

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

КЕНДЗЕРСЬКА

Тетяна Бернадівна

УДК: 616. 37 – 002.2:611.12-005.4]: 616-005.1-08-085

**ШЛЯХИ КОРЕКЦІЇ МЕТАБОЛІЧНИХ ЗМІН ТА ПОРУШЕНЬ СИСТЕМИ
ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ ПОХИЛОГО ВІКУ
НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ
ІЗ СУПУТНЬОЮ ШЕМИЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ**

14.01.02 – внутрішні хвороби

Автореферат

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Київ – 2003

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Буковинській державній медичній академії (м. Чернівці)

НАУКОВИЙ КЕРІВНИК:

доктор медичних наук, професор

ХРИСТИЧ Тамара Миколаївна,

Буковинська державна медична академія, професор кафедри сімейної медицини

ОФІЦІЙНІ ОПОНЕНТИ:

доктор медичних наук, професор

Чухрієнко Н.Д.

Дніпропетровська державна медична академія

завідувач кафедри сімейної медицини і терапії для інтернів

доктор медичних наук, професор

Пасієшвілі Л. М.

Харківський державний медичний університет

завідувач кафедри загальної практики - сімейної медицини

Провідна установа Інститут терапії АМН України (м. Харків).

Захист дисертації відбудеться 10 червня 2003 року о 13⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.613.06 при Київській медичній академії післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика МОЗ України (04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Київської медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика, за адресою: 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9.

Автореферат розісланий 8 травня 2003 р.

Вчений секретар спеціалізованої вченої ради,
кандидат медичних наук

Бенца Т.М.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Хронічний панкреатит (ХП) – одне з найбільш поширених хронічних неінфекційних захворювань органів травлення, яке важко діагностується, характеризується прогресуючим перебігом, частими рецидивами з тривалою тимчасовою, а іноді й стійкою втратою працездатності, що робить його проблемою не тільки медичною, але й соціальною (Дегтярєва И.И., 1988; Губергриц Н.Б., 1994; Христич Т.М., 1996; Харченко Н.В., 2000).

Система вивчення гастроентерологічної патології в усьому світі носить монозологічний характер, що заперечує висновкам практичної медицини. Роботи деяких авторів (Губергриц Н.Б., Христич Т.Н., 2000; Заїка А.В., 2002) свідчать про те, що в 70–90% хвороби органів травлення поєднуються між собою, а з віком - із захворюваннями інших органів та систем. За даними В.Т. Івашкіна (1999) на 1 хворого молодше 20 років приходиться 2,8 одночасно перебігаючих захворювань, у віці 21 рік - 40 років – 2.9, 41 рік - 60 років – 4.5, 61 рік - 75 років – 5.8 захворювань. Монозологічний характер лікування призводить до його однобічності, відсутність системного підходу являється частою причиною діагностичної помилки та негативно впливає на профілактику ускладнень.

Актуальність теми. У осіб похилого віку ХП найчастіше супроводжується патологією серцево-судинної системи, а саме ішемічною хворобою серця (ІХС). Поєднання ХП та ІХС призводить до ряду структурних та метаболічних змін, що впливають на перебіг обох захворювань, та зумовлює необхідність розробки системного підходу до вивчення метаболічних змін у цієї групи пацієнтів (Губергриц Н.Б., Христич Т.Н., 2000). В ролі універсальних маркерів запалення при ХП із супутньою ІХС виступають показники пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ), стан системи антиоксидантного захисту (АОЗ) та рівень прозапальних цитокінів (Пасишвили Л.М. Заздравнов А.А., 2001). Особливості кровопостачання підшлункової залози (ПЗ), вплив протеолітичних ферментів на кініногенез, систему гемостазу обумовлюють важливе значення мікроциркуляторних та гемореологічних розладів як у патогенезі ХП, так і ІХС (Губергриц Н.Б., 1994; Желунов Л.М., 1995). Медикаментозна корекція порушень, що мають місце у таких хворих, потребує системного підходу та подальшої розробки.

Отже, існує необхідність в розробці нового напрямку патогенезу, диференційованого підходу до лікування ХП з врахуванням наявності ІХС та віку хворих, що є безумовно важливою і актуальною проблемою гастроентерології та внутрішніх хвороб в цілому.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри госпітальної терапії та клінічної фармакології Буковинської державної медичної академії: “Стан системи гемостазу та метаболічні зміни при деяких захворюваннях внутрішніх органів і патогенетичне обґрунтування

диференційованого лікування хворих різного віку” (№ держреєстрації ІН. 25.01.0001.99).

Мета дослідження: вивчити взаємозв'язок між клінічним перебігом, рівнем прозапальних цитокінів, метаболічними ланками патогенезу, порушеннями системи гемостазу у хворих похилого віку на ХП із супутньою ІХС і на основі отриманих даних удосконалити методику диференційованого лікування.

Завдання дослідження:

1. Визначити інтенсивність ПОЛ та окисної модифікації білків (ОМБ), стан глутатіонової ланки АОЗ у крові хворих похилого віку на ХП із супутньою ІХС.
2. Вивчити стан деяких показників системи гемостазу та протеолізу у хворих похилого віку на ХП із супутньою ІХС.
3. Визначити роль чиннику некрозу пухлин - α (TNF- α), інтерлейкіну-6 (IL-6), колоніестимулюючого чиннику гранулоцитів (G-CSF) та апоптозу периферичних лімфоцитів у патогенезі та прогресуванні ХП із супутньою ІХС.
4. Вивчити взаємозв'язок між станом систем гемостазу, ПОЛ та ОМБ, протеолітичною активністю плазми крові, рівнем прозапальних цитокінів, експресією CD95 на периферичних лімфоцитах для узагальнення патогенетичних особливостей поєданого перебігу ХП та ІХС у хворих похилого віку.
5. Дослідити вплив вітчизняних медикаментозних препаратів ербісолу та кверцетину на метаболічні зміни та порушення системи гемостазу в динаміці лікування ХП із супутньою ІХС. Розробити диференційований підхід до лікування ХП із супутньою ІХС у хворих похилого віку, враховуючи клініко-патогенетичні особливості поєданого перебігу ХП та ІХС.

Об'єкт дослідження: хворі похилого віку на ХП із супутньою ІХС.

Предмет дослідження: клініко - патогенетичні особливості перебігу ХП із супутньою ІХС. Вплив комплексного лікування з включенням ербісолу та кверцетину на рівень TNF- α , IL-6, G-CSF, експресії CD95 на периферичних лімфоцитах, метаболічні порушення та стан системи гемостазу у даної групи хворих.

