

УДК 616-056.52-08:616.36/.366-002.2

І. Б. Горбатюк**О. С. Хухліна****В. С. Гайдичук****О. С. Восвідка**Буковинський державний медичний
університет, м. Чернівці**ВПЛИВ РОЗУВАСТАТИНУ ТА
МОСАПРИДУ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ
СТАН ЕНДОТЕЛІЮ, ФІБРИНОЛІЗ,
ПРОТЕОЛІЗ ТА ГЕМОСТАЗ У ХВОРИХ НА
ХРОНІЧНИЙ ХОЛЕЦИСТИТ ТА
ХОЛЕСТЕРОЗ ЖОВЧНОГО МІХУРА ІЗ
КОМОРБІДНИМИ ІШЕМІЧНОЮ
ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ ТА ОЖИРІННЯМ****Ключові слова:** лікування, розува-
статин, мосаприд, холецистит,
ожиріння, ендотелій.**Резюме.** У роботі наведено аналіз динаміки змін клінічних, морфофункціональних, гемостазіологічних показників та показників систем фібринолізу й протеолізу у хворих на хронічний холецистит та холестероз жовчного міхура із коморбідними ішемічною хворобою серця та ожирінням в процесі комплексного лікування з використанням комплексу засобів розувастатину та мосаприду.**Вступ**

Важлива роль у розвитку та прогресуванні хронічного холециститу (ХХ) у хворих з надмірною масою тіла [2] та ішемічною хворобою серця (ІХС), окрім контамінації жовчного міхура (ЖМ) бактеріями та найпростішими, належить системному асептичному запаленню [6], що найбільш виражено на тлі фонових моторно-евакуаторних розладів жовчовивідних шляхів: дисфункції жовчного міхура та сфінктера Одді [8]. Серед численних факторів, що сприяють розвитку системного запалення має місце підвищення секреції гормонів жирової тканини – адипоцитокінів: лептину, резистину, які, крім впливу на метаболічні процеси [4,7], є прозапальними, стимулюють систему факторів клітинного та гуморального імунітету, систему прозапальних цитокінів (фактора некрозу пухлин-альфа, фактора росту фібробластів, епідермального фактора росту, низки інтерлейкінів (ІЛ): ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-18), активують системну агресію активними формами кисню та нітрогену [13], протеоліз, ацидоз, зниження протіоксидантного потенціалу крові та жовчі, які сприяють змінам чутливості рецепторів гормонів та нейромедіаторів, що беруть участь у регуляції кінетики, тонуусу м'язів ЖМ та сфінктерів жовчовивідних шляхів (холецистокініну, ацетилхоліну, секретину, серотоніну, монооксиду нітрогену (NO), вазоінтестинального пептиду (VIP), соматостатину (SOM та ін.).

Мета дослідження

Вивчити вплив розувастатину та мосаприду на перебіг хронічного холециститу та холестерозу жовчного міхура у хворих на ІХС, кардіосклероз © І. Б. Горбатюк, О. С. Хухліна, В. С. Гайдичук, О. С. Восвідка, 2012

роз та ожиріння, на функціональний стан ендотелію, систему фібринолізу, протеолізу та різні ланки гемостазу, інтенсивність оксидативного та нітрозитивного стресу, які є чинниками прогресування основного та коморбідних захворювань.

Матеріал і методи

Проведені дослідження в динаміці лікування у 60 хворих на ІХС. Кардіосклероз, ожиріння І-ІІ ступеня із ХХ у фазі загострення (30 осіб) та поєднанням ІХС. Кардіосклероз, ожиріння І-ІІ ступеня, ХХ та ХЗ ЖМ (30 осіб) із фоновою гіпокінетичною дисфункцією ЖМ. Згідно з призначеним лікуванням обстежені хворі були поділені на 2 групи: (1 група – контрольна: 15 пацієнтів з ХХ, ІХС та ожирінням І-ІІ ступеня, 15 пацієнтів з ХХ, ХЗ ЖМ, ІХС та ожирінням І-ІІ ступеня) отримували традиційну терапію загострення ХХ, ХЗ та ІХС. Кардіосклерозу із ожирінням: гіпокалорійну дієту з урахуванням обмежень дієти №10/9, антибіотики (доксіциклін по 0,1г 2 рази на день 7 днів), урсодезоксихолієву кислоту (УДХК) (0,5 г на ніч), прокінетики (домперидон (Д) 10 мг 3 рази в день), з приводу супровідної ІХС призначали ацетилсаліцилову кислоту (0,325г 1 раз в день), аторвастатин (А) (10 мг 1 раз у день) упродовж 1 місяця. 2 групу склали пацієнти (30 осіб), які, окрім аналогічних дієтичних рекомендацій щодо корекції маси тіла, протизапальної та холелітичної терапії ХХ, ХЗ ЖМ, аспірину вживали розувастатин (Р) (крестор) (по 10 мг 1 раз на день), мосаприд (М) (по 5 мг 3 рази на день) упродовж 1 місяця. Групи хворих були рандомізо-

вані за віком, статтю, тривалістю захворювання. Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб (ПЗО) відповідного віку.

