

8. Polikandriotis J.A., Mazzella L.J., Rupnow H.L. [et al.] Peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligands stimulate endothelial nitric oxide production through distinct peroxisome proliferator-activated receptor gamma-dependent mechanisms / J.A. Polikandriotis, L.J. Mazzella, H.L. Rupnow [et al.] // *Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol.* - 2005. - Vol.25, № 9. - P.1810-1816.

9. Sokolowska M. Peroxisome proliferator-activated receptors-gamma (PPAR-gamma) and their role in immunoregulation and inflammation control / M. Sokolowska, M.L. Kowalski, R. Pawliczak // *Postepy Hig.Med.Dosw.(Online.)*.-2005.-Vol.59.-P.472-484.

**Реферат**

**УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА ПРИ ВВЕДЕНИИ АГОНИСТА PPAR $\gamma$  ПИОГЛИТАЗОНА НА ФОНЕ ГИПЕРГАСТРИНЕМИИ**

**Воронина Е.К., Береговая Т.В., Дзержинский Н.Э.**  
Исследовали ультраструктурные изменения в слизистой оболочке толстого кишечника крыс при действии агониста PPAR $\gamma$  пиоглитазона. Показано, что гипергастринемия вызывает появление атипичных эпителиоцитов в слизистой, а действие пиоглитазона состоит в инициации их дифференциации.

Ключевые слова: гипергастринемия, слизистая оболочка толстого кишечника.

Стаття надійшла 12.04.10

**PPAR $\gamma$  AGONIST PIOGLITAZONE INDUCED ULTRASTRUCTURAL CHANGES IN RAT COLON MUCOSA DURING HYPERGASTRINAEMIA**

**Voronina O.K., Beregova T.V., Dzerzhinsky M.E.**

Ultrastructural changes in rat colon mucosa were studied during experimental hypergastrinaemia and following the administration of PPAR $\gamma$  agonist pioglitazone. Hypergastrinaemia was shown to cause the appearance of atypical epithelial cells, while pioglitazone seemed to stimulate epithelial differentiation in the mucosa.

Key words: hypergastrinaemia, colon mucosa.

УДК 616.72-007.24:616.36/366-08]:577.1

**ЗМІНИ ІНТЕНСИВНОСТІ ПЛАЗМОВОГО ФІБРИНОЛІЗУ ТА ПРОТЕОЛІЗУ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ ПРИ ГАСТРОДУОДЕНОПАТІЯХ, ІНДУКОВАНИХ НЕСТЕРОЇДНИМИ ПРОТИЗАПАЛЬНИМИ ПРЕПАРАТАМИ, У ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ**

**Л.М. Голыарук, О.І. Федів**  
Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Дана стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини та ендокринології на тему: «Шляхи оптимізації діагностики та лікування патологій органів травлення, поєднаної із захворюваннями інших внутрішніх органів» шифр теми за зведеним планом НДР Ін. 25.01.0001.07).

У хворих на остеоартроз із супутніми гастродуоденопатіями, індукованими нестероїдними протизапальними препаратами, встановлено підсилення інтенсивності протеолітичної та фібринолітичної активності плазми крові. Відмічено позитивний вплив на стан системи плазмового фібринолізу та протеолізу комплексного лікування гастродуоденопатій, індукованих нестероїдними протизапальними препаратами, із включенням ребаміпіду та амлодіпіну.

