

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

ІВАНО-ФРАНКІВСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ

Васюк Валентина Леонідівна

УДК: 616.33/.342-002.2+616.36]-085.322:582.998.2

**КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ ГАЛЕНОВИХ
ПРЕПАРАТІВ ДЕВ'ЯСИЛУ ВИСОКОГО У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ
ГАСТРОДУОДЕНІТ, ПОЄДНАНИЙ ІЗ ХРОНІЧНИМ НЕКАМЕНЕВИМ ХОЛЕЦИСТИТОМ**

14. 01. 02 – внутрішні хвороби

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

ІВАНО-ФРАНКІВСЬК – 2002

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Буковинській державній медичній академії МОЗ України

Науковий керівник:

- доктор медичних наук, професор **ВОЛОШИН Олександр Іванович** Буковинська державна медична академія МОЗ України, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб

Офіційні опоненти:

- доктор медичних наук, професор **НЕЙКО Василь Євгенович**, Івано-Франківська державна медична академія МОЗ України, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб
- доктор медичних наук, професор **АНОХІНА Галина Анатоліївна**, Київська державна медична академія післядипломної освіти ім. П.А. Шупика МОЗ України, професор кафедри гастроентерології і дієтології

Провідна установа: Національний медичний університет ім. акад. О.О. Богомольця, кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб №2.

Захист дисертації відбудеться “7” березня 2002 року об 11.00 годині на засіданні спеціалізованої ради Д 20.601. 01 при Івано-Франківській державній академії (76000, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Івано-Франківської державної медичної академії (76000, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 7).

Автореферат розісланий “7” лютого 2002 року.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради

доктор медичних наук, професор

ОРИНЧАК М.А.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність проблеми. Однією з найбільш актуальних проблем клінічної медицини є зростання захворювань органів травлення [Григорьев П.Я. и соавт., 1996; Передерий В.Г., Ткач С.М., 1998; J. Dixon, e.a.,1993; Hammer Y., Talley N., 1998]. Значне погіршення екологічного стану довкілля в Україні в післячорнобильський період, несприятливі соціально-економічні умови, урбанізація, підвищений стресовий фон, недостатнє та незбалансоване харчування сприяють розвитку цього процесу [Мальцев В.І., 1996; Сердюк А.М., 1998; Григорьев П.Я., 2001]. Захворювання органів травлення вимагають більш тривалого лікування за умов поліорганності

уражень, які зумовлюють взаємообтяжуючий характер перебігу хвороби, утруднюють встановлення нозологічного діагнозу та лікування [Волошин О.І. і співавт., 1995; Мальцев В.І., 1996; Ногаллер А.М., 1991; Gassbarini A. e. a., 1998].

Провідне місце серед захворювань органів травлення посідає хронічний гастродуоденіт (ХГД), дещо рідше – хронічний некаменевий холецистит (ХНХ) та їх поєднання [Филиппов Ю.А. и соавт., 1997; Taylor S., Rubin C., 1998]. Причому ХГД у поєднанні з ХНХ перебігає важче та атипично [Благовещенская А.В., 1998].

Поєднана патологія гастродуоденальної та гепатобіліарної систем в силу пізнього та утрудненого її діагностування сприяє формуванню якісно нової патогенетичної ситуації. Вона зумовлює резистентність до загальноприйнятих методів лікування, спричиняє вимушене призначення збільшеної кількості лікарських засобів, тривале їх застосування. Зазначене сприяє розвитку поліпрагмазії та загрозі виникнення медикаментозної хвороби.

За висновками провідних учених, однією з ефективних та доступних форм протидії цим явищам є розширене застосування природних лікарських чинників, особливо рослинного походження.

Серед великої кількості ліків з рослин вагоме місце займають препарати дев'ясила (оману) високого. Біологічна дія цієї рослини зумовлена значним вмістом інуліну, смолами, менше - алкалоїдів, сапонінів, органічних кислот та ефірною олією, у складі якої є біциклічні сесквітерпенові лактони, вітамінами та мікроелементами [Гарник Т.П. и соавт., 1998; І.С. Чекман, 1999; Eliot M., 1996; Di Carlo G. e.a., 1999]. В літературі зустрічаються дані про успішне використання препаратів дев'ясила високого в гастроентерологічній, пульмонологічній, гінекологічній, дерматологічній, імунологічній практиці, фтизіатрії та гомеопатії [Weiss R., Fintelman V., 1999; Rote Liste, 2000]. Однак у доступній літературі нам не вдалося знайти даних про вплив препаратів дев'ясила високого на клінічний перебіг ХГД з супутнім ХНХ, на кислотоутворюючу функцію шлунка, моторику жовчного міхура, оксидантні та антиоксидантні, імунну системи організму при цій патології, функціонально-морфологічні зміни в зазначених уражених органах.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Виконана робота є складовою частиною планової науково-дослідної роботи кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Буковинської державної медичної академії “Вивчення нових сторін механізму терапевтичної дії лікарських рослин (дев'ясила високого, родіоли рожевої, гадючника звичайного, перстачу прямостоячого, ехінацеї пурпурової), пилку квіткового, ербісолу, етонію, додезонію та обґрунтування нових технологій їх застосування при лікуванні хворих на первинні та вторинні гастродуоденіти, холецистити, остеоартроз, хронічну серцеву недостатність” (реєстраційний номер - 01.97.V041.960). Дисертант є одним із співвиконавців зазначеної НДР.

Мета дослідження. Підвищити ефективність лікування хворих на хронічний гастродуоденіт, поєднаний із хронічним некаменевим холециститом, шляхом вивчення нових сторін механізму дії галенових препаратів дев'ясилу високого на окремі ланки патогенезу цих недуг та клініко-патогенетичного обґрунтування і вдосконалення методики їх застосування в комплексній терапії.

Задачі дослідження:

1. Вивчити вплив разової дози препаратів дев'ясилу високого на кислотоутворюючу функцію шлунка і моторну функцію жовчного міхура при однократному її застосуванні всередину у хворих на хронічний гастродуоденіт у поєднанні з хронічним некаменевим холециститом за показниками одночасної інтрагастральної топографічної рН-метрії та динамічної ехохолецистографії.
2. Дослідити вплив курсового комплексного лікування з застосуванням препаратів дев'ясилу високого на рівень малонового альдегіду, окислювальної модифікації білків та деякі показники антиоксидантної системи крові, морфологічний стан слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки у хворих на ХГД у поєднанні з ХНХ.
3. Вивчити вплив курсового комплексного лікування хворих на ХГД у поєднанні із ХНХ із застосуванням препаратів дев'ясилу високого на показники системи імунітету і фактори неспецифічної резистентності.
4. В умовах норми і експериментальної ерозивно-виразкової моделі ураження слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки у білих щурів, шляхом визначення продуктів вільнорадикального окислення ліпідів, окислювальної модифікації білків та деяких показників системи глутатіону в крові, морфологічно дослідити ефективність настоянки дев'ясилу високого в якості монотерапевтичного засобу.
5. Розробити, обґрунтувати та апробувати методику використання галенових препаратів дев'ясилу високого для лікування ХГД з супутнім ХНХ і вивчити її клінічну ефективність.

