

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ХАРКІВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**ФЕДІВ Олександр Іванович**

УДК 616.33/.342-002.44-092:577.1]-08

**ЗМІНИ МЕТАБОЛІЧНОЇ, ГЕМОКОАГУЛЯЦІЙНОЇ ЛАНОК ГОМЕОСТАЗУ ПРИ  
ВИРАЗКОВІЙ ХВОРОБИ ШЛУНКА І ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ ТА  
ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО ЛІКУВАННЯ**

14.01.02 – внутрішні хвороби

**АВТОРЕФЕРАТ**  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
доктора медичних наук

Харків – 2002

**Дисертацією є рукопис**

Робота виконана в Буковинській державній медичній академії МОЗ України, м. Чернівці

**Науковий консультант:**

Доктор медичних наук, професор **Коломоєць Михайло Юрійович**, Буковинська державна медична академія МОЗ України, завідувач кафедри госпітальної терапії та клінічної фармакології

**Офіційні опоненти**

Заслужений діяч науки і техніки України, доктор медичних наук, професор **Хворостінка Володимир Миколайович**, Харківський державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри факультетської терапії.

Доктор медичних наук, професор **Стародуб Євген Михайлович**, Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, завідувач кафедри терапії і сімейної медицини факультету післядипломної освіти.

Доктор медичних наук, старший науковий співробітник **Фадєєнко Галина Дмитрівна**, Інститут терапії АМН України, м. Харків, провідний науковий співробітник відділу гастроентерології.

**Провідна установа:** Дніпропетровська державна медична академія МОЗ України, м. Дніпропетровськ, кафедра госпітальної терапії № 1 та профпатології.

Захист дисертації відбудеться “28” листопада 2002 р. о 13<sup>30</sup> годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.600.04 у Харківському державному медичному університеті (61022, м. Харків, просп. Леніна, 4)

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Харківського державного медичного університету за адресою 61022, м. Харків, просп. Леніна, 4

Автореферат розісланий “18” жовтня 2002 р.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради Д 64.600.04  
доцент

Овчаренко Л.І.

### **ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність проблеми.** Виразкова хвороба (ВХ) шлунка та дванадцятипалої кишки (ДПК) посідає одне з перших місць у структурі захворювань органів травлення. В економічно розвинутих країнах ВХ виявляється в 5–10% дорослого населення (О.Я.Бабак, Г.Д. Фадеєнко, 1997; С.И. Пиманов, 2000). В Україні в 2000 р. (порівняно з 1999 р.) поширеність ВХ зросла на 2,6%. Найвищим цей показник був у Вінницькій, Донецькій, Чернігівській та Чернівецькій областях (2784-3108 на 100000). Захворюваність на ВХ шлунка і ДПК у 2000 р. збільшилась на 4,6% і становила 189,0 на 100000 дорослих і підлітків (Ю.А.Філіппов і співавт., 2001). Значна поширеність, часті рецидиви та залучення в патологічний процес суміжних органів травлення, важкість ускладнень, тривала непрацездатність хворих, а також великі економічні витрати зумовлюють актуальність проблеми ВХ та її медико-соціальне значення (И.И.Дегтярева, Н.В.Харченко, 1995; В.Г. Передерий и соавт., 1997; Л.И.Коваленко, И.Е.Левенко, 2000; М.А.Вигард, 1999).

Згідно сучасних поглядів ВХ розглядається як системне поліетіологічне спадково

детерміноване захворювання із складним механізмом розвитку, в якому певна роль відводиться *Helicobacter pylori* (HP) – одному з важливих, але діючих переважно місцево, факторів патогенезу та індикаторів ризику виникнення рецидивів (В.Г.Передерий и соавт., 1999; А.С.Свинцицкий, Г.А. Соловьева, 2000; Я.С.Циммерман, 2001; E.Spaziani et al., 2001).

Загально визнаним вважається, що ВХ виникає внаслідок порушення динамічної рівноваги між факторами агресії шлункового вмісту та факторами захисту слизової оболонки шлунка (СОШ) і дванадцятипалої кишки (СОДПК), що призводить до “зриву” механізмів, які забезпечують автоматизм функції і координацію дій автономної гастродуоденохолангіопанкреатичної системи саморегуляції та порушення внутрішніх взаємозв'язків і синхронізації їх секреторної і моторної діяльності (І.П.Катеренчук і співавт., 2000; Я.С.Циммерман, И.И.Телянер, 1998). Істотну роль у виникненні та рецидивуванні ВХ відіграють: дестабілізація мембран лізосом у ділянці країв виразки і в оточуючій ділянці СОШ, що супроводжується підвищенням активності лізосомальних ферментів у сироватці крові та СОШ (Н.Ш.Амиров, Д.В. Антонов, 1993; A.Dlugosz, M.Chosia, 1998), розлади обміну вуглеводно-білкових компонентів позаклітинного матриксу та шлункового слизу (Я.М.Вахрушев, Е.Н.Никишина, 1999; І.М.Скрипник, 2001; Т.Уокоуама et al., 2000), мікро- та макроелементів (В.І.Гудивок, 1999; О.А.Шапкина и соавт., 1996; Z.Wilhelm et al., 1998), протеїназо-інгібіторної системи крові (И.В.Талалай, 2000; A.N.Elzouki et al., 2000), цитокінової регуляції (Л.И.Аруин, 2000; Y.Yamaoka et al., 1999), неконтрольоване підсилення процесів вільнорадикального окиснення ліпідів (ВРОЛ) на фоні виснаження захисних протирадикальних систем (Л.П. Галактионова и соавт., 1998; Г.З.Мороз, О.В.Дробінська, 1998; Э.М.Эседов, С.Н.Мамаев, 1998; A.Santra et al., 2000; W.M.Shian et al., 2000).

Важливе значення в збереженні тканинного гомеостазу, забезпеченні трофіки, фізіологічної регенерації та захисту слизової оболонки має мікроциркуляція в СОШ та СОДПК, у зв'язку з чим її порушення є суттєвим патогенетичним фактором виникнення та прогресування ВХ. У період загострення захворювання розлади мікроциркуляції носять генералізований характер, залежать від активності, тривалості і важкості патологічного процесу, наявності супровідної патології (Р.К.Сухінський, 1998; В.В.Твердохліб, 1998; М.Акімото et al., 1998), і можуть бути зумовлені змінами реологічних та коагуляційних властивостей крові (В.В.Дзвонковська, Н.М.Коваль, 1999; М.А.Осадчук, Т.В.Блинова, 1998; А.С.Свинцицкий и соавт., 1998), зокрема внаслідок порушення структурно-функціональних властивостей еритроцитів (О.Л.Рак, Л.В.Фартушняк, 1997).

Проте, незважаючи на наявність літературних даних щодо порушень метаболічної та гемокоагуляційної ланок гомеостазу при ВХ, невивченими залишаються особливості окиснювальної модифікації білків (ОМБ), обміну вуглеводно-білкових компонентів позаклітинного матриксу та шлункового слизу, цитокінового профілю крові, активності лізосомальних гідролаз, протеїназо-інгібіторної системи крові, згортаючої та протизгортаючої систем крові, вмісту макро- і мікроелементів у крові хворих різного віку, а також за наявності хронічного некаменевого холециститу (ХНХ), хронічного неспецифічного реактивного гепатиту (ХНРГ), у тому числі при ускладненні перебігу захворювання шлунково-кишковою кровотечею (ШКК).

Враховуючи взаємообумовленість і координацію фізіологічних процесів у організмі людини, вивчення співвідношення між змінами в метаболічній та гемокоагуляційній ланках гомеостазу при ВХ є актуальним і дає змогу по-новому підійти до розробки питань патогенезу ВХ.

Важливою також є подальша розробка питань диференційованого лікування, у тому

числі тривалої підтримуючої терапії у хворих на ВХ, особливо за наявності поєднаної патології та ускладнень. Лікувальні комплекси повинні бути адекватними віку хворих та етапу лікування. У зв'язку з цим виникає потреба в поглибленому вивченні механізмів лікувального впливу та терапевтичної ефективності нових лікарських засобів – коректорів різних порушень метаболічної та гемокоагуляційної ланок гомеостазу при ВХ, зокрема спіруліни, ербісолу та вобензиму.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота є частиною комплексних науково-дослідних робіт кафедри госпітальної терапії та клінічної фармакології Буковинської державної медичної академії “Вільнорадикальне окиснення, метаболічні зміни та особливості механізмів компенсації та декомпенсації при деяких захворюваннях системи травлення, цитопенічних станах на Буковині (у тому числі в умовах дії факторів екологічної агресії) та обґрунтування диференційованого лікування, реабілітації та профілактики” (номер держреєстрації 0196V006738), “Стан системи гемостазу та метаболічні зміни при деяких захворюваннях внутрішніх органів і патогенетичне обґрунтування диференційованого лікування хворих різного віку” (номер держреєстрації 0199U001757). Автор – відповідальний виконавець зазначених НДР.

**Мета дослідження:** визначити патогенетичні особливості рецидивування виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки, виникнення шлунково-кишкової кровотечі на підставі дослідження змін метаболічної та гемокоагуляційної ланок гомеостазу у хворих різного віку та за наявності хронічного некаменевого холециститу, хронічного неспецифічного реактивного гепатиту, обґрунтувати способи адекватної направленої корекції виявлених порушень і профілактики рецидивів та ускладнень.

**Задачі дослідження:**

1. Вивчити зміни окиснювальної модифікації білків та роль у цих змінах процесів вільнорадикального окиснення ліпідів і порушення функціонування захисних протирадикальних систем при ВХ у хворих різного віку, а також за наявності ХНХ, ХНРГ, у тому числі при ускладненні перебігу захворювання ШКК.
2. Встановити роль порушень обміну вуглеводно-білкових компонентів позаклітинного матриксу, захисного слизового бар'єра шлунка та структурно-функціональних властивостей еритроцитів у рецидивуванні ВХ шлунка і дванадцятипалої кишки, поєднаної з ХНХ, ХНРГ, зокрема за наявності ШКК, у хворих різного віку.
3. Вивчити роль інтерлейкіну-1в (IL-1в), фактора некрозу пухлин б (TNFб), трансформуючого фактора росту в1 (TGFв1) у патогенезі ВХ у хворих різного віку, а також за наявності ХНХ, ХНРГ, у тому числі при ускладненні перебігу захворювання ШКК.
4. Дослідити активність лізосомальних гідролаз у сироватці крові при ВХ шлунка і дванадцятипалої кишки у хворих різного віку, а також за наявності ХНХ, ХНРГ, у тому числі при ускладненні перебігу захворювання ШКК.
5. Вивчити зміни вмісту макро- і мікроелементів у крові при ВХ шлунка і дванадцятипалої кишки залежно від віку хворих, наявності ХНХ, ХНРГ і ШКК.
6. Встановити вікові особливості стану протеїназо-інгібіторної системи крові при ВХ з урахуванням наявності ХНХ, ХНРГ, у тому числі при ускладненні перебігу захворювання ШКК.
7. Виявити особливості порушень плазмової та тромбоцитарної ланок гемостазу при ВХ шлунка і дванадцятипалої кишки у хворих різних вікових груп, а також за наявності ХНХ, ХНРГ, у тому числі при ускладненні перебігу захворювання ШКК.
8. На підставі дослідження метаболічної та гемокоагуляційної ланок гомеостазу визначити патогенетичні особливості рецидивування ВХ шлунка і дванадцятипалої кишки, виникнення ШКК.

9. Розробити способи адекватної направленої корекції метаболічних та гемокоагуляційних порушень при ВХ, шлунково-кишковій кровотечі за наявності ХНХ, ХНРГ. Вивчити вплив ербісолу, спіруліни та вобензиму на інтенсивність окиснювальної модифікації білків, стан захисних протирадикальних систем, обмін вуглеводно-білкових компонентів позаклітинного матриксу і захисного слизового бар'єра, стан протеїназо-інгібіторної, згортаючої та протизгортаючої систем крові, морфо-функціональні властивості еритроцитів, резистентність слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки при ВХ у хворих зрілого, похилого та старечого віку, а також за наявності ХНХ, ХНРГ та ШКК.

10. На підставі отриманих даних оцінити ефективність патогенетично обгрунтованого диференційованого лікування хворих на ВХ шлунка та дванадцятипалої кишки, зокрема визначити роль удосконаленої адекватної тривалої підтримуючої терапії в корекції порушень метаболічної та гемокоагуляційної ланок гомеостазу при ВХ за наявності ХНХ, ХНРГ, у тому числі при ускладненні перебігу захворювання ШКК, у хворих зрілого, похилого та старечого віку.

*Об'єкт дослідження:* хворі на виразкову хворобу шлунка та дванадцятипалої кишки.

*Предмет дослідження:* метаболічна та гемокоагуляційна ланки гомеостазу та їх роль у рецидивуванні ВХ шлунка і ДПК, у тому числі за наявності ХНХ, ХНРГ і ШКК.

*Методи дослідження.* Аналіз даних анамнезу і результатів клінічного обстеження здійснювали за розробленою картою спостереження хворого на ВХ; діагноз ВХ верифікували за даними езофагогастроуденоскопії із прицільною біопсією СОШ, СОДПК і наступним гістологічним дослідженням біоптатів для діагностики активності гастродуоденіту; наявність НР-інфекції підтверджували за допомогою уреазного тесту, цитологічного та гістологічного методів дослідження; наявність ХНХ, ХНРГ верифікували за сукупністю результатів клінічних, біохімічних та інструментальних (шестифазне дуоденальне зондування, ультразвукове дослідження, холецистографія) методів дослідження. Окиснювальну модифікацію білків визначали за вмістом альдегід- і кетондинітрофенілгідрозонів нейтрального (АКДНФГНХ) і основного характеру (АКДНФГОХ) у сироватці крові; ступінь ендогенної інтоксикації оцінювали за рівнем молекул середньої маси (МСМ) у сироватці крові; інтенсивність вільнорадикального окиснення ліпідів (ВРОЛ) досліджували за вмістом у крові ізольованих подвійних зв'язків (ПЗ), дієнових кон'югатів (ДК), кетодієнів (КД) та спряжених триєнів (СТР), малонового альдегіду (МА); стан протиоксидантного захисту оцінювали за вмістом у крові відновленого глутатіону (ВГ), церулоплазміну (ЦП), показниками активності супероксиддисмутази (СОД), каталази (Кт), глутатіонпероксидази (ГП), глутатіон-S-трансферази (ГТ), глутатіонредуктази (ГР), глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г-6-ФДГ). Зміни метаболізму вуглеводно-білкових компонентів позаклітинного матриксу (ПМ) визначали за колагенолітичною активністю (КА) плазми крові, вмістом у крові фібронектину (ФН), вільного оксипроліну (ВОП) та білковозв'язаного оксипроліну (БЗОП), гексуронових кислот (ГК), гексозамінів (ГА), білковозв'язаної фукози (БЗФ) та фукози, не зв'язаної з білками (ФНБ); екскрецією з сечею ВОП, пептиднозв'язаного оксипроліну (ПЗОП), БЗОП, ГК, ФНБ, БЗФ; дебітом ВОП, БЗОП у натщесерцевій порції шлункового вмісту. Стан захисного слизового бар'єра шлунка оцінювали за дебітом ФНБ, БЗФ, вільних (ВСК), олігозв'язаних (ОСК) та білковозв'язаних сіалових кислот (БСК) у натщесерцевій порції шлункового вмісту. Протеїназо-інгібіторну систему крові аналізували за лізисом азоальбуміну (низькомолекулярних білків), азоказеїну (високомолекулярних білків), азоколу (колагену) та вмістом у крові б<sub>1</sub>-інгібітора протеїназ (б<sub>1</sub>-ІП), б<sub>2</sub>-макроглобуліну (б<sub>2</sub>-МГ). Стан системи гемостазу оцінювали за

загальним коагуляційним потенціалом крові – часом рекальцифікації плазми крові (ЧРП), протромбіновим часом (ПЧ), тромбіновим часом (ТЧ), активованим парціальним тромбoplastиновим часом (АПТЧ), силіконовим часом (СЧ) згортання плазми крові; активністю антитромбіну III (АТ III), XIII фактора згортання крові (Ф XIII); відсотком адгезивних тромбоцитів (ВАТ), індексом спонтанної агрегації тромбоцитів (ІСАТ); показниками фібринолізу – сумарною (СФА), неферментативною (НФА) та ферментативною фібринолітичною активностями (ФФА) крові, Хагеманзалежним фібринолізом (ХЗФ), потенційною активністю плазміногену (ПАПГ), активністю швидко- та повільнодіючих інгібіторів плазміну, урокіназною активністю сечі (УАС), вмістом розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК) і ранніх продуктів деградації фібриногену (РПДФ) у плазмі крові та паракоагуляційними тестами (етаноловий, протамінсульфатний). Дослідження активностей N-ацетил-в-D-гексозамінідази (N-A-в-D-ГА), в-галактозидази (в-ГЛ), в-глюкуронідази (в-ГУ) в плазмі крові проводили спектрофлюориметричним методом; рівня цитокінів (IL-1в, TNFб, TGFв1) у сироватці крові – імуоферментним методом; вмісту макро- і мікроелементів у крові – за допомогою атомно-адсорбційного аналізу; реологічних властивостей еритроцитів – фільтраційними методами. Резистентність СОШ і СОДПК, а також перебіг репаративних процесів у ній, досліджували за допомогою гістологічних та гістохімічних методів із напівкількісним аналізом виявлених змін. Аналіз отриманих результатів досліджень проводився за допомогою параметричних та непараметричних методів варіаційної статистики.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше проведено комплексне вивчення змін метаболічної та гемокоагуляційної ланок гомеостазу при ВХ залежно від віку хворих, наявності ХНХ, ХНРГ та при ускладненні перебігу захворювання ШКК. Встановлена чітка функціональна і біохімічна взаємообумовленість виявлених порушень, що дало змогу обґрунтувати удосконалену концепцію патогенезу прогресування і рецидивування ВХ, виникнення ШКК та розробити методіку адекватної диференційованої терапії.

З'ясовано, що неконтрольоване підсилення окиснювальної модифікації білків є суттєвим патогенетичним фактором рецидивування ВХ шлунка та ДПК. При цьому інтенсифікація ВРОЛ на тлі порушення функціонування систем протирадикального захисту сприяє накопиченню оксидативно модифікованих білків у крові, поглибленню ендогенної інтоксикації, що є одним із механізмів прогресування захворювання, зокрема виникнення ХНХ, ХНРГ та ШКК.

Вивчені вікові особливості порушень структурно-функціонального стану еритроцитів, обміну вуглеводно-білкових компонентів позаклітинного матриксу, захисного слизового бар'єра у хворих на виразкову хворобу, що супроводжується ХНХ, ХНРГ, як при неускладненому перебігу захворювання, так і при ускладненні його ШКК (при цьому виявлено істотніші, ніж при ВХ без супровідної патології та ускладнень, зміни метаболізму колагену, фукоглікопротеїнів, протеогліканів, зниження рівня фібронектину в плазмі крові, а також зменшення дебіту БЗФ та БСК на тлі підвищення дебіту ФНБ, ВСК та ОСК у натщесерцевій порції шлункового вмісту).

За ВХ вперше виявлені зміни активності лізосомальних гідролаз залежно від віку хворих та наявності ХНХ, ХНРГ, у тому числі при ускладненні перебігу ШКК, що проявлялося появою активності катепсину D, підвищенням активностей в-ГЛ, N-A-в-D-ГА та в-ГУ в сироватці крові. При цьому збільшення активностей N-A-в-D-ГА та в-ГУ є індикатором прогресування захворювання.

Пріоритетними є дані про рівень IL-1в, TNF-б, TGFв1 у сироватці крові при ВХ залежно від віку хворих. За відсутності ХНХ, ХНРГ цитокіновий профіль крові порушувався

лише у хворих похилого та старечого віку. Одним із механізмів декомпенсації є зменшення рівня TGF $\beta$ 1, яке супроводжується істотним підвищенням вмісту IL-1 $\beta$ , TNF $\beta$ , що призводить до обтяження перебігу ВХ з виникненням ХНХ, ХНРГ та ШКК. Встановлені вікові особливості порушень протеїназо-інгібіторної системи крові при ВХ за наявності ХНХ, ХНРГ та шлунково-кишкової кровотечі. У хворих юнацького та зрілого віку підвищується протеолітична активність крові, що зумовлює зменшення вмісту оксидативно модифікованих білків у крові. При цьому в пацієнтів юнацького віку спостерігається компенсаторне підвищення рівня  $\beta$ 2-макроглобуліну в крові.