**Ключові слова:** остеоартроз, нестероїдні гастропатії, фібриноліз, протеоліз, корекція лікування.

В Україні за останні 10 років нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) займають 5-те місце в структурі всіх зареєстрованих побічних реакцій. При цьому ускладнення зі сторони травного каналу (ТК) складають вище 30% всіх побічних реакцій при прийомі даних препаратів [1]. Щорічно в США об'єм продажу НПЗП складає близько 6 млрд доларів, а близько 15 тис. хворих помирають від ускладнень, що розвиваються внаслідок їх використання [5]. Згідно з результатами аналізу, проведеного FDA, щорічно ураження ТК, обумовлені прийомом НПЗП, є причиною 100-200 тис. госпіталізацій і 10-20 тис. летальних випадків [6]. Близько 50% хворих, що приймають НПЗП, скаржаться на порушення зі сторони ТК, однак наявність цих симптомів не являються достовірною ознакою пошкодження слизової оболонки. Безсимптомні виразки були виявлені при ендоскопічному обстеженні майже у 40% пацієнтів, що тривало приймають НПЗП [14]. Ульцерогенна дія НПЗП проявляється в 20-40% випадків перфорацією виразок антропілородуоденальної локалізації та в 20-35% випадків гострими шлунково-кишковими кровотечами [8]. В механізмі ульцерогенної дії НПЗП

певну роль відіграє інтенсифікація пероксидного окислення ліпідів. Утворюючись в результаті токсичної дії НПЗП, продукти вільнорадикального окислення ліпідів беруть участь в ураженні слизової оболонки шлунка, а також в руйнуванні мукополісахаридів [9]. Встановлено, що активні форми кисню, насамперед обумовлюють деструкцію білків, що може безпосередньо призвести до їх фрагментації чи денатурації. Фрагментовані та денатуровані білки є субстратом для внутрішньоклітинних протеаз [7]. Збільшення кількості й активності ферментів протеолізу призводить до активації фібринолітичної, калікреїн-кінінової, ренін-ангіотензин-альдостеронової систем та комплементу, що зумовлює розвиток запальних та деструктивних процесів в організмі [3]. Питання лікування гастропатій, індукованих НПЗП, у хворих на остеоартроз (ОА), продовжує залишатись однією із найактуальніших проблем в гастроентерології, оскільки навіть безпечні НПЗП повністю проблему гастротоксичності даного класу препаратів не вирішують [11-13].

**Метою** роботи було з'ясування змін протеолітичної та фібринолітичної активності плазми крові при гастродуоденопатіях, асоційованих із застосуванням нестероїдних протизапальних препаратів, у хворих на остеоартроз та обґрунтувати більш ефективний алгоритм їх диференційованого лікування

**Матеріал та методи дослідження.** Обстежено 40 хворих на ОА І-ІІІ ст., ФН І-ІІ із супутньою *Helicobacter pylori*-асоційованою гастродуоденопатією, індукованою НПЗП, та 30 практично здорових осіб. Залежно від проведеного лікування хворих було поділено на дві групи. Розподіл хворих проводили за методом випадкової вибірки. До І групи ввійшло 20 хворих, які на фоні базисної терапії ОА отримували потрійну протихелікобактерну терапію згідно Маастрихтського консенсусу – 2005 (рабепразол 20 мг 2 р/день, впродовж 28 днів, кларитроміцин 500 мг 2 р/день, впродовж 7 днів, амоксицилін 1000 мг 2 р/день, 7 днів). ІІ групу склали 20 хворих, які на тлі протихелікобактерної терапії приймали ребаміпід («Мукоген», Macleods Pharmaceuticals Limited) по 1 таблетці 3 рази на день та амлодіпін по 1 таблетці на добу впродовж 4 тижнів. Групу контролю (ІІІ групу) склали 30 практично здорових осіб. Всім хворим було проведено клінічне обстеження та фіброгастродуоденоскопію із прицільною біопсією. Проводили визначення *Helicobacter pylori* за допомогою діагностичних наборів ХЕЛПІЛ®-тест («АМА», Санкт-Петербург), морфологічними дослідженнями та за допомогою імунохроматографічного тесту на виявлення антигенів *Hp* у зразках фекалій (CerTest Biotec, S.L., Іспанія, «Фармаско»). Фібринолітичну активність крові вивчали за лізісом азофібрину. Визначали сумарну (СФА), неферментативну (НФА) та ферментативну фібринолітичну активність (ФФА) за методом О.Л. Кухарчука (1996). Протеолітичну активність вивчали за лізісом азоальбуміну, азоказеїну та азоколу за методом К.Н. Веремеєнко та співавт. (1988).