Об'єкт дослідження: 143 хворих на хронічний гастродуоденіт поєднаний з хронічним некаменевим холециститом, лабораторні експериментальні тварини (75 статевозрілих білих щурів–самців) з експериментальним ураженням слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки, 19 практично здорових осіб різного віку.

Предметом дослідження є клініко-патогенетичне обґрунтування застосування галенових препаратів дев'ясилу високого у комплексному лікуванні хворих на хронічний гастродуоденіт, поєднаний із хронічним некаменевим холециститом.

Методи дослідження: клінічні – для вивчення особливостей перебігу ХГД з ХНХ і ефективності їх лікування; біохімічні, імунологічні – для дослідження змін про- і антиоксидантної, імунної систем організму в динаміці лікування; ультрасонографічні – для оцінки

стану та моторики жовчного міхура; ендоскопічні, інтрагастральна мікрозондова рН-метрія – для встановлення функціонально-морфологічних порушень слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки, моніторингу шлункового кислотоутворення; морфологічні – для вивчення структури слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки та ступеня інвазії *Helicobacter pylori* при застосуванні настоянки дев'ясилу високого в комплексному лікуванні ХГД поєднаного з ХНХ; експериментальні – в моделі ерозивно-виразкових уражень слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки дослідити особливості впливу настоянки дев'ясилу високого, як монотерапевтичного засобу на біохімічні показники крові, морфологічні зміни слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки;

Наукова новизна дослідження: Вперше встановлено в експерименті антиоксидантні властивості галенових препаратів дивосилу високого та підтверджено клінічно у хворих на ХГД поєднаний з ХНХ. Курсове застосування препаратів дев'ясилу високого сприяло зниженню інтенсивності процесів вільнорадикального окислення ліпідів, окислювальної модифікації білків, зростанню антиоксидантних властивостей крові, що позитивно позначалося на динаміці клінічної симптоматики ХГД поєднаного з ХНХ.

Вперше досліджено часові аспекти стимулюючого впливу препаратів дев'ясилу високого на процеси шлункового кислотоутворення. Встановлено, що сила і тривалість останнього залежать від морфологічного стану слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки, які достовірно зменшуються при значних запальних змінах слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки та прогресують з розвитком у них атрофічних явищ. Згідно цих результатів аргументовано час призначення препаратів дев'ясилу високого до вживання їжі хворими.

Доведено, що препарати дев'ясилу високого неоднозначно впливають на моторику жовчного міхура в залежності від його початкового об'єму, проявів дискінезії, активності запального процесу в ньому та морфологічних змін слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки. Стимулюючий ефект препаратів дев'ясилу високого значно зменшувався при атрофічних процесах у слизовій оболонці шлунка та дванадцятипалої кишки, вираженій гіпоацидності і початковій гіпотонічній дискінезії жовчного міхура, виражених запальних і склеротичних змінах у його стінці.

Вперше встановлено, що препарати дев'ясилу високого сприяють зменшенню ступеня обсіювання слизової оболонки шлунка *Helicobacter pylori*.

Доведена імунотропна дія препаратів дев'ясилу високого, що проявлялося збільшенням абсолютної і відносної кількості Т-лімфоцитів, Th і Ts та покращенням їх співвідношення, зменшенням рівня ЦІК, В-лімфоцитів, IgM, IgG, фагоцитарної активності за титром комплекта та сприятливо позначалося на динаміці клінічної симптоматики ХГД, поєднаного із ХНХ, а також супутніх екстрадигестивних захворювань, зокрема, хронічного обструктивного бронхіту чи ІХС.

Обґрунтована доцільність та розроблена методика застосування галенових препаратів дев'ясилу високого при ХГД поєднаного з ХНХ, ІХС, хронічним бронхітом, артеріальною гіпертензією).

Практичне значення отриманих результатів. Проведені дослідження дозволили розробити, обґрунтувати та апробувати методику використання галенових препаратів дев'ясилу високого (настоянки та відвару) у хворих на ХГД у поєднанні з ХНХ, що сприяло підвищенню ефективності їх лікування, зменшенню частоти рецидивів хвороби, подовженню тривалості ремісії та поліпшенню якості життя пацієнтів. Доведено позитивні системні ефекти впливу галенових препаратів дев'ясилу високого на бронхолегеневий апарат, серцево-судинну систему за наявності у хворих на ХГД і ХНХ супутніх вікових уражень організму: хронічного бронхіту, ішемічної хвороби серця, артеріальної гіпертензії, неврозоподібних станів, порушення функції кишечника. Їх застосування сприятливо впливало на перебіг ХГД, поєднаного із ХНХ та зазначеними віковими супутніми екстрадигестивними ураженнями, нівелюючи ефект взаємного обтяження перебігу хворобливих станів, зумовлювало уникнення поліпрагмазії, здешевленню лікувального процесу. Порівняльне дослідження клінічної ефективності лікарських форм дев'ясилу високого (відвар, настоянка) дозволило визначити, що найбільш оптимальним препаратом є настоянка із дев'ясилу високого (1:4). Достовірність і дешевизна галенових препаратів дев'ясилу високого, удосконалена методика їх застосування дозволяє їх використовувати на різних рівнях терапевтичної служби практичної охорони здоров'я для лікування пацієнтів з хронічним гастродуоденітом у поєднанні з хронічним некаменевим холециститом, включаючи наявність у них супутніх екстрадигестивних вікових уражень кардіореспіраторної системи.

Впровадження результатів дослідження в практику.

Матеріали дисертаційної роботи впроваджені в клінічну практику терапевтичних відділень 3-ї міської клінічної лікарні та поліклінік м.Чернівці, Чернівецької обласної клінічної лікарні, Кіцманської, Сторожинецької, Заставнянської ЦРЛ Чернівецької області, Тернопільської міської лікарні №2, в терапевтичне відділення поліклініки №2 Вінницької лікарні №1, Ужгородської відділкової лікарні Львівських залізничних дорог та Ужгородського обласного клінічного гастроентерологічного диспансеру, а також використовуються в навчальному процесі на кафедрах терапевтичного профілю та фармакології Буковинської державної медичної академії, Вінницького державного медичного університету, Тернопільської державної медичної академії та Ужгородського державного університету, що підтверджують відповідні акти впровадження.

Особистий внесок здобувача. Дисертація є науковою працею здобувача. Внесок автора у її виконання полягає в тому, що нею самостійно визначена мета та завдання дослідження, вивчена та проаналізована патентна і наукова література з обраної проблеми. Автор особисто розробила програму і методики дослідження, провела клініко-анамнестичне обстеження хворих, формування груп пацієнтів, вибір та призначення лікування, динамічні спостереження, самостійно проводила

інтрагастральну топографічну рН-метрію, ультрасонографію, здійснила експериментальне дослідження на тваринах, статистичну обробку, аналіз та узагальнення отриманих результатів, оформила дисертаційну роботу. Здобувачем сформульовані основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації, здійснені впровадження у практику охорони здоров'я та відображення матеріалу в опублікованих роботах. Весь обсяг, висновки та практичні рекомендації запланованої роботи узгоджені з науковим керівником.