Методи дослідження: загальноклінічні, біохімічні, імунологічні, імуноферментні, інструментальні, морфологічні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше комплексно вивчено стан ПОЛ та ОМБ, системи гемостазу, протеолітичної активності плазми крові, рівень прозапальних цитокінів, експресії CD95 на периферичних лімфоцитах у хворих на ХП із супутньою ІХС з метою встановлення невідомої раніше залежності між клінічними проявами, метаболічними змінами та станом системи гемостазу у даної групи хворих для розробки нового способу діагностики, прогнозу та диференційованого підходу до лікування ХП із супутньою ІХС.

Вперше показано, що рівні пероксидної резистентності еритроцитів (ПРЕ), TNF- α , IL-6, CD95 є прогностично значимими факторами несприятливого перебігу ХП із супутньою ІХС .

Вперше доведено, що включення в комплексне лікування ербісолу та кверцетину у хворих з поєднаним перебігом ХП та ІХС сприяє більш швидкій нормалізації метаболічних змін та порушень системи гемостазу.

Практичне значення одержаних результатів. Отримані дані про порушення метаболічних процесів та системи гемостазу у взаємозв'язку з розвитком клінічних симптомокомплексів у хворих на ХП із супутньою ІХС дозволили розширити уявлення про деякі патогенетичні особливості поєданого перебігу цих захворювань та можуть бути використані для діагностики, прогнозу та контролю ефективності лікування.

Розроблена методика та розширені показання до застосування ербісолу та кверцетину при ХП із супутньою ІХС (Деклараційний патент на винахід №38996 А, 7 А61В10, А61В10/00. Кендзерська Т.Б., Христич Т.М. Спосіб лікування хронічного панкреатиту із супутньою ішемічною хворобою серця у людей похилого та старечого віку).

Результати дисертаційного дослідження впроваджено у практику лікувально-профілактичних закладів України (Чернівецької, Харківської, Луганської, Хмельницької, Донецької, Житомирської областей), що підтверджено відповідними актами впровадження.

Матеріали дисертації використовуються в лекційному курсі та на практичних заняттях терапевтичними кафедрами Буковинської державної медичної академії, Луганського державного медичного університету, Донецького державного медичного університету ім. М. Горького.

Впроваджено інформаційний лист № 24 – 2002. Кендзерська Т.Б., Христич Т.М., Гайдичук В.С. Спосіб використання препарату „Ербісол” в лікуванні хворих з поєднаним перебігом хронічного панкреатиту та ішемічної хвороби серця.

Особистий внесок здобувача. Автором самостійно здійснено аналіз літератури з проблем дисертації, проведено клініко-лабораторні обстеження хворих, оцінка та статистична обробка результатів дослідження, написано всі розділи дисертації, сформульовані висновки і практичні рекомендації. У статтях, опублікованих сумісно з співавторами, участь пошукувача є визначальною і полягає у проведенні літературного пошуку, клініко-лабораторних досліджень, статистичній обробці, аналізі отриманих даних та формулюванні висновків.

Апробація результатів роботи. Матеріали дисертації доповідались на: 82–84-й підсумкових наукових конференціях Буковинської державної медичної академії (2001-2003 р.р.), Республіканській науково-практичній конференції „Роль первичної и вторичной профилактики основных терапевтических заболеваний в улучшении качества жизни” (Харків, квітень 2001 р.), VI з'їзді Всеукраїнського лікарського товариства (Чернівці, травень 2001 р.), Республіканській науково-практичній конференції „Атеросклероз и атеротромбоз: новое в патогенезе, клинике, лечении” (Харків, листопад 2001 р.), Науково-практичній конференції з міжнародною участю

„Клінічна фармакологія метаболічних коректорів та взаємодія ліків в клінічній практиці” (Вінниця, лютий 2002 р.), Республіканській науково-практичній конференції „Гастроентерологія ХХІ століття: теперішнє і майбутнє” (Харків, березень 2002 р.), Науково-практичній конференції “Актуальні проблеми мікроциркуляції та гемостазу при патології внутрішніх органів” (Чернівці, вересень 2002 р.), VIII Українському біохімічному з’їзді (Чернівці, жовтень 2002 р.), Науково-практичній конференції „Сучасні аспекти діагностики та лікування хронічних панкреатитів” (Чернівці, квітень 2003 р.), на спільному засіданні наукової комісії кафедр госпітальної терапії та клінічної фармакології, факультетської терапії, пропедевтики внутрішніх хвороб, кардіології та функціональної діагностики Буковинської державної медичної академії та Чернівецької обласної асоціації терапевтів ім. В.Х.Василенко (протокол №15 від 25 грудня 2002 р.).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 21 наукову працю, серед яких 9 статей у наукових фахових виданнях, рекомендованих ВАК України (2 статті - одноосібні), 10 – у матеріалах з’їздів та конференцій. Отримано патент на винахід та інформаційний лист.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація складається із вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, результатів власних досліджень, викладених у двох розділах, аналізу та узагальненню отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, додатків А та Б. Дисертація викладена на 235 сторінках машинопису, ілюстрована 15 таблицями, 15 рисунками. Показчик літератури містить 333 джерела вітчизняних та зарубіжних авторів.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Було обстежено 114 хворих на ХП із супутньою ІХС (стабільна стенокардія напруги II-III ФК, серцева недостатність (СН) I-IIA, I-III ФК) віком від 60 до 74 років (чоловіків – 60, жінок – 54, середній вік - $67,2 \pm 6,5$ р.), 28 - на ІХС (стабільна стенокардія напруги II-III ФК, СН I-IIA, I-III ФК) та 25 практично здорових осіб (чоловіків – 17, жінок – 18) відповідного віку.

Діагноз ХП виставлявся на підставі загальноновизнаних ознак даної патології за Марсельсько-Римською класифікацією (1988), а також відповідно до класифікації, що запропонована Я.С.Циммерманом (1995) зі змінами Н.Б.Губергриць (2002).

Діагноз ІХС, стадію та функціональний клас СН встановлювали згідно критеріїв ВООЗ (1979), рекомендацій міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду, відповідно до класифікації, яка була затверджена на VI Національному Конгресі Кардіологів України (2000) та наказом МОЗ України №54 від 14.02.2002. Функціональний клас стенокардії напруги – за класифікацією стенокардії Канадської асоціації кардіологів (1976).

Використовуючи поділ ХП по ступеням тяжкості перебігу та функціональний клас кардіологічного пацієнта ми умовно розподілили хворих на клінічні категорії: I категорія (40 осіб) – хворі на ХП легкого та середнього ступеня тяжкості. ІХС. Стабільна стенокардія напруги II-III ФК, СН I, I-II ФК; II (36 осіб) - ХП легкого та середнього ступеня тяжкості. ІХС. Стабільна стенокардія напруги II-III ФК, СН IIА, II-III ФК; III (20 осіб) - ХП тяжкого ступеня. ІХС. Стабільна стенокардія напруги II-III ФК, СН I, I-II ФК; IV (18 осіб) - ХП тяжкого ступеня. ІХС. Стабільна стенокардія напруги II-III ФК, СН IIА, II-III ФК.