Досліджували в динаміці лікування: клінічні симптоми захворювань, УСГ картину ЖМ та печінки, фази жовчовиділення за допомогою дуоденального зондування (ДЗ) (у т.ч. скоротливу здатність ЖМ, тонус сфінктера Одді та їх регуляцію), функціональні проби печінки, ендотелію, стан системи фібринолізу, протеолізу та різні ланки гемостазу, інтенсивність оксидативного та нітрозитивного стресу.

Для оцінки скоротливої здатності ЖМ виконували динамічне УЗД за методикою Л.Б.Лабанаускаса з визначенням розмірів ЖМ, об'єму ЖМ до та через 10, 15, 30, 45 та 60 хв після введення подразника (50 мл 25% розчину магнію сульфату). Обчислювали об'єм (V) ЖМ за формулою „суми циліндрів”: $V = 0,785 \times (d1 + d2 + d3 + d4)$, де V – об'єм ЖМ, d – поперечник ЖМ у 4-х вимірах; скоротливу здатність – індекс скорочення (IC) ЖМ за формулою: $IC = V_{max}/V_{min}$, де V_{max} – максимальний об'єм ЖМ, V_{min} – мінімальний об'єм ЖМ; тривалість латентного періоду скорочення ЖМ (хв), тривалість скорочень ЖМ (хв). Обчислювали коефіцієнт скорочення ЖМ (КС, %) за формулою М.Еверсона: $КС = V_{поч.} - V_{кінц.} / V_{поч.} \times 100\%$, де $V_{поч.}$ – об'єм ЖМ натще (початковий), $V_{кінц.}$ – об'єм ЖМ при максимальному скороченні ЖМ (кінцевий).

Ліпідний спектр крові вивчали за вмістом в крові загальних ліпідів, загального холестеролу (ХС), триацилгліцеролів (ТГ), ліпопротеїнів низької (ЛПНГ) та високої густини (ЛПВГ) за допомогою діагностичних наборів “Danish Ltd” (м. Львів).

Інтенсивність ОМБ у сироватці крові визначали за методом Дубініної О.Є. та співавт. у модифікації І.Ф. Мещишена. Вміст у крові молекулярних продуктів ПОЛ – ізольованих подвійних зв'язків у сполуках (ПЗ), за І.А. Волчегорським і співавт., малонового альдегіду (МА) у плазмі крові та еритроцитах – за Ю.А. Владимировим, А.І. Арчаковим. Вміст у крові відновленого глутатіону (ВГ) визначали титраційним методом за О.В. Травіною у модифікації І.Ф. Мещишена, І.В. Петрової. Активність ферментів системи ПОЗ: глутатіонпероксидази (ГП) визначали за І.Ф. Мещишеним. Загальний коагуляційний потенціал крові визначали за показником протромбінового часу (ПТЧ), фібринолітичну активність плазми (СФА) вивчали за допомогою наборів реактивів фірми „Danush Ltd” (м.Львів) за методиками Н. Тіца. З використанням реактивів цієї ж фірми вивчали протеолітичну активність плазми крові, використовуючи азоальбумін (інтенсив-

ність лізису азоальбуміну (ІЛАА)), азокол (інтенсивність лізису азоколу (ІЛК)).

Агрегаційну здатність тромбоцитів (Тр) вивчали на аналізаторі агрегації Тр АР-2110 (ЗАО СО-ЛАР, Беларусь) турбідиметричним методом. Визначали ступінь спонтанної (САТ) та індукованої агрегації Тр (ІАТ) із використанням у якості індукторів агрегації АДФ (у кінцевій концентрації 1,0Ч10-6 М), час розвитку повної агрегації, швидкість АТ, кількість Тр.