**Результати дослідження та їх обговорення.** Аналіз результатів досліджень свідчить про те, що у хворих на ОА із супутніми *Helicobacter pylori*-асоційованими гастродуоденопатіями, індукованими НПЗП, спостерігається підвищення інтенсивності фібринолітичної та протеолітичної активностей плазми крові.

У обстежених хворих виявлено достовірне зростання СФА в 1,5 разів у порівнянні із здоровими особами. Надмірна активація фібринолітичної системи відбувається в основному за рахунок ферментативного фібринолізу. У обстежених хворих ферментативний лізис фібрину достовірно зростав у 2 рази, а неферментативний – лише в 1,2 рази ( $p < 0,05$ ), у порівнянні із групою практично здорових осіб. Система фібринолізу відіграє важливу роль в підтриманні цілісності гемостазу, забезпечуючи нормальний кровообіг в судинах. Збільшення фібринолізу свідчить про зниження здатності крові до згортання та схильність до розвитку геморагічних проявів. Підвищення фібринолітичної активності плазми крові за рахунок ферментативного фібринолізу свідчить про високу активність плазміногену та його активаторів. Підсилення інтенсивності фібринолітичної активності плазми крові, ймовірно, носить компенсаторний характер у відповідь на порушення мікроциркуляції в слизовій оболонці ТК при ерозивно-виразкових ураженнях у хворих на ОА із супутньою гастродуоденопатією, індукованою НПЗП. В літературі є відомості щодо зв'язку фібринолізу із протеолізмом [2,10].

У хворих на ОА із НПЗП-гастродуоденопатіями спостерігали також зростання необмеженого протеолізу, що підтверджувалось достовірним підвищенням інтенсивності лізису низькомолекулярних білків (азоальбуміну) у 2,5 рази, високомолекулярних білків (азоказеїну) – у 2,6 рази та колагенолітичної активності крові (азоколу) - у 1,4 рази у порівнянні з групою практично здорових осіб. Можна стверджувати про виникнення порушень у діяльності протеїназно-інгібіторної системи плазми крові, що проявляється зростанням активності протеаз. Значне збільшення інтенсивності необмеженого протеолізу в плазмі крові є наслідком надходження протеолітичних ензимів у системний кровотік, що спричинює

глибокі порушення регуляції агрегатного стану крові за рахунок активації плазмових факторів коагуляційного гемостазу, фібринолізу і тромбоцитів на тлі ушкодження ендотеліальних клітин [4]. Зростання протеолітичної активності плазми крові зумовлює розвиток патологічних процесів у слизовій оболонці ТК та сприяє розвитку ерозивно-виразкових уражень.

Після проведеного комплексного лікування встановлено, що у хворих як основної, так і контрольної груп виявлено вірогідне зниження фібринолітичної активності плазми крові. У хворих I групи після лікування інтенсивність СФА зменшилась на 16,1%, НФА – на 11,1%, ФФА на 20,8%, однак дані показники були вищими відповідно на 27,9% ( $p < 0,05$ ), 8,1% та 58,3% ( $p < 0,05$ ), ніж у здорових осіб. У хворих II групи після комплексного лікування спостерігали більш істотніше зниження інтенсивності СФА (на 29,7%), НФА на 23,4% та ФФА на 36,4%, дані показники були дещо вищими ніж у здорових осіб (відповідно на 4,9%, 2,7% та 16,6%), що майже наближалось до нормальних значень.