Поряд з лабораторними, біохімічними, інструментальними та іншими методами, які входили в практичне загально-клінічне обстеження хворих використані сучасні інформативні методи дослідження. Кров для яких брали у хворих ранком, натще, з ліктьової вени, використовуючи як стабілізатори гепарин або 3,8% розчин цитрату натрію.

Вміст у крові відновленого глутатіону (ВГ) визначали за О.В. Травіною (1955) в модифікації І.Ф. Мешишена, І.В. Петрової (1983), малоновий альдегід (МА) без ініціації, а також з ініціацією НАДФН₂ і аскорбатом – за Ю.А. Владимировим, О.І. Арчаковим (1972). Активність глутатіонредуктази (ГР) та глутатіонпероксидази (ГП) – за І.Ф. Мешишеним (1982), глутатіонтрансферази (ГТ) – за І.Ф. Мешишеним (1987), глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г-6-ФДГ) – за А. Kornberg, В.Л. Noreker (1955) в модифікації Ю.Я. Захар'їна (1967), супероксиддисмутази (СОД) - за С. Чеварі та співав. (1985). ПРЕ визначали за А.Н. Григорович, А.С. Мавричевим (1989).

Аналіз показників вмісту в крові альдегідо- та кетонпохідних динітрофенілгідрозонів нейтрального (С₃₇₀, нм) та основного характеру (С₄₃₀, нм) - за методом О.Є. Дубініної та співав. (1995), у модифікації І.Ф. Мешишена (1998).

Рівень фібриногену в плазмі крові, активність антитромбіну III (АТIII), Хагеман-залежного фібринолізу (ХЗФ), XIII фактору, потенційної активності плазміногену, активності антиплазміну, стан фібринолітичної (сумарної (СФА), ферментативної (ФФА), неферментативної (НФА)) та протеолітичної активності плазми крові визначали за допомогою наборів реактивів фірми “Simko Ltd” (Україна).

Для визначення рівнів IL-6, G-CSF, TNF- α використовували набір реагентів ProCon (ООО „Протеиновый контур”, С.-Петербург).

Апоптотичну активність визначали імунофлюоресцентним забарвленням периферичних лімфоцитів за допомогою моноклональних антитіл CD95 та FITC-позначених мишачих антитілах, оцінюючи відсоток клітин, що флюоресцюють (реагенти НВО „Сорбент”, Росія).

Для реалізації поставленої мети були виділені підгрупи: контрольна – 43 пацієнти (отримували базисне лікування, яке включало антиагреганти, β -адреноблокатори, інгібітори АПФ, нітропрепарати (при необхідності - блокатори кальцієвих каналів, серцеві глікозиди, сечогінні), коректори тонуусу сфінктера Оді – міотропні спазмолітики (но-шпа, папаверин) або прокінетики

(метоклопрамід, мотіліум), ферментні (панкреатин, фестал) та антисекреторні (гастроцепін, H₂-блокатори) препарати. При „ухиленні” ферментів ПЗ у кров використовували ε - амінокапронову кислоту, у разі необхідності - анальгетики. Основна група (50 хворих) окрім базисного лікування отримувала кверцетин та ербісол додатково. Кверцетин призначався по 1 г три рази на добу через 30 хв. після їжі - 20 діб, ербісол в залежності від ступеня тяжкості перебігу ХП призначався наступним чином: при легкому - по 2 мл в/м – 1 раз на добу о 21⁰⁰ - 20 діб; при середньому - по 2 мл в/м – 2 рази на добу о 17⁰⁰ та 21⁰⁰ - 10 діб, наступні 10 діб - по 2 мл 1 раз на добу у 21⁰⁰; при тяжкому - по 2 мл в/м – 2 рази на добу о 17⁰⁰ та 21⁰⁰ - 20 діб.

Обстеження і динамічне спостереження за хворими проводилось на стаціонарному етапі лікування (І терапевтичного та гастроентерологічного відділень лікарні швидкої медичної допомоги, м. Чернівці; терапевтичного та кардіологічного відділень обласного госпіталю інвалідів війни): при поступленні у відділення і в динаміці (через 18 – 20 днів від початку лікування).

Статистична обробка результатів дослідження здійснювалася із застосуванням описової статистики, дисперсійного аналізу, методу множинного порівняння (за критерієм Ньюмена-Кейлса), з використанням критерію достовірності Ст'юдента та коефіцієнту кореляції Пірсона, факторного аналізу (програми BIOSTAT, Statistica 5.5) на персональному комп'ютері Pentium III.

Для лікування хворих використовувалися препарати: Гранули кверцетину „Борщагівський хімзавод” (Україна) та Ербісол (НПЦ „Ербіс”, Україна).

Для оцінки стану ПЗ у хворих на ІХС нами були використані дані Чернівецького обласного патологоанатомічного бюро за 1998-2002 роки. Проаналізовано 87 гістологічних препаратів серця, вінцевої артерії, ПЗ, померлих від ускладнень ІХС, гострого та хронічного панкреатитів.

Результати досліджень та їх обговорення. Клінічно у досліджуваних хворих на перший план виступали прояви кишкової диспепсії та зовнішньосекреторної недостатності ПЗ. Абдомінальний біль з'являвся періодично, особливо при порушенні режиму харчування, помірної інтенсивності. Виникнення болю нерідко провокувало напади стенокардії та навпаки. Спостерігалась одночасність типового ангінозного нападу з кардіалгіями, переважання різноманітних поєднань зон іррадіації больових відчуттів.

Зміни біохімічного складу крові проявлялися незначними неспецифічними ознаками запалення (гіпоальбумінемія, диспротеїнемія, наявність С-реактивного білку).

У дуоденальному вмісті спостерігали нормальний або знижений рівень активності амілази, ліпази та незначне зниження активності трипсину, що можна пов'язати з розвитком дифузних склеротичних змін органу в осіб похилого віку. Також виявлено порушення інкреторної функції ПЗ, що проявлялося зниженням толерантності до глюкози у 68 хворих (59,6%).

При УЗД ПЗ виявлено: нерівність контурів у 13% досліджуваних, підвищення щільності

паренхіми - у 61%: в області головки – 20%, тіла – 32%, хвоста – у 9% хворих; кісти ПЗ - у 4% хворих.

При доплерографічному дослідженні 31 хворого спостерігали наступні атеросклеротичні комбіновані ураження судин, що кровопостачають ПЗ: аорта + черевний стовбур – 23,5%, аорта + верхня брижова артерія – 11,8%, черевний стовбур + верхня брижова артерія – 14,7%, аорта + черевний стовбур + верхня брижова артерія – 32,4%. Встановлена пряма кореляційна залежність між вираженістю атеросклеротичного процесу й тяжкістю клінічних проявів захворювання.

