей, де розкривається роль LEP у розвитку одного з ускладнень GERX, а саме — стравоходу Барретта [6, 8, 11, 21]. Автори цих досліджень стверджують, що у хворих на стравохід Барретта концентрація LEP у сироватці крові значно зростає, а між розвитком стравоходу Барретта та рівнем цього адипоцитокіну є прямий кореляційний зв'язок. Зазвичай автори

Таблиця 2. Показники кореляційного аналізу для загальної групи хворих (n = 116)

Показник	Розвиток GERX		LEP		AdipoQ	
	r_s	p	r_s	p	r_s	p
Розвиток GERX	—	—	0,364	0,001*	-0,178	0,1
Ступінь ерозивного ураження стравоходу	—	—	-0,280	0,8	-0,370	0,004*
Стать пацієнта	-0,261	0,02*	0,359	0,001*	0,448	0,0001*
Вік пацієнта	0,257	0,02*	0,347	0,001*	0,066	0,5
ІМТ	0,326	0,003*	0,671	0,0001*	-0,075	0,5
ЗХС	0,108	0,4	0,113	0,3	0,194	0,09
ТГ	0,322	0,005*	0,158	0,2	-0,328	0,04*
ХС ЛПДНГ	0,310	0,008*	0,124	0,3	-0,315	0,007*
Глюкоза у крові	0,279	0,01*	0,154	0,2	-0,272	0,02*
LEP	0,364	0,001*	—	—	0,063	0,6
AdipoQ	-0,178	0,1	0,063	0,6	—	—

Примітка. r_s — коефіцієнт кореляції Спірмена; p — статистична вірогідність.

* Статистично вірогідний кореляційний зв'язок.

Таблиця 1. Порівняльна характеристика обстежених груп

Показник	1-ша група (ГЕРХ + ожиріння; n = 36)	2-га група (ГЕРХ; n = 49)	3-тя група (ожиріння; n = 31)
Середній вік, роки	54,4 ± 9,9	43,1 ± 14,1	56,8 ± 11,7
Середній ІМТ, кг/м ²	32,5 ± 4,3*	21,7 ± 3,2	32,4 ± 5,3**
Частота діагностування рефлюкс-езофагіту	24 (66,7%)*	24 (49,0%)	0
ЗХС, ммоль/л	5,8 ± 1,2*	5,2 ± 1,0	5,7 ± 1,0**
ТГ, ммоль/л	1,6 ± 0,8*	1,1 ± 0,6	2,0 ± 1,0**
ХС ЛПДНГ, ммоль/л	0,7 ± 0,3*	0,5 ± 0,3	0,9 ± 0,4**
Глюкоза у крові, ммоль/л	5,7 ± 1,1*	5,0 ± 0,6	6,7 ± 2,7**
LEP, нг/мл	37,7 ± 27,4*	12,1 ± 9,8	44,7 ± 26,1**
AdipoQ, мкг/мл	10,8 ± 5,5	12,0 ± 5,3	9,6 ± 5,2**

Примітка. * Вірогідно порівняно з хворими 1-ї групи; ** вірогідно порівняно з хворими 3-ї групи.

$p = 0,0001$) та 3-ї ($U = 56,5$; $p = 0,0001$) груп (табл. 1). Вірогідної різниці у показниках ІМТ між 1-ю та 3-ю групами не зафіксовано ($U = 554,5$; $p = 0,9$).

Частота діагностування рефлюкс-езофагіту у хворих на ГЕРХ та ожиріння була вірогідно більшою, ніж у групі хворих на ГЕРХ ($p = 0,014$).

При аналізі показників ліпідного спектра концентрація ЗХС, ТГ та ХС ЛПДНГ була статистично вищою у пацієнтів, які страждали на ожиріння, порівняно з особами, котрі мали нормальні показники ІМТ. Так, рівень ЗХС перевищував норму у хворих 1-ї та 3-ї групи ($p = 0,007$ та $p = 0,01$ відповідно). Вміст ТГ був найвищим в осіб 3-ї групи порівняно з пацієнтами 1-ї ($p = 0,1$) та 2-ї ($p = 0,0001$) груп. Статистично вірогідна різниця зафіксована в концентрації ТГ між пацієнтами, які страждали на ГЕРХ, та особами, котрі одночасно мали ГЕРХ та ожиріння ($p = 0,002$). Найвищий рівень ХС ЛПДНГ виявлено у пацієнтів, які страждали на ожиріння, та у хворих, котрі мали поєднану патологію, цей показник вірогідно перевищував такий в осіб, які страждали тільки на ГЕРХ ($p = 0,0001$ та $p = 0,009$ відповідно).

Вміст глюкози у плазмі крові був найвищим у пацієнтів 3-ї групи порівняно з показниками в 1-ї ($p = 0,005$) та 2-ї ($p = 0,0001$) групах. Ми пояснюємо це тим, що до складу 1-ї та 3-ї груп увійшли пацієнти, які страждали на цукровий діабет 2 типу. Кількість таких хворих була найвищою в 3-й групі (8 осіб, 25,8%), тоді як в 1-й групі їхня кількість становила 4 особи (11,1%).

Ми також зафіксували у хворих зміну секреторної активності жирової тканини. Мінімальну середню концентрацію LEP констатували у хворих на ГЕРХ, максимальну — у хворих, які страждали на ожиріння (див табл. 1).

Рівень іншого адипоцитарного гормону — AdipoQ був найвищим у пацієнтів, які страждали

на ГЕРХ. У хворих з надлишковою масою тіла як за наявності ГЕРХ, так і за її відсутності концентрація AdipoQ була значно нижчою (рис. 1).

Перед проведенням статистичного аналізу ми очікували отримати інші результати: найвищі рівні LEP та найнижчу концентрацію AdipoQ зафіксували у хворих, які одночасно страждали на ГЕРХ та ожиріння, через наявність у цих пацієнтів ушкодження слизової оболонки та активацію процесів запалення на тлі надлишкової маси тіла. Поте отримані результати свідчать, що найбільший вміст LEP мали пацієнти, котрі страждали лише на ожиріння. Для правильного трактування цих даних слід урахувати, що 1-шу групу склали пацієнти з рефлюкс-езофагітом А та В ступеня, тобто з відносно незначним ураженням стравоходу. Можливо, обмежене пошкодження слизової оболонки не супроводжується значною активацією синтезу LEP, а наявність вірогідно більшого ІМТ у хворих 3-ї групи може супроводжуватися вищою синтетичною активністю цього адипоцитарного гормону.