Апробація результатів дослідження. Дисертаційна робота апробована на спільному засіданні терапевтичних кафедр, наукової комісії Буковинської державної медичної академії, Чернівецького обласного наукового товариства терапевтів 25 травня 2001 року. Результати роботи доповідались на щорічних науково-практичних конференціях співробітників Буковинської державної медичної академії (1999-2001), Всеукраїнській науково-практичній конференції “Оздоровчі ресурси Карпат і прилеглих регіонів”(Чернівці, 1999), VI Конгресі Всеукраїнського лікарського товариства (м. Чернівці, 2001). За матеріалами дисертації отримано деклараційний патент на винахід Держпатенту України від 15.10.2001 року за №42352 (А61 К35/78) “Спосіб лікування хронічного гастродуоденіту із супутніми захворюваннями внутрішніх органів”.

Публікації. За темою дисертації опубліковано 11 робіт, з них 5 статей у фахових журналах, рекомендованих ВАК України, один патент, 6 – у матеріалах конгресів, конференцій, опублікований один інформаційний лист за № 37 від 31.01.01 року Укрдержпатентінформу.

Обсяг і структура дисертації. Робота викладена українською мовою на 185 сторінках машинопису, основний зміст роботи займає 142 сторінки. Дисертація складається з вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, клінічної характеристики хворих, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури і додатків.

Дисертаційна робота ілюстрована 26 таблицями, 4 рисунками, 10 мікрофотографіями. Бібліографічний вказівник містить 342 джерела, з них 245 кирилицею і 97 латиницею.

ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи дослідження. Для вирішення поставлених мети і завдань обстежено 143 хворих на ХГД поєднаних з ХНХ у віці 16-73 роки, серед яких переважали жінки (77-53,85%). Діагноз встановлювали на підставі клініко-ендоскопічних і морфологічних досліджень гастроуденальної слизової оболонки та ультрасонографічних і лабораторних досліджень. Тривалість захворювань коливалась в межах 0,5-20 і більше років.

Другу контрольну групу склали 19 практично здорових осіб, обстежених на біохімічні і імунологічні показники в крові. Групи досліджених були репрезентативні у віко-статевому відношенні.

Використані загальноприйняті клінічні, лабораторні, біохімічні та інструментальні методи досліджень. Зміни слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки вивчалися за допомогою езофагогастроуденофіброскопії (апарат "Olimpus"-10) згідно із загальноприйнятими методиками. Кислотоутворюючу функцію шлунка досліджували методом інтрагастральної топографічної рН-метрії мікросондами конструкції В.М. Чорнобрового (1988) на апараті "Елтес-904". Ультрасонографічне вивчення гепатобіліарної системи здійснювали на апараті "Aloka"-280 (Японія) за стандартних умов. Вплив галенових препаратів дев'ясила високого на процеси шлункового кислотоутворення, моторну функцію жовчного міхура, жовчовиділення досліджували за допомогою методики одночасного інтрагастрального рН-моніторингу і динамічної ехохолестиографії з реєстрацією змін об'єму жовчного міхура та рН кожні 10 хв. протягом 1-1,5 години. Кров для біохімічних і імунологічних досліджень у хворих забирали ранком до 9 години з ліктьової вени через 12-15 годин після останнього вживання їжі.

Компоненти системи антиоксидантного захисту вивчали в гемолізатах крові та гомогенатах печінки експериментальних тварин: глутатіон відновлений (ГВ) за О.В. Травиною (1995) у модифікації І.Ф. Мешищеня, І.В. Петрової (1983); визначення активності ферментів – глутатіонпероксидази (ГП) за І.В. Герушем, І.М. Мешишеним (1998), глутатіон-S-трансферази (ГТ) за W.H. Nabig (1974) у модифікації І.Ф. Мешищеня (1998), глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г-6-ФДГ) за А. Kornberg, B.L. Noreker (1955) в модифікації Ю.Л. Захар'їна (1967), каталази (К) у крові за М.Д. Королюк та соавт. (1988). Рівень церулоплазміну (ЦП) у плазмі досліджували за модифікованим методом Ревіна (1982). Із сполук пероксидного окислення ліпідів (ПОЛ) в крові вивчали рівень малонового альдегіду (МА) за Н.В. Васильєвою та І.Ф. Мешишеним (1998). Стан окислювальної модифікації білків (ОМБ) у сироватці крові вивчали за І.Ф. Мешишеним (1998).

Імунологічне дослідження крові хворих проводили в імунологічній і імунохімічній лабораторіях Чернівецького клінічного обласного діагностичного центру. Визначали вміст у периферійній крові Т-лімфоцитів (Е-РОК), активних Т-лімфоцитів (А-Е-РОК), Т-супресорів (Ts), Т-хелперів (Th), співвідношення Th/Ts, В-лімфоцитів (ЕАС-РОК), рівень імуноглобулінів основних класів (IgM, IgG, IgA) традиційними методами розеткоутворення та радіальної

імунодифузії за Манчіні з врахуванням функціональних індексів за А.М. Земськовим і співавт. (1999). Досліджували також фагоцитарну активність (ФА), фагоцитарне число (ФЧ), рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦК) у крові, титри комплементу та нормальних антитіл.

Морфологічні зміни слизової оболонки шлунка і слизової оболонки ДПК у хворих вивчали при допомозі методу езофагогастроуденофіброскопії з прицільною біопсією найбільш візуально змінених ділянок тіла, антрального відділу шлунка та ДПК. Інвазивність *Helicobacter pylori* у слизовій оболонці шлунка і слизовій оболонці ДПК вивчалось за допомогою тест-системи CLO-test™ та мазків-відбитків за Л.І. Аруїном (1988).

Експериментальні дослідження здійснені на 75 білих безпородних статевозрілих щурах-самцях масою 180-220г, які знаходились на повноцінному раціоні віварію та стандартної рекомендованої температури. Метою експерименту було порівняльне вивчення ефективності настоянки дев'ясилу високого як монотерапевтичного засобу на моделі ерозивно- виразкових уражень слизової оболонки шлунка та слизової оболонки ДПК за О.І. Волошиним і співавт. (1993). Перед початком експерименту усі тварини голодували 24 години. Після, впродовж 10 днів, тваринам перорально зондом вводили вранці суміш, що складалася із 10% розчину консервованої медичної жовчі (10 мл/кг маси тварини), індометацину (3мг/кг маси), ацетилсаліцилової кислоти (100 мг/кг маси) на тлі дозованого голодування зі зміщенням біоритму харчування на вечірні години. На 11 добу після легкого ефірного наркозу тварин забивали та проводили візуальне вивчення стану слизової оболонки шлунка та слизової оболонки ДПК, печінки за допомогою лупи з п'ятиразовим збільшенням. В подальшому, з вищеперерахованих об'єктів виготовляли гістологічні препарати та фарбували їх гематоксилін-еозином чи готували гомогенати (тканина печінки). В гомогенатах печінки вивчали вміст МА, ГВ, активність ферментів: К. ГР, Г-6-ФДГ, ГП, Г-S-T за методиками, наведеними вище.

Статистична обробка цифрового матеріалу проведена методом варіаційної статистики на ПК IBM із використанням стандартного пакету програми Exel 97 і Statistica 5,0.

Результати дослідження та їх обговорення.