На ЕКГ у 71,9% хворих спостерігали ішемічні зміни міокарда по задньо-діафрагмальній стінці, в 22,81% - миготливу аритмію, тахісистолічну форму.

Аналізуючи протоколи гістологічного дослідження ПЗ при ІХС ми отримали наступне: поряд зі зменшенням залозистої паренхіми знайдені зміни мікроциркуляторного русла - міждолькові артерії та артеріоли потовщені, склерозовані. Ендотелій мікросудин має вигляд „частоколу”, що свідчить про порушення судинної проникності. Міждолькові венули та вени місцями потовщені, склерозовані та інфільтровані лімфогістіоцитарними елементами. Зустрічаються клітини, які можна характеризувати як апоптотично змінені. Розвиток фіброзу та склерозу органу клінічно проявляється формування екскреторної та інкреторної недостатності ПЗ.

Отримані дані біохімічних, імунологічних та імуноферментних досліджень дозволяють допустити наявність тісного взаємозв'язку між активацією ПОЛ, ОМБ (на тлі пригніченням АОЗ), системою гемостазу та протеолізу, рівнем прозапальних цитокінів та готовністю периферичних лімфоцитів до апоптозу при ХП із супутньою ІХС, що дозволило нам виявити особливості патогенезу їх поєданого перебігу.

При дослідженні рівня прозапальних цитокінів спостерігали достовірне ($p < 0,05$) підвищення рівня ІЛ-6 в усіх групах хворих. Рівень цього показника достовірно ($p < 0,05$) відрізнявся у хворих на ІХС та у хворих з поєднаним перебігом ХП та ІХС, досягаючи максимуму у хворих IV категорії. Це свідчить за розвиток гострофазової реакції з наступною хронізацією ХП, фібротизацією паренхіми ПЗ з можливим розвитком латентного цукрового діабету II типу. Крім того надмірна активність ІЛ-6 сприяє формуванню атеросклеротичної бляшки, призводячи до прогресування ІХС, розвитку та прогресуванню СН.

Рівень TNF- α достовірно ($p < 0,05$) підвищувався в усіх досліджуваних групах, досягаючи максимуму у хворих IV категорії, та достовірно відрізняючись у хворих на ІХС. Підвищення TNF- α сприяє поглибленню локальних та системних мікроциркуляторних порушень, викликаючи ішемію тканин ПЗ, активуючи запальний процес в ПЗ, що проявляється збільшенням інтенсивності абдомінального болю, частоти, інтенсивності та тривалості нападів стенокардії.

Надмірна секреція TNF- α змінює ліпідний та вуглеводний обміни, призводячи до кахексії, що характерно для позапанкреатичних проявів синдрому зовнішньосекреторної недостатності ПЗ.

При хронізації процесу - гальмує надходження в організм вітамінів, мікроелементів, сприяє зміні метаболізму заліза та розвитку анемії. Крім того, підвищення рівня TNF- α призводить до стимуляції апоптозу, що може в подальшому призвести до фіброзу та склерозу паренхіми ПЗ. Це доводить достовірне ($p < 0,05$) підвищення поверхневої експресії CD95 на периферичних лімфоцитах у пацієнтів з поєднаним перебігом ХП та ІХС та прямий кореляційний зв'язок між рівнем CD95 та TNF- α ($r = 0,85, p < 0,05$).

Рівень G-CSF був достовірно ($p < 0,05$) підвищений у пацієнтів I категорії, що свідчить за достатні компенсаторні можливості організму та проявляється наростанням лейкоцитозу, та достовірно ($p < 0,05$) зниженим у пацієнтів IV категорії, що вказує на декомпенсацію захисних можливостей та проявляється дефіцитом клітинної ланки імунітету.

При вивченні порушень в системі гемостазу у всіх групах хворих спостерігали достовірне ($p < 0,05$) зниження СФА та ФФА, максимально виражене у хворих IV категорії, що вказує на значну роль зовнішньосекреторної недостатності ПЗ у виявлених змінах. Депресія ФФА є одним з факторів, що створює умови для відкладення фібрину, та, можливо, є основою формування фіброзу.

При дослідженні рівня НФА достовірне ($p < 0,05$) підвищення відзначали тільки у хворих IV категорії, хоча в усіх групах спостерігали підвищення його питомої ваги в структурі СФА. Виявлені зміни фібринолітичної активності сприяють утворенню тромбоцитарних і фібринових згустків в системі гемомікроциркуляції, поглиблюючи мікроциркуляторні порушення в ПЗ. Це призводить до порушення проникності клітинних мембран, деструкції ацинарних клітин та вивільненням панкреатичних ферментів в системний кровотік, що поглиблює пошкодження, замикаючи „хибне” коло. А в подальшому, повторні загострення - призводять до фібротизації та склерозування ПЗ з розвитком зовнішньо- та внутрішньосекреторної недостатності.

ФФА залежить від потенційної активності плазміногену, достовірне ($p < 0,05$) зниження якої ми спостерігали в усіх групах хворих. Це можливо пов'язано з порушенням вивільнення тканинного активатора плазміногену ПЗ.

За рахунок викиду серинових протеаз при загостренні ХП відбувається підвищене споживання АТІІІ, достовірне ($p < 0,05$) зниження якого спостерігали у хворих II, III та IV категорії. Достовірна ($p < 0,05$) різниця цього показника між групою хворих на ІХС та хворими IV категорії підтверджує можливість впливу на рівень АТІІІ активного запального процесу ПЗ.

Виявлено достовірне ($p < 0,05$) зниження XIII фактору у досліджуваних хворих, що при нормальному або дещо підвищеному рівні фібриногену може свідчити про надмірне споживання цього фактору або порушення його утворення при ішемічному ураженні гепатобіліарної системи.

Отримані дані про порушення системи гемостазу вказують на можливість розвитку хронічного ДВЗ-синдрому у даної групи хворих, що потребує адекватної медикаментозної терапії.

Спостерігається активація плазмового протеолізу за лізисом азоальбуміну, азоказеїну та

азоколу у всіх групах хворих, з максимальним підвищенням інтенсивності протеолітичної деградації високомолекулярних білків. Активація протеолізу може призводити до підвищення апоптотичної активності в тканині ПЗ, що підтверджується прямим кореляційним зв'язком між рівнем CD95 та протеолітичною активністю за лізисом азоказеїну ($r = 0,8$, $p < 0,05$), та азоальбуміну ($r = 0,69$, $p < 0,05$). Крім того, підвищення протеолітичної активності створює умови для збільшення в'язкості пристінкового шару плазми в дрібних капілярах та підвищення концентрації в плазмі речовин, які підсилюють агрегаційну функцію формених елементів крові.