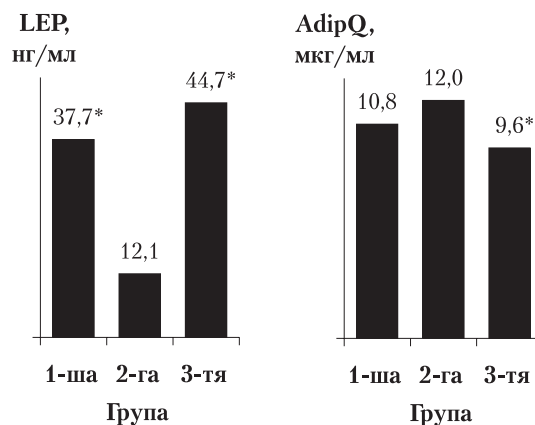


Рис. 1. Вміст гормонів адипоцитарного походження в обстежених хворих

* Вірогідна різниця з 2-ю групою.

ендоскопічної форми ГЕРХ здійснювали після проведення відеоендоскопічного дослідження верхнього відділу травного каналу. Ступінь ерозивного ураження стравоходу оцінювали за Лос-Анджелеською класифікацією [15].

Наявність надлишкової маси тіла або ожиріння встановлювали після проведення антропометричного дослідження з вимірюванням зросту та маси тіла пацієнта та розрахунком індексу маси тіла (ІМТ) відповідно до загальноприйнятої методики. Діагноз ожиріння аліментарно-конституціонального генезу встановлював ендокринолог на підставі виключення вторинного ожиріння (церебрального, ендокринного, на тлі психічних захворювань або прийому нейролептиків). У дослідження не залучали пацієнтів з неопластичним ураженням травного каналу, стравоходом Барретта, активною виразкою шлунка або дванадцятипалої кишки та хворих, які перенесли оперативне втручання на органах травного каналу.

Проводили біохімічні аналізи вмісту глюкози в крові, загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ) та холестерину ліпопротеїдів дуже низької густини (ХС ЛПДНГ), імуноферментне визначення концентрації LEP, AdipoQ у сироватці крові натще.

Визначення сироваткових рівнів таких адипоцитарних гормонів, як LEP та AdipoQ, зумовлено тим, що саме вони чинять потужний вплив на метаболічну активність жирової тканини, енергетичний баланс, гомеостаз ліпідів та можуть впливати на стан слизової оболонки стравоходу, спричиняти розвиток стравоходу Барретта та аденокарциноми [12, 17, 20, 22].

Рівень глюкози у плазмі крові натще вивчали за допомогою найпоширенішого глюкозооксидазного методу з використанням стандартних наборів реагентів «Набір для визначення глюкози крові» виробництва фірми «Реагент» (Україна) за допомогою біохімічного аналізатора Humalyser 2000 (фірма Humen, Німеччина). Нормативними значеннями вважали показники глікемії натще в межах 4,2–6,4 ммоль/л.

Визначення концентрації ЗХС, ТГ здійснювали ензиматичним колориметричним методом з використанням набору реагентів Cholesterol Liquid 250 S виробництва фірми «Пліва-Лахема» (Хорватія), «Тригліцериди. Монореагент», виробництва фірми «Ольвекс-діагностикум» (Росія) на біохімічному аналізаторі Humalyser 2000 (фірма Humen, Німеччина). Нормативними вважали рівень ЗХС менше ніж 5,2 ммоль/л, концентрацію ТГ у межах 0,5–2,1 ммоль/л, вміст ХС ЛПДНГ понад 0,9 ммоль/л.

Концентрацію LEP визначали з використанням стандартного набору реагентів Leptin (Sandwich)

Elisa, виробництва DRG (DRG Instruments GmbH, Німеччина). Діапазон концентрацій стандартів становив від 20 до 100 нг/мл. Вимірювання оптичної густини виконано на імуноферментному фотометрі-аналізаторі Humareader (США), 2003 року випуску. Контроль якості визначення LEP здійснювали, пильнуючи за показниками низького контролю — 2,21 нг/мл (за сертифікатом — від 1,45 до 3,83 нг/мл) та високого контролю — 21,97 нг/мл (за сертифікатом — від 18,95 до 35,19 нг/мл).

Концентрацію AdipoQ визначали з використанням стандартного набору реагентів Adiponectin Elisa, виробництва BioVendor Laboratorni medicina (Чехія). Діапазон концентрацій стандартів становив від 0,1 до 10,0 мкг/мл. Вимірювання оптичної густини виконано на імуноферментному фотометрі-аналізаторі Humareader (США), 2003 року випуску. Контроль якості визначення AdipoQ P здійснювали, пильнуючи за показниками низького контролю — 8,05 мкг/мл (за сертифікатом — від 7,3 до 12,1 мкг/мл) та високого контролю — 22,29 мкг/мл (за сертифікатом — від 16,9 до 28,2 мкг/мл).

Для статистичної обробки отриманих даних використовували програму «SPSS 13.0». У роботі використовували непараметричні критерії: U-критерій Манна — Утні для перевірки гіпотези про рівність середніх двох незалежних вибірок та H-критерій Краскала — Уоллеса для порівняння трьох незалежних вибірок за рівнем виразності змінних [3]. Перевірку наявності зв'язку між досліджуваними показниками проводили за допомогою кореляційного аналізу з використанням коефіцієнта рангової кореляції Спірмена (r_s). Визначення ступеня впливу незалежних змінних (предикторів) на досліджуваній критерій проводили із застосуванням логістичної регресії. Статистичний аналіз даних проводили при заданій достовірності (0,95), отримані результати вважали вірогідними за умови, якщо $p < 0,05$; силу кореляційного зв'язку оцінювали за величиною r_s (сильний — 0,7–1,0, середній — 0,5–0,7, низький — менше за 0,5). Результати наведено у вигляді $M \pm m$ (M — середнє арифметичне, m — стандартна похибка).

Результати та обговорення

1-шу групу становили 36 хворих на ГЕРХ та ожиріння (8 чоловіків, 28 жінок), 2-гу групу — 49 осіб, які страждали від ГЕРХ (16 чоловіків, 33 жінки), 3-тю — 31 хворий на ожиріння аліментарно-конституціонального генезу (14 чоловіків, 17 жінок).

У хворих 2-ї групи середній ІМТ був вірогідно меншим за аналогічний показник 1-ї ($U = 30,5$;



М.О. Бабак

ДУ «Інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України», Харків

Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба та ожиріння: вплив адипоцитарних гормонів

Ключові слова

Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, ожиріння, адипоцитарні гормони, лептин, адипонектин, ліпідограма.