Декомпенсація механізмів адаптації у хворих юнацького віку відбувається внаслідок зменшення вмісту  $\beta$ 1-інгібітора протеїназ, а у пацієнтів зрілого віку – внаслідок зниження концентрації  $\beta$ 2-МГ. Поглиблення дефіциту зазначених інгібіторів протеолізу є причиною прогресування захворювання та виникнення ускладнень, зокрема ШКК, що супроводжується у хворих зрілого віку одночасним виникненням недостатності продукції  $\beta$ 1-ІІ. Зниження лізису азоальбуміну та азоказеїну у хворих похилого та старечого віку є одним із механізмів декомпенсації, що призводить до накопичення оксидативно модифікованих білків у крові.

Показано, що при ВХ за наявності ХНХ, ХНРГ, у тому числі при ускладненні перебігу захворювання ШКК, вміст заліза, цинку, кобальту і магнію у крові зменшується на фоні зростання концентрації міді, кальцію та марганцю, що потребує проведення направленої корекції за допомогою засобів, які містять у своєму складі дефіцитні мікроелементи, зокрема спіруліни. Встановлено, що одним із факторів, які обтяжують перебіг ВХ, є підвищення вмісту нікелю, свинцю та кадмію в крові.

Вперше визначені основні параметри порушень стану системи гемостазу при ВХ залежно від віку хворих. У хворих зрілого віку ВХ супроводжується гіперкоагуляційними змінами з одночасною активацією ферментативного фібринолізу, збільшенням потенційної активності плазміногену, урокіназної активності сечі, активності швидкодіючих інгібіторів плазміну, зниженням активності антитромбіну III і XIII фактора згортання крові та виникненням у частини хворих хронічного синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ) крові з тривалим збереженням гіперкоагуляції. Встановлено, що у хворих похилого та старечого віку збільшення загального коагуляційного потенціалу крові супроводжувалось декомпенсацією механізмів адаптації, а саме: зменшенням ферментативного фібринолізу, потенційної активності плазміногену, урокіназної активності сечі, швидко- та повільнодіючих інгібіторів плазміну, антитромбінової активності крові, виснаженням Хагеманзалежного фібринолізу та збільшенням відсотка хворих з ознаками хронічного ДВЗ-синдрому. Поглиблення гемокоагуляційних розладів призводить до прогресування ВХ, ураження гепатобіліарної системи (ГБС). Встановлено, що виникнення шлунково-кишкової кровотечі у хворих на ВХ, поєднану із ХНХ і ХНРГ, часто супроводжується розвитком гострого ДВЗ-синдрому з ознаками коагулопатії споживання та зменшення адгезивно-агрегаційної здатності тромбоцитів.

У хворих на ВХ доведено позитивний вплив ербісолу та спіруліни на інтенсивність окиснювальної модифікації білків, стан захисних протирадикальних систем, протеїназо-інгібіторної системи крові, системи гемостазу; обмін вуглеводно-білкових компонентів позаклітинного матриксу, активність лізосомальних ферментів, структурно-функціональний стан еритроцитів, цитокинову регуляцію, резистентність СОШ та СОДПК. При ВХ, поєднаній з хронічним некаменевим холециститом, хронічним неспецифічним реактивним гепатитом, у хворих похилого та старечого віку встановлено лікувальний ефект препарату “Вобензим<sup>®</sup>”.

Запропоновано диференційований підхід до призначення тривалої відновлювальної терапії при ВХ, поєднаній з ХНХ, ХНРГ, науково обґрунтовані комплекси лікування залежно від віку хворих, порушень метаболічної і гемокоагуляційної ланок гомеостазу та етапу лікування, доведена їх висока ефективність.

**Практичне значення отриманих результатів.** У відповідності до потреб практичної гастроентерології на підставі результатів комплексних досліджень сформульована нова концепція патогенезу рецидиву ВХ шлунка і ДПК та виникнення при цьому захворюванні хронічного некаменевого холециститу, хронічного неспецифічного реактивного гепатиту і шлунково-кишкової кровотечі у хворих різного віку. Виявлений взаємозв'язок метаболічних та гемокоагуляційних порушень, які лімітують стійкість і ефективність захисних систем, обумовлює необхідність оптимізації діагностичних, лікувальних та профілактичних заходів при ВХ.

Дослідження показників оксидантно-протиоксидантного гомеостазу, обміну вуглеводно-білкових компонентів позаклітинного матриксу, захисного слизового бар'єра, активності лізосомальних гідролаз у плазмі крові, протеїназо-інгібіторної системи крові, макро- і мікроелементного гомеостазу, стану системи гемостазу, морфо-функціональних властивостей еритроцитів запропоновано використовувати для прогнозування рецидиву ВХ, важкості перебігу захворювання та виникнення ХНХ, ХНРГ і шлунково-кишкової кровотечі. Зокрема, визначення активностей в-глюкуронідази та N-ацетил-в-D-гексозамінідази у сироватці крові, доцільно використовувати як маркер прогресування захворювання.

При лікуванні ВХ (неускладненої та ускладненої ШКК) рекомендовано обов'язково враховувати наявність ХНХ, ХНРГ, здійснюючи заходи, спрямовані на покращання функціонування печінки, зменшення метаболічних та гемокоагуляційних розладів, що забезпечує профілактику рецидивування захворювання і виникнення ускладнень.

Проведена оцінка ефективності застосування препарату з імуномодуючими, регенераторними і гепатопротекторними властивостями ербісолу та спіруліни щодо їх впливу на інтенсивність окиснювальної модифікації білків, процесів вільнорадикального окиснення ліпідів; стан захисних протирадикальних систем, протеїназо-інгібіторної системи крові, системи гемостазу; обмін вуглеводно-білкових компонентів позаклітинного матриксу, активність лізосомальних ферментів, цитокінову регуляцію, резистентність слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки при виразковій хворобі. Доведена необхідність диференційованого дозування ербісолу та спіруліни за наявності у хворих на виразкову хворобу ХНХ, ХНРГ, у тому числі при ускладненні перебігу захворювання шлунково-кишковою кровотечею. Продемонстровано нормалізуючий вплив на метаболічну та гемокоагуляційну ланки гомеостазу препарату "Вобензим<sup>®</sup>", на основі чого обґрунтована доцільність його використання при лікуванні виразкової хвороби, поєднаної з ХНХ, ХНРГ, у хворих похилого та старечого віку. Встановлено, що оптимальною для лікування хворих на виразкову хворобу, поєднану з ХНХ, ХНРГ, у тому числі при ускладненні перебігу захворювання шлунково-кишковою кровотечею, є програма тривалої підтримуючої терапії із застосуванням з метою профілактики рецидиву захворювання спіруліни (4–5 разів на рік), ербісолу та вобензиму (через 5–6 місяців після виписки із стаціонару).

Матеріали досліджень ввійшли до виданих і затверджених МОЗ України методичних рекомендацій: "Прогнозування перебігу виразкової хвороби у хворих різного віку та корекція порушень протирадикального захисту, стану сполучної тканини, мікроциркуляції і мікробіоценозу товстої кишки"; "Прогнозування перебігу хронічних захворювань печінки і жовчного міхура та корекція порушень протирадикального



захисту і мікроциркуляції у хворих різного віку". Розроблено спосіб ранньої діагностики ВХ шлунка і дванадцятипалої кишки залежно від віку хворих, наявності ХНХ, ХНРГ. Пріоритетність результатів дослідження підтверджується патентом України (Пат. 37107 А Україна, МКІ G01N33/48 Спосіб ранньої діагностики виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки/О.І.Федів (Україна);Буковинська державна медична академія.–№ 2000031617; Заявл. 22.03.2000; Опубл. 16.04.2001, Бюл. № 3).

Наукові розробки впроваджено в практику лікувально-профілактичних закладів України (м. Чернівці і Чернівецької області, м.м. Вінниця, Донецька, Запоріжжя, Івано-Франківська, Києва, Луганська, Львова, Одеси, Полтави, Тернополя, Харкова, Херсона), що підтверджено відповідними актами впровадження. Результатами впровадження є підвищення якості своєчасної діагностики наявності ХНХ, ХНРГ та шлунково-кишкової кровотечі при виразковій хворобі, зниження частоти рецидивів виразок шлунка і дванадцятипалої кишки та запобігання розвитку ускладнень.

Матеріали дисертації використовуються в лекційному курсі та на практичних заняттях терапевтичними кафедрами Буковинської державної медичної академії (м. Чернівці), Вінницького державного медичного університету ім. М.І. Пирогова, Донецького державного медичного університету ім. Горького, Запорізького державного інституту удосконалення лікарів, Івано-Франківської державної медичної академії, Львівського державного медичного університету ім. Данила Галицького, Луганського державного медичного університету, Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), Одеського державного медичного університету, Тернопільської державної медичної академії ім. І.Я. Горбачевського, Харківського державного медичного університету, Харківської медичної академії післядипломної освіти.

**Особистий внесок здобувача.** Автором особисто здійснено розробку основних теоретичних і практичних положень роботи, проведено патентно-ліцензійний пошук, аналіз наукової літератури з даної проблеми. Усі клінічні обстеження хворих на виразкову хворобу та контрольної групи практично здорових осіб, у тому числі опитування, огляд, розробка та заповнення формалізованих карт історій хвороби; науковий аналіз результатів загальноклінічних, біохімічних та інструментальних досліджень, обґрунтування методів лікування виконані самостійно. Особисто автором проведено статистичний аналіз результатів дослідження, написані всі розділи дисертації, сформульовані висновки і практичні рекомендації. Самостійно здійснювалась підготовка матеріалів до друку, літературне оформлення друкованих робіт і дисертації, аналіз та узагальнення, впровадження у навчальний процес та клінічну практику. В наукових розробках, що висвітлені у статтях, опублікованих сумісно із співавторами, участь здобувача є визначальною і полягає у проведенні літературного пошуку, клінічних, інструментальних, лабораторних досліджень, статистичній обробці, аналізі отриманих даних та формулюванні висновків. Запозичень ідей та розробок співавторів публікацій не було. Матеріали кандидатської дисертації у написанні докторської дисертації не використовувалися.

Гістологічні та гістохімічні дослідження проведені спільно з доцентом кафедри патологічної анатомії та судової медицини Буковинської державної медичної академії к.мед.н. Давиденком І.С. за безпосередньої участі автора.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертації викладені на підсумкових наукових конференціях співробітників Буковинської медичної академії (1995, 1996, 1997, 1998, 1999, 2000, 2001 р.р.), Першому Українському Конгресі Гастроентерологів (Дніпропетровськ, 1995), Першому Російському Гастроентерологічному Тижні (Санкт-Петербург, 1995), симпозиумі “Актуальні питання реабілітації гастроентерологічних хворих” (Чернівці, 1996), Фальк-симпозиумі № 92

(Санкт-Петербург, 1996), Білорусько-Польсько-Українському Фальк-симпозіумі (Львів, 1997), Другому Українському Конгресі Гастроентерологів (Дніпропетровськ, 2000), VI з'їзді Всеукраїнського лікарського товариства (Чернівці, 2001), науково-практичній конференції “Медикаментозна та немедикаментозна профілактика та відновне лікування в клінічній практиці” (Київ, 2001), міжнародній науково-практичній конференції “Досягнення та перспективи фармакотерапії захворювань органів травлення” (Полтава, 2001), 3-му Російському науковому форумі “Санкт-Петербург – Гастро-2001” (Санкт-Петербург, 2001), Сьомому Російському Гастроентерологічному Тижні (Москва, 2001), науково-практичній конференції “Раціональне харчування. Роль біологічно активних добавок у забезпеченні здоров'я населення” (Дніпропетровськ, 2001).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 47 наукових праць, у тому числі 31 стаття (з них одноосібних – 23) у фахових виданнях, рекомендованих ВАК України, 15 тезів – у матеріалах з'їздів, пленумів, конгресів, науково-практичних конференцій, отримано деклараційний патент на винахід.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 588 сторінках, ілюстрована 139 таблицями, 71 рисунком і складається із вступу, огляду літератури, описання матеріалу і методів дослідження, 5 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, додатків. Обсяг основного тексту – 297 сторінок. Список використаних літературних джерел (390 – кирилицею та 389 – латиницею), 45 таблиць та 16 рисунків на окремих сторінках, а також 3 додатки займають 291 сторінку.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Клінічна характеристика хворих та методи дослідження.** Для вирішення задач дослідження обстежено 352 хворих на ВХ шлунка і ДПК (чоловіків - 257 і жінок - 95) та 117 практично здорових осіб (чоловіків - 81 і жінок - 36). У 96 хворих ВХ перебігала без супутньої патології та ускладнень. У 256 пацієнтів захворювання супроводжувалось хронічним неспецифічним реактивним гепатитом, хронічним некаменевим холециститом, у тому числі у 89 з них перебіг ускладнювався шлунково-кишковою кровотечею. Залежно від віку кількість хворих розподілилась таким чином: осіб юнацького віку - 43, зрілого - 196, похилого і старечого - 113. У 289 пацієнтів виявлена ВХ дванадцятипалої кишки, у 47 - виразка локалізувалася в шлунку, а у 16 хворих виявлені виразкові дефекти як у шлунку (в його тілі або антральному відділі), так і в цибуліні ДПК.

Поряд з опитуванням хворих, фізичним обстеженням, загальноприйнятими клінічними, лабораторними, біохімічними, мікробіологічними, інструментальними та рентгенологічними дослідженнями використано ряд сучасних інформативних методів дослідження.

Показники кислотоутворюючої функції шлунка вивчали за допомогою методу внутрішньошлункової рН-метрії і фракційного методу дослідження шлункового вмісту. Для уточнення локалізації виразкового дефекту і візуального контролю змін слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки всім хворим виконувалась езофагогастроуденофіброскопія із прицільною біопсією за загальноприйнятою методикою з використанням фіброскопів фірми “Olympus” (Японія). Характеристика ендоскопічних змін слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки здійснювалася із застосуванням мінімальної стандартної термінології. Усім хворим проводилося ультразвукове дослідження органів черевної порожнини.

Кров для дослідження брали з ліктьової вени вранці натще. Для вивчення системи

регуляції агрегатного стану крові її набирали у силіконовані пробірки, використовуючи як стабілізатор 3,8% розчин цитрату натрію у співвідношенні 1:9. Шлунковий вміст забирали вранці натще після 12-15- годинного голодування. Сечу збирали впродовж 12 годин (з 20.00 по 8.00).

Інтенсивність окиснювальної модифікації білків у сироватці крові визначали за методом О.Ю.Дубініної та співавт. (1995) у модифікації І.Ф. Мешишена (1998). Вміст у крові відновленого глутатіону визначали титраційним методом за О.В.Травіною (1955) в модифікації І.Ф. Мешишена, І.В. Петрової (1983), МА (без ініціації, а також з ініціацією НАДФН<sub>2</sub>, аскорбатом) - за Ю.А. Владимировим, А.І. Арчаковим (1972), молекулярних продуктів ВРОЛ (ІПЗ; ДК; КД та СТ) – за І.А.Волчегорським і співавт. (1989).

Активність ГР і ГП досліджували за І.Ф. Мешишеним (1982), ГТ – за І.Ф. Мешишеним (1987), Г-6-ФДГ – за А. Kornberg, B.L. Noreker (1955) у модифікації Ю.Л. Захар'їна (1967), СОД – за R.Fried (1975), каталази – за М.А. Королюк та співавт. (1988).

Активність ферментів розраховували на 1 г гемоглобіну (Нв).

Вміст МСМ у сироватці крові визначали за методом Н.І. Габріелян і співавт. (1984).

Рівень ЦП у сироватці крові визначали за методом Ревіна (В.Г.Колб, В.С.Камышников, 1976), ВОП – за С.С.Тетянець (1985), БЗОП – за М.А.Осадчуком (1979), ГА та ГК – за О.Г.Архіповою (1988), ФНБ– за П.М. Шараєвим та співавт. (1997), БЗФ – за П.Д. Рабіновичем та співавт. (1972).

Екскрецію ВОП, ПЗОП, БЗОП визначали за методом П.М. Шараєва та співавт. (1990), ГК – за методом Д.В.Косягіна, Ж.Б.Василенко (1988).

Досліджувалась також колагенолітична активність плазми крові (П.Н.Шараєв и соавт., 1987).

Рівень ВОП та БЗОП у шлунковому вмісті визначали за методом Т.К.Осадчук і співавт. (1982). Стан захисного слизового бар'єра оцінювали за дебітом фуко- та сіалоглікопротеїнів у натщесерцевій порції шлункового вмісту, а саме: ФНБ та БЗФ – за допомогою цистеїнового методу (П.Д.Рабінович и соавт., 1972); ВСК, ОСК та БСК – за допомогою орцинового методу (А.Ц. Анасашвили, 1968).

Активність лізосомальних глікозидаз у плазмі крові визначали спектрофлюориметрично з використанням методу Л.С.Страчунського (1980). Активність катепсину D у сироватці крові визначали за методом А.Дж. Баррет і М.Ф. Хіт (1980), використовуючи як субстрат гемоглобін.

Вміст у крові магнію, кальцію, заліза, міді, цинку, марганцю, нікелю, кобальту, свинцю, кадмію визначали за допомогою атомно-абсорбційного аналізу (О.Г.Архіпова, 1988).

Реологічні властивості еритроцитів визначали за допомогою фільтраційних методів: індекс деформабельності еритроцитів (ІДЕ) - за методом С. Tappert, V. Lux (1981) у модифікації З.Д. Федорової, М.О.Котовшикової (1989), відносну в'язкість еритроцитарної суспензії (ВВЕС) за методом О.Ф.Пирогової, В.Д.Джорджикія (1963) в модифікації З.Д.Федорової, М.О.Котовшикової (1989), пероксидну резистентність еритроцитів (ПРЕ) - за методом Н.О.Григорович, О.С. Мавричева (1989).

Загальний коагуляційний потенціал крові (ЧРП, ПЧ і ТЧ, СЧ, АПТЧ), фібринолітичну активність плазми крові, ПАПГ, швидкодійучі (ШАП) та повільнодійучі антиплазміни (ПАП), рівень фібриногену в плазмі крові, активність АТ III, активність Ф XIII, концентрацію РФМК та РПДФ у плазмі крові, а також УАС визначали за допомогою наборів реактивів фірми "Simko Ltd." (м. Львів) за методиками Н.Тіца (1997).

З використанням реактивів цієї ж фірми визначали стан ферментативного і неферментативного фібринолізу в плазмі крові. Принцип методу полягає в тому, що при інкубації азофібрину зі стандартною кількістю плазміногену в присутності активаторів фібринолізу, які містяться в плазмі крові, утворюється плазмін, активність якого

оцінюється за ступенем забарвлення розчину в лужному середовищі в присутності е-амінокапронової кислоти (неферментативний фібриноліз) або без неї (сумарна фібринолітична активність). Різниця між ними віддзеркалює стан ферментативного фібринолізу. За аналогічним методом, але без застосування плазміногену і е-амінокапронової кислоти, визначали протеолітичну активність плазми крові, використовуючи азоальбумін, азоказеїн та азокол ("Simko Ltd.", Львів).

Стан тромбоцитарно-судинного гемостазу оцінювали за відсотком адгезивних тромбоцитів (В.П.Мищенко и соавт., 1980), а також за індексом спонтанної агрегації тромбоцитів (А.Таскола et al., 1980).

Досліджували також концентрацію б<sub>1</sub>-інгібітора протеїназ у плазмі крові, вміст б<sub>2</sub>-макроглобуліну в сироватці крові (К.Н.Веремеєнко, 1993).

Вміст ІL-1в і TNFб у сироватці крові визначали з використанням наборів реагентів "ProCon ІL-1в", "ProCon TNFб" (ООО "Протеиновый контур", Росія), TGFв<sub>1</sub> – з

використанням наборів фірми "Quantikine<sup>®</sup>" (R&D Systems, Inc., США), рівень фібрoneктину в плазмі крові – з використанням наборів реагентів "ИФА-Фн" (НВО "Иммунотех") на імуноферментному аналізаторі "Униплан-М" (Росія).

Біоптати слизової оболонки отримували шляхом прицільної біопсії із ділянок середньої третини передньої стінки тіла та антрального відділу шлунка, ДПК. Біопсійний матеріал фіксували впродовж 24-48 годин у 10%-розчині забуференого за Р. Ліллі (1969) формаліну (рН 7,4). Використовували прискорену проводку біопсійного матеріалу через батарею висхідних спиртів, ксилол та парафін. З парафінових блоків на санному мікромомі виготовляли зрізи товщиною 6-7 мкм.