При дослідженні стану оксидантної системи найбільше відхилення рівня МА в крові відмічено в хворих IV категорії, що клінічно проявляється прогресуванням стенокардії, появою аритмій, наростанням стадії СН, підвищенням інтенсивності абдомінального болю, наростанням позапанкреатичних проявів функціональної недостатності ПЗ. Різке підвищення вмісту МА, особливо з ініціацією НАДФН₂ та аскорбатом, вказує на їх дефіцит в даній віковій категорії обстежених.

Структурні зміни мембран еритроцитів та їх стійкість до дії продуктів ПОЛ відтворює показник ПРЕ, що підтверджується прямим кореляційним зв'язком між ПРЕ та рівнем МА ($r = 0,79$, $p < 0,05$). Найбільша кількість еритроцитів, що руйнується під впливом пероксиду водню, відмічена у хворих IV категорії.

При вивченні стану ОМБ спостерігали достовірне ($p < 0,05$) підвищення рівня альдегідо- та кетонпохідних нейтрального характеру у хворих II, III та IV категорії, що пов'язано з порушенням рівноваги між процесами, які регулюють синтез і оксидацію протеїнів з одного боку, та зменшення активності протеаз, які селективно розщеплюють окисдовані форми - з другого.

Підвищення активності ПОЛ та ОМБ призводить до збільшення кількості модифікованих ліпопротеїдів низької густини, які захоплюються макрофагами, та є основою формування „пінистих” клітин. Діють як хемоатрактанти для Т-лімфоцитів та моноцитів, підтримуючи хронічний запальний процес в стінці судини, що призводить до розвитку та прогресуванню атеросклеротичного процесу, викликає порушення системи гемостазу (обернений кореляційний зв'язок між рівнем МА та ФФА ($r = - 0,75$, $p < 0,05$)).

Відмічено пригнічення глутатіонової ланки системи АОЗ. Рівень ВГ в усіх досліджуваних групах достовірно ($p < 0,05$) відрізнявся від групи практично здорових, досягаючи мінімуму у хворих IV категорії, що характеризувалося вираженими проявами кардіального та панкреатичного симптомокомплексів, торпідністю перебігу обох захворювань.

Найбільш виражене зниження активності глутатіонзалежних ферментів (ГР та ГП) та СОД спостерігали у хворих IV категорії, що обумовлено активацією ПОЛ і ОМБ, нестачею НАДФН₂ в похилому віці, що призводить до гальмування окисної стадії пентозофосфатного циклу в умовах гіпоксії. Цей факт підтверджується достовірним ($p < 0,05$) зниженням активності Г-6-ФДГ в усіх

групах хворих, окрім I категорії. Про підвищене споживання ВГ свідчить достовірне ($p < 0,05$) підвищення активності ГТ в усіх досліджуваних групах, що пов'язано з незворотними втратами ВГ. Причому максимальну активність ГТ спостерігали у хворих I категорії, у хворих IV категорії – її рівень знижувався, що вказує на повне виснаження глутатіонової ланки АОЗ у хворих з виразними проявами ХП та ІХС.

Знайдений обернений кореляцій зв'язок між рівнем ВГ та CD95 ($r = -0,87$, $p < 0,05$) підтверджує роль ВГ, як інгібітору апоптозу.

Чітку достовірну різницю по мінливості між категоріями хворих при проведенні дисперсійного аналізу дали наступні показники: ПРЕ, TNF- α , IL-6, CD95.

Рівні ПРЕ $> 20\%$, TNF- $\alpha > 80$ пкг/мл, IL-6 > 400 пкг/мл свідчать про несприятливий перебіг ХП із супутньою ІХС, підвищуючи ризик розвитку поліорганної недостатності ($p < 0,05$, $F > 3$). Рівень експресії CD95 відтворює картину прогресування запального процесу в ПЗ: підвищений - асоціюється з легким ступенем запалення, а по мірі прогресування захворювання - зменшується, призводячи до збільшення загибелі ацинарних клітин шляхом некрозу. Рівень CD95 вище 2% характеризує можливість розвитку ХП без наявності активного запального процесу ПЗ.

Таким чином, виправданим є пошук адекватної медикаментозної корекції, що впливає на загальні ланки патогенезу поєданого перебігу ХП та ІХС.

Порівняльний аналіз ефективності запропонованої схеми у хворих основної групи та результатів лікування у пацієнтів контрольної групи показав безсумнівні переваги розробленого комплексного диференційованого лікування ХП із супутньою ІХС.

Включення ербісолу та кверцетину сприяло більш швидкій нормалізації клініко-біохімічних змін при поєданому перебігу ХП та ІХС, ніж в групі порівняння. Абдомінальний біль зменшувався в 92,3% випадків (у групі порівняння - у 58,3%). Відносно диспептичного синдрому: ефективність лікування була досягнута в 32,6% випадків - в основній групі, та у 15,5% - в контрольній. Клінічні прояви зовнішньосекреторної недостатності ПЗ залишались у 20,1% хворих основної групи та у 48,1% - групи порівняння. Терапія ербісолом та кверцетином достовірно ($p < 0,05$) зменшувала рівень глюкози крові.

Порівняно з ефектами традиційної терапії, використання ербісолу та кверцетину в комплексному лікуванні призводило до більш вираженого та стійкого антиангінального ефекту (зменшення числа нападів стенокардії на добу з 5 ± 1 до 1 ± 1 і кількості споживаних таблеток нітрогліцерину з $4,2 \pm 0,4$ до $1,4 \pm 0,3$), до нормалізації вмісту загального холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїдів дуже низької густини.

Використання препаратів ербісолу та кверцетину в комплексному лікуванні хворих на ХП із супутньою ІХС (особливо в хворих III та IV категорії) сприяє більш швидкій нормалізації рівня прозапальних цитокінів, стану систем оксидантного – антиоксидантного захисту, деяких порушень

системи гемостазу, протеолітичної активності плазми крові, що в цілому призводить до зниження апоптотичної активності клітин, стабілізації та покращенню перебігу обох захворювань та може служити терапією вибору в комплексному лікуванні ХП із супутньою ІХС у пацієнтів похилого віку. В той час, як традиційна терапія достовірно не впливала на рівень ГП, ПРЕ, вміст динітрофенілгідразонів нейтрального характеру, СФА, ФФА, лізис високомолекулярних білків, колагеназну активність, активність АТШ, XIII фактору та CD95, що призводить до необхідності додаткового призначення інших груп препаратів, а в подальшому – до поліпрагмазії.

Враховуючи велику кількість показників необхідну для контролю ефективності лікування, був проведений факторний аналіз для встановлення взаємозв'язків між показниками однієї групи з метою виявлення їх патогенетичної “ваги” при поєднаному перебігу ХП та ІХС, а також виявлення їх прогностичної значимості в динаміці лікування. Найбільш прогностично значимими є: для хворих I категорії – рівень СФА, ФФА, ХЗФ, потенційна активність плазміногену; II категорії - рівень ГР, МА, колагеназна активність; III категорії - рівень ГТ, ГР, Г-6-ФДГ, СФА, ФФА; IV категорії - рівень ГТ, ГР, Г-6-ФДГ, протеолітична деградація високомолекулярних білків, СФА, НФА, ФФА.