Першим етапом нашого дослідження було вивчення впливу галенових препаратів дев'ясилу високого на шлункове кислотоутворення та моторику жовчного міхура у фармакологічному тесті з одноразовим призначенням їх всередину. Методом одночасної динамічної інтрагастральної мікрозондової рН-метрії та ехохолецистографії жовчного міхура, з урахуванням ендоскопічної картини слизової оболонки шлунка та слизової оболонки ДПК, їх гістологічних змін встановлено, що однократний прийом настоянки дев'ясилу високого у подвоєній разовій дозі (60-80 крапель у 50 мл теплої дистильованої води) у період загострення на безмедикаментозному фоні спричиняв у 26 з 27 (96,30%) пацієнтів різної сили стимулюючий ефект на базальне кислотоутворення незалежно від його вихідного стану. Час появи, тривалість та

інтенсивність стимулюючої дії препарату залежали від початкового рівня рН, ступенів поширеності та інтенсивності морфологічних змін у слизовій оболонці шлунка та слизовій оболонці ДПК. Найбільш значним стимулюючий ефект був у хворих із помірно зниженим шлунковим кислотоутворенням ($3,16 \pm 0,29$ до та $2,14 \pm 0,21$ після вживання настоянки дев'ясилу високого $p < 0,01$), порівняно меншим – у хворих з різко зниженим шлунковим кислотоутворенням ($4,74 \pm 0,32$ до та $3,42 \pm 0,32$ після вживання настоянки дев'ясилу високого $p < 0,05$). У пацієнтів з нормальними чи підвищеними параметрами шлункового кислотоутворення стимулюючий ефект настоянки дев'ясилу високого був незначним ($1,89 \pm 0,19$ до та $1,56 \pm 0,15$ після вживання настоянки дев'ясилу високого і $1,29 \pm 0,13$ до та $1,23 \pm 0,11$ після вживання настоянки дев'ясилу високого, $p > 0,05$ у обох випадках). У пацієнтів з низькими значеннями рН кислотостимулюючий ефект настоянки дев'ясилу високого наставав вірогідно раніше ($15,21 \pm 2,35$ хв., $p < 0,05$) і був більш тривалим у часі ($39,19 \pm 3,15$ хв) порівняно з пацієнтами з рівнем рН, що відображали знижені процеси кислотоутворення, при яких стимулююча дія настоянки дев'ясилу високого з'являлася тільки на $39,37 \pm 2,82$ хв. ($p < 0,005$) та тривала лише $20,95 \pm 2,38$ хв. ($p < 0,005$). Співставлення отриманих даних зі змінами слизової оболонки шлунка і слизової оболонки ДПК, давністю хвороби і віком пацієнтів, проявами ХНХ показало, що знижені параметри базального шлункового кислотоутворення виявилися при наростанні поширеності та глибини гістологічних змін слизової оболонки шлунка і слизової оболонки ДПК (поява атрофії), віку хворих за 50 років, давності хвороби за 10-15 років. Однак у пацієнтів зрілого віку при поширених і інтенсивних змінах слизової оболонки шлунка і ДПК, але без атрофічних явищ, при домінуванні клінічних проявів ХНХ також часто спостерігались зниження базального шлункового кислотоутворення. Проте стимулюючий вплив настоянки дев'ясилу високого у цих хворих проявлявся швидше і був більш значним (наближення до нормальних величин). Ймовірно, що в цій ситуації при збереженні функціональної активності головних і паріетальних клітин слизової оболонки шлунка наявність активного запального процесу в жовчному міхурі спричиняє тормозний ефект на базальне шлункове кислотоутворення, а призначення стимулятора секреції – настоянки дев'ясилу високого викликало адекватну, близьку до нормальної реакцію цих секреторних елементів, не виключаючи, поряд з цим, зняття тормозних імпульсів з боку гепатобіліарної системи при дії на неї складників настоянки дев'ясилу високого.

Отримані нами результати щодо впливу настоянки дев'ясилу високого на процеси шлункового кислотоутворення слугували аргументом для обґрунтування часу її вживання пацієнтами при курсовому застосуванні: хворим із помірно чи різко зниженою кислотоутворюючою функцією шлунка призначали за 30-40 хвилин, нормальною чи підвищеною – за 10-20 хвилин до прийняття їжі тричі на день.

Дослідженням дії настоянки дев'ясила високого при пероральному прийомі на моторну функцію жовчного міхура за вищезазначеною методикою встановлено, що залежно від початкового об'єму жовчного міхура, ступеня запально-морфологічних змін у його стінці та морфологічних змін слизової оболонки ДПК реакція жовчного міхура на препарат була різною. Зокрема, виявлено три типи реакції: слабкий холецистокінетичний ефект; холецистокінетичний ефект середнього ступеня; холеретично-холецистокінетичний ефект. Порівняльний аналіз зазначених функціонально-морфологічних явищ у гастродуоденальній та гепатобіліарній системах у обстежених хворих виявив, що у пацієнтів з гіпоацидними станами, поширеними змінами слизової оболонки шлунка і слизової оболонки ДПК з явищами навіть вогнищевої атрофії та гіпотонії жовчного міхура спостерігався ранній, але слабкий і нетривалий холецистокінетичний ефект з коефіцієнтом скорочення 15-23%. У хворих з нормальними показниками шлункового кислотоутворення, помірними за поширеністю і інтенсивністю змінами слизової оболонки шлунка і слизової оболонки ДПК та початково нормальним об'ємом жовчного міхура спостерігався помірний та триваліший холецистокінетичний ефект, ніж у попередніх випадках. Однак, у подібних ситуаціях, але при значних запальних чи склеротичних змінах стінки жовчного міхура спостерігався слабкий і пізній холецистокінетичний ефект. Холеретично-холецистокінетичний ефект настоянки дев'ясила високого виявлявся у випадках домінування клінічної картини ХНХ над ХГД та у пацієнтів старших вікових груп. Аналогічну дію на шлункове кислотоутворення та моторну функцію жовчного міхура встановлено при застосуванні відвару дев'ясила високого.

Отже, у одноразовому фармакологічному тесті при пероральному вживанні галенових препаратів дев'ясила високого встановлено сприятливу їх дію на шлункове кислотоутворення та моторику жовчного міхура. Ймовірно, що чинники дев'ясила високого стимулююче впливають не тільки на секреторні елементи слизової оболонки шлунка, але й на інтестинально-ендокринний апарат гастродуоденальної системи, переважно гастрин- та холецистокінін-продукуючі ендокринні клітини (G та I), чим зумовлюють й холецистокінетичні ефекти (П.К. Климов, 1983; А.М. Уголев, О.С. Радбиль, 1995; S. Konturek, 1988; Gotz J. e.a., 1995; Reubi Y. e.a., 1997). Однак з розвитком атрофічних змін слизової оболонки шлунка та слизової оболонки ДПК ці ефекти слабшають і для їх хоча б часткового відновлення потрібні триваліші лікувальні заходи, одним з яких ми вбачали застосування в курсовому лікувальному комплексі галенових препаратів дев'ясила високого.

Серед обстежених 103 пацієнти склали основну групу, яким у комплексному лікуванні застосовували галенові препарати дев'ясила високого та 40 хворих – контрольну. Базисний лікувальний комплекс в обох групах пацієнтів включав спазмолітик (папаверін або но-шпа) при зниженому шлунковому кислотоутворенні, один з блокаторів H₂-рецепторів гістаміну (ранітидін чи фамотидін) при нормальному чи підвищеному кислотоутворенні, антибіотик (ампіцилін) та

метронідазол в загальноприйнятих за останніми рекомендаціями Маастріхтського консенсусу гастроентерологів (1996) та Наказом МОЗ України (1999) дозах, а також теплову фізіотерапевтичну процедуру (короткохвильова індуктотермія). В якості жовчогінного засобу в контрольній групі застосований фламін, в основній – галеновий препарат дев'ясилу високого (спиртова настоянка 1:4 чи відвар – одна столова ложка кореня на 200 мл окропу). Настоянка дев'ясилу високого призначалася по 30-40 крапель тричі на день до їди.