Для оглядових цілей і напівкількісної морфометрії зрізи фарбували гематоксилін-еозином. Крім того, гістологічні зрізи фарбували за Ван-Гізеном. З метою оцінки глікопротеїнів у СОШ проводили PAS-реакцію. Для оцінки глікозаміногліканів (ГАГ) проводили реакцію з толуїдиновим синім при рН від 2,8 до 4,7 і враховували, що при рН 2,8-3,8 фарбуються високосульфатовані ГАГ, а при рН 4,0-4,7 - слабосульфатовані форми. Оскільки при рН 3,0-4,7, крім ГАГ, толуїдиновим синім фарбуються і нуклеїнові кислоти, паралельно ставили контроль – реакцію з

толуїдиновим синім у зрізах, які були попередньо оброблені метанолом при 60<sup>0</sup>С у присутності хлористоводневої кислоти (Д. Кисели, 1962). Для оцінки РНК і ДНК зрізи біоптатів фарбували за М.Г. Шубічем (1965). РНК у цій реакції фарбується метиленовим синім при рН 3,0. Оскільки тіазинові фарбники вступають у реакцію з нуклеїновими кислотами в стехіометричних відношеннях на відміну від піроніну в реакції Браше (Х. Луппа, 1980), була віддана перевага саме цій реакції. Контролем служили зрізи, які були оброблені рибонуклеазою. Для оцінки загальних білків зрізи фарбували бромфеноловим синім за Мікель-Кальво (А.И. Кононский, 1976). Для виявлення вільних аміногруп білків проводили гістохімічну реакцію за А. Yasuma і Т. Ichikawa (А.И. Кононский, 1976). Морфологічні зміни – альтеративні (дистрофія, некроз, десквамація), гемодинамічні (повнокрів'я, стази, сладж, набряк, тромбоз), запальні, оцінювали за п'ятибальною шкалою (Л.И. Аруин, 1990). Відсутність явища оцінювали в 0 балів, ледь виражене - 1 бал, слабо виражене – 2 бали, помірно виражене - 3 бали, виражене – 4 бали, різко виражене – 5 балів.

Для діагностики інвазії *Helicobacter pylori* в СОШ та СОДПК використовували гістологічний метод із бактеріоскопією нативного мазка, який готували шляхом роздавлювання біоптату СОШ та ДПК з наступною його фіксацією в 96<sup>0</sup> спирті впродовж 15 хвилин і забарвленням за методом Гімзи. В мазках розрізняли 3 ступеня

обсіювання слизової оболонки шляхом підрахунку кількості мікробних тіл у полі зору мікроскопа: слабкий (+) – до 20 мікробних тіл у полі зору; середній (++) – до 50 мікробних тіл у полі зору; високий (+++) – більше 50 мікробних тіл у полі зору (Л.И.Аруин и соавт., 1998). Експрес-діагностику НР-інфекції здійснювали за допомогою уреазного методу з використанням Де-Нол тесту (Yamanouchi, Нідерланди). Враховуючи наявність НР-асоційованої ВХ у всіх хворих, у яких проведені дослідження в динаміці лікування, під час рецидиву захворювання призначалося диференційоване базисне лікування, основою якого була “потрійна” протихелікобактерна терапія із застосуванням квамателу (в пацієнтів зрілого віку – по 40 мг 2 рази на добу впродовж 2 тижнів, у подальшому – по 40 мг на ніч; у пацієнтів похилого та старечого віку – по 20 мг 2 рази на добу впродовж 2 тижнів, у подальшому – по 20 мг на ніч), амоксициліну (по 1000 мг 2 рази на добу) та метронідазолу (по 0,25 г 4 рази на добу). За високого ступеня обсіювання СОШ застосовували комбінований препарат хелікоцин виробництва Австрійської компанії “БИОХЕМИ”. Курс лікування включав трьохразовий прийом двох антибіотиків (амоксицилін – по 750 мг та метронідазол – по 500 мг тричі на добу) разом з квамателом у вищезазначеному дозуванні впродовж 12 днів. При гіпохлогідрії призначалася протихелікобактерна терапія із використанням де-нолу (по 120 мг 4 рази на добу) та хелікоцину впродовж 12 днів. Усім хворим проводили корекцію дисбактеріозу товстої кишки, починаючи з введення в харчовий раціон пектинів для підкислення рН порожнинного вмісту та застосування лінексу - по 2 капсули 3 рази на добу впродовж двох тижнів.

У комплексне лікування 47 пацієнтів зрілого, похилого та старечого віку (основна група I) на тлі диференційованої базисної терапії був включений вітчизняний препарат ербісол (ООО “Эрбис”, Київ). Його отримували 10 хворих на ВХ без супровідної патології – по 2 мл внутрішньом'язево перед сном через 2-3 години після їжі впродовж 20 днів; 21 хворий на ВХ із супровідними ХНХ, ХНРГ і 16 хворих на ВХ, поєднану з ХНХ, ХНРГ та ускладнену ШКК – по 4 мл.

У комплексне лікування 57 пацієнтів зрілого, похилого та старечого віку (основна група II) на тлі диференційованої базисної терапії був включений вітчизняний лікарський середник синьо-зеленої водорості спіруліна (ВАТ “Концерн “Стирол”, Горлівка). Її отримували 12 хворих на ВХ без супровідної патології – досередини по 0,5 г 2 рази на добу; 25 хворих на ВХ із супровідними ХНХ, ХНРГ і 20 хворих на ВХ, поєднану з ХНХ, ХНРГ та ускладнену ШКК – досередини по 0,5 г 3 рази на добу впродовж 3 тижнів.

При цьому хворим на ВХ, поєднану з ХНХ, ХНРГ та ускладнену ШКК, зазначене лікування призначалось після проведення консервативної гемостатичної та гемотрансфузійної терапії і появи ознак зупинки кровотечі (на 7-10-й день лікування). З метою поглибленого вивчення механізму дії та ефективності застосування препарату “Вобензим<sup>®</sup>” при ВХ шлунка та ДПК, поєднаній з ХНХ, ХНРГ, обстежено 16 хворих віком від 60 до 82 років. На тлі диференційованої базисної терапії пацієнти першої основної групи (9 осіб) отримували вобензим – по 3 драже 3 рази на добу до їжі, запиваючи 200 мл води (впродовж 3 тижнів), другої основної групи (7 осіб) – вобензим по 3 драже 3 рази на добу і ербісол по 4 мл внутрішньом'язево перед сном через 2-3 години після їжі (з 1-го по 20-й день лікування).

Спостереження за 57 хворими на ВХ, поєднану з ХНХ, ХНРГ, основних груп проводились у динаміці на різних етапах відновного лікування (до лікування, під кінець стаціонарного лікування, через 1,5-2 місяці, 3-4 місяці, 5-6 місяців, 10-12 місяців після стаціонарного лікування). При цьому на стаціонарному етапі лікування хворим зрілого віку (17 – з неускладненим перебігом захворювання, 14 – з ШКК) та похилого віку (10

пацієнтів з ШКК) на тлі диференційованої базисної терапії в лікувальний комплекс включали: ербісол (по 4 мл внутрішньом'язево на ніч через 2-3 години після їжі впродовж 20 діб), спіруліну (по 0,5 г 3 рази на день, при виражених порушеннях метаболічної та гемокоагуляційної ланок гомеостазу – по 1 г 3 рази на добу впродовж 3 тижнів). Хворим похилого та старечого віку з неускладненим перебігом захворювання (16 осіб), окрім ербісолу і спіруліни в зазначених вище дозах, призначали вобензим (по 3 драже 3 рази на добу впродовж трьох тижнів). За необхідності застосовували седативні засоби, препарати антипептичної, антацидної та антиагрегантної дії. Хворим похилого та старечого віку за наявності спазмів сфінктерного апарату травного каналу і стійкої гіперхлоргідрії призначали блокатори повільних кальцієвих каналів клітинних мембран (фіноптин, або ніфедипін, або корінфар). На подальших етапах відновного лікування проводилося стримане і максимально індивідуалізоване медикаментозне лікування. З метою профілактики рецидиву призначали спіруліну (трьохтижневими курсами по 0,5 г 2 рази на добу 4-5 раз на рік), повторний курс ербісолу (через 5-6 місяців після виписки із стаціонару – по 2 мл внутрішньом'язево через 2-3 години після їжі на ніч впродовж 10 днів) або вобензиму (за неускладненого перебігу ВХ у хворих похилого та старечого віку – через 5-6 місяців після стаціонарного етапу лікування – по 2 драже 3 рази на добу впродовж двох тижнів).

Контрольну групу (К) хворих склали 76 пацієнтів зрілого, похилого та старечого віку, яким призначалася диференційована базисна терапія без ербісолу, вобензиму, спіруліни. За необхідності до лікувального комплексу додавалися седативні, холінолітики (гастроцепін - по 50 мг 2 рази на добу), антациди (альмагель, маалокс у загальноприйнятих дозах), репаратанти (ретаболіл або метилурацил, або солкосерил у загальноприйнятих дозах). У 58 з них (38 хворих на ВХ із супровідними ХНХ, ХНРГ і 20 хворих на ВХ, поєднану з ХНХ, ХНРГ та ускладнену ШКК) спостереження проводились у динаміці на різних етапах відновного лікування. При цьому вони лікувались переривчасто (без дотримання чіткої послідовності відновного лікування хворого на всіх етапах реабілітації) або за методом терапії “вихідного дня”, або “терапії за вимогою”. Серед хворих контрольної групи було 12 пацієнтів, що приймали лікування у вигляді монотерапії (впродовж 8-12 місяців): призначався гастроцепін або ранітидин. Перед перевіркою статистичних гіпотез проведено аналіз нормальності розподілу величин у рандомізованих вибірках шляхом визначення коефіцієнтів асиметрії та ексцесу за допомогою критеріїв Уїлкі-Хана-Шапіро та Ліллієфорса за алгоритмами, що реалізовані в програмі Statistica<sup>®</sup> 5.1 (StatSoft, Inc., США). Для значної частини виборок за  $p < 0,05$  встановлена відмінність розподілу величин від нормального, що є характерним для результатів біомедичних досліджень. Отже, t-критерій Стьюдента застосовувався лише в разі нормального розподілу за рівності генеральних дисперсій порівнюваних вибірок, яку перевіряли за допомогою F-критерію Фішера та модифікованого тесту Levene. В інших випадках для порівняння отриманих результатів використовували непараметричний ранговий критерій Манна-Уїтні, який виявився більш чутливим за критерій Стьюдента, навіть після нормалізації показників шляхом логнормальної трансформації. Достовірність змін варіацій у динаміці лікування в разі нормального розподілу у вибірках визначали за парним критерієм Стьюдента, в інших випадках – за непараметричним парним T-критерієм Уїлкоксона (С.Гланц, 1998). Кореляційний аналіз проводили шляхом визначення лінійного параметричного коефіцієнта кореляції Пірсона та непараметричного рангового коефіцієнта кореляції Спірмена, правомірність яких оцінювали за критерієм Блекмана (Г.Ф.Лакин, 1990). Окрім бінарного кореляційного аналізу, проводили багатомірний кореляційний аналіз з оцінкою: сумарного впливу

декількох показників на один на підставі визначення множинного коефіцієнта детермінації ( $R^2$ ), ролі окремих показників у регресійному зв'язку – за парціальним коефіцієнтом кореляції ( $r_p$ ), сумарного впливу однієї групи показників на іншу – за канонічним коефіцієнтом кореляції (канонічний R). Математична обробка отриманих даних проводилася на IBM PC Pentium II за допомогою комп'ютерних програм Statistica<sup>®</sup> 5.1 (StatSoft, Inc., США) та SPSS<sup>®</sup> 10.0.5. Standard Version (SPSS Inc., США).

**Результати дослідження та їх обговорення.** Проведений аналіз результатів дослідження оксидантно-протиоксидантної ланки гомеостазу дозволив виявити, що при загостренні ВХ спостерігається збільшення кількості карбонільних похідних (АКДНФГНХ і АКДНФГОХ) у крові обстежених хворих усіх вікових підгруп (на 18-59% – в юнацькому віці, на 38-179% – у зрілому віці, на 35-76% – у похилому та старечому віці,  $p < 0,05$ ), що, очевидно, зумовлене інтенсифікацією процесів ОМБ. Відомо, що карбонільні похідні, будучи раннім індикатором опосередкованого активованими кисневими метаболітами пошкодження органів і тканин, дають можливість кількісно оцінити ступінь такого пошкодження при різних патологічних станах (О.Ю.Дубініна, 2001).

У пацієнтів з пептичною виразкою шлунка і ДПК нами також встановлено підсилення пероксидації білків під впливом неферментативних систем металокаталізуючого окиснення (аскорбат/ $O_2/Fe^{3+}$ ,  $Fe^{2+}/O_2$ ,  $Fe^{2+}/H_2O_2$ ). У хворих зрілого віку при цьому переважало збільшення вмісту в крові АКДНФГОХ, а в пацієнтів похилого та старечого віку – АКДНФГНХ. У юнацькому віці зміни рівня карбонільних похідних при ВХ були подібними незалежно від їх характеру. Найістотніше накопичення оксидативно модифікованих білків у крові (на 73-127%,  $p < 0,001$ ) спостерігалось у хворих на ВХ, поєднану з ХНХ, ХНРГ та ускладнену ШКК.

Поряд з інтенсифікацією ОМБ загострення ВХ супроводжувалося збільшенням у крові вмісту молекулярних продуктів ВРОЛ (ІПЗ, ДК, КД і СТР) у пацієнтів усіх вікових підгруп, особливо за наявності супровідного ураження гепатобіліарної системи та ШКК. При цьому встановлений тісний прямопропорційний кореляційний зв'язок між концентрацією АКДНФГ НХ і ОХ та вмістом ІПЗ, ДК, КД та СТР у крові хворих зрілого, похилого та старечого віку ( $r = 0,455-0,976$ ,  $p < 0,01-0,001$ ). Як відомо (Р.Еaton et al., 1999; Y.Kato et al., 1999), кінцеві продукти ВРОЛ (МА, 4-гідрокси-2-ноненал, акролеїн), реагуючи з лізиновими залишками білків, спричиняють їх деградацію з утворенням різноманітних цитотоксичних сполук (лізин-МА, лізин-гідроксиноненал, N-епсилон-гексаноніл-лізин). Отже, на основі отриманих даних і, враховуючи літературні відомості, можна вважати, що ОМБ під час загострення ВХ поглиблюється неконтрольованим підсиленням ВРОЛ.

Оскільки всі рецептори, мембранні іонні канали, внутрішньо- і позаклітинні ферментні системи, біологічно активні речовини, регулятори внутрішньоклітинного метаболізму мають білкову структуру, то підсилення ОМБ при ВХ, очевидно, є важливим фактором патогенезу даного захворювання, а також відіграє істотну роль у порушенні функцій суміжних органів травлення та розвитку різних ускладнень, зокрема ШКК, що особливо виражено за наявності ХНХ, ХНРГ.

Інтенсифікація процесів ОМБ та ВРОЛ у хворих на ВХ може бути, в свою чергу, як наслідком, так і причиною порушення функціонування захисних протирадикальних систем. Відомо, що найпотужнішими інгібіторами активних форм кисню є СОД та ЦП. Встановлено, що металовмісні ферменти протиоксидантного захисту чутливі до ОМБ (E.R.Stadtman, R.L.Levine, 2000). Зокрема, окиснювальна модифікація СОД може бути

однією із причин встановленого нами істотного зниження активності даного ферменту в крові при ВХ у хворих зрілого та похилого і старечого віку, найбільш вираженого за наявності ХНХ, ХНРГ (на 50,4% та 36,1% відповідно,  $p < 0,001$ ). І, навпаки, підвищення активності СОД (на 15,4-31,3%,  $p < 0,05$ ), що спостерігалось у хворих юнацького віку (з максимумом при ускладненні перебігу захворювання ШКК), є, очевидно, одним з механізмів компенсації неконтрольованого підсилення ОМБ та процесів ВРОЛ при загостренні пептичної виразки шлунка та ДПК у цьому віці. За наявності ШКК у пацієнтів зрілого, похилого та старечого віку спостерігалось також достовірне підвищення активності СОД (на 18,1% та 36,1% відповідно,  $p < 0,01-0,001$ ), що, очевидно, можна пояснити появою в крові молодих, енергетично активних форм еритроцитів та депонуванням і виключенням із мікроциркуляторного русла старих малостійких форм червонокривців (О.Л.Рак, 1998). Але, ймовірно, що підвищення активності СОД за зазначених вище умов є непродуктивним внаслідок порушення знешкодження утвореного в реакціях супероксиддисмутації пероксиду водню каталазою, активність якої прогресивно зменшувалась у всіх обстежених хворих (на 22-59%).

У сироватці крові хворих на ВХ шлунка та ДПК у юнацькому та зрілому віці нами виявлено збільшення рівня ЦП, особливо за наявності ХНХ, ХНРГ та ШКК (на 29,6-89,5%,  $p < 0,05$ ). У хворих похилого та старечого віку, на противагу цьому, спостерігалось зниження вмісту ЦП (на 34-54%,  $p < 0,01$ ). Тобто, дослідження рівня ЦП у сироватці крові хворих на ВХ шлунка та ДПК характеризує компенсаторні можливості організму хворих з гастродуоденальними виразками, а вираженість його змін може бути прогностичною ознакою приєднання супровідного ураження ГБС та розвитку ускладнень, зокрема ШКК.

Про збільшення проявів ендогенної інтоксикації у хворих на ВХ, поєднану з ХНХ, ХНРГ, свідчить виявлене нами підвищення вмісту МСМ у крові хворих зрілого, похилого та старечого віку, максимально виражене при ускладненні перебігу захворювання ШКК (107% і 95,7% проти 56,6% і 54,5% відповідно за відсутності ШКК). При цьому спостерігається позитивний кореляційний зв'язок між зазначеним показником та вмістом карбонільних похідних і молекулярних продуктів ВРОЛ у крові ( $r = 0,392-0,953$ ,  $p < 0,01-0,001$ ). Ймовірно, підсилення фрагментації білкових молекул внаслідок їх окиснювальної модифікації є однією з причин підвищення вмісту окремих фракцій МСМ у плазмі крові (R.T.Dean et al., 1997). За відсутності супровідної патології та ускладнень спостерігалась лише тенденція до підвищення рівня МСМ у крові ( $p > 0,05$ ). Збільшення в крові концентрації МСМ при ВХ, можливо, пов'язане із деструктивними процесами в СОШ та СОДПК, активним процесом гуморального переносу токсичних речовин з місцевого вогнища потоком крові і лімфи по всьому організму. Підвищення їх рівня в крові можна також розцінювати як компенсаторну реакцію на патологічні зміни в організмі хворих на ВХ.

Аналіз отриманих результатів також показав, що у хворих на ВХ всіх груп під час загострення спостерігалось збільшення вмісту ВОП у крові та екскреції його з сечею (на 13-35% – за відсутності супровідної патології та ускладнень; на 23-66% – за наявності ХНХ, ХНРГ; на 31-95% – за наявності ХНХ, ХНРГ та ШКК), що може бути пов'язане із деградацією колагенових структур у дні та краях виразки, а також у зоні периульцерозного запалення з наступним проникненням продуктів розпаду колагену в кров. На зв'язок зазначених змін з деструктивними процесами у СОШ та СОДПК вказує наявність позитивного кореляційного зв'язку між рівнем ВОП у крові та шлунковому вмісті ( $r = 0,884$ ,  $p < 0,001$ ,  $n = 12$ ). Індикатором направленості обміну колагену є пептиднозв'язаний оксипролін сироватки крові та сечі – продукт неповного розпаду зрілого нерозчинного (біля 65%) і синтезованого *de novo* (біля 35%) колагену



(П.Н.Шараев и соавт., 1997). Екскреція ПЗОП із сечею, яка, за даними нашого дослідження, істотно збільшувалася при ВХ (на 50%, 58,2%, 81% відповідно у хворих юнацького, зрілого, похилого та старечого віку – при ВХ без супровідної патології та ускладнень; на 58,2%, 69,7%, 108,5% – за наявності ХНХ, ХНРГ; на 94,8%, 104%, 142,5% – за наявності ХНХ, ХНРГ та ШКК), може одночасно відображати як ступінь розпаду, так і швидкість біосинтезу колагенових волокон у СОШ та СОДПК. Отже, ПЗОП свідчить про швидкість біологічного обороту колагену. Оскільки незрілий колаген чутливіший до впливу протеолітичних ферментів, інтенсивність його розпаду під час рецидиву захворювання значно зростає, що, ймовірно, й призводить до підвищення екскреції ПЗОП із сечею.