Аналізуючи всі отримані дані ми можемо зробити висновок про патогенетичну обґрунтованість призначення ербісолу та кверцетину у даної групи хворих. У хворих I категорії, зважаючи на рівень прогностичних факторів, можна обмежитися прийомом кверцетину у запропонованій дозі.

ВИСНОВКИ

Однією з причин прогресування хронічного панкреатиту на фоні ІХС є підвищення рівня прозапальних цитокінів, на тлі порушення оксидантної та антиоксидантної систем, протеолітичної активності плазми крові, деяких показників системи гемостазу, що проявляється змінами апоптотичної активності периферичних лімфоцитів. Встановлено прогностично значимі фактори, що визначають особливості поєданого перебігу хронічного панкреатиту і ІХС у хворих похилого віку, та можуть використовуватись для удосконалення диференційованого підходу до лікування.

1. При прогресуванні хронічного панкреатиту та одночасному наростанні стадії серцевої недостатності підсилюються процеси пероксидного окиснення ліпідів та окисної модифікації білків на тлі пригнічення глутатіонової ланки антиоксидантного захисту.
2. У хворих на хронічний панкреатит із супутньою ІХС прогресує пригнічення фібринолітичної активності та протизгортаючої здатності крові на тлі підвищення протеолітичної активності плазми крові, що відображає ступінь тяжкості хронічного панкреатиту та стадію серцевої недостатності.
3. Підвищення рівня TNF- α , IL-6 та апоптотичної активності периферичних лімфоцитів є критеріями взаємообтяжувального перебігу хронічного панкреатиту та ІХС. Дані показники можна використовувати в якості маркерів прогресування хронічного панкреатиту та серцевої недостатності.
4. Активація пероксидного окиснення ліпідів та окисної модифікації білків, протеолітичної активності плазми крові, підвищення рівня прозапальних цитокінів за пригнічення глутатіонової ланки антиоксидантного захисту призводять до підвищення апоптотичної активності периферичних лімфоцитів, та є патогенетичними ланками поєданого перебігу хронічного панкреатиту та ІХС. Це підтверджується виявленими кореляційними зв'язками між рівнем CD95 та рівнем денітрофенілгідразонів нейтрального характеру ($r=0.8$, $p<0,05$), протеолітичною активністю за лізисом азоальбуміну ($r=0.69$, $p<0,05$), та лізисом азоказеїну ($r=0.8$, $p<0,05$), активністю ГТ ($r=0.78$, $p<0,05$), СОД ($r= - 0.69$, $p<0,05$) та рівнем ВГ ($r=-0.87$, $p<0,05$).
5. У хворих на хронічний панкреатит із супутньою ІХС використання ербісолу та кверцетину є патогенетично обґрунтованим та сприяє відновленню сумарного та ферментативного фібринолізу, протизгортаючої здатності крові, більш швидкій нормалізації стану оксидантної та антиоксидантної систем, протеолітичної активності плазми крові, рівня прозапальних цитокінів, апоптотичної активності периферичних лімфоцитів. Запропонований метод сприяє більш швидкому досягненню клініко-лабораторної ремісії та може служити терапією вибору в комплексному лікуванні хронічного панкреатиту із супутньою ІХС у пацієнтів похилого віку.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Включення у комплексне обстеження хворих на хронічний панкреатит із супутньою ІХС визначення пероксидної резистентності еритроцитів, TNF- α , IL-6 та рівня експресії CD95 на периферичних лімфоцитах є доцільним для визначення тяжкості перебігу хронічного панкреатиту із супутньою ІХС.
2. Підвищення рівня пероксидної резистентності еритроцитів >20%, TNF- α > 80 пкг/мл, IL-6 > 400 пкг/мл свідчить про несприятливий перебіг хронічного панкреатиту із супутньою ІХС.
3. Для контролю ефективності терапії, що проводиться, слід визначати наступні прогностично значимі фактори:
 - у хворих на хронічний панкреатит легкого та середнього ступеня тяжкості із супутньою ІХС (стабільна стенокардія напруги II-III ФК, СН I, I-II ФК) - рівень СФА, ФФА, Хагеман-залежного фібринолізу, потенційну активність плазміногену;
 - у хворих на хронічний панкреатит легкого та середнього ступеня тяжкості із супутньою ІХС (стабільна стенокардія напруги II-III ФК, СН ІА, II-III ФК) – рівень ГР, ПРЕ, МА, колагеназну активність;
 - у хворих на хронічний панкреатит тяжкого ступеня із супутньою ІХС (стабільна стенокардія напруги II-III ФК, СН I, I-II ФК) –ГТ, ГР, Г-6-ФДГ, СФА, ФФА;
 - у хворих на хронічний панкреатит тяжкого ступеня із супутньою ІХС (стабільна стенокардія напруги II-III ФК, СН ІА, II-III ФК) - ГТ, ГР, Г-6-ФДГ, протеолітична активність за лізисом азоказеїну, СФА, НФА, ФФА.
4. При хронічному панкреатиті із супутньою ІХС є патогенетично обґрунтованим включення в комплексне лікування кверцетину та ербісолу за наступною схемою: кверцетин - по 1 г три рази на добу через 30 хв. після їжі - 20 діб; ербісол - в залежності від ступеня тяжкості перебігу хронічного панкреатиту: при легкому - по 2 мл в/м – 1 раз на добу о 21.00 - 20 діб; при середньому - по 2 мл в/м – 2 рази на добу о 17.00 та 21.00 - 10 діб, наступні 10 діб - по 2 мл 1 раз на добу у 21.00; при тяжкому - по 2 мл в/м – 2 рази на добу о 17.00 та 21.00 - 20 діб.

ПЕРЕЛІК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Кендзерська Т.Б. Можливості діагностики, прогнозування перебігу, контролю за ефективністю медикаментозної корекції хронічного панкреатиту у осіб похилого віку за станом систем протеолізу, фібринолізу, перекисного окиснення білків та ліпідів // Гастроентерологія. Міжвідомчий збірник. - Дніпропетровськ, 2001. – Вип. 32. - С. 312-317.
2. Христич Т.М., Мельничук З.А., Кендзерська Т.Б. Зміна показників пероксидного окиснення

ліпідів в динаміці лікування хронічного панкреатиту із застосуванням антиоксидантів у хворих похилого та старечого віку // Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П.Л.Шупика. – Київ, 2001.- Вип.10, Кн.3. - С. 912-918.