Клінічні спостереження протягом 16-19 днів стаціонарного лікування показали, що у пацієнтів основної групи на 2-3 дні раніше зменшувалися больовий та диспептичний синдроми та більш чітким був вплив препаратів дев'ясилу високого на прояви ХГД, ніж ХНХ. Важливим був регулюючий вплив дев'ясилу високого на вторинні порушення функції кишечника (усунення проносів чи закріпів). Не менш суттєвим фактором було виявлення сприятливої дії настоянки дев'ясилу високого на супутні екстрадигестивні захворювання у частини пацієнтів: хронічні бронхіт (у 20-13,99%) та ІХС (у 17-11,89%). Зокрема, відмічено покращання відходження мокротиння, його фізичних властивостей, зниження систолічного артеріального тиску на 10-20 мм рт. ст. у осіб з помірною артеріальною гіпертензією, зменшення проявів тахікардії, поліпшення звучності тонів серця, покращання якісних показників життя.

За даними інтрагастральної рН-метрії через 14-16 днів від початку стаціонарного лікування у пацієнтів основної групи із помірно зниженими параметрами базального кислотоутворення відмічено вірогідні зміни в межах нормальних значень ($3,12 \pm 0,12$ до та $2,16 \pm 0,12$ після, $p < 0,005$), а при різко зниженому – вірогідне покращання, яке не сягало нормальних значень ($4,17 \pm 0,16$ до та $3,27 \pm 0,11$ після, $p < 0,01$). У пацієнтів з нормальним та підвищеним шлунковим кислотоутворенням відмічено невірогідне посилення кислотоутворення. Позитивна динаміка з боку жовчного міхура за даними контрольних ультрасонографічних досліджень та дуоденального зондування виражалася у зменшенні товщини та щільності стінки, осаду в ньому, а в дуоденальному вмісті – у зменшенні кількості скупчень слизу, клітин епітелію та кристалів холестерину і солей білірубінату кальцію.

Чіткіше проявлялася сприятлива дія настоянки дев'ясилу високого за даними ендоскопічних досліджень: значне зменшення поширеності і інтенсивності гіперемії, набряку складок, слизових нашарувань, зникнення ерозій, які мали місце до лікування у 8 (10,13%) випадків, зниження частоти дуоденогастрального рефлюкса з 58,23% до початку лікування до 8,86% ($p < 0,001$) - через 2-2,5 тижні лікувального процесу. Особливо помітними були ці зміни у пацієнтів з поверхневими ураженнями слизової оболонки шлунка та слизової оболонки ДПК, у осіб молодого віку. Гістологічно виявлено значне зменшення запального компонента (підепітеліальний набряк з лімфоцитарно-нейтрофільною інфільтрацією), набували майже нормальних властивостей поверхневий слизовий шар та клітини поверхневого епітелію. Однак у

пацієнтів з проявами атрофічних змін у шлункових залозах позитивна дія настоянки дев'ясилу високого проявлялася лише стосовно запального компоненту та поверхневих захистних структур.

Найбільш важливим нам вбачалося вивчення дії настоянки дев'ясилу високого на ступінь Н.р.-обсіювання слизової оболонки шлунка. При дослідженні біоптатів слизової оболонки шлунка у 23 пацієнтів основної групи до лікування III ступінь Н.р. обсіювання виявлено у 14; II – у 7; I – у 2 хворих. Через 17-21 день від початку лікування II ступінь був виявлений у 7 з 14 з III ступенем обсіювання Н.р., а при початково I ступені обсіювання в слизовій оболонці шлунка Н.р. не було виявлено. В той же час у пацієнтів контрольної групи у 3 випадках відмічено зменшення Н.р. обсіювання з III до II ступеня, а відсутності Н.р. в слизовій оболонці шлунка не відмічено в жодному випадку. Отже, можна стверджувати про м'яку антихелікобактерну дію настоянки дев'ясилу високого, хоча 2,5 тижневого застосування її для належної ерадикації Н.р. недостатньо.

Дослідженням стану про- та антиоксидантних систем виявлено, що в період загострення хвороб порівняно зі здоровими в залежності від ступеня загострення хвороб, в т. ч. наявності супутніх екстрадигестивних захворювань та віку пацієнтів у крові хворих збільшувався рівень кінцевого продукту ПОЛ - МА (коливання в межах 54,7%-210%; $p < 0,05-0,001$) та ОМБ (коливання за цих же умов 63,6%-92,0%; $p < 0,05-0,01$). Поряд з цим знижувалась активність ферменту першої лінії антиоксидантного захисту – каталази (на 28,0%-32,6%; $p < 0,05$), підвищувалась активність ферменту другої лінії антиоксидантного захисту – ГП (на 12,2%-20,9%; $p < 0,05$), зростав рівень плазмового антиоксиданту – ЦП (на 42,7%-54,9%; $p < 0,01$). Зазначене свідчило про вагомі порушення рівноваги про- і антиоксидантних систем у обстежених хворих у період загострення у бік гіпероксидації, що посилювалася із нашаруванням екстрадигестивних хвороб та віку пацієнтів та узгоджується з даними літератури останніх років (Мазо В.К., 1998; Чернова В.М., 2000; Calam J., 1995).

В динаміці лікування у пацієнтів основної групи порівняно з контрольною спостерігалася більш чітка закономірність до нормалізації рівнів МА, ОМБ, ЦП, каталази, в крові, хоча фламін, який отримували хворі контрольної групи, теж володіє антиоксидантними властивостями (І.С. Чекман, 1995). Зазначимо, що схильність до нормалізації досліджуваних параметрів у осіб молодших вікових груп була значнішою; із зростанням віку пацієнтів та нашаруванням вікових екстрадигестивних захворювань, особливо ІХС, ця закономірність була гіршою, зокрема відносно ГП та ЦП.

Вивчення імунологічного стану обстежених хворих показало, що в період загострення ХГД і ХНХ мало місце зниження загальної кількості лейкоцитів за рахунок зменшення відносної кількості моноцитів і лімфоцитів, збільшенні відносної кількості еозинофілів та нейтрофілів, зростання індексів інтоксикації та алергізації. Уточнення змін Т-клітинної ланки показало, що зниження відносної кількості лімфоцитів виникало як за рахунок T_h , так і T_s , з них Т-активних-

лише на 7,2%, Th-на 27,5%; Ts- на 31,3%, що відповідало незначному (першому) рівню імунологічних порушень. У В-клітинній ланці імунітету виявлено збільшення відносної кількості В-лімфоцитів (на 78,1%), але абсолютна їх кількість – лише на 40%; концентрація IgG зростала на 27,2%, IgA- на 44,4%, рівень ЦК зростав на 85,0%, що підтверджувало хронічний процес та більш значний (другий) рівень імунологічних порушень. Дослідженням основних параметрів неспецифічної резистентності (ФА, ФЧ, НСТ-тест спонтанний і стимульований) організму виявлено також більш вагомий (другий) рівень імунологічних порушень, а за резервом бактеріцидної активності нейтрофілів – третій рівень (зниження у 2,1 рази порівняно зі здоровими; $p < 0,01$). Більш суттєвими були ці зміни з наявністю у обстежених супутнього хронічного бронхіту. Наведене підтверджує думку, що супутня інфекція в бронхах посилює рівень імунних порушень в організмі і може бути спільною ланкою патогенезу ХГД з ХНХ та процесу в бронхах і сприяє торпідному, взаємообтяжуючому перебігу процесів у зазначених системах та вимагає імунокорекції.