Підсилення деструктивних процесів у СОШ та СОДПК може бути зумовлено виявленим нами зростанням КА плазми крові, максимально вираженим при ВХ, поєднаній з ХНХ, ХНРГ та ускладненій ШКК (9,46±0,68 мкМ/л.год, 7,61±0,54 мкМ/л.год, 13,91±0,93 мкМ/л.год проти 4,37±0,49 мкМ/л.год, 2,61±0,36 мкМ/л.год, 5,88±0,47 мкМ/л.год у практично здорових осіб відповідно юнацького, зрілого, похилого та старечого віку).

Одним із проявів структурних порушень ПМ стінки шлунка та ДПК та їх ролі у розладах репаративних процесів у СОШ та СОДПК хворих зрілого, похилого та старечого віку є встановлене нами пригнічення синтезу колагену, показником якого є зменшення вмісту БЗОП у сироватці крові, сечі та шлунковому вмісті хворих на ВХ (на 16-33%,  $p<0,05$ ). Істотніші зміни метаболізму колагену зумовлювалися супровідним ураженням ГБС (на 44-85%,  $p<0,001$ ) і поглиблювалися при ускладненні перебігу захворювання гострою ШКК (на 59-104%,  $p<0,001$ ). Зміни синтезу колагенових білків при ВХ, ймовірно, зводяться до сповільнення процесингу та зниження кількості синтезованого колагену, насамперед I, III та IV типів (A.Gillessen et al., 1995; M.Shahin et al., 1997), можливо, генетично обумовлених.

Визначення величини коефіцієнта відношення рівня БЗОП до рівня ВОП у крові та шлунковому вмісті, що відображає співвідношення процесів синтезу та розпаду колагену, показало наявність зміщення динамічної рівноваги в бік переважання катаболічних процесів у ПМ під час рецидиву ВХ у хворих усіх вікових підгруп. Залучення у патологічний процес ГБС, а також виникнення ШКК супроводжувалося вираженішим дисбалансом обміну колагену.

Враховуючи функціональну роль протеогліканів та глікопротеїнів у забезпеченні структурної цілісності ПМ, виявлене нами під час рецидиву ВХ, особливо за наявності ХНХ, ХНРГ та ШКК, зменшення вмісту ГК (у крові та сечі) та ГА (у крові) – у хворих усіх вікових підгруп ( $p<0,05$ – $0,001$ ), БЗФ (у крові та сечі) – тільки у хворих похилого та старечого віку ( $p<0,05$ ), може свідчити, ймовірно, про збіднення СОШ та СОДПК вищезазначеними компонентами ПМ внаслідок зменшення їх синтезу, що гістохімічно підтверджується зменшенням інтенсивності ШК-реакції та реакції на сульфатовані ГАГ. Відомо, що при порушенні утворення протеогліканів (зокрема, синдекану, декорину і біглікану) та глікопротеїнів у хворих на ВХ сповільнюється формування колагенових фібрил та загоєння виразки (E.Schonherr et al., 1997; H.Tanabe et al., 1999).

Виявлений нами значний прямий кореляційний зв'язок між концентрацією ФНБ та КА плазми крові ( $r=0,503$ - $0,916$ ,  $p<0,001$ ) може свідчити про те, що матриксні металопротеїнази, поряд з розпадом колагену, інтенсифікують процеси катаболізму фукоглікопротеїнів. Отже, виявлене нами збільшення вмісту ФНБ у сироватці крові, очевидно, можна пояснити прискоренням деградації фукоглікопротеїнів та руйнуванням клітин слизової оболонки. Джерелом ФНБ сироватки крові, як відомо, можуть також бути церулоплазмін, імуноглобуліни, частина групспецифічних речовин крові, глікопротеїни слизу і лізосом клітин, а також фуколіпіди і компоненти рецепторів

біомембран (П.Н.Шараев и др., 1997).

Аналіз результатів проведених нами досліджень свідчить також про вікові відмінності в кількісному складі вуглеводно-білкових компонентів шлункового слизу. При ВХ спостерігається істотне підсилення процесів деградації фуко- та сіалоглікопротеїнів. При цьому в зрілому і, особливо в похилому віці, пригнічується синтез глікопротеїнів (про що свідчить зниження дебіту БЗФ та БСК у натщесерцевій порції шлункового вмісту на 32-37% та 18-20% відповідно,  $p < 0,05-0,001$ ). Порушення рівноваги між цими процесами в поєднанні з активізацією агресивних чинників і призводить до виникнення виразки. За наявності ХНХ, ХНРГ у хворих на ВХ зміни функціонального стану слизового бар'єра поглиблюються, що підтверджується підсиленням розпаду компонентів слизу (рівень ФНБ, ВСК і ОСК зростає на 110-200% проти 61-108% – за відсутності супровідної патології та ускладнень) та значним зменшенням синтезу фукоглікопротеїнів (дебіт БЗФ зменшувався на 69-83%,  $p < 0,001$ ) і, до деякої міри, сіалоглікопротеїнів (дебіт БСК знижувався на 28-31%,  $p < 0,05$ ). Зменшення виділення фукоглікопротеїнів при ВХ може бути генетично детермінованим і пов'язаним з порушенням утворення відповідної РНК. У цьому зв'язку звертає на себе увагу виявлене нами в епітеліальних клітинах залоз СОШ та СОДПК зменшення інтенсивності відповідної гістохімічної реакції на РНК, найбільш виражене при поєднаній патології у пацієнтів похилого та старечого віку.

Серед молекулярних медіаторів, залучених у складні механізми загоєння пептичних виразок шлунка та ДПК, важливе значення має фібронектин. При ВХ у хворих зрілого, похилого та старечого віку встановлене значне зменшення вмісту ФН у плазмі крові (на 15-45%,  $p < 0,05$ ) в порівнянні з віковою нормою ( $355 \pm 16,82$  мкг/мл та  $294,72 \pm 19,23$  мкг/мл відповідно). При цьому спостерігався тісний зв'язок між ступенем кількісного дефіциту ФН, залученням у патологічний процес ГБС та виникненням ШКК.

Відомо, що головним джерелом ФН плазми крові є печінка, а саме клітини Купфера (Я.М.Ена и соавт., 1991). Функціональні порушення з боку цих клітинних елементів, ймовірно, можуть бути причиною виявленого нами істотнішого зменшення його вмісту у хворих на ВХ із супровідними ХНХ, ХНРГ. При ускладненні перебігу захворювання ШКК поглиблення дефіциту ФН зумовлюється також підсиленням використання його у процесах згортання крові.

Варто відзначити наявність тісного функціонального зв'язку між окремими компонентами ПМ, про що свідчить встановлена нами залежність між вмістом ФН та концентрацією ГК, ГА (позитивна), ВОП ФНБ (негативна) у хворих зрілого ( $r_s = 0,637$ ,  $p < 0,05$ ;  $r_s = 0,720$ ,  $p < 0,01$ ;  $r_s = -0,683$ ,  $p < 0,05$ ;  $r_s = -0,586$ ,  $p < 0,05$  відповідно), похилого та старечого віку ( $r_s = 0,750$ ,  $p < 0,05$ ;  $r_s = 0,733$ ,  $p < 0,05$ ;  $r_s = -0,767$ ,  $p < 0,05$ ;  $r_s = -0,711$ ,  $p < 0,05$  відповідно). Ці кореляційні зв'язки можна пояснити, враховуючи важливість ФН для процесів синтезу колагену, протеогліканів та глікопротеїнів за пригнічуючого впливу його на катаболічні процеси в ПМ. Таким чином, зважаючи на виражений інтегративний функціональний зв'язок між зазначеними компонентами ПМ, можна передбачити, що порушення стану будь-якої із її компонент є поштовхом до каскаду подальших патологічних змін у стінці шлунка та ДПК, результатом чого може стати виникнення рецидиву ВХ.

Згідно результатів багатофакторного кореляційного аналізу, високий ступінь вірогідності ( $p < 0,001$ ) багатьох множинних коефіцієнтів детермінації, скорегованих на ступені волі ( $R^2_{adj}$ ), свідчить про значний сумарний вплив інтенсифікації процесів ОМБ та ВРОЛ на обмін вуглеводно-білкових компонентів позаклітинного матриксу, їх істотну роль у процесах виникнення та загоєння виразкового дефекту у хворих на ВХ, поєднану з ХНХ, ХНРГ, як за неускладненого, так і за ускладненого перебігу захворювання.

Деградація полісахаридних ланцюгів вуглеводно-білкових компонентів ПМ, як відомо, здійснюється великою групою лізосомальних ферментів: в-ГУ, N-A-в-D-ГА, в-ГЛ. Білкова частина протеогліканів і глікопротеїнів, у тому числі фібрoneктину, розщеплюється різними лізосомальними та іншими тканинними протеїназами: катепсинами D, B, G, еластазою, а також колагеназою гранулоцитів, желатиназою і металозалежними протеїназами.

При загостренні ВХ нами спостерігалось підвищення активності в-ГЛ та поява активності катепсину D у крові (у практично здорових осіб не виявлялась), що було найбільш вираженим у хворих похилого та старечого віку (в-ГЛ –  $12,99 \pm 0,76$  нмоль/мл.год проти  $9,10 \pm 0,65$  нмоль/мл.год у практично здорових осіб, катепсин D –  $0,093 \pm 0,005$  ум.од.). За наявності ХНХ, ХНРГ у хворих усіх вікових підгруп вірогідно зростала активність N-A-в-D-ГА (на 41-81%,  $p < 0,05-0,001$ ) та в-ГУ (на 30-50%,  $p < 0,05$ ). Відомо, що N-A-в-D-ГА є ознакою функціонування ретикулоендотеліальної системи печінки (зокрема, клітин Купффера) та індикатором дегрануляції тучних клітин (W.G.Jiang, M.C.Puntis, 1993; J.Yamamoto et al., 1999), а в-ГУ – типовим ферментом лізосом гепатоцитів (В.А.Фролов, Б.К.Шкирманте, 1990).

Аналіз результатів дослідження активностей лізосомальних гідролаз у плазмі крові при ускладненні перебігу ВХ гострою ШКК свідчить про найістотніше їх відхилення від рівня вікової норми (на 44-168%,  $p < 0,001$ ). Однією із причин зазначених порушень може бути зменшення стабільності лізосомальних мембран, їх руйнування з виходом ферментів у кров внаслідок неконтрольованого підсилення інтенсивності процесів вільнорадикального окиснення ліпідів та біополімерів, про що свідчить наявність сильних позитивних кореляцій між вмістом у крові ІПЗ, ДК, КД і СТ, карбонільних похідних та активністю термостабільної фракції N-A-в-D-ГА ( $r=0,755-0,969$ ;  $p < 0,05-0,001$ ), катепсину D ( $r=0,714-0,988$ ,  $p < 0,05-0,001$ ), в-ГЛ ( $r=0,810-0,938$ ,  $p < 0,05-0,001$ ), в-ГУ ( $r=0,738-0,977$ ,  $p < 0,05-0,001$ ).

Отримані нами дані дозволяють розглядати порушення структурно-функціонального стану лізосомального апарату СОШ, СОДПК та печінки як чутливу ланку реакції метаболічних систем організму при ВХ, рівень активності катепсину D та в-ГЛ в крові – як адекватний критерій виникнення рецидиву ВХ, а активність N-A-в-D-ГА та в-ГУ – як показник залучення у патологічний процес гепатобіліарної системи при ВХ.

Підтвердженням інтенсифікації катаболічних процесів у СОШ та СОДПК є виявлене нами збільшення гістохімічної реакції на вільні аміногрупи білків (від вогнищового – в юнацькому віці до дифузного – у похилому та старечому віці), особливо за наявності ХНХ, ХНРГ.

При вивченні стану протеїназо-інгібіторної системи крові при ВХ встановлено, що у хворих юнацького віку особливостями порушення рівноваги між протеолітичною активністю крові та вмістом інгібіторів протеолізу при ВХ було значне збільшення лізису низько- та високомолекулярних білків (на 101,1% і 135,4% відповідно,  $p < 0,001$ ), азоколу (на 43,6%,  $p < 0,05$ ), зменшення вмісту б<sub>1</sub>-ІІІ (на 16,1%,  $p < 0,05$ ) за підвищення рівня б<sub>2</sub>-МГ (на 18,4%,  $p < 0,05$ ). У пацієнтів зрілого віку зростання протеолітичної активності плазми крові супроводжувалось зменшенням концентрації б<sub>2</sub>-МГ (на 16%,  $p < 0,05$ ) та тенденцією до зменшення рівня б<sub>1</sub>-ІІІ. У хворих похилого і старечого віку спостерігались аналогічні зміни, за виключенням лізису азоальбуміну та азоказеїну, які вірогідно зменшувались (на 14,2% і 14,5% відповідно,  $p < 0,05$ ). Супровідне ураження ГБС та ускладнення перебігу захворювання ШКК призводять до істотнішого порушення процесів необмеженого протеолізу та суттєвіших змін вмісту інгібіторів протеїназ у крові. Ймовірно, виснаження інгібіторного потенціалу крові і, як результат, висока

протеолітична активність ферментів спричиняють виникнення деструктивних змін у СОШ та СОДПК.

Підсилення процесів необмеженого протеолізу при ВХ у хворих юнацького та зрілого віку можна розглядати як компенсаторну відповідь на інтенсифікацію ОМБ, оскільки нагромадження оксидативно модифікованих білків є складовою багатьох факторів, які регулюють не тільки синтез і окиснення білків, а й активність різних протеїназ (О.Ю.Дубініна, 2001). Це підтверджується наявністю позитивного кореляційного зв'язку між вмістом карбонільних похідних у крові та лізісом азоальбуміну ( $r=0,367$ ,  $p<0,05$ ,  $n=40$ ;  $r=0,447$ ,  $p<0,01$ ,  $n=40$ ;  $r_s=0,918$ ,  $p<0,001$ ,  $n=10$ ) і азоказеїну ( $r=0,450$ ,  $p<0,01$ ,  $n=40$ ;  $r_s=0,768$ ,  $p<0,01$ ,  $n=10$ ) при ВХ у хворих цих вікових підгруп. У хворих похилого та старечого віку встановлена зворотня кореляційна залежність між зазначеними показниками ( $r=-0,792$ ,  $p<0,001$ ;  $r=-0,403$ ,  $p<0,001$  та  $r=-0,687$ ;  $p<0,001$ ;  $r=-0,317$ ,  $p<0,05$ ,  $n=60$ ), що свідчить про роль надмірного підсилення ОМБ у зменшенні протеолітичної активності крові. У свою чергу, зменшення деградації оксидативно модифікованих білків спричиняє накопичення в тканинах агрегатів, утворених внаслідок збільшення гідрофобних взаємодій і додаткових ковалентних зшивань між молекулами. Згідно канонічного коефіцієнту кореляції ( $R=0,954$ ,  $p<0,001$ ) виявляється також чіткий зв'язок між показниками метаболізму ПМ (ВОП, БЗОП, ГА, ГК, ФНБ, БЗФ, активність лізосомальних гідролаз) та протеїназо-інгібіторної системи крові (лізис азоальбуміну, азоказеїну, азоколу, вміст б<sub>2</sub>-МГ, б<sub>1</sub>-ІІ) при ВХ, поєднаній з ХНХ, ХНРГ у хворих похилого та старечого віку.

Істотну роль у розвитку ВХ відіграють порушення обміну мікроелементів. Аналіз результатів проведених досліджень свідчить, що при ВХ у період загострення спостерігається достовірне зниження рівня заліза (на 14,4%; 16,4% відповідно у хворих зрілого, похилого та старечого віку,  $p<0,05$ ), цинку (на 19,2%; 23,1%,  $p<0,05$ ), кобальту (на 17%; 28,9%,  $p<0,05$ ), магнію (на 16,3%; 14,4% відповідно,  $p<0,05$ ) в цільній крові. Ступінь дисбалансу мікро-та макроелементів залежав від віку хворих та наявності супровідного ураження ГБС і ШКК (поглиблювався дефіцит життєво необхідних мікроелементів, зростав рівень кальцію та марганцю в крові). Дефіцит або надлишок мікроелементів у організмі хворих на ВХ може зумовлювати ряд порушень гомеостазу. Результати дослідження мікроелементного складу крові також свідчать, що у хворих на ВХ по мірі зростання вмісту в крові токсичних металів (міді – на 38,6% і 40%, марганцю – на 25,4% і 36,9%; нікелю – на 62,4 і 74,2%, кадмію – на 37,4 і 45,3%, свинцю – на 83,7% і 160% відповідно) до патологічного процесу в шлунку та ДПК приєднується ураження ГБС, яке може бути як наслідком, так і причиною відзначених змін. Отже, у хворих на ВХ дисбаланс обміну мікроелементів, який є ланкою загальної регулюючої системи організму, може призводити до порушень метаболічної ланки гомеостазу, виникнення реактивних запальних змін у ГБС, частого рецидивування та прогресування захворювання, а також виникнення ускладнень.

Дослідження системи гемостазу показали, що при загостренні ВХ у хворих юнацького віку не спостерігалось істотних змін з боку гемокоагуляційної ланки гомеостазу. За наявності ШКК сукупність усіх застосованих гемостазіологічних тестів свідчила про наявність у пацієнтів даної вікової підгрупи компенсаторної гіперкоагуляції крові, яка виявлялась збільшенням прокоагулянтної та пригніченням протикоагулянтної активностей та фібринолізу. При неускладненій ВХ у хворих інших вікових підгруп відзначено зростання загального потенціалу гемокоагуляції внаслідок активації внутрішнього шляху згортання крові – за відсутності супровідного ураження ГБС (у зрілому віці), внутрішнього і зовнішнього – при поєднаній патології (у зрілому віці) та у

всіх обстежених пацієнтів похилого та старечого віку. Збільшення загального коагуляційного потенціалу крові в обстежених нами хворих супроводжувалось зниженням активності АТ III (на 14-40%,  $p < 0,05$ ). При цьому спостерігалось також зменшення активності XIII фактора згортання крові (на 12-37%,  $p < 0,05$ ), ймовірно, спричинене інтенсивним залученням цієї трансглютамінази в процеси активації тромбоцитів, їх адгезії та стабілізації кров'яного згустка.

Виявлена нами у хворих на ВХ активація тромбоцитарної ланки первинного гемостазу була найбільш вираженою за поєднаної патології: збільшувався ВАТ та ІСАТ до  $51,21 \pm 1,62\%$  і  $4,43 \pm 0,21$  – у зрілому віці;  $67,61 \pm 1,33\%$  і  $7,56 \pm 0,26$  – у похилому віці проти  $38,23 \pm 1,76\%$  і  $2,93 \pm 0,17$ ;  $44,53 \pm 2,84\%$  і  $4,28 \pm 0,31$  – у практично здорових осіб відповідних вікових підгруп.

Збільшення загального коагуляційного потенціалу крові при ВХ у хворих зрілого віку відбувалось на фоні підвищення фібринолітичної активності крові, яке спричинялось вираженим підсиленням ПАПГ крові та УАС. Активація фібринолітичної системи крові, на нашу думку, має компенсаторний характер, що забезпечує лізис фібрину за умов гіперкоагуляції. Причиною активації фібринолізу (або його наслідком) при ВХ може бути також зменшення вмісту б<sub>2</sub>-МГ, про що свідчить встановлена нами

зворотньопропорційна залежність між його концентрацією в сироватці крові та ФФА.

Одним із механізмів компенсації значного підсилення фібринолізу при ВХ у хворих зрілого віку є достовірне збільшення активності ШАП (в основному б<sub>2</sub>-антиплазміну).

Крім вищезазначеного, приєднання супровідного ураження ГБС у хворих зрілого віку спричиняло пригнічення ХЗФ. У механізмі гіперфібринолізу при ВХ не можна виключити участь протеолітичних ферментів, про що свідчить наявність прямого кореляційного зв'язку між СФА, ФФА і лізисом азоальбуміну та лізисом азоказеїну.

Плазміноген і плазмін, у свою чергу, можуть активувати латентну колагеназу, спричиняючи деструктивні процеси в ПМ шлунка і ДПК. Це підтверджується встановленим нами сумарним впливом показників фібринолітичної системи крові (СФА, НФА, ФФА, ПАПГ, ХЗФ, ПАП, ШАП, УАС) на КА плазми крові та вміст ВОП у сироватці крові.

Аналіз множинних коефіцієнтів кореляції виявив також високий ступінь сумарного впливу показників ВРОЛ і ОМБ (АКДНФГНХ, АКДНФНОХ, ІПЗ, ДК, КД і СТР) на ФФА і УАС при ВХ у хворих зрілого віку, особливо за наявності ХНХ, ХНРГ та ШКК. Відомо, що оксидативно модифікований фібрин стимулює активацію проурокинази і є субстратом для плазміну (Т.В. Stief, 1993).