Тривалий час розвиток гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) пояснювали багатьма патогенетичними механізмами, головними з яких вважали рефлюкс кислого вмісту шлунка у стравохід, порушення езофагеального кліренсу, недостатність кардіального сфінктера. Наявність ожиріння вважали провокуючим фактором ризику формування ГЕРХ через підвищення внутрішньоабдомінального тиску. Нещодавно було запропоновано теорію щодо патогенетичної ролі вісцерального ожиріння у розвитку ГЕРХ через його ендокринну активність. Зміна наукової точки зору, відмова від сприйняття адипоцитів як інертного, статистичного енергетичного депо організму, одностайність думки щодо синтезу значної кількості гормонів та біологічно активних пептидів у жировій тканині дали змогу з'ясувати, що деякі адипоцитарні гормони можуть впливати на стан слизової оболонки стравоходу [7–9, 11, 12, 17, 20–22]. До таких адипоцитокінів належать так звані біомаркери жирової тканини, а саме — лептин (LEP) та адипонектин (AdipQ).

Відомо, що LEP є ключовим медіатором між жировою тканиною та гіпоталамо-гіпофізарною системою. LEP бере участь у процесах регуляції маси тіла та має здатність стимулювати проліферацію клітин та гальмувати процеси апоптозу, у тому числі клітин слизової оболонки стравоходу [8, 11, 12, 17, 20, 24].

AdipQ регулює енергетичний гомеостаз та має протизапальні та протиатерогенні властивості. Припускають, що AdipQ може мати захисний вплив на стан стравохідного епітелію [7, 11, 12, 17, 21].

Нещодавно були опубліковані результати деяких досліджень, у яких вивчали перебіг ГЕРХ у хворих з метаболічним синдромом [7, 9, 13, 16, 19]. Автори цих публікацій аналізували популяції хворих як азійського, так і європейського походження, вивчали різні показники — від виділення окремих компонентів метаболічного синдрому до проведення багатофакторного аналізу досліджуваних показників. Отримання різноманітних результатів, відсутність подібних досліджень в Україні спонукало нас до проведення цього дослідження, спрямованого на з'ясування можливого зв'язку між розвитком ГЕРХ та вмістом адипоцитарних гормонів.

Мета дослідження — встановити особливості перебігу ГЕРХ у хворих на ожиріння; визначити вплив адипоцитарних гормонів (LEP, AdipQ) на розвиток ГЕРХ та ступінь ерозивного ушкодження стравоходу; оцінити показники ліпідограми у хворих на ГЕРХ.

Матеріали та методи

У дослідженні взяли участь 116 пацієнтів (38 чоловіків, 78 жінок, середній вік — $(50,2 \pm 13,7)$ року), які страждали на ГЕРХ та/або ожиріння аліментарно-конституціонального генезу.

Усі пацієнти були розподілені на три групи: 1-ша група — хворі, які одночасно страждали на ГЕРХ та ожиріння, 2-га — хворі на ГЕРХ, 3-тя — хворі на ожиріння.

ГЕРХ діагностували на підставі скарг хворих, даних анкетування [1] та верхньої ендоскопії відповідно до чинних рекомендацій [4]. Уточнення

15. Schnitzer T.J., Burmester G.R., Mysler E. et al, TARGET Study Group. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), reduction in ulcer complications: randomised controlled trial // Lancet.— 2004.— N 364.— P.665—674.
16. Tatsuguchi A., Matsui K., Shinji Y. et al. Cyclooxygenase-expression correlates with angiogenesis and apoptosis in gastric cancer tissue // Hum. Pathol.— 2004.— N 35.— P.95.
17. Tatsuguchi A., Matsui K., Shinji Y. et al. Cyclooxygenase - expression correlates with angiogenesis and apoptosis in gastric cancer tissue // Hum. Pathol.— 2004.— N 35.— P.95.
18. Vane J.R., Botting R.M. The future of NSAID therapy: selective COX-2 inhibitors // Clin. Practice.— 2000.— N 54.— P.7—9.
19. Wallace J.L., Devchand P.R. Emerging roles for cyclooxygenase-2 in gastrointestinal mucosal defense // Br. J. Pharmacol.— 2005.— N 145 (3).— P. 275—287.

Ю.М. Степанов, Ю.С. Бреславец

Оценка содержания циклооксигеназы 2-го типа в слизистой оболочке гастродуоденальной зоны у больных с НПВП-гастропатиями

Продемонстрированы результаты иммуногистохимического исследования уровня содержания циклооксигеназы 2-го типа (ЦОГ-2) у 28 пациентов с НПВП-гастропатиями, которые принимали неселективные нестероидные противовоспалительные препараты («Аспирин», диклофенак) и 16 больных НПВП-гастропатиями, которые принимали селективные ингибиторы ЦОГ-2 (нимесулид, «Мовалис»), а также для достоверности полученных результатов — 20 человек без эндоскопически верифицированной патологии желудочно-кишечного тракта, которые составили контрольную группу. Средний уровень ЦОГ-2 составил ($2,3 \pm 0,1$) и ($2,1 \pm 0,2$) усл. ед. соответственно против ($0,6 \pm 0,1$) усл. ед. в контрольной группе. Повышенное содержание фермента демонстрирует наличие прямой корреляции между развитием поражений слизистой оболочки гастродуоденальной зоны и приемом НПВП ($p < 0,001$).

Yu.M. Stepanov, Yu.S. Breslavets

The assessment of the cyclooxygenase type 2 levels in the gastroduodenal mucosa in patients with NSAID-induced gastropathy

The article presents results of immune-histochemical investigation of cyclooxygenase type 2 (COX-2) levels in 28 patients with NSAIDs- induced gastropathy, who took nonselective non-steroidal anti-inflammatory drugs (aspirin, diclofenac) and in 16 patients with NSAIDs – induced gastropathy, who took selective COX-2 inhibitors (nimesulide, Movalis). To make the results more reliable, the study it included 20 people without endoscopically verified gastrointestinal pathology (GIP), which formed the control group. The mean COX-2 level was 2.3 ± 0.1 and 2.1 ± 0.2 conventional units, respectively, against 0.6 ± 0.1 conventional units in the control group. The increase of the enzyme levels demonstrates the direct correlation between the development of lesions of gastroduodenal mucosa and NSAIDs intake ($p < 0.001$).

Контактна інформація

Степанов Юрій Миронович, д. мед. н., проф., зав. кафедри
49074, м. Дніпропетровськ, просп. ім. Газети «Правда», 96
Тел. (56) 760-26-96

Стаття надійшла до редакції 5 жовтня 2010 р.