3. Христич Т.Н., Николаенко А.Н., Кендзерская Т.Б. Применение “Эрбисола” при хроническом панкреатите: антиоксидантная защита в зависимости от вариантов течения и сопутствующей ишемической болезни сердца у лиц пожилого и старческого возраста// Лікарська справа.-2001.- №4 (1059). - С. 151-157.
4. Кендзерська Т.Б. Медикаментозна корекція деяких порушень в системах гемостазу та протеолізу у хворих на хронічний панкреатит з супутньою ішемічною хворобою серця// Гастроентерологія. Міжвідомчий збірник. - Дніпропетровськ, 2002. – Вип. 33. - С. 93-96.
5. Кендзерська Т.Б., Христич Т.М. Особливості атеросклеротичного ураження судин та порушень системи гемостазу при хронічному панкреатиті у хворих похилого та старечого віку// Буковинський медичний вісник. - 2002. – Т. 6, № 2-3. – С.59-61.
6. Кендзерська Т.Б., Христич Т.М. Цитокины в патогенезе развития и прогрессирования хронического панкреатита// Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології, Київ – Луганськ – Харків. - 2002. – Випуск 3 (42). – С.55-60.
7. Мельничук З.А., Христич Т.М., Кендзерська Т.Б. Порушення окисного гомеостазу та антиоксидантна терапія при хронічному панкреатиті// Збірник наукових статей: Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики. - Випуск VIII. - Запоріжжя, видавництво ЗДМУ, 2002. – С. 174-176.
8. Кендзерська Т.Б., Христич Т.М. Апоптоз у патогенезі хронічного панкреатиту у пацієнтів похилого віку з супутньою ішемічною хворобою серця// Сучасна гастроентерологія. – 2002. – Т.9, №3. – С.88-91.
9. Христич Т.М., Кендзерська Т.Б. Лікування хворих на хронічний панкреатит з урахуванням сезонних хроноритмів окисного гомеостазу//Буковинський медичний вісник. – 2002. – Т.6, №3-4. – С.100-102.
10. Пат. 7 А61В10/10, А61В10/00. Спосіб лікування хронічного панкреатиту із супутньою ішемічною хворобою серця у людей похилого та старечого віку. - Христич Т.М., Кендзерська Т.Б. - № 38996 А; Заявка № 2000127464 від 25.12.2000; Опубл. 15.05.2001; Бюл. № 4.
11. Кендзерська Т.Б., Христич Т.М., Гайдичук В.С. Спосіб використання препарату „Ербісол” в лікуванні хворих з поєднаним перебігом хронічного панкреатиту та ішемічної хвороби серця// Інформаційний лист №24-2002. Випуск 6 з проблеми „Терапія”. Протокол № 9 від 13.12.2001 р.
12. Кендзерская Т.Б. Изменение уровня некоторых провоспалительных цитокинов и экспрессия Fas/APO-1(CD95) на лимфоцитах периферической крови у пациентов хроническим панкреатитом пожилого и старческого возраста// (Материалы третьей научно-практической конференции с

- международным участием, посвященной памяти проф. Л.И.Геллера, 30-31 октября 2002 г., Хабаровск). Приложение к научно-практическому журналу “Здравоохранение Дальнего Востока”. – 2002. - №1. – С. 153-159.
13. Христич Т.М. Мельничук З.А. Кендзерська Т.Б. Особливості гемостазу у хворих похилого віку на хронічний панкреатит// Українські медичні вісті (VI з'їзд Всеукраїнського лікарського товариства 18-19 травня 2001 року, м. Чернівці).- Київ, 2001.- Том 4, Число 1 (62).-С. 115.
 14. Кендзерская Т.Б., Христич Т.Н. Патогенетическое лечение хронического панкреатита в сочетании с ишемической болезнью сердца у лиц пожилого и старческого возраста с включением в комплексное лечение препарата эрбисол // II національний з'їзд фармакологів України. Фармакологія 2001 - крок у майбутнє. Тези доповідей. 1-4 жовтня, Дніпропетровськ. – Дніпропетровськ, 2001. - С. 109-110.
 15. Христич Т.М., Кендзерська Т.Б. Медикаментозна корекція внутрішньоклітинної гіпоксії при генералізованому атеросклерозі з урахуванням впливу на апоптичну активність клітин атеросклеротичної бляшки // Матеріали Республіканської науково-практичної конференції “Атеросклероз и атеротромбоз: новое в патогенезе, клинике, лечении”, 15-16 ноября 2001 г. - Харьков., 2001. - С. 123-124.
 16. Кендзерська Т.Б., Шоріков Є.І. Спосіб медикаментозної корекції метаболічних змін у хворих на хронічний панкреатит з супутнім ураженням гепатобіліарної системи // Тези науково-практичної конференції з міжнародною участю ”Клінічна фармакологія метаболічних коректорів та взаємодія ліків в клінічній практиці, 7-8 лютого 2002 р., Київ – Вінниця”. – Вінниця, 2002. - С. 172.
 17. Кендзерська Т.Б., Христич Т.М., Троян М.Ф., Вепшин С.В. Патогенетичні аспекти корекції метаболічних змін та порушень системи гемостазу у хворих на хронічний панкреатит з супутньою ішемічною хворобою серця// Матеріали IV всеукраїнської науково-практичної конференції “Новое в клинической фармакологии и фармакотерапии заболеваний внутренних органов”, 30-31 мая 2002 г., г.Харьков. – Харьков, 2002. - С. 91-92.
 18. Кендзерська Т.Б., Христич Т.М., Мельничук З.А. Можливості діагностики та прогнозування тяжкості перебігу хронічного панкреатиту у осіб похилого віку за станом систем перекисного окиснення білків та ліпідів// Матеріали ІХ Конгресу Світової Федерації Українських Лікарських Товариств 19-22 серпня 2002 р., Луганськ-Київ-Чикаго. - Луганськ, 2002. – С.245.
 19. Кендзерська Т.Б., Мельничук З.А., Христич Т.М. Деякі показники гемостазу в крові при хронічному панкреатиті із супровідною ішемічною хворобою серця у хворих похилого віку // Матеріали науково-практичної конференції “Актуальні проблеми мікроциркуляції та гемостазу при патології внутрішніх органів”, 16-17 вересня, м. Чернівці. – Чернівці, 2002. – С. 58-60.
 20. Кендзерська Т.Б. Біохімічні маркери активності патологічного процесу у крові хворих похилого віку на хронічний панкреатит// Матеріали VIII Українського біохімічного з'їзду, 1-3 жовтня

2002р., м. Чернівці. Український біохімічний журнал. – 2002. – Т.74, №4а (додаток 1). – С. 139.

21. Христич Т.М., Сидорчук І.Й., Кендзерська Т.Б. Апоптотична активність лімфоцитів крові хворих похилого віку на хронічний панкреатит// Сучасна гастроентерологія: питання діагностики та лікування. Збірник наукових праць присвячений 80-річчю Харківської медичної академії післядипломної освіти, Харків – 2002. – С.113-114.