У хворих похилого та старечого віку виявлене зменшення СФА крові внаслідок виснаження ферментативної ланки фібринолізу, зниження ПАПГ і УАС. Спостерігалось також пригнічення ХЗФ, що свідчить про порушення внутрішнього механізму активації плазміногену. Оскільки рівень ШАП і ПАП при цьому також зменшувався, депресія фібринолізу може бути зумовлена підвищенням активності інгібітора тканинного активатора плазміногену. Зниження фібринолізу в цій групі хворих можна також пояснити відсутністю належного надходження в кровообіг активатора плазміногену із склерозованого судинного русла, зниженням його синтезу і підсиленням “споживанням” циркулюючих факторів фібринолізу. Водночас у хворих похилого та старечого віку спостерігалось збільшення в порівнянні з нормою НФА, що можна розцінювати як один із факторів компенсації виявлених порушень. Але неферментативний фібриноліз, як відомо, реалізується за утворення комплексів АТIII з гепарином і є низькоефективним. Зазначені вище зміни, поряд з позитивними результатами паракоагуляційних проб у пацієнтів зрілого (у 25% хворих на ВХ та у 46,3% хворих на ВХ із супровідною

патологією ГБС), похилого та старечого віку (у 58,3% і 66,7% відповідно), збільшенням вмісту РФМК та РПДФ у плазмі крові дозволяють передбачити наявність хронічного ДВЗ-синдрому з тривалим збереженням гіперкоагуляції при ВХ, особливо за наявності ХНХ, ХНРГ.

Виявлені нами порушення поглиблювались при ускладненні перебігу захворювання ШКК у хворих зрілого віку, коли з'являлися деякі ознаки гіпокоагуляції крові (подовження ЧРП, ПЧ та ТЧ) та зниження адгезивно-агрегаційних властивостей тромбоцитів (ВАТ та ІСАТ). Вважається, що зазначені зміни з боку тромбоцитів слід розглядати не як наслідок кровотечі, а як один з можливих патогенетичних факторів її виникнення. При ускладненні перебігу ВХ шлунково-кишковою кровотечею за наявності ХНХ, ХНРГ у хворих похилого та старечого віку виявлено зниження загального коагуляційного потенціалу крові на тлі зниження агрегаційно-адгезивної здатності тромбоцитів, істотного зменшення активності АТ ІІІ, Ф ХІІІ та виснаження фібринолітичної системи крові, що може зумовлюватися порушенням функціонального стану печінки внаслідок надмірного ксенобіотичного навантаження. У хворих обох вікових підгруп виявлено виражене підвищення титрів РФМК та РПДФ і збільшення відсотка позитивних паракоагуляційних проб (у 73,3% та 87,5% відповідно у зрілому та похилому і старечому віці).

Сукупність виявлених нами порушень у хворих на ВХ, ускладнену ШКК, може свідчити про те, що за наявності ХНХ, ХНРГ збільшується ймовірність виникнення гострого ДВЗ-синдрому з ознаками коагулопатії споживання, у зв'язку з чим виникає необхідність проведення відповідних лікувальних заходів.

Як свідчать отримані нами дані, у хворих на ВХ спостерігається також значне порушення структурно-функціональних властивостей еритроцитів, зокрема зменшення їх деформабельності, підвищення відносної в'язкості еритроцитарної суспензії, особливо за наявності ХНХ, ХНРГ та ШКК. При неускладненій ВХ виявлено зниження пероксидної резистентності еритроцитів, що проявлялось збільшенням відсотку їх пероксидного гемолізу (ПГЕ). У хворих із гострою ШКК встановлено зменшення відсотку ПГЕ порівняно з віковою нормою (особливо в зрілому віці).

Враховуючи важливість проблеми цитокинової регуляції в розкритті інтимних механізмів виразкоутворення, залучення при цьому в патологічний процес суміжних органів травлення, а також причин виникнення ускладнень пептичної виразки шлунка та ДПК, нами здійснено дослідження вмісту ІЛ-1в, TNFб, TGFв<sub>1</sub> у сироватці крові хворих на ВХ залежно від віку, наявності ХНХ, ХНРГ та ШКК.

Згідно результатів нашого дослідження, при ВХ у хворих зрілого віку вміст ІЛ-1в, TNFб і TGFв<sub>1</sub> у сироватці крові вірогідно не відрізнявся від вікової норми. Проте, рівень ІЛ-1в мав чітку регресійну взаємозалежність із концентрацією TNFб за відсутності кореляцій між вмістом прозапальних цитокінів із концентрацією TGFв<sub>1</sub> у сироватці крові. За наявності ХНХ, ХНРГ вміст ІЛ-1в та рівень TNFб у сироватці крові зростають і прямо корелюють між собою, тоді як концентрація TGFв<sub>1</sub> знижується, виявляючи помірний негативний кореляційний зв'язок із вмістом прозапальних цитокінів. Водночас подібні зміни продукції прозапальних та протизапальних цитокінів спостерігались у пацієнтів похилого та старечого віку незалежно від наявності ХНХ, ХНРГ. Зазначені порушення досягали максимуму при ускладненні перебігу захворювання ШКК.

При ВХ, поєднаній з ХНХ, ХНРГ, у хворих зрілого, похилого та старечого віку концентрації ІЛ-1в та TNFб позитивно корелюють із вмістом у крові АКДНФГ, ІІЗ, ДК, КД і СТ ( $r=0,323-0,637$ ,  $p<0,05-0,001$ ), а вміст TGFв<sub>1</sub>, навпаки, виявляє негативну кореляцію з ними ( $r=-0,399-0,771$ ,  $p<0,05-0,001$ ). Це свідчить про причетність

прозапальних цитокінів до неконтрольованої продукції АКМ у хворих на ВХ шляхом генерації запального процесу в СОШ та СОДПК, а також виникнення реактивних запальних змін у печінці та жовчному міхурі. При кореляційному аналізі взаємозв'язків цитокінів і вуглеводно-білкових компонентів позаклітинного матриксу нами встановлена наявність прямопропорційної залежності між концентрацією TNF $\beta$  та вмістом ВОП, ФНБ у сироватці крові ( $r=0,524; 0,490, p<0,05-0,01, n=24; r=0,525; 0,588, p<0,001, n=44$ ), рівнем ІЛ-1в та ВОП ( $r=0,416, p<0,05, n=24; r=0,413, p<0,01, n=44$ ), вмістом TGF $\beta_1$  та концентрацією БЗОП (коефіцієнтом БЗОП/ВОП), ГК, ГА ( $r=0,562; 0,553; 0,517; 0,529, p<0,01, n=24; r=0,819; 0,702; 0,747; 0,783, p<0,001, n=44$ ) при ВХ, поєднаній з ХНХ, ХНРГ, відповідно у хворих зрілого, похилого та старечого віку. Виявлений значний негативний кореляційний зв'язок між вмістом ІЛ-1в, TNF $\beta$  та концентрацією БЗОП, ГК, ГА в сироватці крові ( $r=-0,407-0,819, p<0,05-0,001$ ), рівнем TGF $\beta_1$  та ВОП у сироватці крові ( $r=-0,463, p<0,05, n=24$ ). Сильною є прямопропорційна залежність колагенолітичної активності крові від вмісту ІЛ-1в, TNF $\beta$  ( $r=0,598, p<0,01; r=0,416, p<0,05, n=24; r=0,441, p<0,01; r=0,500, p<0,001, n=44$ ), а зворотний зв'язок її з концентрацією TGF $\beta_1$  у сироватці крові був менш вираженим ( $r= -0,407, p<0,05, n=24; r= -0,146, p>0,05, n=44$ ).

Прямопропорційна кореляційна взаємозалежність між рівнем у крові TGF $\beta_1$  та коефіцієнтом БЗОП/ВОП при ВХ із супровідними ХНХ, ХНРГ свідчить про те, що TGF $\beta_1$  виступає модулятором балансу між процесами розпаду та ресинтезу колагену, тоді як прозапальні цитокіни (особливо ІЛ-1в) є індукторами деструкції сполучної тканини. Особливістю кореляційних взаємовідношень зазначених вище показників за гострої ШКК є підсилення більшості кореляційних зв'язків за зникнення кореляцій, які були притаманні коефіцієнту БЗОП/ВОП і TGF $\beta_1$  у хворих похилого та старечого віку. Таким чином, при ускладненому перебігу захворювання в пацієнтів цієї вікової підгрупи потужний деструктивний вплив на позаклітинний матрикс шлунка та ДПК, ймовірно, вже не компенсується анаболічним ефектом TGF $\beta_1$ .

За наявності ХНХ, ХНРГ, як при неускладненому, так і при ускладненому перебігу ВХ, спостерігаються також вірогідні прямі кореляційні зв'язки між вмістом ІЛ-1в, TNF $\beta$  у сироватці крові та активністю катепсину D, в-ГЛ, в-ГУ у хворих обох вікових підгруп ( $r=0,598-0,759, p<0,05-0,001$ ), що свідчить про стимуляцію активації і вивільнення лізосомальних гідролаз прозапальними цитокінами. Виявлений нами негативний кореляційний зв'язок між вмістом TGF $\beta_1$  та активністю катепсину D при ВХ, поєднаній з ХНХ, ХНРГ, у пацієнтів зрілого ( $r= -0,458, p<0,05, n=24$ ), похилого та старечого віку ( $r=-0,736, p<0,001, n=44$ ) може свідчити про те, що однією з причин зростання активності цього лізосомального ферменту є зменшення інгібіторного впливу TGF $\beta_1$  внаслідок зниження його рівня у сироватці крові. У свою чергу, плазмін і катепсин D переводять латентну форму TGF-в $_1$  в активну.

Кореляційно-регресійний аналіз взаємозв'язків показників загального коагуляційного потенціалу крові та цитокінової регуляції при ВХ, поєднаній з ХНХ, ХНРГ, у хворих зрілого, похилого та старечого віку виявив наявність значної прямопропорційної залежності ВАТ та ІСАТ від вмісту ІЛ-1в і TNF $\beta$  у сироватці крові ( $r=0,676-0,826, p<0,001$ ), що свідчить про виражений стимулюючий вплив зазначених цитокінів на адгезивно-агрегаційні властивості тромбоцитів. Негативний кореляційний зв'язок між АПТЧ, СЧ та концентрацією прозапальних цитокінів ( $r=-0,375-0,825, p<0,05-0,001$ ) свідчить про те, що підвищення їх рівня в крові призводить до вкорочення часових характеристик загального коагуляційного потенціалу крові, тобто виявляє

прокоагулянтну дію. Особливістю прозапальних цитокінів є їх здатність стимулювати прокоагулянтну активність ендотелію; підвищувати концентрацію тромбопластину та інших факторів коагуляції внаслідок їх підсиленої продукції активованими моноцитами/макрофагами і ендотелієм; активувати тромбоцити під впливом фактора, що активує тромбоцити (Є.А.Лукіна, 1999). Перелічені механізми гіперкоагуляції є передумовою для запуску процесів мікротромбування та розвитку ДВЗ-синдрому. При ВХ, поєднаній з ХНХ, ХНРГ, у хворих зрілого віку нами встановлено тісний оберненопропорційний зв'язок між ФФА та вмістом TGF $\beta$ <sub>1</sub> у сироватці крові ( $r=-0,675$ ,  $p<0,001$ ,  $n=24$ ). Це може свідчити про роль зменшення продукції TGF $\beta$ <sub>1</sub> у підвищенні фібринолітичної активності крові, оскільки відомо, що зазначений фактор росту індукує синтез інгібітора активатора плазміногену (S.Moll et al., 1995).

Щодо виявлення НР у слизовій оболонці антрального відділу шлунка, слід відзначити, що результат був позитивним у 100% хворих на ВХ ДПК та у 94,7% хворих на ВХ шлунка. Аналіз отриманих даних свідчить, що найбільший ступінь обсіювання НР відзначався найчастіше при ВХ, поєднаній з ХНХ, ХНРГ, у хворих зрілого віку. У пацієнтів похилого та старечого віку при цьому переважав помірний ступінь обсіювання СОШ. У хворих на ВХ без супровідної патології у всіх вікових підгрупах найчастіше зустрічався помірний ступінь заселення СОШ НР.

Вищезазначені результати досліджень свідчать про тісний зв'язок і взаємообумовленість порушень оксидантно-протиоксидантної ланки гомеостазу, метаболізму вуглеводно-білкових компонентів ПМ та захисного слизового бар'єра шлунка, протеїназо-інгібіторної системи крові, обміну макро- і мікроелементів, гемокоагуляції та фібринолізу у хворих на ВХ. З віком ці порушення мають чітку тенденцію до прогресування. Накопичення в кровоносному руслі токсичних метаболітів внаслідок наростання інтенсивності процесів ВРОЛ, ОМБ на фоні гіперкоагуляційних змін із ймовірним пошкодженням мікроциркуляторного русла, виникненням гіпоксії в СОШ та СОДПК та порушенням внутрішньопечінкового кровообігу; вираженого підвищення протеолітичної та фібринолітичної активності крові (а у хворих похилого та старечого віку, навпаки, їх зменшення), підсилення руйнування лізосомальних мембран, підвищення продукції прозапальних та зниження синтезу протизапальних цитокінів може обумовлювати виникнення при ВХ супровідного ураження ГБС, а саме неспецифічного реактивного гепатиту (хронічного гепатиту з незначною активністю) та хронічного холециститу. У свою чергу, поєднана патологія суміжних органів травлення спричиняє поглиблення цих порушень (зокрема з боку ПМ, який має важливе значення у підтриманні резистентності СОШ та СОДПК і процесах реституції та репарації виразкового дефекту), і призводить до замкнення “порочного кола”, яке згодом може стати “спусковим гачком” до виникнення важких ускладнень, зокрема ШКК, у генезі якої важливу роль, у першу чергу, відіграють порушення в системі гемостазу, зумовлені виснаженням її гемокоагуляційної та фібринолітичної ланок, зменшенням адгезивно-агрегаційної здатності тромбоцитів, а також, можливо, змінами функціонального стану печінки.

У зв'язку з цим, доцільним є пошук способів направленої адекватної диференційованої корекції встановлених порушень з урахуванням віку хворих, наявності ХНХ, ХНРГ та ШКК. Перспективною в цьому відношенні є спіруліна – препарат, створений в Україні із використанням вітчизняної технології, що й стало підставою для проведення дослідження ефективності її застосування у хворих на ВХ.

Встановлено, що вміст АКДНФГ у сироватці крові при ВХ у хворих зрілого віку після лікування спіруліною знизився до рівня вікової норми. Концентрація молекулярних



продуктів ВРОЛ (ШЗ, ДК, КД і СТР, МА) в основних групах знизилась на 22,8-66,4% (К – на 14,2-51,1%). Рівень відновленого глутатіону (ВГ) у крові після лікування повністю нормалізувався (за виключенням пацієнтів похилого і старечого віку із ШКК), вірогідно відрізняючись при цьому від груп порівняння. Початково підвищені показники активності ГП та вмісту ЦП у крові хворих зрілого віку вірогідно знижувались, а знижені до лікування в пацієнтів похилого та старечого віку суттєво збільшувались, досягаючи, на відміну від контролю, вікової норми. Активності ГТ та ГР, які до лікування перевищували норму, знижувались до рівня в практично здорових осіб, за виключенням хворих похилого та старечого віку з ВХ, ускладненою ШКК. Активність Г-6-ФДГ у хворих на ВХ без ускладнень збільшилась на 24,4-57,7% (К– лише на 15,1-20,8%), за ускладненого перебігу захворювання – на 17,2-20,1% (К– на 11,4-12,9%). Досягала рівня вікової норми, на відміну від контрольних груп, активність каталази. Щодо активності СОД, слід відзначити, що при неускладненій ВХ у хворих похилого і старечого віку початково знижені показники збільшувалися до рівня, що перевищував нормальний. За наявності ШКК, навпаки, спостерігалось зменшення початково підвищених величин активності СОД.

Отже, включення до лікувального комплексу спіруліни при ВХ сприяло послабленню інтенсивності процесів ОМБ та ВРОЛ, а також зменшенню вмісту МСМ у сироватці крові. Це, очевидно, зумовлено тим, що спіруліна містить у своєму складі велику кількість природних антиоксидантів та мікроелементів. Наявність у спіруліні цинку і міді сприяє поліпшенню синтезу СОД. Має значення також високий вміст магнію і заліза в ній, що, безсумнівно, покращує умови для функціонування ферментів циклу Кребса, фосфорилування та інших процесів енергоутворення.

Призначення хворим на ВХ, у тому числі за наявності супровідного ураження ГБС та кровотечі, спіруліни сприяло зменшенню деградації колагену, фукоглікопротеїнів, про що свідчить зниження вмісту ВОП та ФНБ у сироватці крові. При цьому підсилюється синтез колагенових фібрил та загальних глікопротеїдів, зокрема протеогліканів, фібронектину і фукоглікопротеїнів, свідченням чого є збільшення рівня БЗОП у крові та шлунковому вмісті, ГА, ГК, БЗФ – у сироватці крові, фібронектину – у плазмі крові. Зазначені зміни були найістотнішими у хворих похилого та старечого віку і, можливо, зумовлювалися, зменшенням вмісту прозапальних цитокінів (IL-1 $\beta$  та TNF $\alpha$ ), підвищенням концентрації TGF $\beta$ 1 у сироватці крові, а також зниженням активності N-A-v-D-ГА, в-ГЛ, в-ГУ, катепсину D. Окрім поліпшення обміну вуглеводно-білкових компонентів ПМ, спіруліна сприяла синтезу фуко- і сіалоглікопротеїнів слизу.

Вплив спіруліни на ПМ та захисний слизовий бар'єр може бути пов'язаний із наявністю в її складі значної кількості білка, а також вітамінів групи В, токоферолу, бета-каротину, макро- і мікроелементів, а також амінів, які відіграють важливу роль у процесах регуляції проникності клітинних мембран, стабілізації нативної структури нуклеїнових кислот, білків. До складу спіруліни входять також сульфатовані полісахариди, які необхідні для синтезу протеогліканів.

Завдяки своїм властивостям спіруліна, як свідчать результати проведених досліджень, підсилює синтез б2-МГ – високомолекулярного глікопротеїну плазми крові, що бере участь у контролі за активністю протеїназ широкого спектра дії шляхом специфічного комплексоутворення, а також сприяє збільшенню початково зниженої концентрації б1-ІІІ у хворих на ВХ, поєднану з ХНХ, ХНРГ та ускладнену ШКК. Інтенсифікацією продукції інгібіторів протеолізу пояснюється зменшення протеолізу низько- та високомолекулярних білків під впливом спіруліни.

Застосування спіруліни сприяє також усуненню гемокоагуляційних порушень при ВХ

шлунка і ДПК, особливо за наявності ХНХ, ХНРГ, пригніченню фібринолізу (у хворих зрілого віку) та його активації (у хворих похилого та старечого віку), підвищенню антитромбінової та антиплазмінової активностей крові, зменшенню вмісту РФМК та РПДФ, значному зменшенню частоти позитивних паракоагуляційних тестів, поліпшенню функціонального стану тромбоцитів. Висока ефективність спіруліни щодо змін гемокоагуляційної ланки гомеостазу при лікуванні ВХ забезпечується, ймовірно, покращанням структурно-функціонального стану еритроцитів, що підтверджувалось істотним збільшенням ІДЕ, зменшенням ВВЕС, підсиленням ПРЕ (зменшувався відсоток ПГЕ).

Застосований нами для лікування хворих на ВХ ербісол, як виявилось, поліпшує функціонування системи глутатіону, що, в свою чергу, призводить до зменшення інтенсивності ОМБ та ВРОЛ, нормалізації активностей СОД, Кт, ЦП. З'ясовано, що у хворих на ВХ під впливом ербісолу активується пентозофосфатний цикл, про що свідчить підвищення активності Г-6-ФДГ у крові. Внаслідок цього організм забезпечується достатньою кількістю відновлених нуклеотидів (НАДФН<sub>2</sub>), необхідних для оптимального функціонування протирадикальних систем, а також для синтезу ДНК, РНК, білків. Покращуються умови для синтезу ВГ, реалізації антипероксидних, дисульфідоредуктазних і рибонуклеотидредуктазних функцій всієї його системи. Це особливо важливо при поєднанні ВХ з ХНХ, ХНРГ та ускладненні перебігу захворювання ШКК, коли захисні можливості і білковосинтетичні процеси істотно пригнічені.

Позитивні зміни оксидантно-протиоксидантного гомеостазу, у свою чергу, сприяють зменшенню вмісту МСМ у крові, поліпшенню реологічних властивостей еритроцитів, що призводить до збільшення функціональної ємності капілярів, зменшення проявів гіпоксії та нормалізації метаболічних процесів у СОШ та СОДК, а також у стромі та паренхімі печінки.