Функціональний стан ендотелію вивчали за вмістом у крові стабільних метаболітів NO (нітритів, нітратів) за методом L.C. Green із співавт., активністю індубельної NO-синтази (iNOS) (DRG) методом імуноферментного аналізу. Кількість десквамованих ендотеліоцитів у крові визначали за методом J.Hladovcес у модифікації Н.Н.Петрищева та співавт.[9,12].

Вірогідність різниці середньої арифметичної та її похибки між групами дослідження визначали за допомогою двостороннього непарного t-критерію Стьюдента [5]. Різницю вважали вірогідною при рівні значущості $p < 0,05$.

Обговорення результатів дослідження

Під впливом терапії, яку отримувала 2-га група пацієнтів, покращення самопочуття, зменшення ознак астено-вегетативного, інтоксикаційного синдрому, диспептичних проявів відмічалось на 3-4 день від початку лікування, тоді, як у хворих групи контролю лише з 10 дня. Через місяць від початку терапії астено-вегетативний синдром значно меншої інтенсивності зберігався лише у 2 осіб (6,7%) 2-ї групи, тоді як в 1-й групі він залишався у 6 хворих (20,0%). У той же термін у більшості хворих 2-ї групи зникло відчуття важкості та біль у правій підберній ділянці (відповідно у 29 (96,7%), а також практично не турбували диспептичні явища (у 27 хворих (90,0%). До 30 дня лікування у 30 пацієнтів (100,0%) 2-ї групи не турбували біль у ділянці серця. Водночас, у хворих 1-ї групи даний показник склав 70,0% (93,3% хворих). Через місяць від початку лікування було зареєстровано зниження інтенсивності шкірного свербіжжю хворих 2-ї групи на 14,0% проти показника у 1-й групі ($p < 0,05$), гіркоти в роті (на 10,6%, $p < 0,05$), відчуття сухості в роті (13,3%, $p < 0,05$). Хворі основної групи відмічали більш істотне зменшення маси тіла у порівнянні з групою контролю ($p < 0,05$), що є наслідком реалізації прокінетичних властивостей М із зменшенням часу експозиції у ШКТ харчового вмісту із зменшенням всмоктування його інгредієнтів, особливо тих, що містять вуглеводи та ліпіди.

Результати дослідження морфофункціонального стану ЖМ у динаміці лікування показали

Таблиця

Показники морфо-функціонального стану жовчного міхура, функціонального стану ендотелію, фібринолізу, протеолізу, тромбоцитарного гемостазу та інтенсивності оксидативного стресу у хворих із поєднаним перебігом хронічного некаменевого холециститу, холестерозу ЖМ, ІХС. Кардіосклерозу та ожиріння I-II ступеня у динаміці лікування УДХК, домперидоном, аторвастатином (1 група) та УДХК, мосапридом та розувастатином (2 група), (M±m)

Показники	ПЗО, n=30	1, контрольна, n=30		2, основна, n=30	
		до	після	до	після
Об'єм ЖМ натще, мл	83,9±2,13	146,7±3,72*	122,1±1,29 **/**	145,2±3,90 *	91,5±2,18 **/**/**
Об'єм ЖМ на 45 хв, мл	40,8±1,22	105,8±2,51 *	76,3±2,35 **/**	106,3±2,35 *	48,9±2,12 **/**/**
Товщина ст., мм	1,5±0,02	7,1±0,01 *	5,0±0,05 **/**	7,3±0,02 *	3,3±0,01 **/**/**
КС, %	51,4±2,18	28,3±1,25 *	37,5±1,33 **/**	26,8±1,27 *	46,6±1,12 **/**/**
АСТ, ммоль/л/год	0,41±0,014	0,64±0,021 *	0,73±0,022 **/**	0,63±0,016 *	0,53±0,021 **/**/**
Загальний ХС, ммоль/л	4,38±0,101	7,76±0,217 *	5,90±0,101 **/**	7,78±0,116 *	5,02±0,013 **/**/**
ХХК	2,52±0,023	1,09±0,041 *	1,56±0,017 *	1,10±0,033 *	2,47±0,015 **/**/**
ВІП, нг/мл	12,71±0,450	22,73±0,543 *	18,15±0,527 **/**	23,82±0,519 *	14,51±0,425 **/**/**
ЕЗВД ПА, %	14,11±1,215	8,04±0,423 *	10,32±0,652 **/**	8,07±0,513 **/**	15,18±0,437 **/**/**
КДЕ x10 ⁴ /л	3,05±0,204	5,41±0,137 *	4,94±0,129 *	5,50±0,148 *	3,17±0,104 **/**/**
НО крові, мкмоль/л	20,52±1,225	50,63±1,637 *	42,49±1,208 **/**	49,96±1,374 **/**/**	22,32±1,233 **/**/**
СФА, Е440/мл/год	1,68±0,022	1,37±0,013 *	1,38±0,017 *	1,36±0,018 *	1,59±0,014 **/**/**
Ступінь САТ, %	2,10±0,123	6,62±0,158 *	4,71±0,232 **/**	6,69±0,173 *	3,87±0,131 **/**/**
Ступінь ІАТ, %	21,32±1,140	56,51±2,472*	40,02±2,471 **/**	55,34±2,471 *	28,78±2,215 **/**/**
МА пл., мкмоль/годхл	2,22±0,091	4,71±0,052 *	2,98±0,054 **/**	4,73±0,085 *	2,42±0,047 **/**/**
ІЛАА, Е440/мл×год	2,41±0,018	4,12±0,027 *	3,85±0,034 **/**	4,18±0,032 *	2,70±0,021 **/**/**