Через 14-16 днів від початку лікування у пацієнтів основної групи виявлено тенденції до нормалізації абсолютної кількості лейкоцитів (індекс стимуляції 4,9%), відносної кількості еозинофілів (індекс інгібування 3,5%), зниження індекса інтоксикації (індекс інгібування 27,3%). З боку Т-клітинної ланки виявлено вірогідне ($p < 0,05$) збільшення ефекторного індексу, тенденцію до збільшення відносної кількості В-лімфоцитів за рахунок зменшення абсолютної їх кількості та здатності до синтезу імуноглобулінів, особливо класу М, та зменшення концентрації у сироватці крові ЦК. Відмічено підвищення активації факторів неспецифічної резистентності організму (зростання ФА, ФЧ). Зазначене свідчило про наявність у дев'ясилу високого м'яких імунокорегуючих властивостей, однак двотижневе його застосування було недостатнім.

Враховуючи, що застосування галенових препаратів дев'ясилу високого у обстежених хворих входило в базисний лікувальний комплекс, для вивчення і твердження про його лікувальні властивості шляхом порівняння з контрольною групою пацієнтів має відносний характер. Тому для вивчення особливостей й порівняльної сили терапевтичної дії в якості монопрепарату застосовані експериментальні дослідження на щурах з ерозивно-виразковими ураженнями гастродуоденального комплексу (ЕВУ). За умов експерименту тварин поділено на п'ять груп: I- контрольна; II-неліковані; III-ліковані алмагелем; IV-ліковані настоянкою дев'ясилу високого; V- ліковані фламіном. Процес ЕВУ супроводжувався накопиченням у крові та печінці вірогідно високих значень ЦП, ГР, ГП, Г-S-T, зниженням параметрів ГВ, Г-6-ФРГ, каталази. Проміжне (на 7 день) та кінцеве (на 14 день) дослідження показало морфологічно найбільш виражені позитивні зміни в слизовій оболонці шлунка і слизовій оболонці ДПК у тварин лікованих алмагелем і настоянкою дев'ясилу високого (практично-нормалізація), слабкі – при застосуванні фламіну і ще досить значні порушення – у нелікованих тварин. Біохімічно встановлено, що найбільш суттєве

покращання біохімічних параметрів відмічено при застосуванні настоянки дев'ясилу високого, менше-фламіну, незначне- алмагелю, особливо в групі тварин з самоодужуванням. Різниця між сприятливою дією настоянки дев'ясилу високого та фламіну на стан про- і антиоксидантних систем у крові свідчила про досить значну антиоксидантну дію дев'ясилу високого, а близькість позитивного ефекту на слизову оболонку шлунка і слизову оболонку ДПК між алмагелем і настоянки дев'ясилу високого вказує на досить високі репаративні властивості останнього на гістологічні зміни, в той же час значне зменшення набрякових явищ та нейтрофільно-лімфоцитарної інфільтрації вказує на протизапальні якості дев'ясилу високого.

Таким чином, проведені клініко-біохімічні, імунологічні і експериментальні дослідження свідчать про позитивні клінічні ефекти галенових препаратів дев'ясилу високого у хворих на ХГД із ХНХ, в основі яких лежать репаративні, протизапальні, антиоксидантні, імуномодулюючі, жовчогінні, кислотостимулюючі властивості дев'ясилу високого, а також сприятливий вплив на інші вторинні чи супутні вікові ураження других, в т. ч. екстрадигестивних систем (кишечник, кардіореспіраторна система). Можливо саме завдяки такій різноплановій дії на уражений хворобами організм людини ця рослина заслужила у народі більш влучну назву – дев'ясил, ніж ботанічна її назва – оман. Такий багатогранний позитивний вплив галенових препаратів дев'ясилу високого може бути зумовлений його складниками (велика кількість інуліну, а також аланто-, ізоаланто-, дегідроалантолактонів, алантолу, проазулену, ефірних олій, смол, камедей, органічних кислот, сапонінів, рослинних пігментів, вітаміну Е, С тощо).

Подальші наші амбулаторно-поліклінічні дослідження впродовж року у обстежених хворих із застосуванням галенових препаратів дев'ясилу високого в якості монотерапевтичного засобу при перших же проявах загострення будь-якої із виявлених у них хвороб по принципу “за потребою” протягом 10-20 днів дозволив знизити в них частоту рецидивів у 1,6 рази, подовжити тривалість ремісії – у 1,8 рази, знизити потребу в повторній госпіталізації в 2,05 рази. Встановлено, що для досягнення цих результатів пацієнтам молодого і зрілого віку та тривалістю хвороб до 5 років необхідні два курси тривалістю 2-2,5 тижні; при давності недуг більше 10 років, особам старших вікових груп, особливо за наявності екстрадигестивних уражень – 3-4 курси по 3-4 тижні за раніше апробованим часовим регламентом.

ВИСНОВКИ

1. У дисертаційній роботі наведено нове вирішення актуальної проблеми внутрішньої медицини – вдосконалення лікування хворих на хронічні гастродуоденіти, поєднані з хронічними некаменевими холециститами, в т. ч. у віковому аспекті, включаючи нашарування найбільш поширених вікових захворювань (ІХС, хронічний бронхіт) на підставі клініко-патогенетичних досліджень з обґрунтування застосування галенових препаратів дев'ясилу (оману) високого.