Таблиця 1

**Фібринолітична активність плазми крові у хворих на ОА із супутніми гастродуоденопатіями, спричиненими НПЗП (M±m)**

Показник	I група (n=20)		II група (n=20)		III група (n=30)
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	
СФА, мл/год	1,86±0,07*	1,56±0,08 **/**	1,82±0,10*	1,28±0,10 **/**	1,22±0,06
НФА, мл/год	0,90±0,05*	0,80±0,05	0,94±0,06*	0,72±0,05	0,74±0,05
ФФА, мл/год	0,96±0,07*	0,76±0,07 **/**	0,88±0,07*	0,56±0,07 **/**	0,48±0,03

Примітка: \* - відмінності вірогідні ( $p < 0,05$ ) між показниками I та III груп, II та III груп; \*\* - відмінності вірогідні ( $p < 0,05$ ) між показниками до та після лікування, \*\*\* - відмінності вірогідні ( $p < 0,05$ ) між показниками I та II груп після лікування

Інтенсивність протеолітичної активності плазми крові після проведеного лікування також знижувалась в обох групах. В I групі після стандартного лікування інтенсивність лізису низькомолекулярних білків достовірно знижувалась на 23,9%, лізису високомолекулярних білків на 19,4% ( $p < 0,05$ ), лізису колагенолітичної активності крові на 22,6% ( $p < 0,05$ ), проте дані показники були вищими ніж в групі практично здорових осіб відповідно на 91,7% ( $p < 0,05$ ), 74,19% ( $p < 0,05$ ) та 7,9%. В II групі, де хворі додатково отримували мукоген та амлодипін спостерігали більш суттєве достовірне зниження інтенсивності необмеженого протеолізу, а саме рівень лізису азоальбуміну знижувався на 37,8%, рівень лізису азоказеїну – на 44,2% та азоколу на 24%. Отже, додаткове включення до комплексного лікування хворих на ОА із супутніми гастродуоденопатіями, спричиненими НПЗП, мукогену та амлодипіну сприяє більш ефективному зниженню інтенсивності фібринолітичної та протеолітичної активності плазми крові, що дозволяє рекомендувати використання даних препаратів в комплексному лікуванні таких хворих.

Таблиця 2

**Протеолітична активність плазми крові у хворих на ОА із супутніми гастродуоденопатіями, спричиненими НПЗП (M±m)**

Показник	I група (n=20)		II група (n=20)		III група (n=30)
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	
Рівень лізису азоальбуміну, мл/год	2,72±0,11*	2,07±0,17 **/**	2,54±0,13*	1,58±0,11 **/**	1,08±0,07
Рівень лізису азоказеїну, мл/год	3,35±0,26*	2,70±0,27 **/**	3,98±0,34*	2,22±0,14 **/**	1,55±0,10
Рівень лізису азоколу, мл/год	1,06±0,06*	0,82±0,08 **	1,00±0,10*	0,76±0,10 **	0,76±0,06

Примітка: \* - відмінності вірогідні ( $p < 0,05$ ) між показниками I та III груп, II та III груп; \*\* - відмінності вірогідні ( $p < 0,05$ ) між показниками до та після лікування

\*\*\* - відмінності вірогідні ( $p < 0,05$ ) між показниками I та II груп після лікування

**Висновки**

- У хворих на остеоартроз із супутніми гастродуоденопатіями, індукованими НПЗП, спостерігається достовірне підвищення інтенсивності протеолітичної та фібринолітичної активності плазми крові, переважно за рахунок ферментативного фібринолізу.
- Використання мукогену та амлодипіну на тлі базисної терапії сприяє ефективному зниженню інтенсивності фібринолітичної та протеолітичної активності плазми крові у хворих на остеоартроз із супутніми НПЗП-гастродуоденопатіями.

*Перспективою подальших досліджень є подальше вивчення патогенетичних особливостей гастродуоденопатій, індукованих НПЗП, у хворих на остеоартроз з метою*

з'ясування механізмів їх виникнення і прогресування та обґрунтування удосконаленої методики лікування та профілактики.