Примітка. * - різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО (p<0,05); ** - різниця вірогідна у порівнянні з показником до лікування (p<0,05); *** - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих контрольної групи після лікування (p<0,05).

більшу ефективність терапії мосапридом та розувастатином. Зокрема, під впливом запропонованого лікування у 2-й групі вірогідно зменшилися розміри збільшеного та перерозтягнутого ЖМ: довжина – на 32,4% (p<0,05) проти 22,4% (p<0,05) в групі контролю, ширина ЖМ: у 1,7 раза (p<0,05), об'єм ЖМ натще – у 1,6 раза (p<0,05) проти 1,2 раза (p<0,05), об'єм у кожний часовий період рухової активності зменшився у межах 2,0-2,2 (p<0,05) проти 1,2-1,4 раза в контролі (p<0,05), таким чином коефіцієнт скорочення (КС) ЖМ, який відображає скоротливу здатність ЖМ у 2-й групі зріс у 1,7 раза (p<0,05) проти 1,3 раза (p<0,05) у контролі. Вищий коефіцієнт ефективності був досягнутий і у відношенні показника товщини стінки ЖМ, яка зменшилась у 2-й групі у 2,2 раза (p<0,05) із нормалізацією показ-

ника (проти 1,4 раза у 1-й групі (p<0,05)), що, за тих умов, що протизапальна терапія була в обох групах була однаковою, свідчить саме про реалізацію гіполіпідемічних властивостей Р із сприянням вивільнення насичених жирів із стінки ЖМ та усуненням явищ ХЗ ЖМ, а також про більшу потужність Р у порівнянні з А. Зростання скоротливої здатності ЖМ ми пов'язуємо із впливом із одного боку М, який є прокінетиком і стимулюючи серотонінові рецептори усунув прояви гіпокінетичної дискінезії ЖМ. Водночас, нами було встановлено вірогідне зниження вмісту ФРФ у крові хворих обох груп, однак зміни показників у 2-й групі істотно перевищили такі у 1-й групі: відповідно зниження склало 1,3 та 2,0 раза (p<0,05). Протизапальні властивості Р та УДХК потенціювали дію антибіотика і сприяли знижен-

ня вмісту прозапального цитокіна ФРФ із релаксуючими властивостями відносно ЖМ, що, на нашу думку, підвищило скоротливу здатність ЖМ. Таким чином, отримані результати вказують на позитивний вплив запропонованої терапії щодо корекції морфофункціональних показників ЖМ, СО і підтверджують її ефективність.

Враховуючи дані літератури, які у більшості вказують на те, що статини негативно впливають на функціональний стан печінки і сприяють підвищенню маркерів цитолізу та холестазу за умов тривалого застосування [10], ми вивчили ймовірний вплив комплексної терапії УДХК, М та Р на біохімічні маркери цитолізу та холестазу. Так, вміст у крові загального білірубину в обох групах зменшився, однак лише у 2-й групі вірогідно: на 20,9% ($p < 0,05$) за рахунок його кон'югованої фракції, яка зменшилась на 36,9% ($p < 0,05$). Не було встановлено негативного впливу Р і на ферментативні маркери цитолізу: активність АСТ у 2-й групі після лікування знизилась на 15,9% ($p < 0,05$), АЛТ – на 13,5% ($p < 0,05$), у той час, як у 1-й групі АСТ дещо зросла – на 14,1% ($p < 0,05$) (табл.), а зміни АЛТ були невірогідні. Незначно підвищена активність до лікування ЛФ та ГГТ, як прояв біліарної дисфункції у 2-й групі, знизилась відповідно на 12,5% та 13,3% ($p < 0,05$), із нормалізацією показників, чим ми завдячуємо впливу УДХК, у групі контролю хворі також приймали УДХК, але там показники залишалися у межах вихідних рівнів.