2. Настоянка дев'ясилу високого володіє помірною кислотостимулюючою та м'якою холецистокінетично-холеретичною діями залежно від базального рівня інтрагастрального рН, ступеня морфологічних змін слизової оболонки шлунка і слизової оболонки ДПК, що обґрунтовує необхідність диференційованого підходу до часу призначення цього препарату хворим на ХГД з різними типами секреторних і морфологічних порушень шлунка та давності хвороби.
3. У хворих на ХГД в поєднанні з ХНХ із збільшенням тривалості анамнезу хвороби та віку пацієнтів зростають тенденції до зниження секреторної функції шлунка, появи і поширення атрофічних змін слизової оболонки шлунка і слизової оболонки ДПК, вторинних порушень функції кишечника та спостерігаються нашарування вікових екстрадигестивних уражень серцево-судинної (11,89%) та бронхолегеневої (13,99%) систем з виникненням феномену взаємного обтяження перебігу патології органів травлення та зниження ефективності від традиційних методів її лікування. Прогресування ХГД у поєднанні з ХНХ супроводжується активацією ПОЛ, окислювальної модифікації білків, зниженням функціонування антиоксидантних систем крові. Глибина і стійкість цих розладів залежать та прогресують із зростанням давності хвороб, віку пацієнтів та наявності екстрадигестивних уражень органів і систем: у хворих з давністю хвороби більше 5 років рівень МА в крові вірогідно зростає відповідно в 1,8, ОМБ – у 1,6 рази, рівень церулоплазміну відповідно у 1,7 рази .
4. У хворих на ХГД у поєднанні з ХНХ період загострення супроводжується змінами показників імунного статусу від I до III рівнів імунних порушень за рахунок зменшення абсолютної кількості лейкоцитів, зниження відносної кількості моноцитів і Т-лімфоцитів, особливо імунорегуляторних субпопуляцій. Водночас збільшується абсолютна кількість В-лімфоцитів із зростанням їх секреторної здатності, рівня IgA і G, що сприяє зростанню концентрації циркулюючих імунних комплексів. Ці явища поглиблюються нашаруванням екстрадигестивних захворювань.
5. У щурів з експериментальною моделлю ерозивно-виразкових уражень слизової оболонки шлунка і слизової оболонки ДПК курсове призначення настоянки дев'ясилу високого в якості монотерапії проявляє локальну репаративну, протизапальну та загальнометаболічну, антиоксидантну дію у крові і тканині печінки, слизовій оболонці шлунка і дванадцятипалої кишки вірогідно більш виражені, ніж при застосуванні фламіну (біохімічні) чи алмагелю (локальні). Репаративні властивості настоянки дев'ясилу високого і алмагелю на слизову оболонку шлунка і слизову оболонку ДПК майже однакові.
6. Курсове застосування галенових препаратів дев'ясилу високого в комплексній терапії хворих на ХГД у поєднанні з ХНХ протягом 3-4 тижнів сприяє прискоренню регресу клінічних проявів хвороб системи травлення та екстрадигестивних уражень, відзначається вірогідне

зниження рівнів МА, ОМБ та активація антиоксидантної системи (зниження рівня ЦП, підвищення активності глутатіонпероксидази, каталази), помірне вирівнювання імунологічних порушень у крові. Спостерігається суттєве покращення ендоскопічної картини слизової оболонки шлунка і ДПК, ультрасонографічної картини ураженого жовчного міхура. Курсове повторне застосування препаратів дев'ясилу високого в якості монотерапії за принципом “за потребою” у хворих сприяє зниженню частоти рецидивів у 1,6 рази, подовження тривалості ремісій у 1,8 рази, зниження потреби в госпіталізації у 2,05 рази. Препарати дев'ясилу високого у зазначеного контингенту хворих є ефективним засобом ад'ювантної терапії, що володіє місцевою та системною діями.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для визначення ступеня порушення в про- і антиоксидантній, імунній системах крові як одного з критеріїв активності процесу та обґрунтування тривалості лікування і вибору лікарських засобів хворим на ХГД з супутнім ХНХ доцільно досліджувати в крові найбільш інформативні показники ПОЛ – МА і ОМБ, активності антиоксидантних систем -рівень ЦП, активність каталази та ГП; а при ураженні екстрадигестивних систем - імунологічні дослідження другого рівня (Т і В-системи лімфоцитів, ЦІК).
2. З метою покращення загальних результатів лікування хворих на ХГД із супутнім ХНХ у період загострення, в т. ч. з наявністю ураження екстрадигестивних органів і систем поряд із традиційною базисною терапією рекомендується застосовувати настоянку дев'ясилу високого у разовій дозі 30-40 крапель чи відвар дев'ясилу високого по 100 мл тричі на день протягом 3-6 тижнів на стаціонарному (14-16 днів) та амбулаторно-поліклінічному етапах у відповідності до вираженості клінічних проявів, давності хвороби та віку хворих.
3. У залежності від стану шлункового кислотоутворення галенові препарати дев'ясилу високого рекомендується призначати: при високому і нормальному кислотоутворенні – за 10-20 хвилин до їжі, при помірному чи різко зниженому кислотоутворенні – за 30-40 хвилин до їжі.
4. Пропонуються повторні курси застосування галенових препаратів дев'ясилу високого в якості монотерапії на амбулаторно-поліклінічному етапі за принципом “за потребою” (при перших симптомах загострення) хворим молодого і зрілого віку із зазначеною патологією з тривалістю хвороби до 5-ти років – двічі на рік по 2-2,5 тижні, пацієнтам з тривалістю недуги більше 10 років, старших вікових груп, особливо з супутніми ураженнями екстрадигестивних систем – 3-4 курси по 3-4 тижні за раніше обґрунтованим часовим регламентом.

Застосування препаратів дев'ясилу високого добре переноситься і є безпечним.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ НА ТЕМУ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Волошин О.І., Васюк В.Л. Застосування препаратів дев'ясилу високого в лікуванні гастродуоденітів поєднаних з хронічними некаменевими холециститами та супутнім ураженнями кардіореспіраторної системи // Буковинський медичний вісник.- 2000.- Т.4, №4.- С.51-58. Здобувач провела клініко-лабораторні обстеження хворих, статистичну обробку отриманих даних, сформулювала актуальність роботи, обговорення даних і висновки, підготувала її до друку.
2. Васюк В.Л., Мещишен І.Ф. Біохімічні і морфологічні аспекти обґрунтування застосування настоянки дев'ясилу високого при експериментальному ерозивно-виразковому ураженні гастродуоденальної зони // Медична хімія. – 2001. -Т.3, №2. –С. 44-48. Здобувач провела всі експериментально-морфологічні і біохімічні дослідження, статистичну обробку даних та їх обговорення і висновки, підготувала статтю до друку з узгодженням біохімічної частини з співавтором.
3. Клініко-імунологічні і системні ефекти застосування настоянки оману високого в лікуванні хворих на хронічний гастродуоденіт, поєднаний з хронічним некаменевим холециститом // Буковинський медичний вісник.- 2001.-Т.5, №3-4.- С.217-219.
4. Васюк В.Л., Волошин О.І. Особливості впливу настоянки оману високого на про- і антиоксидантні системи у хворих на ХГД поєднані з ХНХ при курсовому комплексному застосуванні // Галицький медичний вісник.- 2001.- Т.8, №3.- С.20-22. Здобувач провела клініко-лабораторне обстеження пацієнтів, статистичну обробку даних, їх обговорення і висновки, підготувала статтю до друку.
5. Васюк В.Л., Глубоченко О.В., Лукашевич І.В., Піц В.А. Клініко-рентгено-функціональні паралелі дослідження терапевтичної дії препаратів перстачу прямостоячого, дев'ясилу високого і чистотілу великого у хворих на хронічні гастродуоденіти, поєднанні з некаменевим холециститом // Буковинський медичний вісник – 2001.-Т.5, №1.- С. 14-19. Здобувач здійснила всі наукові дослідження щодо дії дев'ясилу високого, прийняла участь у обговоренні порівняльних характеристик з наведеними у статті фітопрепаратами, оформила роботу.
6. Пат. №42352 А Україна, МПК А61 К35/78. Спосіб лікування хронічного гастродуоденіту із супутніми захворюваннями внутрішніх органів // Васюк В.Л., Волошин О.І., Глубоченко О.В.; - Заява № 20010105164 заявлено 23.01.2001; Опубл. 15.10.2001р. / Патентна власність.- 2001.- бюл. №9.- С.19. Здобувач здійснила всі дослідження по дев'ясилу, оформила матеріали на патент.
7. Волошин О.І., Васюк В.Л. Препарати дев'ясилу високого в лікуванні поєднаних захворювань системи травлення // Конференція з міжнародною участю “Оздоровчі ресурси Карпат і прилеглих регіонів”.- Чернівці, 1999.- С. 142-143. Здобувач провела клініко-лабораторні

дослідження, статистичну обробку даних, здійснила їх інтерпретацію та висновки, оформила роботу до друку.