Дослідження колагенолітичної активності плазми крові, рівня ВОП, ФНБ у крові, сечі, шлунковому вмісті та екскреції ПЗОП із сечею, дебіту ВСК і ОСК у натщесерцевій порції шлункового вмісту, які до лікування були підвищеними (особливо за наявності супровідного ураження ГБС та ШКК), показало вірогідну позитивну динаміку у хворих основних груп. Вихідні показники вмісту БЗОП у крові та шлунковому вмісті, коефіцієнта БЗОП/ВОП, рівня ГК, ГА у сироватці крові, дебіту БЗФ і БСК у натщесерцевій порції шлункового вмісту були зниженими. У динаміці лікування у хворих основних груп відбувалась інтенсифікація синтезу вуглеводно-білкових компонентів ПМ та захисного слизового бар'єра, причому рівень БЗОП та показник БЗОП/ВОП були навіть вищими за вікову норму. Тривале підвищення концентрації метаболітів колагену, особливо БЗОП, насамперед, свідчить про переважання на завершальному етапі синтезу колагену репаративних процесів. Після лікування ербісолом виявлено також збільшення початково зниженого вмісту ФН до рівня вікової норми.

Синтез вуглеводно-білкових компонентів ПМ (колагену I, III, IV, V типу, фібронектину, ламініну, протеогліканів) стимулюється TGF $\beta$ <sub>1</sub>, вміст якого після лікування ербісолом суттєво підвищувався лише у хворих основних груп. Паралельно нормалізувалась концентрація прозапальних цитокінів, що може бути зумовлене, в першу чергу, зменшенням активності запального процесу в СОШ і СОДПК, а за поєднаної патології – у печінці та жовчному міхурі.

Прискорення процесів регенерації та репарації при ВХ шлунка і ДПК, зокрема за наявності ХНХ, ХНРГ та ШКК, під впливом ербісолу може бути зумовлене наявністю в

його складі низькомолекулярних біологічно активних пептидів, амінокислот, а також гепатопротекторною дією даного препарату. Відомо, що ербісол має протизапальні властивості, запобігає розвитку дистрофії та цитолізу, сприяючи поліпшенню функціонування гепатоцитів та перебігу репаративних процесів (Н.Г. Бычкова и соавт., 1995; А.Н. Николаенко, 1998).

Лікувальний ефект ербісолу пов'язаний також з мембраностабілізуючою дією препарату, про що свідчить встановлене нами зниження в динаміці лікування активності лізосомальних пептидгідролаз. Позитивним є також вплив даного препарату на інтенсивність лізису низькомолекулярних, високомолекулярних білків (зменшення – у хворих зрілого віку, підвищення – у хворих похилого та старечого віку). Як свідчать отримані дані, це може бути зумовлено нормалізацією інгібіторного потенціалу крові. Порівняльний аналіз медикаментозної корекції порушень системи гемостазу у хворих на ВХ, у тому числі із супровідним ураженням ГБС та ШКК, ербісолом показав його позитивну дію на гіпер- та гіпокоагуляційні (за наявності ШКК) зміни, рівень АТ ІІІ, ХІІІ ФЗК, фібринолітичну активність крові, активність інгібіторів фібринолізу, адгезивно-агрегаційні властивості тромбоцитів. При застосуванні базисної терапії частота позитивних коагуляційних тестів суттєво зменшувалась, але повністю явища гіперкоагуляції не усувались.

Результати дослідження змін структурно-функціональних властивостей еритроцитів після лікування ербісолом свідчать про збільшення ІДЕ на 56-173,6% (К – на 34,7-107,1%), зменшення ВВЕС на 30,3-50% (К – на 18-34,6%), причому у хворих похилого та старечого віку зазначені показники лише наближались до відповідних величин у практично здорових осіб, але вірогідно відрізнялися від таких у контрольних групах. Позитивною була також динаміка ПРЕ (комплексного показника, який відображає стійкість еритроцитів до пероксидного окиснення).

Після курсового лікування ербісолом та спіруліною ми спостерігали покращання самопочуття хворих, зменшення ознак астенізації, диспептичних і больових проявів у хворих на ВХ за коротші терміни (на 2-3 дні) в порівнянні з групою пацієнтів, які отримували базисну терапію. За наявності супровідного ураження ГБС швидше нормалізувався функціональний стан печінки та жовчного міхура. Аналіз результатів ендоскопічного дослідження показав, що при ВХ без супровідної патології та ускладнень через 25-30 днів від початку лікування рубцювання виразки спостерігалось у 83,3%, 90%, 91,7% пацієнтів зрілого віку відповідно за призначення базисної диференційованої терапії, включення до лікувального комплексу ербісолу та спіруліни. При наявності ХНХ, ХНРГ загоєння виразкового дефекту за даний період часу відзначено у 69,6%, 91,7%, 85,7% хворих цієї ж вікової підгрупи відповідно. За ускладнення перебігу захворювання ШКК зазначений показник становив 66,7%, 88,9%, 81,8% відповідно. При ВХ, поєднаній з ХНХ, ХНРГ, у хворих похилого та старечого віку відсоток пацієнтів із зарубцьованою виразкою складав: у контрольній групі – 60% і 62,5%, за призначення ербісолу – 88,9% і 85,7%, за призначення спіруліни – 81,8% і 77,8% відповідно за неускладненого перебігу захворювання та за наявності ШКК.

Зважаючи на виявлені нами у хворих похилого та старечого віку гіперкоагуляційні порушення, зменшення протеолітичної та фібринолітичної активностей крові, наступним етапом дослідження стало поглиблене вивчення механізму дії та ефективності застосування вобензиму при ВХ шлунка та ДПК, поєднаній з ХНХ, ХНРГ. Аналіз отриманих результатів досліджень показав, що у хворих основних груп після лікування спостерігається значне зменшення інтенсивності ВРОЛ та ОМБ на фоні покращання функціонування захисних протирадикальних систем. Вплив препарату “Вобензим<sup>®</sup>” на

протиоксидантний захист, ймовірно, опосередкований позитивними змінами морфо-функціонального стану еритроцитів. Відомо також, що фізіологічно активні речовини рослин, а саме феноли (рутин, папаїн, бромелаїн), що входять до складу вобензиму, мають протиоксидантну дію, перешкоджаючи накопиченню оксидативно модифікованих білків та продуктів ВРОЛ в організмі хворих на ВХ.

Включення до лікувального комплексу вобензиму, особливо за його одночасного призначення з ербісолом, сприяє вираженому зниженню вмісту прозапальних цитокінів (IL-1 $\beta$ , TNF $\beta$ ), покращанню процесів необмеженого протеолізу в крові, що, у свою чергу, ймовірно, призводить до зниження вмісту продуктів ОМБ у крові внаслідок підсилення їх розщеплення та виведення із кров'яного русла. Поряд з вищезазначеним, це може зумовлювати підсилення синтезу інгібіторів протеолізу, зменшення колагенолітичної активності плазми крові. Важливу роль у поліпшенні метаболічних процесів у динаміці лікування вобензимом може відігравати збільшення продукції TGF $\beta$ <sub>1</sub>, який, як відомо, спричиняє підсилення синтезу вуглеводно-білкових компонентів позаклітинного матриксу. Результати нашого дослідження свідчать, що підвищення рівня TGF $\beta$ <sub>1</sub> у сироватці крові, очевидно, зумовлено протеолітичним впливом вобензиму на вивільнення TGF $\beta$ <sub>1</sub> із латентного комплексу, а реалізація відомого впливу останнього на позаклітинний матрикс СОШ та СОДПК забезпечує ефективність системної ензимотерапії.

Зменшення рівня прозапальних цитокінів у сироватці крові під впливом ензимотерапії, ймовірно, можна пояснити тим, що гідролази, які продукуються різними клітинами, наділені здатністю інактивувати цитокіни або блокувати їх продукцію. Поряд з цим, вони можуть пригнічувати експресію цитокінових рецепторів, здійснюючи їх “shedding” (відщеплення рецепторів від клітинної мембрани), чим досягається регуляція запального процесу в СОШ та СОДПК.

Відомо, що в реалізації лікувального впливу вобензиму важливу роль відіграє утворення комплексу  $\alpha$ 2-МГ-протеїназа. У комплексі з  $\alpha$ 2-макроглобуліном фермент транспортується в різні органи і тканини, у яких і проявляється його функція. Взаємодія  $\alpha$ 2-МГ з протеїназами призводить до утворення біологічно активної молекули-ліганда для клітинних рецепторів двох типів: 1) протеїн, зв'язаний з рецепторами до ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ/ $\alpha$ 2-МГ-рецептор) – рецептор ендцитозного типу, експресований на макрофагах, гепатоцитах, гладком'язових клітинах, фібробластах та інших клітинах; 2) сигнальний рецептор, зв'язаний з G-протеїном, ідентифікованим на клітинах моноцитарного походження (К.Н.Веремеєнко и соавт., 2000). Збудження ЛПНЩ/ $\alpha$ 2-МГ-рецепторів фібробластів комплексом  $\alpha$ 2-МГ-протеїназа може призводити до відзначеної нами в обстежених хворих активації біосинтезу вуглеводно-білкових компонентів ПМ під впливом препарату “Вобензим<sup>Т</sup>”. Вагоміші результати досягнуті за одночасного призначення вобензиму з ербісолом.

Окрім позитивного впливу на обмін колагену, глікопротеїнів, протеогліканів, даний препарат також виявляє мембраностабілізуючу дію, зокрема на мембрани лізосом, сприяючи зниженню активності лізосомальних гідролаз. Встановлене нами зниження активності N-А-в-Д-ГА (маркер функціонування клітин Купфера) та в-ГУ при застосуванні вобензиму є показником його гепатопротекторної дії.

Вплив препарату “Вобензим<sup>®</sup>” на стан системи гемостазу при ВХ із супровідним ураженням ГБС у хворих похилого і старечого віку проявляється гальмуванням агрегації тромбоцитів (завдяки відомій здатності бромелаїну зменшувати концентрацію тромбоксану і блокувати АДФ–залежний процес агрегації); зниженням їх адгезивних

властивостей (зменшувався ВАТ); підвищенням фібринолітичної активності крові, активацією плазміногену, нормалізацією загального коагуляційного потенціалу крові з усуненням проявів хронічного ДВЗ-синдрому.

Комплексний регулюючий вплив вобензиму на згортання крові і фібриноліз характеризується політропністю, яка обумовлена наявністю в препараті тваринних і рослинних ферментів, а також рутину. Зокрема, рутин, як і інші біофлавоноїди, має властивість зміцнювати судинну стінку і тим самим знижувати проникність судинно-тканинних бар'єрів, покращуючи мікроциркуляцію в шлунку та ДПК. Поряд з цим рутин перешкоджає руйнуванню і сприяє підвищенню активності аскорбінової кислоти, у поєднанні з якою регулює згортаючу здатність крові.

Аналіз динаміки клінічних симптомів показав, що больовий синдром у контрольній групі зникав на  $8,0 \pm 0,19$  день, при лікуванні вобензимом – на  $5,0 \pm 0,5$  день; при поєднанні вобензиму з ербісолом – на  $4,0 \pm 0,3$  день; диспептичний синдром – на  $9,0 \pm 0,24$  день, на  $7,0 \pm 0,29$ , на  $6,5 \pm 0,45$  день відповідно. При лікуванні препаратом “Вобензим<sup>®</sup>” не виявлено жодного випадку побічних дій та ускладнень. Поряд з покращанням функціонування метаболічної та гемокоагуляційної ланок гомеостазу виявлені позитивні зміни призводять до швидшого рубцювання виразкового дефекту. Так, якщо у пацієнтів основних груп впродовж 25-30 днів загоєння виразки відбувалось у 77,8% та 85,7% випадків, а через 35-40 днів – у 88,9% та 100% обстежених, то у хворих контрольної групи – в 60% та 73,3% випадків відповідно.

Застосування ербісолу, спіруліни та вобензиму на фоні диференційованої базисної терапії у хворих на ВХ, у тому числі із супровідними ХНХ, ХНРГ, значно зменшують запально-деструктивні процеси в СОШ та СОДПК, сприяють активації репаративної регенерації, ерадикації НР, що підтверджується результатами проведених нами морфологічних досліджень.

Встановлено, що після проведення базисного диференційованого лікування із застосуванням “потрійної” протихелікобактерної терапії (квamatел або де-нол, амоксицилін, метронідазол) ерадикація НР відмічалась тільки у 79,3% хворих зрілого віку та 75% пацієнтів похилого та старечого віку контрольної групи, при застосуванні на фоні базисної терапії ербісолу - у 91,7% і 88,8% хворих відповідно; спіруліни - у 90% та 85,7% пацієнтів; вобензиму - у 87,5% хворих. Одночасно із ерадикацією НР зафіксовано зменшення інфільтрації слизової оболонки поліморфоядерними лейкоцитами, плазмацитами та лімфоцитами.

Порівняльний аналіз ефективності відновного лікування у хворих основних груп і результатів лікування у хворих контрольних груп показав безсумнівну перевагу розробленої методики комплексної диференційованої тривалої підтримуючої терапії із включенням до лікувального комплексу ербісолу та спіруліни (у хворих зрілого та похилого і старечого віку), та вобензиму (у хворих похилого та старечого віку). Вже під кінець стаціонарного етапу лікування показники вмісту АКДНФГНХ, АКДНФГОХ, ІІЗ, ДК, КД і СТ, активності СОД, Кт і ЦП; обміну вуглеводно-білкових компонентів ПМ, захисного слизового бар'єра, активності N-А-в-ГА, в-ГУ, в-ГЛ, катепсину D; стану протеїназо-інгібіторної системи крові, гемокоагуляції і фібринолізу досягали рівня вікової норми і залишались на рівнях, близьких до нормальних впродовж усього періоду спостереження. Рецидиви захворювання виникли лише в 7-11% хворих основних груп і характеризувались відносно легким перебігом із швидким рубцюванням виразкового дефекту. Повторні ШКК виникли лише в 2,3% хворих зрілого віку та 5,4% хворих похилого віку. Все це свідчить про високу ефективність розробленої методики комплексного диференційованого відновного лікування ВХ, поєднаної з ХНХ, ХНРГ, у

тому числі ускладненої ШКК.

У хворих контрольних груп виникнення рецидиву захворювання впродовж 12 місяців відмічено у 41,4% хворих (у 31,3% хворих із ШКК в анамнезі виникали рецидиви кровотеч). Виявлені порушення метаболічної та гемокоагуляційної ланки гомеостазу можуть бути зумовлені недостатнім введенням високоцінних білків, вітамінів С, Е, А, В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>, макро- і мікроелементів (магнію, заліза, цинку, міді, селену), ліпотропних речовин, а також неефективного лікування хелікобактеріозу. Ретельний аналіз показників, які вивчались нами впродовж року дає підстави вважати, що патогенез рецидивів захворювання в одного і того ж хворого в багатьох випадках різний, тобто кожний рецидив має свої патогенетичні особливості. При цьому провідна роль окремих патогенетичних факторів змінюється. Наші спостереження переконують у необхідності виділяти головні і другорядні патогенетичні фактори рецидиву і відповідно призначати адекватну терапію.

Підводячи підсумок наших досліджень і комплексно оцінюючи важливу роль метаболічної та гемокоагуляційної ланок гомеостазу в забезпеченні структурно-функціональної цілісності СОШ і СОДПК, необхідно відзначити багатофакторність патогенезу рецидиву ВХ із залученням у патологічний процес суміжних органів. І тому, найбільш ефективним методом лікування хворих на ВХ, поєднану з ХНХ, ХНРГ (особливо при ускладненні перебігу захворювання ШКК) є тривала підтримуюча терапія з активною направленою корекцією, що враховує патогенетичні особливості рецидивування хвороби, характер і ступінь вираженості патології суміжних органів травлення, а також вік хворого, на всіх етапах відновного лікування: своєчасний початок лікування в стаціонарі, комплексне і послідовне лікування в амбулаторних умовах.

## ВИСНОВКИ

1. У дисертації наведене теоретичне узагальнення результатів комплексного вивчення змін метаболічної та гемокоагуляційної ланок гомеостазу при виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалої кишки та нове вирішення науково-практичної проблеми, що полягає в обґрунтуванні нових підходів до лікування виразкової хвороби у хворих різного віку на підставі вивчених механізмів рецидивування захворювання, виникнення шлунково-кишкової кровотечі, зокрема за наявності хронічного некаменевого холециститу, хронічного неспецифічного реактивного гепатиту.
2. Суттєвим патогенетичним фактором рецидивування виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки є неконтрольоване підвищення інтенсивності окиснювальної модифікації білків сироватки крові (без ініціації, з ініціацією аскорбат/ $O_2/Fe^{3+}$ ,  $Fe^{2+}/O_2$ ,  $Fe^{2+}/H_2O_2$ ): у хворих зрілого віку переважно за рахунок альдегід- і кетондинітрофенілгідрозонів основного характеру, а у пацієнтів похилого та старечого віку – за рахунок альдегід- і кетондинітрофенілгідрозонів нейтрального характеру. У пацієнтів юнацького віку зміни рівня карбонільних похідних у сироватці крові при виразковій хворобі подібні незалежно від їх характеру. При цьому істотне підсилення вільнорадикального окиснення ліпідів на тлі порушення функціонування систем протирадикального захисту призводить до накопичення оксидативно модифікованих білків у крові та поглиблення ендогенної інтоксикації (збільшується вміст молекул середньої маси у сироватці крові), що є одним із механізмів прогресування захворювання, зокрема виникнення хронічного неспецифічного реактивного гепатиту, хронічного некаменевого холециститу та шлунково-кишкової кровотечі.

3. За наявності хронічного некаменевого холециститу, хронічного неспецифічного реактивного гепатиту рецидив виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки характеризується істотнішими, ніж за відсутності супровідної патології, зменшенням вмісту фібрoneктину в плазмі крові, порушеннями обміну вуглеводно-білкових компонентів позаклітинного матриксу (фукоглікопротеїнів, колагену, протеогліканів) і захисного слизового бар'єра (зменшення дебіту білковозв'язаної фукози та білковозв'язаних сіалових кислот на фоні підвищення дебіту не зв'язаної з білками фукози та вільних і олігозв'язаних сіалових кислот у натщесерцевій порції шлункового вмісту), структурно-функціональних властивостей еритроцитів (збільшення відносної в'язкості еритроцитарної суспензії, зменшення індексу деформабельності еритроцитів та пероксидної резистентності червонокривців), особливо у хворих похилого та старечого віку та при ускладненні перебігу захворювання шлунково-кишковою кровотечею.
4. Загострення виразкової хвороби супроводжується появою активності катепсину D (у хворих всіх вікових підгруп) і підвищенням активності в-галактозидази (у пацієнтів зрілого, похилого та старечого віку) в крові. Збільшення активності в-глюкуронідази та N-ацетил-в-D-гексозамінідази в плазмі крові є ознакою виникнення супровідних хронічного неспецифічного реактивного гепатиту, хронічного некаменевого холециститу. Найістотніші зміни активності ліз осомальних гідролаз спостерігаються при ускладненні перебігу захворювання шлунково-кишковою кровотечею.
5. При загостренні виразкової хвороби спостерігаються виражені зміни протеїназо-інгібіторної системи крові. У хворих юнацького віку особливостями порушення рівноваги між протеолітичною активністю крові та вмістом інгібіторів протеолізу є значне збільшення лізису низько- та високомолекулярних білків, колагенолітичної активності крові, зменшення вмісту б<sub>1</sub>-інгібітора протеїназ за підвищення рівня б<sub>2</sub>-макроглобуліну. У пацієнтів зрілого віку одночасно із зростанням протеолітичної активності плазми крові зменшується концентрація б<sub>2</sub>-макроглобуліну, а також б<sub>1</sub>-інгібітора протеїназ (за наявності шлунково-кишкової кровотечі). У хворих похилого і старечого віку лізис азоальбуміну та азоказеїну зменшується. Зазначені зміни є найістотнішими у хворих на виразкову хворобу, поєднану із хронічним некаменевим холециститом, хронічним неспецифічним реактивним гепатитом, особливо за ускладнення перебігу захворювання шлунково-кишковою кровотечею.
6. При загостренні виразкової хвороби виявляється зменшення вмісту заліза, цинку, кобальту, магнію, а також зростання вмісту міді у крові. Ступінь дисбалансу мікро- та макроелементів залежить від віку хворих та наявності хронічного некаменевого холециститу, хронічного неспецифічного реактивного гепатиту і шлунково-кишкової кровотечі: поглиблюється дефіцит життєво необхідних мікроелементів, підвищується рівень кальцію та марганцю у крові. Одним із факторів, що обтяжує перебіг виразкової хвороби, є підвищення вмісту нікелю, свинцю та кадмію у крові.
7. При загостренні виразкової хвороби у пацієнтів юнацького віку показники згортаючої та протизгортаючої систем крові істотно не змінюються. У хворих зрілого віку спостерігаються гіперкоагуляційні зміни з одночасною активацією ферментативного фібринолізу, збільшенням потенційної активності плазміногену, урокіназної активності сечі, активності швидкодіючих інгібіторів плазміну, зниженням активності антитромбіну III, XIII фактора згортання крові, повільнодіючих інгібіторів плазміну. Водночас у пацієнтів похилого та старечого віку збільшується загальний коагуляційний потенціал крові за вираженого зменшення антитромбінової активності крові, ферментативного фібринолізу, потенційної активності плазміногену, урокіназної активності сечі, активності швидко- та повільнодіючих інгібіторів плазміну, виснаження

Хагеман-залежного фібринолізу, зростання активності малоєфективної неферментативної ланки фібринолізу. Поглиблення гемокоагуляційних розладів є одним із механізмів прогресування виразкової хвороби. При цьому ознаки хронічного ДВЗ-синдрому з тривалим збереженням гіперкоагуляції за відсутності супровідної патології спостерігаються в 25% хворих зрілого віку та 58,3% пацієнтів похилого та старечого віку, а за наявності хронічного некаменевого холециститу, хронічного неспецифічного реактивного гепатиту – частіше (в 46,3% та 66,7%).