Як показують результати дослідження, вміст загальних ліпідів крові під впливом лікування у контрольній групі знизився на 20,9% ($p < 0,05$), у той час, як у основній групі зниження було більш суттєве – на 31,4% ($p < 0,05$). Вміст загального ХС крові у 2-й групі знизився ще суттєвіше – на 35,5% ($p < 0,05$), що на 11,5% вище ($p < 0,05$) від показника після лікування у 1-й групі. Унаслідок проведеної терапії з точки зору досягнення цільових рівнів проатерогенних ліпопротеїнів Р посів беззаперечне перше місце, підтвердженням чого стало істотне зниження індексу атерогенності (ІА): на 52,5% у хворих 2-ї групи ($p < 0,05$) проти 27,1% - у хворих 1-ї групи ($p < 0,05$). Підсумовуючи вищесказане можна зробити висновок про те, що розувастатин, який є потужним гіполіпемічним засобом завдяки гальмуванню активності фермента 3-гідрокси-3-метил-глутарил-КоА-редуктази, яка каталізує біосинтез ХС у печінці, а також сприяє експресії рецепторів ЛПНГ на гепатоцитах, які зв'язуються із ЛПНГ крові і, шляхом ендцитозу, поглинаються гепатоцитами, тим самим знижуючи вміст проатерогенних ЛПНГ у сироватці крові, у комбінації з прокіне-

тичним засобом мосапридом, який є селективним агоністом $5HT_4$ -рецепторів та антагоністом $5HT_3$ -рецепторів і сприяє прискоренню пасажу їжі по ШКТ, таким чином зменшує час всмоктування насичених жирних кислот, з яких потім синтезуються проатерогенні ліпопротеїни, перевищують за інтенсивністю свого впливу комбінацію аторвастатин із домперидоном.

Виходячи із того, що другою половиною нашої робочої гіпотези була думка про вплив статинів на біохімічний склад жовчі та її літогенні властивості, ми, керуючись правилом „Перш за все – не зашкодь”, призначили хворим і контрольної, і основної груп УДХК, як холеретичний, літолітичний, мембраностабілізуювальний, гепатопротекторний засіб. На цьому фоні вплив комбінації А та Д на літогенні властивості жовчі вірогідно програвав комбінації Р із М. Зокрема, як і в крові, у жовчі статини сприяли зниженню вмісту загальних ліпідів відповідно у 1,5 та 2,2 раза ($p < 0,05$). Вміст ХС у жовчі після лікування знизився у 1,6 та 2,6 раза відповідно ($p < 0,05$). Вміст холієвої кислоти в обох групах мав тенденцію до зниження, але зміни були невірогідні. Водночас, комбінація лікарських засобів у хворих 2-ї групи позитивно вплинула на динаміку ХХК, а саме – призвела до його збільшення у 2,2 раза ($p < 0,05$) із нормалізацією показника (табл.). Тобто, жодного негативного впливу Р на ступінь літогенності жовчі встановлено не було, навпаки, на тлі призначення УДХК та М отримано позитивний ефект, що вказує на зниження плейохромії жовчі та зниження її літогенних властивостей. Якщо б ми отримали зазначений ефект лише від призначення УДХК, то б і в іншій групі мали б аналогічні показники, однак у групі контролю ХХК лише мав тенденцію до зростання, але зміни були невірогідні (табл.). Комбінація Р із М не лише знижує насичення жовчі ХС, але і впливає на плейохромію жовчі за вмістом білірубину (зниження на 8,9% ($p < 0,05$)). Слід також відзначити позитивний вплив статинів та прокінетиків на запалення ЖМ. Результати вказують на те, що обидві комбінації потенціювали дію антибактеріальних засобів, внаслідок чого вміст загального білку у жовчі після лікування вірогідно знизився відповідно у 1,7 та 2,5 раза ($p < 0,05$), вміст сіалових кислот у 1-й групі змінився невірогідно, а у хворих 2-ї групи – знизився на 11,4% ($p < 0,05$). Отже, Р у комбінації із М та УДХК вірогідно знижують вміст загальних ліпідів та ХС у жовчі, сприяють зростанню вмісту ФЛ у жовчі, потенціюють холелітичний ефект УДХК, мають протизапальні властивості.