АНОТАЦІЯ

Кендзерська Т.Б. Шляхи корекції метаболічних змін та порушень системи гемостазу у хворих похилого віку на хронічний панкреатит із супутньою ішемічною хворобою серця. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02. – внутрішні хвороби. – Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика МОЗ України, Київ, 2003 р.

Основні положення роботи містять дані щодо удосконалення лікування хронічного панкреатиту із супутньою ішемічною хворобою серця на підставі аналізу змін рівня TNF- α , IL-6, G-CSF, апоптотичної активності периферичних лімфоцитів, порушень системи гемостазу, протеолізу та оксидантної – антиоксидантної систем. Встановлені нові взаємозв'язки між вище згаданими показниками в залежності від ступеня тяжкості перебігу хронічного панкреатиту та функціонального класу кардіологічного пацієнту.

Доведена ефективність корекції виявлених змін за допомогою включення в комплексне лікування хворих на хронічний панкреатит із супутньою ішемічною хворобою серця препаратів ербісолу та кверцетину диференційовано, в залежності від ступеня тяжкості перебігу хронічного панкреатиту та наявності супутньою ішемічної хвороби серця.

Ключові слова: хронічний панкреатит, ішемічна хвороба серця, похилий вік, цитокіни, апоптоз, вільнорадикальне окиснення, протеоліз, гемостаз, ербісол, кверцетин.

АННОТАЦИЯ

Кендзерська Т.Б. Пути коррекции метаболических изменений и нарушенной системы гемостаза у больных пожилого возраста хроническим панкреатитом с сопутствующей ишемической болезнью сердца. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02. – внутренние болезни. – Киевская медицинская академия последипломного образования им. П.Л.Шупика МОЗ Украины, Киев, 2003 г.

Основные положения диссертации содержат данные про усовершенствование диагностики и лечения хронического панкреатита с сопутствующей ишемической болезнью сердца у пациентов пожилого возраста на основе анализа изменений уровня некоторых провоспалительных цитокинов, апоптотической активности лимфоцитов периферической крови, нарушений оксидантной – антиоксидантной систем, фибринолитической и протеолитической активности плазмы крови, некоторых показателей системы гемостаза.

Было обследовано 114 пациентов хроническим панкреатитом с сопутствующей ишемической болезнью сердца (стабильная стенокардия напряжения II-III ФК, сердечная недостаточность I-IIА, I-IIIФК), возрастом от 60 до 74 лет (мужчин – 60, женщин – 54). Двадцать восемь больных ишемической болезнью сердца (стабильная стенокардия напряжения II-III ФК, сердечная недостаточность I-IIА, I-IIIФК) и 25 практически здоровых лиц (мужчин – 17, женщин – 18) соответствующего возраста. Средний возраст составил $67,2 \pm 6,5$ р.

Показано, что по мере прогрессирования хронического панкреатита с одновременным нарастанием стадии и функционального класса сердечной недостаточности нарастает дисбаланс в системе свободнорадикальное окисление – антиоксидантный статус, за счет интенсификации процессов свободнорадикального окисления липидов и модификации белков на фоне угнетения глутатионового звена антиоксидантной защиты.

У пациентов хроническим панкреатитом с сопутствующей ишемической болезнью сердца пожилого возраста наблюдалось угнетение фибринолитической активности и противосвертывающей способности крови на фоне активации протеолитической активности плазмы крови, которые нарастают по мере утяжеления течения хронического панкреатита с одновременным прогрессированием сердечной недостаточности.

Повышение уровня пероксидной резистентности эритроцитов $>20\%$, фактора некроза опухолей- $\alpha >80$ пкг/мл, интерлейкина-6 >400 пкг/мл являются критериями взаимоотношения сочетанного течения хронического панкреатита и ишемической болезни сердца, что обуславливает нарастание степени тяжести хронического панкреатита, стадии сердечной недостаточности, дестабилизацию стенокардии.

Активация пероксидного окисления липидов, окисной модификации белков, протеолитической активности плазмы крови, повышение уровня провоспалительных цитокинов на фоне истощения глутатионового звена антиоксидантной защиты приводит к повышению апоптотической активности лимфоцитов периферической крови, и являются одними из общих патогенетических звеньев сочетанного течения хронического панкреатита и ишемической болезни сердца.

Установлена и обоснована возможность фармакологической коррекции выявленных изменений с помощью иммуномодулятора (эрбисола) и ингибитора лейкотриеновых рецепторов

(кверцетина). Кверцетин и эрбисол назначали по следующей схеме: кверцетин - по 1 г три раза в день через 30 минут после еды - 20 дней. Эрбисол - в зависимости от степени тяжести течения хронического панкреатита: при легкой - по 2 мл в/м – 1 раз в день в 21.00 - 20 дней; при средней - по 2 мл в/м – 2 раза в день в 17.00 и 21.00 - 10 дней, следующие 10 дней - по 2 мл 1 раз в день в 21.00; при тяжелом - по 2 мл в/м – 2 раза в день в 17.00 и 21.00 - 20 дней.

Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что эффективность комплексного лечения с включением эрбисола и кверцетина обусловлена влиянием на уровень провоспалительных цитокинов и на апоптотическую активность клеток, что проявляется нормализацией нарушений системы гемостаза, протеолиза, оксидантной и антиоксидантной систем, достижением клинико-лабораторной ремиссии.

Ключевые слова: хронический панкреатит, ишемическая болезнь сердца, пожилой возраст, цитокины, апоптоз, свободнорадикальное окисление, протеолиз, гемостаз, эрбисол, кверцетин.

SUMMARY

Kendzerska T.B. The ways of correction of metabolic changes and hemostasis system disturbance in elderly patients with chronic pancreatitis and concomitant ischemic heart disease. – Manuscript.

Dissertation for the degree of candidate of medical sciences by speciality. – 14.01.02. – internal diseases. – Kyiv Medical Academy of Post-graduate Education named after P.L.Shupik of Ukrainian Health Ministry, Kyiv, 2003

The main thesis contains facts of improvement of the treatment of chronic pancreatitis and concomitant ischemic heart disease on the basis of analysis changes in the rate of some antiphlogistic cytokines, apoptotic activity of peripheral lymphocytes, hemostasis system disturbance and oxidant – antioxidant system. The new relations where found between rate of some antiphlogistic cytokines, expression of CD95 upon peripheral lymphocytes, hemostasis system factors and oxidant – antioxidant system in patients with above concomitant disease in accordance with chronic pancreatitis proceeding severity and functional class of stable exertional angina, stage and functional class of cardiac decompensation.

Efficiency of corrections of discovered changes by use of Erbisol and Kvertsetin was proved in combined treatment in elderly patients with chronic pancreatitis and concomitant ischemic heart disease differentially according to chronic pancreatitis severity.

Keywords: chronic pancreatitis, ischemic heart disease, elderly age, free radical oxidation, proteolysis, hemostasis, erbisol, kvertsetin.