8. Виникнення шлунково-кишкової кровотечі у хворих на виразкову хворобу з супутніми хронічним некаменевим холециститом, хронічним неспецифічним реактивним гепатитом, часто (у 73,3% пацієнтів зрілого віку та в 87,5% пацієнтів похилого та старечого віку) супроводжується розвитком гострого синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові з ознаками коагулопатії споживання та зменшенням адгезивно-агрегаційної здатності тромбоцитів. У пацієнтів юнацького віку при цьому спостерігається компенсаторна гіперкоагуляція крові: збільшення прокоагулянтної та пригнічення протикоагулянтної активності та фібринолізу.

9. За відсутності ознак ураження гепатобіліарної системи загострення виразкової хвороби супроводжується порушенням цитокінового профілю крові лише у хворих похилого та старечого віку. При цьому одним із механізмів декомпенсації є зменшення рівня TGF $\beta$ 1, яке супроводжується істотним підвищенням вмісту IL-1 $\nu$ , TNF $\beta$ , що призводить до обтяження перебігу захворювання з виникненням хронічного некаменевого холециститу, хронічного неспецифічного реактивного гепатиту та шлунково-кишкової кровотечі у пацієнтів як зрілого, так і похилого та старечого віку.

10. Включення до лікувального комплексу ербісолу, спіруліни призводить до зменшення інтенсивності вільнорадикального окиснення ліпідів, окиснювальної модифікації білків; покращання функціонування захисних протирадикальних систем (зокрема, системи глутатіону), обміну вуглеводно-білкових компонентів позаклітинного матриксу, зменшення активності лізосомальних ферментів, встановлення рівноваги між протеолітичною активністю крові та продукцією її інгібіторів, пригнічення продукції IL-1 $\nu$  та TNF $\beta$ , збільшення вмісту TGF $\beta$ 1, усунення порушень гемокоагуляційної ланки гомеостазу та структурно-функціональних властивостей еритроцитів при виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалої кишки (особливо у хворих похилого і старечого віку та за наявності хронічного холециститу, хронічного неспецифічного реактивного гепатиту і шлунково-кишкової кровотечі).

11. Призначення на тлі базисної диференційованої терапії вобензиму при виразковій хворобі із супровідними хронічним некаменевим холециститом, хронічним неспецифічним реактивним гепатитом, у хворих похилого і старечого віку сприяє підвищенню протеолітичної та фібринолітичної активності крові, зменшенню інтенсивності процесів ліпопероксидації та окиснювальної модифікації білків на фоні підсилення протиоксидантного захисту, збільшення продукції вуглеводно-білкових компонентів позаклітинного матриксу, відновлення цілісності лізосомальних мембран (зменшується активність лізосомальних гідролаз), збільшення індексу деформабельності еритроцитів, зменшення коефіцієнта відносної в'язкості еритроцитарної суспензії, а також проявів гіперкоагуляції крові та покращання цитокінової регуляції. Зазначені позитивні зміни підсилюються за одночасного призначення вобензиму та ербісолу.

12. Застосування на фоні диференційованої базисної терапії ербісолу, спіруліни (у хворих зрілого, похилого та старечого віку) та вобензиму (у хворих похилого та старечого віку) при виразковій хворобі, у тому числі за наявності хронічного некаменевого холециститу, хронічного неспецифічного реактивного гепатиту, значно зменшують запально-деструктивні процеси в слизовій оболонці шлунка та дванадцятипалої кишки,



підвищують її резистентність, сприяючи активації репаративної регенерації, ерадикації *Helicobacter pylori* (після проведення базисного диференційованого лікування із застосуванням “потрійної” протихелікобактерної терапії ерадикація НР досягається тільки у 79,3% хворих зрілого віку та 75% пацієнтів похилого та старечого віку, за одночасного застосування ербісолу - у 91,7% і 88,8% хворих відповідно, спіруліни - у 90% та 85,7% пацієнтів; при включенні до лікувального комплексу вобензиму - у 87,5% хворих).

13. Тривала комплексна підтримуюча терапія з урахуванням віку хворого, особливостей змін окиснювальної модифікації білків, пероксидного окиснення ліпідів, стану захисних протирадикальних систем, протеїназо-інгібіторної системи крові, обміну вуглеводно-білкових компонентів позаклітинного матриксу, захисного слизового бар'єра, активності лізосомальних гідролаз, структурно-функціональних властивостей еритроцитів, гемокоагуляційних порушень є ефективним методом лікування виразкової хвороби за наявності хронічного некаменевого холециститу, хронічного неспецифічного реактивного гепатиту. При цьому застосування науково обгрунтованих і апробованих лікувально-профілактичних комплексів із включенням ербісолу, спіруліни (у хворих зрілого, похилого та старечого віку) та вобензиму (у хворих похилого і старечого віку) на різних етапах відновного лікування забезпечує поліпшення функціонування метаболічної та гемокоагуляційної ланок гомеостазу, попереджуючи виникнення рецидиву захворювання та шлунково-кишкової кровотечі.

### **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Застосування в клінічній практиці досліджень показників окисдантно-протиоксидантного гомеостазу, обміну вуглеводно-білкових компонентів позаклітинного матриксу, захисного слизового бар'єра, активності лізосомальних гідролаз у плазмі крові, протеїназо-інгібіторної системи крові, макро- і мікроелементного гомеостазу, стану системи гемостазу, морфо-функціональних властивостей еритроцитів при виразковій хворобі у хворих різних вікових груп є необхідним для прогнозування рецидиву захворювання, важкості його перебігу та виникнення хронічного неспецифічного реактивного гепатиту, хронічного некаменевого холециститу і шлунково-кишкової кровотечі. Визначення активності в-глюкуронідази і N-ацетил-в-D-гексозамінідази запропоновано використовувати для діагностики наявності супровідного ураження гепатобіліарної системи у хворих на виразкову хворобу шлунка і дванадцятипалої кишки. Оцінку змін метаболічної та гемокоагуляційної ланок гомеостазу при виразковій хворобі шлунка та дванадцятипалої кишки слід проводити з метою диференційованого підходу до лікування зазначеної патології з урахуванням віку хворих, наявності хронічного некаменевого холециститу, хронічного неспецифічного реактивного гепатиту та шлунково-кишкової кровотечі.
2. При ВХ без супровідної патології і ускладнень на фоні базисної диференційованої терапії рекомендовано застосовувати спіруліну (по 0,5 г 2 рази на добу впродовж 3 тижнів), чим забезпечується введення додаткової кількості білка, необхідної кількості вітамінів групи В (В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>3</sub>, В<sub>5</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>с</sub>, В<sub>12</sub>), бета-каротину, токоферолу, інозитулу, біотину, пантотенату; макро- і мікроелементів (залізо, калій, кальцій, магній, марганець, натрій, селен, фосфор, хлор); ненасичених жирних кислот (лінолева, г-ліноленова, б-ліноленова); фікоціаніну, хлорофілу.
3. У хворих на ВХ шлунка та дванадцятипалої кишки без супровідної патології та ускладнень на фоні “потрійної” протихелікобактерної терапії із включенням до лікувального комплексу квамателу доцільним є застосування ербісолу по 2 мл внутрішньом'язево перед сном, через 2-3 години після їжі впродовж 20 днів.

4. Лікування хворих зрілого віку при НР-асоційованій виразковій хворобі в період загострення (за наявності хронічного некаменевого холециститу, хронічного неспецифічного реактивного гепатиту, у тому числі при ускладненні перебігу захворювання шлунково-кишковою кровотечею) рекомендовано починати із застосування однієї з двох схем “потрійної” протихелікобактерної терапії залежно від ступеня обсіювання слизової оболонки шлунка *Helicobacter pylori* (1-а схема: квамател – по 40 мг 2 рази на добу, амоксицилін – по 1000 мг 2 рази на добу, метронідазол – по 250 мг 4 рази на добу впродовж одного тижня – за слабого та середнього ступеня обсіювання; 2-а схема: квамател – по 40 мг 2 рази на добу, хелікоцин, що містить 750 мг амоксициліну та 500 мг метронідазолу – трьохразове вживання обох антибіотиків впродовж 12 днів – за високого ступеня обсіювання) з наступним переходом на прийом квамателу впродовж тривалого часу (у перший тиждень після ерадикаційної терапії – по 40 мг 2 рази на добу, у наступні два тижні – по 40 мг увечері після вечері або перед сном, потім – по 20 мг на ніч 6-12 місяців). У комплексі з вищезазначеними препаратами доцільно призначати ербісол (по 4 мл внутрішньом'язево впродовж 20 днів) та спіруліну (по 0,5 г 3 рази на добу впродовж 3 тижнів); седативні засоби, препарати антипептичної і антацидної, антиагрегантної дії (за необхідності). Хворим на виразкову хворобу шлунка та дванадцятипалої кишки, поєднану з ХНХ, ХНРГ, які перенесли шлунково-кишкову кровотечу, зазначений лікувальний комплекс слід призначати після проведення консервативної гемостатичної та гемотрансфузійної терапії і появи ознак зупинки кровотечі (на 7-10-й день лікування).

5. При неускладненій виразковій хворобі, що супроводжується виникненням хронічного некаменевого холециститу, хронічного неспецифічного реактивного гепатиту, у пацієнтів похилого та старечого віку на різних етапах тривалої підтримуючої терапії запропоновано використовувати поліферментний препарат “Вобензим<sup>®</sup>” як засіб, який сприяє підвищенню початково зниженої протеолітичної та фібринолітичної активності крові, а також покращанню морфо-функціональних властивостей еритроцитів, зменшуючи при цьому накопичення оксидативно модифікованих білків та інтенсивність вільнорадикального окиснення ліпідів. Адекватним для відновного лікування хворих похилого та старечого віку при поєднанні ВХ з ураженням гепатобіліарної системи слід вважати комплекс, що включає квамател (по 20 мг 2 рази на добу 2 тижні з подальшим призначенням по 20 мг на ніч впродовж 6-12 місяців); протихелікобактерні засоби (амоксицилін – по 1000 мг 2 рази на добу; метронідазол - по 250 мг 4 рази на добу впродовж тижня; за високого ступеня обсіювання СОШ *Helicobacter pylori* – хелікоцин тричі на добу впродовж 12 днів); вобензим (по 3 драже 3 рази на добу впродовж 3 тижнів), ербісол (по 4 мл внутрішньом'язево на ніч через 2-3 години після їжі впродовж 20 днів) та спіруліну (по 0,5 г 3 рази на добу 3 тижні); блокатори повільних кальцієвих каналів клітинних мембран (фіноптин, або ніфедипін, або корінфар) – за наявності спазмів сфінктерного апарату травного каналу і стійкої гіперхлоргідрії; антипептичні, а також антацидні засоби (тільки за вираженої гіперхлоргідрії). За гіпохлоргідрії призначається протихелікобактерна терапія із застосуванням де-нолу (по 120 мг 4 рази на добу) та хелікоцину (амоксицилін – по 750 мг та метронідазол – по 500 мг тричі на добу) з наступним переходом на прийом сукральфату (по 1 г 2 рази на добу впродовж 6–12 місяців). Хворим на виразкову хворобу із супровідним ураженням гепатобіліарної системи, які перенесли шлунково-кишкову кровотечу, рекомендована аналогічна лікувальна схема, за виключенням вобензиму.

6. Лікування хворих на виразкову хворобу, поєднану з хронічним некаменевим холециститом, хронічним неспецифічним реактивним гепатитом, особливо за ускладнення перебігу захворювання шлунково-кишковою кровотечею, повинно бути

тривалим, комплексним, диференційованим. Медикаментозна терапія в повному об'ємі здійснюється в період загострення, в подальшому кількість медикаментів зводиться до мінімуму, адекватного патогенетичним особливостям захворювання у конкретного хворого в даний період. З метою профілактики рецидиву доцільно призначати спіруліну (трьохтижневими курсами по 0,5 г 2 рази на добу 4-5 раз на рік), повторний курс ербісолу (через 5-6 місяців після виписки із стаціонару – по 2 мл внутрішньом'язево на ніч через 2-3 години після їжі впродовж 10 днів) або вобензиму (за неускладненого перебігу захворювання у хворих похилого та старечого віку – через 5-6 місяців після стаціонарного етапу лікування – по 2 драже 3 рази на добу впродовж двох тижнів).

### **СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ НАУКОВИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Федів О.І. Структурно-функціональні властивості еритроцитів при виразковій хворобі із супутнім ураженням гепатобіліарної системи у хворих різного віку // Буковинський медичний вісник. – 2000. – Т. 4, № 1. – С. 138-142.
2. Федів О.І. Вплив препарату “Вобензим<sup>Т</sup>” на деякі показники окислювально-протиоксидантного гомеостазу та морфо-функціональний стан еритроцитів при виразковій хворобі у хворих похилого та старечого віку // Лікарська справа. – 2000. - № 7-8. – С. 80-84.
3. Федів О.І. Стан сполучної тканини у хворих на виразкову хворобу з супутнім ураженням гепатобіліарної системи в динаміці лікування препаратом “Ербісол” // Буковинський медичний вісник. – 2000. – Т.4, № 2. – С. 127-132.
4. Федів О.І. Вікові особливості окислювальної модифікації білків у хворих на виразкову хворобу із супутнім ураженням гепатобіліарної системи та кровотечею // Медична хімія. – 2000. - № 4 – С. 40-44.
5. Федів О.І. Корекція порушень окислювальної модифікації білків при виразковій хворобі із супутнім ураженням гепатобіліарної системи у хворих різного віку // Буковинський медичний вісник. – 2000. – Т. 4, № 3. – С. 158-161.
6. Федів О.І. Захисний слизовий бар'єр при виразковій хворобі дванадцятипалої кишки із супутнім ураженням гепатобіліарної системи у хворих різного віку // Вісник наукових досліджень. – 2000. - № 3. – С. 28-30
7. Федів О.І. Роль відновного лікування у корекції порушень стану сполучної тканини при виразковій хворобі із супутнім ураженням гепатобіліарної системи у хворих різного віку // Гастроентерологія. – 2000. – Вип. 31 – С. 234–241.
8. Федів О.І. Зміни протеїназо-інгібіторної системи крові у хворих на виразкову хворобу шлунка і дванадцятипалої кишки в динаміці лікування // Буковинський медичний вісник. – 2000. – Т. 4, № 4. – С. 110-115.
9. Федів О.І. Вплив препарату “Ербісол” на захисний слизовий бар'єр та інтенсивність пероксидного окислення ліпідів у хворих на виразкову хворобу із супутнім ураженням гепатобіліарної системи // Галицький лікарський вісник. – 2000. – Т. 7, № 4. – С. 70-72.
10. Федів О.І. Вплив препарату “Ербісол” на стан протирадикальних захисних систем організму та деякі структурно-функціональні властивості еритроцитів при виразковій хворобі із супутнім ураженням гепатобіліарної системи // Український медичний альманах. – 2000. – Т. 3, № 4. – С. 203-206.
11. Федів О.І. Патогенетичне обґрунтування застосування спіруліни при виразковій хворобі шлунка та дванадцятипалої кишки // Український медичний альманах. – 2000. – Т.3, № 6. – С. 173-177.
12. Федів О.І. Зміни гемокоагуляційної ланки гомеостазу при виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалої кишки за наявності супутнього ураження гепатобіліарної системи та

- кровотечі у хворих різного віку // Буковинський медичний вісник. – 2001. – Т. 5, № 1. – С. 104-110.
13. Федів О.І. Активність лізосомальних гідролаз при виразковій хворобі (пептичній виразці) шлунка і дванадцятипалої кишки у хворих різного віку // Медична хімія. – 2001. – Т. 3, № 1. – С. 36-40.
  14. Федів О.І. Застосування біологічно активної добавки до їжі спіруліни для корекції гемокоагуляційних розладів при виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалої кишки у хворих похилого та старечого віку // Гастроентерологія. – 2001. – Випуск 32. – С. 166–172.
  15. Федів О.І. Зміни вмісту макро- і мікроелементів у крові при виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалої кишки в залежності від віку хворих, наявності супутнього ураження гепатобіліарної системи і шлунково-кишкової кровотечі // Буковинський медичний вісник. – 2001. – Т. 5, № 2. – С. 152-156.
  16. Федів О.І. Патогенетичне обґрунтування диференційованого відновного лікування виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки із супутнім ураженням гепатобіліарної системи та кровотечею // Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П.Л.Шупика. – Вип. 10, книга 3. – Київ, 2001. – С. 900-907.
  17. Федів О.І. Ефективність застосування спіруліни у комплексному лікуванні виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки // Буковинський медичний вісник. – 2001. – Т. 5, № 3. – С. 229–233.
  18. Федів О.І. Динаміка гемостазіологічних порушень у хворих на виразкову хворобу шлунка і дванадцятипалої кишки при включенні до лікувального комплексу ербісолу // Вісник наукових досліджень. – 2001. - № 3. – С. 13–15.
  19. Федів О.І. Вплив препарату “Вобензим<sup>®</sup>” на стан протеїназо-інгібіторної системи крові при виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалої кишки у хворих похилого та старечого віку // Лікарська справа. – 2001. - № 3. – с. 130–135.
  20. Федів О.І. Зміни гемокоагуляції, фібринолізу та структурно-функціональних властивостей еритроцитів при виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалої кишки із супутнім ураженням гепатобіліарної системи та кровотечею в динаміці відновного лікування // Буковинський медичний вісник. – 2001. – Т. 5, № 3–4. – С. 241–248.
  21. Федів О.І. Корекція порушень обміну вуглеводно-білкових компонентів сполучної тканини препаратом “Вобензим<sup>Т</sup>” при виразковій хворобі із супутнім ураженням гепатобіліарної системи у хворих похилого і старечого віку // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія Медицина. – 2001. – Вип. 13. – С. 119-123.
  22. Федів О.І. Патогенетичне обґрунтування застосування препарату “Вобензим<sup>®</sup>” при виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалої кишки у хворих похилого та старечого віку // Український медичний альманах. – 2001. – Т. 4, № 4. – С. 172-175.
  23. Федів О.І. Деякі механізми лікувального впливу спіруліни при виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалої кишки із супутнім ураженням гепатобіліарної системи у хворих різного віку // Гастроентерологія. – 2002. – Випуск 33. – С. 198–203.
  24. Коломоєць М.Ю., Федів О.І. Гістохімічні, гістоензимологічні зміни слизової оболонки шлунку і стан сполучної тканини у хворих на виразкову хворобу в динаміці відновного лікування // Лікарська справа (Врачебное дело). - 1995. - № 1-2. - С. 43-48 (здобувачем проведені дослідження у 50% обстежених хворих на виразкову хворобу шлунка та дванадцятипалої кишки в динаміці відновного лікування, статистична обробка, аналіз та узагальнення отриманих даних).
  25. Федів О.І., Фартушняк Л.В., Коломоєць М.Ю. Застосування квамателу в комплексному