Для перевірки ступеня ендотеліпротекторного ефекту, притаманного усій групі статинів

[3,11], у хворих визначали маркери ЕД, фібринолізу та окремих показників гемостазу. Так, підвищений до лікування вміст NO у хворих 1-ї групи знизився в 1,2 раза ($p < 0,05$), а у 2-й групі – у 2,2 раза ($p < 0,05$), що можна пояснити впливом Р, як ендотеліопротектора, УДХК, як гепатопротекторного засобу, що підсилює дезінтоксикаційну функцію печінки і, водночас, гальмує нітрозитивний стрес, а також і за рахунок М, який прискорює пасаж по ШКТ і сприяє зменшенню маси тіла, а жирова тканина, як відомо, сприяє вивільненню великої кількості NO та прозапальних адіпоцитокінів, що сприяють активації нітрозитивного стресу. Свідченням запального походження зростання вмісту NO у крові і вірогідного зниження його після лікування є істотне зниження активності iNOS після лікування у хворих обох груп: відповідно у 1,4 та 3,1 раза ($p < 0,05$). Таким чином, показники вмісту в крові NO у основній групі хворих після лікування нормалізувалися, що і стало однією із причин як ліквідації запалення у ЖМ, так і нормалізації функціонального стану ендотелію. У хворих 1-ї групи показник ендотелійзалежної вазодилатації плечової артерії (ЕЗВД ПА) після лікування також вірогідно перевищив показник до лікування у 1,3 раза ($p < 0,05$), у той час, як у хворих 2-ї групи він зріс у 1,9 раза і досяг нормативних значень, що і сприяло відновленню судинного тонуусу (табл.). Водночас, при аналізі показника кількості десквамованих ендотеліоцитів (КДЕ) після лікування була встановлена вірогідна різниця: у хворих 1-ї групи показник не змінився ($p < 0,05$), у той час, як у хворих 2-ї групи показник нормалізувався і знизився в 1,7 раза ($p < 0,05$) (табл.).

Наслідком оптимізації функціонального стану ендотелію було зменшення вмісту у крові вазоінтестинального пептиду (ВП), який у хворих 1-ї групи зменшився вірогідно у 1,2 раза ($p < 0,05$), а у 2-й групі – у 1,6 раза ($p < 0,05$) (табл.), що також ми відносимо на користь впливу Р. Отримані результати свідчать про те, що і Р, і А володіють вірогідним ендотелійпротекторним ефектом, однак вплив Р – істотно вищий. Ендотелійпротекторний вплив статинів є доведеним плейотропним ефектом для представників усієї групи так само, як і стимулюючий вплив статинів на фібриноліз, однак порівняльне вивчення впливу Р на фібринолітичну активність вказує на його істотні переваги перед препаратом порівняння А (табл.). Так, істотно пригнічена до лікування СФА у хворих 2-ї групи під впливом Р зросла на 16,9% ($p < 0,05$), у той час, як у групі контролю – не змінилась, ФФА зросла на 52,2% ($p < 0,05$) проти 11,9% ($p < 0,05$) у контролі, таким чином компенсаторно активування НФА у 2-й групі знизилась на 21,7%

($p < 0,05$), що справило позитивний сумарний ефект відносно оптимізації стану текучості крові у хворих на ІХС. Кардіосклероз, ожиріння із ХХ та ХЗ ЖМ.

Позитивний плейотропний ефект [1] встановлений нами і у відношенні впливу Р на показники плазмового та тромбоцитарного гемостазу: протромбіновий час зріс у 1,6 раза ($p < 0,05$) проти 1,2 раза у групі контролю ($p < 0,05$), відповідно ПТІ зменшився, що свідчить про усунення гіперкоагуляційного синдрому. Істотно підвищений до лікування ступінь спонтанної агрегації тромбоцитів (САТ) у хворих обох груп знизився: відповідно у 1,3 та 1,7 раза ($p < 0,05$), що вказує на більш потужні антиагрегаційні властивості Р. При індукції агрегації АДФ, в обох групах знизились показники ІАТ: відповідно у 1,4 та 2,0 раза ($p < 0,05$), швидкість АТ: у 1,2 та 2,3 раза ($p < 0,05$), а також час АТ: у 1,3 та 2,2 раза ($p < 0,05$). Отримані дані свідчать про те, що вплив Р із аспірином на агрегаційну здатність тромбоцитів вірогідно перевищує вплив аторвастатину із аспірином, що забезпечує оптимальну плинність крові та кровопостачання як міокарду, так і стінки ЖМ.