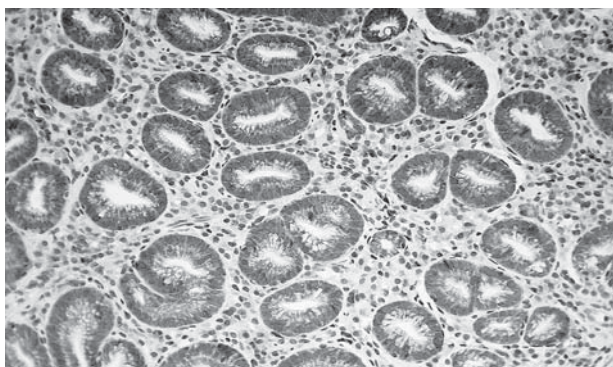


Рис. 3. Біоптат антрального відділу шлунка хворого П., 24 роки, НПЗП-гастропатія Імуногістохімічний метод з антитілами ЦОГ-2 (клон SP21, LabVision, США)

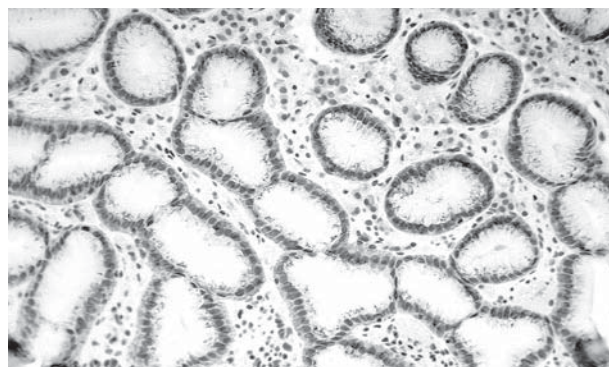


Рис. 4. Біоптат антрального відділу шлунка хворого Ш., 20 років (контрольна група) Імуногістохімічний метод з антитілами ЦОГ-2 (клон SP21, LabVision, США)

жених патологічним процесом, що свідчить про специфічність реакції (рис. 3, 4).

Таким чином, застосування НПЗП протягом тривалого часу впливає на зниження захисних властивостей слизової оболонки гастродуоденальної зони, насамперед на рівень простагландинів унаслідок активації прозапальних чинників, спричинених дією ЦОГ.

Висновки

Значно підвищений рівень вмісту ЦОГ-2 у хворих на НПЗП-гастропатії порівняно з таким у осіб, які не мали ендоскопічно верифікованої патології ТК ($p < 0,001$), свідчить про безпосередній вплив НПЗП на розвиток патологічного процесу у слизовій оболонці гастродуоденальної зони при НПЗП-гастропатіях.

Ураховуючи тенденцію до збільшення вмісту ЦОГ-2 у хворих, які приймали неселективні

НПЗП, можна стверджувати про наявність прямого взаємозв'язку між ступенем ураження слизової оболонки гастродуоденальної зони та селективністю НПЗП.

Підвищення імунореактивності ферменту ЦОГ-2 безпосередньо у клітинах, уражених патологічним процесом, свідчить про специфічність цієї реакції при запальних та деструктивних ураженнях гастродуоденальної зони, зокрема асоційованих з тривалим прийомом НПЗП.

Тенденція до підвищення кислотності шлунка у хворих, які приймали неселективні НПЗП, свідчить про наявність взаємозв'язку між станом кислотопродукуючої функції шлунка та селективністю НПЗП.

Згідно з отриманими результатами суттєвої різниці у впливі НПЗП на кислотопродукуючу функцію шлунка залежно від їх селективності не встановлено.

Список літератури

- Ишанкулова Д.М., Холова З.У. Н. руйогі и НПВП-индуцированные гастро- и дуоденопатии // 11-я Рос. гастроэнтерологич. неделя, 2005.— 25 с.
- Катеренчук І., Ткаченко Л., Ярмола Т., Стародубцев Г. Ефективність і безпечність застосування мелоксикаму у терапії хворих на остеоартроз // Ліки України.— 2005.— № 4.— С. 115—117.
- Насонов Е.Л. Специфические ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ)-2, решенные и нерешенные проблемы // Клин. фармакол. и терап.— 2000.— № 1.— С. 57—64.
- Овчинникова Л.К., Ягудина Р.И. Ненаркотические анальгетики и НПВП: необходимы, но небезобидны // Рос. аптеки.— 2007.— № 23.— С. 12—15.
- Шуба Н.М. Эффективность и безопасность НПВП в свете клинических исследований // Здоров'я України.— 2008.— № 23—24.— С. 2—4.
- Шукурова С.М., Холова З.У. НПВП-индуцированные гастро- и дуоденопатии у больных с ревматическими заболеваниями // Ревматол.— 2005.— № 3.— Тез. № 575.
- Bafal N., Noveck R., Chipman H. et al. Efficacy and safety of extended release, once daily Tramadol in chronic pain. A randomized 12 weeks clinical trial in osteoarthritis of knee // J. Pain Symptom. Manage.— 2004.— N 28 (1).— P. 59—71.
- Goldstein J.L. Videocapsule endoscopy to prospectively assess small bowel injury with celecoxib, naproxen plus omeprazole, and placebo // Clin. Gastroenterol. Hepatol.— 2005.— N 3.— P. 133—141.
- Graham D.Y., Opekun A.R., Wilingham F.F., Qureshi A.J. Visible small-intestinal mucosal injury in chronic NSAID ulcers // Clin. Gastroenterol. Hepatol.— 2005.— N 3.— P. 55—59.
- Hippisley-Cox J., Coupland C., Logan R. Risk of adverse gastrointestinal outcomes in patients taking cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs: Population based nested case-control analysis // BMJ.— 2005.— N 331.— P. 1310—1316.
- Maiden L. et al. NSAID and bowel injury // Clin. Gastroenterol. Hepatol.— 2005.— N 3.— P. 55—59.
- Kearney P.M., Baigent C., Godwin J. et al. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Metaanalysis of randomised trials // BMJ.— 2006.— N 332.— P. 1302—1308.
- Kimura S., Tanaka M. Prevalence of Helicobacter pylori infection in hemorrhagic erosive gastroduodenitis causing upper gastrointestinal bleeding // Gut.— 2004.— N 6, suppl. 53.— P. 201.
- Maiden L. et al. Long-term effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 selective agents on the small bowel: a cross-sectional capsule enteroscopy study // Clin. Gastroenterol. Hepatol.— 2007.— N 5.— P. 5.

Таблиця. Інтенсивність ЦОГ-2 залежно від наявності запальних та ерозивних уражень гастродуоденальної зони та селективності НПЗП

Інтенсивність	I група	II група	p між I і II групами	Контрольна група
0	0***	0**	> 0,99	10 (50 %)
1 (+)	5 (18 %)*	3 (19 %)	> 0,90	9 (45 %)
2 (++)	11 (39 %)*	9 (56 %)**	> 0,20	1 (5 %)
3 (+++)	12 (43 %)**	4 (25 %)	> 0,20	0

Примітка. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,002$; *** — $p < 0,001$ порівняно з контрольною групою.