#### Література

1. Викторов А.П. Диклофенак – продвижение вперед / А.П. Викторов // Терапия. – 2007. - №9. – С.34-38.
2. Гринчук Ф.В. Динаміка показників фібринолітичної системи плазми крові щурів за умов перитоніту та його розвитку на тлі поєднаної патології / Ф.В.Гринчук, В.В. Андриєць // Клінічна та експериментальна патологія. – 2006. – Т.5, №4. – С.25-29.
3. Кресюн В.Й. Особливості зрушень стану протеїназно-інгібіторної системи за умов розвитку експериментального алергічного альвеоліту і шляхи його корекції / В.Й. Кресюн, Н.Г. Семенців, М.С. Регада // Одеський медичний журнал. – 2009. - №3(113). – С.35-37.
4. Кухарчук О.Л. Вплив трансплантації стовбурових клітин кордової крові на інтенсивність плазмовео протеолізу у морських свинок з панкреонекрозом / О.Л. Кухарчук, А.Б. Кебало // Експериментальна і клінічна медицина. – 2009. - №1. – С.39-46.
5. Маев И.В. Место ингибиторов протонной помпы в терапии гастропатий, индуцированных приемом нестероидных противовоспалительных препаратов / И.В. Маев, Е.С. Вьючнова, Е.Г. Лебедева // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2006. - №6. – С.16-23.
6. НПВС-зависимые гастропатии // Фармацевт-практик. – 2005. - №2. – С.23-25.
7. Орлова Е.А. Роль NO-синтазы в стимуляции опиатных рецепторов и устойчивости почек к оксидативному стрессу / Е.А. Орлова, И.А. Комаревцева // Укр. біохім. журн. – 2004ю - Т. 76, № 1. – С.97-102.
8. Свиницкий А.С. Гастродуоденальные осложнения противовоспалительной терапии в ревматологической практике / А.С. Свиницкий, О.Г. Пузанова // Український ревматологічний журнал. – 2002. - №2(8). – С.15-23.
9. Свиницкий А.С. Актуальні питання діагностики та лікування гастропатій, зумовлених нестероїдними протизапальними препаратами / А.С. Свиницкий // Журнал Здоров'я України. – 2007. - №20/1. – С.76-77.
10. Федів О.І. Пероксидне окиснення ліпідів, структурно-функціональні властивості еритроцитів, фібринолітична та протеолітична активність плазми крові у хворих на виразкову хворобу / О.І. Федів, Л.В. Фартушняк // Галицький лікарський вісник. – 2001. – Т.8, №1. – С.111-113.
11. Hawkey C. Cyclooxygenase inhibition: between the devil and deep blue see /C.Hawkey/Gut.–2002.–Vol.50.–P.1125-1130.
12. MacDonald T.M. Channelling bias and the incidence of gastrointestinal haemorrhage in users of meloxicam, coxibs, and older, njn-specific non-steroidal anti-inflammatory drugs / T.M. MacDonald, S.V.Morant, J.L.Goldstein et al// Gut. - 2003. – Vol. 52. – P.1265-1270.
13. Roth S.H. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy: We started it, why don't we stop it? / S.H. Roth // J. Rheumatol. – 2005. – Vol.32. – P.1189-1191.
14. Singh G. Выбор ингибитора протонной помпы для лечения и профилактики поврежденных желудочно-кишечного тракта, вызванных приемом нестероидных противовоспалительных препаратов / G. Singh, G. Triadafilopoulos // Сучасна гастроентерологія. – 2008. - №1 (39). – С.98-104.

#### Резюме

**ИЗМЕНЕНИЕ ИНТЕНСИВНОСТИ ПЛАЗМЕННОГО ФИБРИНОЛИЗА И ПРОТЕОЛИЗА ПРИ ГАСТРОДУОДЕНОПАТИЯХ, ИНДУЦИРОВАННЫХ НЕСТЕРОИДНЫМИ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ, У БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ**  
Гончарук Л.М., Федив А.И.

**CHANGES OF INTENSITY OF PLASMA FIBRINOLYSIS AND PROTEOLYSIS AND THEIR CORRECTION BY GASTRODUODENOPATHY, INDUCED BY NSAID'S IN PATIENTS WITH OSTHEOARTHRITIS**  
Goncharuk L.M., Fediv A.I.

Стаття надійшла 12.04.10