Реалізація як ендотелійпротекторних, антиагрегаційних, так і протизапальних властивостей запропонованої терапії була ймовірно і внаслідок протиоксидантного впливу УДХК. Так, істотно підвищений вміст у крові МА до лікування під впливом терапії знизився у 1-й групі у 1,6 раза ($p < 0,05$), у 2-й – у 2,0 раза ($p < 0,05$) (табл.). Вміст проміжного продукту ПОЛ – ПЗ зменшився відповідно на 12,7% та 40,0% ($p < 0,05$). Суттєво також вплинула призначена терапія і на вміст у крові АКДНФГ ОХ – зниження у 1,2 та 1,9 раза ($p < 0,05$). Тобто, після лікування нами було встановлено зниження інтенсивності оксидативного стресу як відносно структурних ліпідів мембран клітин, зокрема ендотелію, епітелію ЖМ тощо, так і відносно структурних білків, що зумовлено встановленим підсиленням активності протиоксидантного захисту. Про це говорить відновлення більш значної кількості глутатіону у еритроцитах: у 1-й групі - на 22,6% ($p < 0,05$), у 2-й групі – 40,4% ($p < 0,05$) та зростання активності ГП – відповідно на 12,2% та 15,0% ($p < 0,05$) (табл. 5.6).

Протизапальний вплив комплексу засобів призвів до збалансування компонентів системи протеолізу, який відносно лізису високомолекулярних білків (ЛІАА) знизився: відповідно на 7,0% та 32,5% ($p < 0,05$), а відносно колагенлізу незначно зріс: на 17,6% та 26,2% ($p < 0,05$).

Висновки

1. Комплексна протизапальна терапія хронічного холециститу та холестерозу жовчного міху-

ра на фоні ІХС та ожиріння з включенням розувастатину з мосапридом та урсодезоксихолієвою кислотою призводить до вірогідно швидшого, у порівнянні з традиційною терапією, усунення основних клінічних синдромів основного захворювання та супровідної ІХС, сприяє зменшенню маси тіла, оптимізації ліпідного спектру крові та зменшенню літогенності жовчі, відновленню скоротливої здатності жовчного міхура та усуненню явищ холестерозу стінки жовчного міхура.

2. Розувастатин з мосапридом та урсодезоксихолієвою кислотою відновлюють функціональний стан ендотелію (зниження кількості злучених ендотеліоцитів та зростання показника ендотеліозалежної вазодилатації плечової артерії, зниження вмісту в крові вазоінтестинального пептиду), усувають явища гіперкоагуляційного синдрому внаслідок стимулювання фібринолітичної активності плазми крові, гальмування спонтанної та індукованої агрегації тромбоцитів, зниження активності оксидативного та нітрозитивного стресу, сбалансування чинників плазматичного протеолізу (гальмування неконтрольованого лізису високомолекулярних білків, активація колагенолізу), сприяла істотному підвищенню ефективності лікування.

Література. 1. Аронов Д.М. Плейотропные эффекты статинов / Д.М.Аронов // Кардиология. - 2008. - № 8. - С. 60–68. 2. Богдарин Ю.А. Метаболизм липидов при холецистите / Ю.А. Богдарин, Е.В. Чернова // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. — 2003. — № 5. — С. 56–60. 3. Бритов А.Н. Клиническая, липид-нормализующая и плейотропная эффективность розувастатина ; обзор серии исследований GALAXY / А.Н.Бритов, М.П.Чурина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2011. - №10(1). - С. 104–109. 4. Гинзбург М.М. Ожирение. Влияние на развитие метаболического синдрома. Профилактика и лечение / М.М. Гинзбург, Н.Н. Крюков. — М.: Медпрактика-М, 2002. — 128 с. 5. Гланц С. Медико-биологическая статистика [пер. с англ.] / С. Гланц. - М.: Практика, 1998. - 459 с. 6. Звенигородская Л.А. Стеатогепатит и холестероз желчного пузыря у больных с метаболическим синдромом / Л.А.Звенигородская, О.Н.Овсянникова // Трудный пациент. - 2010. - № 3. - С. 34–36. 7. Ивашкин В.Т. Синдром инсулинорезистентности. / В.Т.Ивашкин, О.М. Драпкина // Рус. мед. журн. - 2009. - № 3 (3). - С. 45–49. 8. Ильченко А.А. Заболевания желчного пузыря и желчных путей: рук. для врачей / А.А. Ильченко. - М.: Анахарсис, 2006. - 448с. 9. Петрищев Н.Н. Диагностическая ценность определения десквамированных эндотелиальных клеток в крови / Н.Н.Петрищев, О.А.Беркович, Т.Д.Власов и др. // Клинич. лаборатор. диагностика. - 2001. - № 1. - С. 50–52. 10. Сусеков А.В. Статины и печень: оснований для беспокойства нет. / А.В.Сусеков, О.М.Драпкина, Н.Б.Горнякова // Вести кардиологии. - М., 2010. - С. 9–17. 11. Caballero A.E. Endothelial dysfunction in obesity and insulin resistance: a road to diabetes and heart disease / A.E.Caballero // Obes. Res. - 2003. - Vol. 11. - P. 1278–1289. 12. Hladovec J. Circulating endothelial cells as a sign of vessel wall lesions // Physiol. Bohemoslov. - 1978. - Vol. 27. - P. 140–144. 13. Nitric oxide modulates vascular inflammation and intimal hyperplasia in insulin resistance and metabolic syndrome / J.E.Barbato, B.S.Zuckerbraun, M.Overbaus et al. // J. Physiol. Heart. Circ. - 2005. - Vol. 289. - P. 228–236.