- лікуванні хворих на виразкову хворобу // Буковинський медичний вісник. – 1999. – Т. 3, №2. –
- С. 115-124 (здобувачем проведено відбір, обстеження та лікування 70% хворих, на основі чого отримані дані щодо впливу кватеру на показники вільнорадикального окиснення ліпідів, захисних протирадикальних систем, обміну вуглеводно–білкових компонентів позаклітинного матриксу, проведена їх статистична обробка, сформульовані відповідні висновки).
26. Федів О.І., Гайдичук В.С., Дорошук В.І., Луканьов Г.Д., Луник Д.Д. Вікові особливості гістотопографічних змін слизової оболонки шлунка та рівня оксипроліну в шлунковому вмісті при виразковій хворобі із супутнім ураженням гепатобіліарної системи // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія Медицина. – 2000. – Вип. 12. – С.39-43 (здобувачем сформульована мета та завдання дослідження, статистична обробка отриманих даних, узагальнення, сформульовано висновки).
27. Федів О.І., Коломоєць М.Ю. Основні напрямки відновного лікування виразкової хвороби із супутнім ураженням гепатобіліарної системи у хворих різного віку // Вісник Вінницького державного медичного університету. – 2000. - № 1. – С. 184-188 (здобувачем проводився відбір хворих, їх обстеження та лікування, на основі чого сформульовані відповідні висновки).
28. Федів О.І., Фартушняк Л.В., Давиденко І.С. Ендоскопічні та гістологічні аспекти патогенезу виразкової хвороби у хворих різного віку // Вісник морфології (Reports of Morphology). – 2000.- №1.–С. 58-61 (здобувачем сформульовані мета і завдання дослідження, організовано забір біопсійного матеріалу у хворих на виразкову хворобу, проведено узагальнення отриманих даних).
29. Федів О.І., Фартушняк Л.В. Пероксидне окиснення ліпідів, структурно-функціональні властивості еритроцитів, фібринолітична та протеолітична активність плазми крові у хворих на виразкову хворобу // Галицький лікарський вісник. – 2001. – Т.8, № 1. – С. 111-113 (здобувачем проаналізована наукова література з даної проблеми, розроблена програма і вибрані адекватні методи досліджень, сформульовані висновки).
30. Федів О.І., Соколов В.Ю. Етапне лікування кровоточивих виразок шлунка та дванадцятипалої кишки з урахуванням змін окремих показників метаболічної ланки гомеостазу // Шпитальна хірургія. – 2001. - № 3. – С.65–68 (здобувачем зібрано матеріал, на основі якого розроблено диференційований підхід до тактики лікування хворих на виразкову хворобу, що перенесли шлунково–кишкову кровотечу, в умовах терапевтичного стаціонару; проведена статистична обробка отриманих даних, сформульовані перший та третій висновки).
31. Федів О.І., Коломоєць М.Ю. Роль цитокінів у порушенні обміну вуглеводно–білкових компонентів позаклітинного матриксу при виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалої кишки. – Лікарська справа (Врачебное дело). – 2001. – № 4. – С. 181–182 (здобувачем проведено відбір та обстеження хворих щодо обміну вуглеводно–білкових компонентів позаклітинного матриксу та цитокінової регуляції, статистична обробка отриманих даних, сформульовані відповідні висновки).
32. Пат. 37107 А Україна, МКІ G01N33/48 Спосіб ранньої діагностики виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки / О.І.Федів (Україна); Буковинська державна медична академія. – № 2000031617; Заявл. 22.03.2000; Опубл. 16.04.2001, Бюл. № 3, Ч. 2. – С. 1.155
33. Федів О.І., Троян М.Ф. Вивчення функціонального стану шлунку у співставленні з вмістом вільного оксипроліну в шлунковому соці при виразковій хворобі // Новое в диагностике и лечении заболеваний органов пищеварения: Тезисы докладов научно-практической конференции (Харьков, 14-15 декабря 1994 г.). - Харьков, 1994. - С. 33.

34. Коломоец М.Ю., Федив А.И., Тимофеев В.В., Давыденко О.Н. и др. Новые подходы к восстановительному лечению хронических заболеваний гепатобилиарной системы и язвенной болезни // Новое в диагностике и лечении заболеваний органов пищеварения: Тезисы докладов научно-практической конференции (Харьков, 14-15 декабря 1994 г.). - Харьков, 1994. - С. 74.
35. Коломоець М.Ю., Федів О.І., Троян М.Ф. Особливості функціонального стану шлунка та вміст білковозв'язаного оксипроліну в шлунковому соку у хворих на виразкову хворобу // Перший Український Конгрес Гастроентерологів: Тези доповідей (Дніпропетровськ, 19-21 вересня 1995 р.). – Дніпропетровськ, 1995. – С. 59.
36. Федів О.І. Оцінка ефективності відновлювального лікування хворих на виразкову хворобу різного віку // Перший Український Конгрес Гастроентерологів: Тези доповідей (Дніпропетровськ, 19-21 вересня 1995 р.). – Дніпропетровськ, 1995. – С. 62.
37. Коломоец М.Ю., Федив А.И. Свободнорадикальное окисление и защитные системы организма при язвенной болезни у больных различного возраста // Материалы 1-й Российской гастроэнтерологической недели. 27 ноября-2 декабря 1995 г., Санкт-Петербург. – Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1995. – Т. 5, № 3. Приложение № 1. - С. 116-117.
38. Федив А.И., Коломоец М.Ю. Состояние соединительной ткани и процессы свободнорадикального окисления при язвенной болезни у больных различного возраста // Материалы 1-й Российской гастроэнтерологической недели. 27 ноября-2 декабря 1995 г., Санкт-Петербург. – Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1995. – Т. 5, № 3. Приложение № 1. – С. 240.
39. Коломоець М.Ю. Федів О.І., Троян М.Ф. Нові підходи до прогнозування виразкової хвороби у хворих різного віку та адекватна корекція реабілітаційно-етапного лікування // Сучасні проблеми рекреації на курортах Карпатського регіону (збірник наукових праць). - Ужгород, 1995. - С. 55-56.
40. Коломоець М.Ю., Федів О.І. Нові критерії ефективності реабілітаційно-етапного лікування виразкової хвороби у хворих різного віку // Сучасні проблеми рекреації на курортах Карпатського регіону (збірник наукових праць). – Ужгород, 1995. – С. 56-57.
41. Федів О.І., Троян М.Ф. Особливості функціонального стану шлунка та вміст вільного оксипроліну в шлунковому соці у хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки різного віку // Тези доповідей VI Конгресу Світової Федерації Українських Лікарських Товариств (Одеса, 9-14 вересня 1996 р.). - С. 119.
42. Коломоець М.Ю., Федів О.І., Бордяківська Л.Г., Троян М.Ф., Дорошук В.І., Воевідка О.С., Череватенко В.О. Вивчення функціонального стану шлунка у співставленні з вмістом білковозв'язаного оксипроліну в шлунковому соці у хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки різного віку // Актуальні питання реабілітації гастроентерологічних хворих: Матеріали симпозіуму (Чернівці, 17-18 квітня 1996 р.). - Чернівці, 1996. - С. 170.
43. Федив А.И., Коломоец М.Ю. Особенности метаболизма коллагена при сочетанной патологии печени, желудка и двенадцатиперстной кишки // Новые направления в гепатологии: Тезисы стендовых докладов (Фальк-Симпозиум № 92, Санкт - Петербург, Россия, 21-22 июня 1996 г.).- С. 391.
44. Федів О.І. Ефективність застосування вобензиму при виразковій хворобі у хворих похилого та старечого віку // Українські медичні вісті. – 2001. – Т.4, Число 1 (62). – С. 112.
45. Федив А.И., Коломоец М.Ю., Бойчук Р.Р., Троян Н.Ф., Горячко Т.К. Эффективность применения Вобензима при пептической язве желудка и двенадцатиперстной кишки // Материалы (тезисы докладов) 3-го Российского научного форума “Санкт-Петербург –

- 2001”.– Гастробюллетень. – 2001. – № 2–3. – С. 91.
46. Федив А.И. Эрбисол в лечении больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки // Материалы 7-й Российской гастроэнтерологической недели, 29 октября - 2 ноября 2001 г., Москва. – Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. - 2001. – Т. 11, № 5. Приложение № 15. – С. 42.
47. Kolomojets M.U., O.I.Fediv, Shorikov E.I. The intensity of the processes of free radical lipid peroxidation in connected damages of liver, ventricle and duodenum // New Trends in Diagnosis and Treatment of Liver and Colonic Diseases: Abstracts, Poster Abstracts (Belorussian-Polish-Ukrainian Falk Symposium, October 25, 1997; Lviv, Ukraine). – P. 350.

#### АНОТАЦІЯ

Федів О.І. Зміни метаболічної, гемокоагуляційної ланок гомеостазу при виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалої кишки та патогенетичне обґрунтування диференційованого лікування. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.02– внутрішні хвороби. – Харківський державний медичний університет, Харків, 2002.

У дисертаційній роботі наведено результати комплексного вивчення змін метаболічної та гемокоагуляційної ланок гомеостазу при виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалої кишки залежно від віку хворих, наявності хронічного некаменевого холециститу, хронічного неспецифічного реактивного гепатиту та шлунково-кишкової кровотечі. Встановлена чітка функціональна і біохімічна взаємообумовленість виявлених порушень, на основі чого сформульована удосконалена концепція патогенезу прогресування і рецидивування виразкової хвороби, виникнення шлунково–кишкової кровотечі та розроблена методика адекватної диференційованої терапії. Обґрунтована доцільність застосування ербісолу спіруліни та вобензиму з метою лікування і профілактики рецидивів виразкової хвороби.

**Ключові слова:** виразкова хвороба, хронічний холецистит, хронічний неспецифічний реактивний гепатит, шлунково-кишкова кровотеча, патогенез, метаболічні порушення, гемокоагуляція, фібриноліз, лікування.

#### АННОТАЦИЯ

Федив А.И. Изменения метаболического, гемокоагуляционного звеньев гомеостаза при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и патогенетическое обоснование дифференцированного лечения. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.02 – внутренние болезни. – Харьковский государственный медицинский университет, Харьков, 2002.

В диссертационной работе представлены результаты комплексного изучения изменений метаболического и гемокоагуляционного звеньев гомеостаза при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в зависимости от возраста больных, наличия хронического бескаменного холецистита, хронического неспецифического реактивного гепатита и желудочно-кишечного кровотечения. Установлена четкая функциональная и биохимическая взаимосвязь выявленных нарушений, на основании чего сформулирована усовершенствованная концепция патогенеза прогрессирования и рецидивирования язвенной болезни, возникновения желудочно-кишечного кровотечения и разработана методика адекватной дифференцированной терапии.

Доказано, что неконтролируемое усиление окислительной модификации белков является существенным патогенетическим фактором рецидивирования язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. При этом интенсификация свободнорадикального

окисления липидов на фоне угнетения функционирования систем противорадикальной защиты способствует накоплению окислительно модифицированных белков в крови, углублению эндогенной интоксикации, которая является одним из механизмов прогрессирования заболевания, в частности возникновения хронического бескаменного холецистита, хронического неспецифического реактивного гепатита и желудочно-кишечного кровотечения.

Изучены возрастные особенности нарушений структурно-функционального состояния эритроцитов, обмена углеводно-белковых компонентов внеклеточного матрикса, защитного слизистого барьера у больных язвенной болезнью с сопутствующим хроническим бескаменным холециститом, хроническим неспецифическим реактивным гепатитом, в том числе при осложнении его желудочно-кишечным кровотечением. При язвенной болезни у больных различного возраста впервые выявлены изменения активности лизосомальных гидролаз в зависимости от наличия хронического бескаменного холецистита, хронического неспецифического реактивного гепатита, которое проявлялось появлением активности катепсина D,  $\alpha$ -галактозидазы, N-ацетил- $\beta$ -D-гексозаминидазы и  $\beta$ -D-глюкуронидазы в сыворотке крови. При этом увеличение активности N-ацетил- $\beta$ -D-гексозаминидазы и  $\beta$ -D-глюкуронидазы является индикатором прогрессирования заболевания.

Приоритетными являются данные об уровне IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , TGF $\beta$ <sub>1</sub> в сыворотке крови при язвенной болезни в зависимости от возраста больных. Установлено, что одним из механизмов декомпенсации есть уменьшение уровня TGF $\beta$ <sub>1</sub>, которое сопровождается существенным повышением содержания IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , что приводит к отягощению течения язвенной болезни с возникновением хронического бескаменного холецистита, хронического неспецифического реактивного гепатита и желудочно-кишечного кровотечения.

Изучены возрастные особенности нарушений протеиназо-ингибиторной системы крови при язвенной болезни с сопутствующим поражением гепатобилиарной системы и осложненной желудочно-кишечным кровотечением. У больных юношеского и зрелого возраста повышается протеолитическая активность крови при уменьшения содержания  $\alpha$ <sub>1</sub>-ингибитора протеиназ и компенсаторном повышении уровня  $\alpha$ <sub>2</sub>-макроглобулина в крови. У пациентов зрелого возраста усиление процессов неограниченного протеолиза сопровождалось снижением концентрации  $\alpha$ <sub>2</sub>-макроглобулина в крови. Углубление дефицита указанного ингибитора протеолиза с одновременным снижением продукции  $\alpha$ <sub>1</sub>-ингибитора протеиназ является причиной прогрессирования заболевания и возникновения желудочно-кишечного кровотечения. Установленное снижение лизиса азоальбумина и азоказеина у больных пожилого и старческого возраста является одним из механизмов декомпенсации, которая приводит к накоплению оксидативно модифицированных белков в крови.

Показано, что при язвенной болезни с сопутствующим поражением гепатобилиарной системы, в том числе при осложнении течения заболевания желудочно-кишечным кровотечением, содержание железа, цинка, кобальта и магния в крови уменьшается на фоне возрастания концентрации меди, кальция и марганца, что требует проведения направленной коррекции с помощью лекарственных средств, которые содержат в своем составе дефицитные микроэлементы, в частности спирулины. Установлено, что одним из факторов, которые усугубляют течение язвенной болезни, является повышение содержания никеля, свинца и кадмия в крови.

Исследования показали, что у больных зрелого возраста язвенная болезнь сопровождается гиперкоагуляционными изменениями с одновременной активацией



ферментативного фибринолиза, увеличением потенциальной активности плазминогена, урокиназной активности мочи, активности быстродействующих ингибиторов плазмينا, снижением активности антитромбина III и XIII фактора свертывания крови и возникновением у части больных хронического синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови с продолжительным сохранением гиперкоагуляции. Установлено, что у больных пожилого и старческого возраста увеличение общего коагуляционного потенциала крови сопровождалось декомпенсацией механизмов адаптации, а именно: уменьшением ферментативного фибринолиза, потенциальной активности плазминогена, урокиназной активности мочи, быстро- и медленнодействующих ингибиторов плазмينا, антитромбиновой активности крови, истощением Хагеманзависимого фибринолиза и увеличением процента больных с признаками хронического ДВС-синдрома. Усугубление гемокоагуляционных нарушений приводит к прогрессированию язвенной болезни, поражению гепатобилиарной системы. Установлено, что возникновение желудочно-кишечного кровотечения у больных язвенной болезнью с сопутствующими хроническим бескаменным холециститом и хроническим неспецифическим реактивным гепатитом, часто сопровождается развитием острого ДВС-синдрома с признаками коагулопатии потребления и уменьшения адгезивно-агрегационной способности тромбоцитов. Обоснована целесообразность применения эрбисола, спирулины и wobэнзима с целью лечения и профилактики рецидивов язвенной болезни. Предложен дифференцированный подход к назначению продолжительной восстановительной терапии при язвенной болезни с сопутствующим поражением гепатобилиарной системы, научно обоснованы комплексы лечения в зависимости от возраста больных, нарушений метаболического и гемокоагуляционного звеньев гомеостаза и этапа лечения, доказана их высокая эффективность.

**Ключевые слова:** язвенная болезнь, хронический холецистит, хронический неспецифический реактивный гепатит, желудочно-кишечное кровотечение, патогенез, метаболические нарушения, гемокоагуляция, фибринолиз, лечение.

### SUMMARY

Fediv O.I. Changes of the metabolic, hemocoagulation links of homeostasis in gastric and duodenal peptic ulcer and pathogenetic substantiation of differentiated treatment. – Manuscript. Thesis for obtaining the scientific degree of a Doctor of Medical Sciences in the speciality 14.01.02 – internal diseases. - Kharkiv State Medical University, Kharkiv, 2002.

The thesis presents the results of a complex study of the metabolic, hemocoagulation links of homeostasis in gastric and duodenal peptic ulcer, depending on patients' age, presence of chronic acalculous cholecystitis, chronic nonspecific reactive hepatitis and gastro-intestinal bleeding. A clear-cut functional and biochemical correlation of the revealed disturbances was established. On this basis improved pathogenesis conception of the progression and recurrence of peptic ulcer and the onset of gastro-intestinal bleeding was formulated and a technique of adequate differentiated treatment was developed. Expediency of using erbisol, spirulina, wobenzyme for the purpose of treatment and prophylaxis of peptic ulcer recurrence was substantiated.

**Key words:** peptic ulcer, chronic cholecystitis, chronic nonspecific reactive hepatitis, gastro-intestinal bleeding, pathogenesis, methabolic disturbances, hemocoagulation, fibrinolysis, treatment.

### ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АКДНФГНХ – альдегід– і кетондинітрофенілгідразони нейтрального характеру  
АКДНФГОХ – альдегід– і кетондинітрофенілгідразони основного характеру

АПТЧ –	активований парціальний тромбoplastиновий час
АТ III –	антитромбін III
БЗОП –	білковозв'язаний оксипролін
БЗФ –	білковозв'язана фукоза
БСК –	білковозв'язані сіалові кислоти
ВАТ –	відсоток адгезивних тромбоцитів
ВВЕС –	відносна в'язкість еритроцитарної суспензії
ВГ –	відновлений глутатіон
ВОП –	вільний оксипролін
ВРОЛ –	вільнорадикальне окиснення ліпідів
ВСК –	вільні сіалові кислоти
ВХ –	виразкова хвороба
Г-6-ФДГ	– глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа
ГА –	гексозаміни
ГБС –	гепатобіліарна система
ГК –	гексуронові кислоти
ГП –	глутатіонпероксидаза
ГР –	глутатіонредуктаза
ГТ –	глутатіон-S-трансфераза
ДВЗ –	дисеміноване внутрішньосудинне згортання
ДК –	дієнові кон'югати
ДПК –	дванадцятипала кишка
ІДЕ –	індекс деформабельності еритроцитів
ІПЗ –	ізольовані подвійні зв'язки
ІСАТ –	індекс спонтанної агрегації тромбоцитів
К –	контрольна група
КА –	колагенолітична активність
КД –	кетодієни
Кт –	каталаза
МА –	малоновий альдегід
МСМ –	молекули середньої маси
НФА –	неферментативна фібринолітична активність
ОМБ –	окиснювальна модифікація білків
ОСК –	олігозв'язані сіалові кислоти
ПАП –	повільнодіючі антиплазміни
ПАПГ –	потенційна активність плазміногену
ПЗОП –	пептиднозв'язаний оксипролін
ПОЛ –	пероксидне окиснення ліпідів
ПГЕ –	пероксидний гемоліз еритроцитів
ПРЕ –	пероксидна резистентність еритроцитів
ПЧ –	протромбіновий час плазми крові
РФМК –	розчинні фібрин-мономерні комплекси
РПДФ –	ранні продукти деградації фібриногену
СОД –	супероксиддисмутаза
СОДПК	– слизова оболонка дванадцятипалої кишки
СОШ –	слизова оболонка шлунка
СТР –	спряжені триєни
СФА –	сумарна фібринолітична активність плазми крові
СЧ –	силіконовий час

ТЧ	–	тромбіновий час
УАС	–	урокиназна активність сечі
Ф XIII	–	XIII фактор згортання крові
ФН	–	фібронектин
ФНБ	–	фукоза, не зв'язана з білками
ФФА	–	ферментативна фібринолітична активність плазми крові
ХЗФ	–	Хагеман–залежний фібриноліз
ХНХ	–	хронічний некаменевий холецистит
ХНРГ	–	хронічний неспецифічний реактивний гепатит
ЦП	–	церулоплазмін
ЧРП	–	час рекальцифікації плазми
ШАП	–	швидкодіючі антиплазміни
ШКК	–	шлунково-кишкова кровотеча
б1-ІП	–	б1-інгібітор протеїназ
б2-МГ	–	б2-макроглобулін
в-ГЛ	–	в-галактозидаза
в-ГУ	–	в-глюкуронидаза
НР	–	<i>Helicobacter pylori</i>
ІЛ-1в	–	інтерлейкін-1в
N-A-в-D-ГА	–	N-ацетил-в-D-гексозамінідаза
TGFв1	–	трансформуючий фактор росту – в1
TNFб	–	фактор некрозу пухлин-б