пептичну виразку ДПК — у 3 (11 %) хворих I групи ($p > 0,40$). Гіперпластичний гастрит з активністю від (+) до (+++) виявлено відповідно у 14 (50 %) і 6 (37 %) хворих ($p > 0,40$), активний гастрит без гіперплазії — у 8 (28 %) і 7 (44 %) ($p > 0,30$). У 2 пацієнтів I групи ерозивний гастрит поєднувався з виразкою ДПК.

Враховуючи важливу роль *H. pylori* у процесах ультрогенезу при проведенні швидкого уреазного тесту виявлено ступінь гелікобактеріозу. Інфікованість *H. pylori* становила у I групі 68 % ($n = 19$), у II — 50 % ($n = 8$), у контрольній — 50 % ($n = 10$). Незважаючи на відсутність морфологічно верифікованої патології ТК у пацієнтів контрольної групи, за частотою обсіменіння *H. pylori* ця група вірогідно не відрізнялася від груп дослідження ($p > 0,20$).

НПЗП-гастропатії належать до кислото залежних захворювань. Тому важливим є вивчення кислотопродукуючої функції шлунка у цих хворих залежно від селективності препарату.

За результатами рН-метрії підвищений рівень рН+ мали 11 (39 %) хворих I групи і 12 (75 %) — II ($p < 0,05$), рН- — 17 (61 %) і 4 (25 %) хворих відповідно ($p < 0,05$). У 12 (60 %) осіб контрольної групи рівень рН відповідав нормі ($p < 0,001$

порівняно з I і II групами), в 4 (20 %) випадках зареєстровано рН+, в 4 (20 %) — рН-. За частотою виявлення підвищеного рівня рН пацієнти контрольної групи наближалися до хворих I групи ($p > 0,10$). У жодного хворого дослідних груп не зафіксовано рН — N, тоді як у 60 % випадків у контрольній групі виявлено нормоцидний стан кислотопродукуючої функції шлунка, тобто достовірних даних щодо впливу НПЗП залежно від їх селективності на кислотопродукуючу функцію шлунка не виявлено (рис. 1).

При імуногістохімічному дослідженні виявлено, що імунореактивність ЦОГ-2 суттєво вища ($p < 0,001$) у пацієнтів дослідних груп (таблиця, рис. 2), що свідчить про збільшення вмісту ЦОГ внаслідок патологічних реакцій у слизовій оболонці гастродуоденальної зони, зумовлених прийомом НПЗП. Середній рівень ЦОГ-2 у хворих I і II груп дорівнював ($2,3 \pm 0,1$) і ($2,1 \pm 0,2$) ум. од. відповідно, що більше ніж в 3 рази перевищувало аналогічний показник пацієнтів контрольної групи ($0,6 \pm 0,1$ ум. од.) ($p < 0,001$) (див. таблицю, рис. 2).

Достовірної різниці у вмісті ЦОГ-2 залежно від селективності НПЗП не виявлено. Однак цей фермент діяв безпосередньо у клітинах, ура-

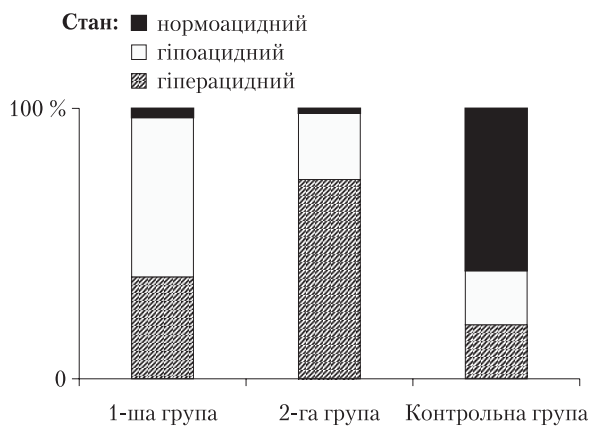


Рис. 1. Стан кислотопродукуючої функції шлунка залежно від селективності НПЗП

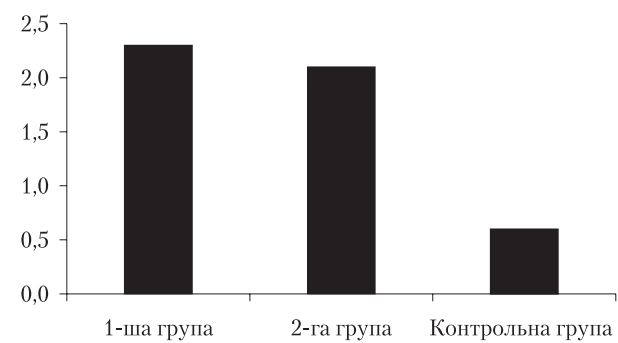


Рис. 2. Середні рівні інтенсивності ЦОГ-2 у хворих із запальними та ерозивними ураженнями гастродуоденальної зони

дослідженні відбирали хворих, які амбулаторно або стаціонарно лікувалися стосовно основного захворювання та приймали з терапевтичною метою НПЗП тривалий час (від 1 міс до 3 років). У 31 пацієнта основної групи діагностовано остеоартроз з вираженим больовим синдромом, зокрема деформуючий з ПФС 2–3 ст., у 1 — хворобу Бехтерева, у 4 — ревматоїдний артрит та у 7 — постінфарктний кардіосклероз.

30 пацієнтів (68 %) мали скарги з боку ТК, їм було проведено ФГДС у плановому порядку. Інші хворі, не мали скарг на момент огляду, але зазначали періодичні скарги в анамнезі, які пов'язували з початком прийому НПЗП. Цим пацієнтам ФГДС було проведено, враховуючи основний діагноз, наявність скарг в анамнезі та тривалість прийому НПЗП. Залежно від селективності НПЗП усіх пацієнтів було розподілено на дві групи: хворі I групи (28 пацієнтів) приймали неселективні НПЗП («Аспірин», диклофенак), пацієнти II (16 осіб) — селективні інгібітори ЦОГ-2 (німесулід, «Моваліс»). Обидві основні та контрольна групи були порівнянними за співвідношенням статей ($p > 0,40$) та віком ($p > 0,30$).