ВЛИЯНИЕ РОЗУВАСТАТИНА И МОСАПРИДА НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ, ФИБРИНОЛИЗ, ПРОТЕОЛИЗ И ГЕМОСТАЗ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ХОЛЕЦИСТИТОМ И ХОЛЕСТЕРОЗОМ ЖЕЛЧОГО ПУЗЫРЯ С КОМОРБИДНЫМИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ОЖИРЕНИЕМ

*И.Б.Горбатюк, О.С.Хухлина,
В.С.Гайдичук, О.С.Воеводка*

Резюме. В работе приведен анализ динамики изменений клинических, морфофункциональных, гемостазиологических показателей и показателей систем фибринолиза и протеолиза у больных хроническим холециститом и холестерозом желчного пузыря с коморбидными ишемической болезнью сердца и ожирением в процессе комплексного лечения с использованием комплекса средств розувастатина и мосаприда.

Ключевые слова: лечение, розувастатин, мосаприд, холецистит, ожирение, эндотелий.

THE EFFECT OF ROSUVASTATIN AND MOSAPRID ON THE FUNCTIONAL STATE OF THE ENDOTHELIUM, FIBRINOLYSIS, PROTEOLYSIS AND HEMOSTASIS IN PATIENTS WITH CHRONIC CHOLECYSTITIS AND CHOLESTEROSIS OF THE GALLBLADDER WITH COMORBID ISCHEMIC HEART DISEASE AND OBESITY

*I. B. Horbatiuk, O. S. Khuhlina,
V. S. Haidychuk, O. S. Voievidka*

Purpose. A study of the effect of rosuvastatin and mosaprid on the course of chronic cholecystitis and cholesterosis of the gallbladder in patients with ischemic heart disease (IHD), cardiosclerosis and obesity, on the functional state of the endothelium, the system of fibrinolysis, proteolysis and different components of hemostasis, the intensity of oxidative and nitrositive stress with are the factors of progressing of the underlying and comorbid diseases.

Design/approach. The studies have been carried out in the dynamics of treatment in 60 patients with IHD. Cardiosclerosis, obesity of degrees I-II with chronic cholecystitis at the phase of exacerbation (30 persons) and combined IHD. Cardiosclerosis, obesity of degrees I-II with chronic cholecystitis and cholesterosis of the gallbladder (30 persons).

Findings. A complex of the agents restore the functional state of the endothelium, reduce the activity of oxidative and nitrositive stress, promote an increase of treatment efficacy.

Research limitations/implications. An elevation of the therapeutic effectiveness, a decrease of the rate of their progression via correcting metabolic and neurohumoral disorders.

Originality/value. For the first time the holiatry and prevention of the progression of cholesterosis and chronic noncalculous cholecystitis will employ agents of hypolipidemic action whose mechanism is aimed at eliminating hyperlipidemia, bile pleiochromy, cholesterol infiltration of the gallbladder.

Keywords: treatment, rosuvastatin, mosaprid, cholecystitis, obesity, endothelium.

Bukovinian state medical university (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2012. - Vol. 11, №1 (39). - P.38-43.

Надійшла до редакції 07.02.2012

Рецензент – проф. О. І. Федів

© І. Б. Горбатюк, О. С. Хухліна, В. С. Гайдичук, О. С. Воеводка, 2012