Стан слизової оболонки оцінювали за біопсійним матеріалом. Ендоскопічне дослідження проводили за допомогою фіброгастроскопа Pentax-FG-29; рН-метрію — за методом Чернобрового. Для проведення морфологічного дослідження біопсійний матеріал хворих, який отримували під час ФГДС, фіксували в 10 % розчині нейтрального забуференого формаліну протягом 10–12 год для збереження цілісності клітин і тканин. Потім матеріал заливали у парафін. Парафінові тонкошарові зрізи товщиною 3–5 мкм забарвлювали гематоксиліном та еозином за стандартною методикою та піддавали мікроскопічному дослідженню. Для отримання зрізів використовували мікротом зі станцією прийому зрізів (Microm HM-340). Світлову мікроскопію проводили за допомогою світлового мікроскопа Leica DMLS з використанням об'єктивів $\times 10$, $\times 20$, $\times 40$, $\times 100$. У подальшому визначення вмісту ЦОГ-2 проводили імуногістохімічним методом за 4-бальною шкалою відповідно до рекомендацій Lazaraki G. і співавт. (2008). Тонкошарові парафінові зрізи інкубували з первинними антитілами у вологих камерах за температури 23–25 °С протягом 30 хв. Як первинні антитіла використовували спектр антитіл, який включав маркери ЦОГ-2 (клон SP21, LabVision, США). Для кожного маркера виконували контрольні дослідження з метою виключення хибнопозитивних або хибнонегативних результатів. Вторинні антитіла, специфічно тропні до первинних, наносили на зрізи та інкубували у

вологих камерах протягом 30 хв з промиванням у ТРИС-буферному розчині між етапами протягом 10 хв. Імуногістохімічні дослідження проводили з використанням системи візуалізації останнього покоління UltraVision LP (LabVision, США). Ідентифікацію реакції проводили при нанесенні хромогену діамінамінобензидину (DAB) під контролем мікроскопа протягом від 20 с до 3 хв, з виявом у вигляді темно-коричневого забарвлення цитоплазми клітин. Для диференціювання структур тканин зрізи додатково забарвлювали гематоксиліном Майєра протягом 1–3 хв. При проведенні імуногістохімічних досліджень для перевірки якості та специфічності реакцій завжди використовували контрольні зрізи з тканинами, в яких даний маркер виявляється в усіх випадках та значною мірою. Крім того, як внутрішній контроль оцінювали реакції з незмінним інтактним епітелієм. Кількісні та якісні показники вмісту маркерів вивчали як мінімум у 8–10 випадково обраних полях зору мікроскопа при $\times 400$ та $\times 1000$.

Оцінку вмісту кожного імуногістохімічного маркера проводили індивідуально. Так, імунореактивність ЦОГ-2 оцінювали за сукупним показником інтенсивності забарвлення і площі позитивних міток відповідно до рекомендацій (Mgena і співавт., 2005). Інтенсивність визначали за такими градаціями: 0 — негативна реакція, 1 — слабе дифузне забарвлення, 2 — помірне гранулярне забарвлення, 3 — інтенсивне гранулярне, а площу — за відсотком забарвлених клітин від усієї площі тканини (до 10 %, 10–89 %, понад 90 %). Отримували сукупний показник: 1 (+) (інтенсивність 1, площа 10–100 % забарвлених клітин або інтенсивність 2–3, площа до 10 % забарвлених клітин), 2 (++) (у діапазоні інтенсивності 2, понад 10 % забарвлених клітин, до інтенсивності 3, з менше ніж 90 % забарвлених клітин) і 3 (+++) (інтенсивність 3, понад 90 % забарвлених клітин).

Статистичну обробку матеріалів досліджень проводили з використанням пакета програм Statistica. Для оцінки достовірності різниці середніх величин застосовували критерії Стюдента і Манна–Уїтні, відносних величин — критерій відповідності Хі-квадрат (χ^2), в тому числі з поправкою Йейтса; для оцінки взаємозв'язку між окремими ознаками — коефіцієнт рангової кореляції Спірмена (r). Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Морфологічна картина в основних групах хворих суттєво не відрізнялася. За результатами ФГДС пептичну виразку шлунка виявлено у 5 (18 %) хворих I групи і 3 (19 %) — II ($p > 0,90$);



Ю.М. Степанов, Ю.С. Бреславець
Дніпропетровська державна медична академія

Оцінка вмісту циклооксигенази 2-го типу в слизовій оболонці гастродуоденальної зони у хворих на НПЗП-гастропатії

Ключові слова

НПЗП-гастропатія, циклооксигеназа 2-го типу, імунореактивні реакції, кислотопродукуюча функція шлунка, культура *Helicobacter pylori*.

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) є однією з найпоширеніших груп лікарських засобів у світі, що зумовлено унікальним поєднанням аналгетичної, протизапальної, дезагрегатної та антипіретичної властивостей. Щодня понад 30 млн людей приймають НПЗП. Частка цих препаратів серед усіх вживаних населенням світу медикаментів становить близько 20 % [3, 5, 12, 13]

Більша частина хворих приймають НПЗП з метою знеболювання. Важливість та необхідність застосування НПЗП у хворих саме з вираженим больовим синдромом, зокрема при патології опорно-рухового апарату, продемонстровано у серії досліджень тривалістю від 6 до 18 міс (VIGOR, CLASS, TARGET та MEDAL) [6, 11].

Ефективність НПЗП є беззаперечною, однак їх застосування спричиняє виникнення побічних ефектів у різних системах організму людини, зокрема ускладнення з боку травного каналу (ТК). Найчастіше патологічні зміни спостерігаються в антральному відділі шлунка, рідше — у цибулині дванадцятипалої кишки (ДПК). НПЗП зумовлюють 20 % усіх побічних ефектів фармакотерапії в Англії, 25 % — у США і понад 40 % — в Україні; при цьому 90 % становлять гастродуоденальні ускладнення [1, 10].

Механізми ураження слизової оболонки гастродуоденальної зони на тлі прийому НПЗП остаточно не вивчені, однак, на думку більшості науковців, провідну роль у патологічному процесі відіграє фермент циклооксигеназа (ЦОГ). Взаємодіючи практично з усіма мітохондріальними

ферментами, НПЗП найбільш впливають на ЦОГ, різко пригнічуючи її активність [2, 9]. Є дві ізоформи циклооксигенази: ЦОГ-1 та ЦОГ-2. Як відомо, ЦОГ-2 індукується в осередку запалення та стимулює продукцію прозапальних простагландинів. Саме тому препаратом вибору вважають селективні інгібітори ЦОГ-2. За даними різних авторів, ризик ускладнень з боку ТК при застосуванні неселективних та селективних інгібіторів ЦОГ-2 становить відповідно 14,5 та 9,4 %, пептичної виразки — 6,28 та 1,74 % [2, 4, 7, 8].

Незважаючи на велику кількість наукових робіт, присвячених цій проблемі, залишається багато невирішених питань щодо ролі ЦОГ у патологічному процесі при НПЗП-гастропатіях, зокрема залежно від селективності препарату.

Мета дослідження — вивчити вміст ЦОГ-2 у слизовій оболонці гастродуоденальної зони при НПЗП-гастропатіях імуногістохімічним методом порівняно з аналогічним показником осіб без морфологічно верифікованої патології ТК; оцінити взаємозв'язок між вмістом ЦОГ-2, селективністю НПЗП, наявністю *H. pylori* та рівнем кислотопродукуючої функції шлунка.

Матеріали та методи

Під наглядом перебували 64 пацієнти, з них 44 із запальними та ерозивними ураженнями гастродуоденальної зони (20 жінок та 24 чоловіки віком від 18 до 67 років), які склали основну групу, та 20 без морфологічно верифікованої патології ТК (7 жінок та 13 чоловіків віком від 18 до 67 років), які склали контрольну групу. Для участі у

O.Ya. Babak, G.D. Fadeenko, V.M. Frolov, Ya.A. Sotska

The effects of polyoxidonium on glutation system state in patients with chronic viral hepatitis C of low activity combined with chronic uncalculosis cholecystitis

The state of glutation of patients with chronic viral hepatitis C of low activity combined with chronic uncalculosis cholecystitis was studied during the treatment with immunoactive preparation polyoxidonium. It has been established that inclusion of polyoxidonium in the treatment complex of such patients positively influences on the state of glutation system and clinical picture of comorbide pathology, and promotes achieving of the long-term remission of the disease.

Контактна інформація

Бабак Олег Якович, д. мед. н., проф., директор ДУ «Інститут терапії ім. Л.Т. Малої АМН України»
61039, м. Харків, вул. Постишева, 2а
Тел. (57) 370-20-24. E-mail: gdf-therapy@mail.ru

Стаття надійшла до редакції 5 жовтня 2010 р.

Список літератури

1. Бабак О.Я. Перспективные направления в лечении хронических вирусных гепатитов В и С / О.Я. Бабак, Г.Д. Фадеенко, В.А. Игнатов // Сучасна гастроентерологія.— 2001.— № 2 (4).— С. 39—43.
2. Бабак О.Я. Хронический вирусный гепатит С: достижения и перспективные направления фармакотерапии / О.Я. Бабак, И.Э. Кушнир // Сучасна гастроентерологія.— 2004.— № 6.— С. 17—20.
3. Гураль А.Л. Проблеми епідеміології та профілактики гепатиту С в Україні / А.Л. Гураль, В.Ф. Марієвський // Інфекційні хвороби.— 2007.— № 3.— С. 23—31.
4. Эффективность комплексной иммунокоррекции при лечении хронического вирусного гепатита С / В.М. Фролов, Я.А. Соцкая, И.В. Санжаревська, І.А. Борзенко [та ін.] // Укр. мед. альманах.— 2007.— Т. 10, № 4.— С. 162—167.
5. Жаров С.Н. Терапия вирусных гепатитов / С.Н. Жаров, Б.И. Санин // Лечащий врач.— 2009.— № 2.— С. 31—36.
6. Змызгова А.В. Интерферонотерапия вирусных гепатитов: Пособие для врачей.— [2-е изд.]— М: МИА, 2004.— 168 с.
7. Карпов С.Ю. Клиническая характеристика и особенности течения хронического гепатита С низкой степени активности / С.Ю. Карпов, П.Е. Крель // Клини. медицина.— 2005.— № 1.— С. 14—19.
8. Клебанов Г.И. Изучение антиоксидантных свойств иммуномодулятора полиоксидония / Г.И. Клебанов, О.Б. Лобидский, В.А. Дьяконова // Иммунология.— 2005.— Т. 26, № 4.— С. 200—205.
9. Кузнецова Л.В. Полиоксидоний — иммуномодулирующий препарат нового поколения / Л.В. Кузнецова, В.М. Фролов // Укр. мед. альманах.— 2007.— Т. 10, № 2.— С. 195—201.
10. Лапач С.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич.— К: Морион, 2002.— 160 с.
11. Мазо В.К. Глутатион как компонент антиоксидантной системы желудочно-кишечного тракта / В.К. Мазо // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 1999.— № 1.— С. 47—53.
12. 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.
13. Мещишен И.Ф. Окисление и восстановление глутатиона / И.Ф. Мещишен, И.В. Петров // Укр. биохим. журн.— 1983.— Т. 55, № 4.— С. 571—573.
14. Нарушения иммунного гомеостаза и антиоксидантной системы при сочетанном действии 1,2-дихлорэтана и тяжелой механической травмы и их коррекция полиоксидонием / П.Ф. Забродский, В.Ф. Киричук, Д.Ю. Иванов, В.Г. Мандыч // Эксперим. и клинич. фармакол.— 2007.— Т. 70, № 2.— С. 56—59.
15. Пинегин Б.В. Новые данные о клинических аспектах применения иммуномодулятора полиоксидония / Б.В. Пинегин, А.В. Некрасов, Р.М. Хайтов // Имунол. та алергол.— 2002.— № 3.— С. 27—29.
16. Скицок А.С. Применение иммуномодулятора полиоксидония в клинической практике / А.С. Скицок // Сучасні інфекції.— 2007.— № 1.— С. 51—56.
17. Соцкая Я.А. Клинические особенности хронического некалькулезного холецистита, сполученого з хронічним вірусним гепатитом С з низьким ступенем активності / Я.А. Соцкая // Укр. мед. альманах.— 2007.— Т. 10, № 6.— С. 151—153.
18. Соцкая Я.А. Вплив поліоксидонію на функціональний стан печінки, рівень ліпопероксидації та фагоцитарну активність моноцитів у хворих на хронічний некалькулезний холецистит, поєднаний з хронічним вірусним гепатитом С мінімального ступеня активності / Я.А. Соцкая // Укр. мед. альманах.— 2009.— Т. 12, № 2.— С. 163—168.
19. Стандартизовані протоколи діагностики та лікування хвороб органів травлення: Метод. рекомендації / Н.В. Харченко, Г.А. Анохіна, Н.Д. Опанасюк [та ін.]— К, 2005.— 56 с.
20. Ратникова Л.И. Антиоксидантная терапия при хроническом гепатите С / Л.И. Ратникова, А.Б. Колесников // Рос. мед. журнал.— 2009.— № 2.— С. 35—36.
21. Унифицированные биохимические методы обследования больных: методич. рекомендации / Под ред. Л.Л. Громашевской.— К: МЗ України, 1990.— 64 с.
22. Фролов В.М. Иммунокоррекция и иммунореабилитация как основа терапии больных хроническим вирусным гепатитом С / В.М. Фролов, Н.И. Хомуянская, Я.А. Соцкая // Имунол. та алергол.— 2005.— № 3.— С. 23—28.
23. Boya P. Antioxidant status and glutathione metabolism in peripheral blood mononuclear cells from patients with chronic hepatitis C / P. Boya de-la Pena, K. Belogui // J. Hepatol.— 1999.— Vol. 31, N 5.— P. 808—814.
24. Chen S.L. The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection / S.L. Chen, T.R. Morgan // Int. J. Med. Sci.— 2006.— N 3.— P. 47—52.

О.Я. Бабак, Г.Д. Фадеенко, В.М. Фролов, Я.А. Соцкая
Влияние полиоксидония на показатели системы глутатиона у больных хроническим вирусным гепатитом С низкой степени активности, сочетанным с хроническим некалькулезным холециститом

Изучено состояние системы глутатиона при лечении больных хроническим вирусным гепатитом С низкой степени активности, сочетанным с хроническим некалькулезным холециститом с использованием иммуноактивного препарата полиоксидония. Установлено, что включение полиоксидония в комплекс лечения таких больных положительно влияет на состояние системы глутатиона и клиническое течение коморбидной патологии, способствует достижению длительной ремиссии заболевания.

Дані клінічного обстеження свідчать, що в основній групі хворих вже протягом перших двох тижнів від початку лікування з використанням ПО зменшуються та зникають більшість клінічних симптомів, які свідчать про загострення захворювання, тоді як у групі порівняння для цього потрібно у середньому на 6–7 днів більше. Одночасно з поліпшенням клінічної симптоматики під впливом лікування з додатковим включенням ПО відмічається також позитивна динаміка біохімічних показників крові, що характеризують функціональний стан печінки. Так, при вихідному підвищеному рівні білірубину у хворих основної групи відбувалася його нормалізація, спостерігалася чітка тенденція до зниження вмісту фракції зв'язаного (прямого) білірубину, що свідчило про поліпшення процесів кон'югації білірубину у паренхімі печінки.

Показово, що в основній групі хворих протягом трьох тижнів практично в усіх обстежених мала місце нормалізація або чітко виражена тенденція до зниження активності сироваткових амінотрансфераз (АЛТ та АСТ), що свідчило про зменшення вираженості процесів цитолізу та зниження проникності мембран гепатоцитів. Показник тимолової проби, який був до лікування підвищеним, також достовірно знижувався, причому в основній групі з 38 хворих зниження величини тимолової проби до меж норми мало місце у 34 (89,5 %) обстежених. Це свідчило про тенденцію до відновлення нормального колоїдного стану сироваткових білків, що підтверджувалося також підвищенням величини альбуміно-глобулінового коефіцієнта у середньому до $1,3 \pm 0,03$ у хворих основної групи, тобто відбувалася його нормалізація. В цілому це можна розцінювати як доказ поліпшення білково-синтетичної функції печінкової паренхіми.

За даними диспансерного нагляду тривалість повноцінної клініко-біохімічної ремісії хронічної патології ГБС у 34 (80,9 %) пацієнтів основної групи становила 1 рік та більше та у 8 (19,1 %) — від 6 до 11 міс. У групі порівняння тривалість ремісії становила у 17 (50,0 %) осіб від 3 до 6 міс, у 8 (23,5 %) — від 7 до 11 міс і лише у 7 (20,6 %) — 1 рік та більше. Отже, клініко-біохімічна ремісія тривалістю 1 рік та більше у хворих основної групи, які отримували ПО, відмічалася в 3,9 рази частіше, ніж у пацієнтів групи порівняння ($p < 0,01$).

Виходячи з отриманих даних, можна вважати патогенетично обґрунтованим та клінічно перспективним включення ПО до комплексного лікування хворих на ХВГ-С НСА, поєднаний з ХНХ.

Висновки

У клінічному плані у хворих з ХВГ-С НСА та ХНХ у період загострення патологічного процесу у ГБС відмічається поєднання астеноневротичного або астенодепресивного, диспептичного та гепатобіліарного симптомокомплексів.

У хворих на ХВГ-С НСА, поєднаний з ХНХ, у період загострення патологічного процесу в ГБС відмічено підвищення рівня прямого (зв'язаного) білірубину, помірну гіпертрансфераземію, збільшення показника тимолової проби. Про наявність помірно вираженого синдрому внутрішньопечінкового холестазу свідчило підвищення у частини хворих (25 осіб, 32,9 %) активності екскреторних ферментів — ЛФ та ГТП, а також збільшення у цих пацієнтів вмісту холестерину та β -ліпопротеїдів у сироватці крові.

У більшості хворих на ХВГ-С НСА, поєднаний з ХНХ, виявлено суттєвий дисбаланс показників СГ, зокрема рівень ВГ був зниженим в середньому в 1,6 рази, коефіцієнт ВГ/ОГ — в 5,6–5,7 рази, тоді як концентрація ОГ була вищою за норму в середньому в 3,5 рази. Активність специфічних ферментів редокс-системи глутатіону у цей період була вірогідно знижена — ГП у середньому в 1,32–1,35 рази, ГР — в 1,5–1,57 рази і ГТ — в 1,4–1,44 рази. Це свідчило про функціональну недостатність ферментативної ланки СГ та як результат — про суттєве зменшення протиокисидантних властивостей крові.

Включення ПО до комплексу лікування хворих на ХВГ-С НСА, поєднаний з ХНХ, сприяє поліпшенню загального стану хворих, ліквідації виявів інтоксикації, поліпшенню та нормалізації функціонального стану печінки за даними клініко-лабораторного обстеження і в цілому зумовлює досягнення стійкої клініко-біохімічної ремісії ХВГ-С. Клініко-біохімічна ремісія хронічної патології ГБС тривалістю 1 рік та більше при включенні ПО до комплексу лікувальних заходів відмічалася в 3,9 рази частіше, ніж у пацієнтів, які отримували лише загальноприйняте лікування.

У хворих на ХВГ-С НСА, поєднаний з ХНХ, установлено позитивний вплив ПО на показники СГ, що виявлялося збільшенням вмісту ВГ до норми, суттєвим підвищенням величини коефіцієнта ВГ/ОГ та чітко вираженою тенденцією до підвищення активності специфічних ферментів редокс-системи глутатіону — ГП, ГР та ГТ, які беруть участь у регенерації ВГ з ОГ.

Отримані дані дають підставу вважати патогенетично обґрунтованим та клінічно перспективним включення сучасного імуоактивного препарату ПО до комплексу лікування хворих на ХВГ-С НСА, поєднаний з ХНХ.