8. Косуба Р.Б., Миколів В.М., Васюк В.Л. Зміни функціональної діяльності нирок у щурів при застосуванні відвару оману високого // Конференція з міжнародною участю “Оздоровчі ресурси Карпат і прилеглих регіонів”.- Чернівці, 1999.- С. 179-180. Здобувач прийняла участь у проведенні експерименту, вивченні дії відвару оману високого на функцію нирок, оформила роботу до друку.
9. Васюк В.Л., Волошин О.І. Препарати дев'ясилу високого в комплексному лікуванні хворих на хронічні гастродуоденіти із супутньою патологією бронхолегеневого апарату // II-а республіканська науково-практична конференція “Досягнення, проблеми і перспективи розвитку кардіології та пульмонології на рубежі століть”. – Вінниця, 2000. – С. 89-90. Здобувач здійснила клініко-лабораторні дослідження, їх статистичний і науковий аналіз та оформила роботу до друку.
10. Волошин О.І., Васюк В.Л. Застосування препаратів дев'ясилу високого в лікуванні поєднаних захворювань системи травлення // VIII конгрес СФУЛТу.- Львів, Трускавець, 2000.- С.209-210. Здобувач провела клініко-інструментальні дослідження, здійснила статистичну обробку матеріалу, його науковий аналіз та оформила роботу до друку.
11. Васюк В.Л. Настоянка дев'ясилу високого як засіб лікування хворих з поєднаними ураженнями гастродуоденальної і дихальної систем // Наукова конференція присвячена 10-річчю обласного медичного діагностичного центру. – Чернівці, 2001.- С.147-148.
12. Васюк В.Л. Екстрадигестивні ефекти препаратів дивосилу високого у хворих на хронічні гастродуоденіти // Матеріали II-го Національного з'їзду фармакологів України. – Дніпропетровськ, 2001. – С. 36-37.

АНОТАЦІЯ

Васюк В.Л. Клініко-патогенетичне обґрунтування застосування галенових препаратів дев'ясилу високого у хворих на хронічний гастродуоденіт, поєднаний із хронічним некаменевим холециститом. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби. – Івано-Франківська державна медична академія, Івано-Франківськ, 2002.

Дисертація присвячена вивченню впливу комплексної терапії з включенням галенових препаратів дев'ясилу високого (настоянка, відвар) на перебіг хронічного гастродуоденіту,

поєднаного з хронічним некаменевим холециститом. Вивчені особливості дії препаратів дев'ясилу високого на шлункове кислотоутворення та моторику жовчного міхура та обґрунтовані часові параметри їх застосування. Досліджені особливості впливу препаратів дев'ясилу високого при курсовому застосуванні та доведено їх позитивні ефекти на клінічні прояви гастродуоденіту, холецистити, функціонально-морфологічний стан слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки, ступінь їх обсіювання *Helicobacter pylori*, про- і антиоксидантну, імунну систему в крові, супутні ураження кишечника та кардіореспіраторної системи. В експерименті доказані репаративні, протизапальні, антиоксидантні властивості настоянки дев'ясилу високого.

Обґрунтована, розроблена та апробована методика диференційованого лікування хворих на хронічний гастродуоденіт, поєднаний із хронічним некаменевим холециститом, в т.ч. з нашаруванням вікових екстрадигестивних хвороб: хронічного бронхіту та ішемічної хвороби серця.

Ключові слова: хронічний гастродуоденіт, хронічний некаменевий холецистит, галенові препарати дев'ясилу високого, пероксидне окислення ліпідів, окислювальна модифікація білків, антиоксидантна система, імунна система, комплексне лікування.

ANNOTATION

Vasiuk V.L. Clinico-pathogenetic substantiation of using *Inula helenium* drugs in patients with chronic gastroduodenitis combined with chronic acalculous cholecystitis – Manuscript.

Thesis for the scientific degree of a Candidate of Medical Science in speciality 14.01.02 – Internal Disease, Ivano-Frankovsk, 2002.

The dissertation deals with the influence of multimodality therapy with the inclusion of galenics of *Inula helenium* (infusion, decoction) on the course of chronic gastroduodenitis combined by chronic acalculous cholecystitis. The peculiarities of the action of *Inula helenium* medicines and the gallbladder motility have been studied and their temporal parameters have been substantiated. It has been possible to investigate the features of the influence of *Inula helenium* medications with a course administration and prove their positive effects on the clinical manifestations of gastroduodenitis, cholecystitis, the pro- and antioxidant blood, immune system, the functional – morphological state of the mucous membrane of the stomach and duodenum, the degree of their *Helicobacter pylori* dissemination, concomitant lesions of the intestine and cardio-respiratory system. Reparative antiinflammatory and antioxidant properties of *Inula helenium* preparations have been proved a technique of differentiated treatment of patients with chronic gastroduodenitis combined with chronic acalculous cholecystitis, including the acquisition of age extradigestive diseases has been substantiated, elaborated and approved.

Key words: chronic gastroduodenitis, chronic acalculous cholecystitis, galenics of Inula helenium, lipid peroxidation, oxidative protein modification, antioxidant system, immune system, multimodality treatment.

АННОТАЦИЯ

Васюк В.Л. Клинико-патогенетическое обоснование применения галеновых препаратов девясила высокого у больных с хроническим гастродуоденитом, сочетаного с хроническим некаменным холециститом. – Рукопись.

Диссертационная работа на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – внутренние болезни. – Ивано-Франковская государственная медицинская академия, Ивано-Франковск, 2002.

Диссертация посвящена клинико-патогенетическому и экспериментальному обоснованию комплексной терапии с включением галеновых препаратов девясила высокого (настойки, отвара) на течение хронического гастродуоденита, сочетанного с хроническим некаменным холециститом.

В фармакологическом тесте с однократным пероральным приёмом удвоенной разовой дозы галеновых препаратов девясила высокого изучены особенности действия препарата на желудочное кислотообразование и моторную функцию желчного пузыря. Установлены умеренные кислотостимулирующий и желчегонный эффекты, обоснованы часовые аспекты назначения препарата. Курсовое комплексное лечение 103 пациентов (ампициллин, метронидазол, ранитидин или папаверин в зависимости от степени нарушения кислотообразующей функции) с включением галеновых препаратов девясила высокого в течение 3-4 недель (стационарно и амбулаторно) способствовало ускорению регресса клинических проявлений заболеваний, нормализации функционального состояния желудка, моторной функции желчного пузыря. Эндоскопическими и гистологическими исследованиями, клинически и экспериментально доказано, что препараты девясила высокого способствуют значительному уменьшению воспалительных изменений, повышают репаративные свойства слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, снижению на 12% степени её обсеменения *Helicobacter pylori* по сравнению с контрольной группой пациентов (40 чел). Доказано, что галеновые препараты девясила высокого обладают значительными антиоксидантными свойствами (наблюдалась более четкая закономерность нормализации уровней МА, ОМБ, ЦП, каталазы в крови), снижают уровень окислительной модификации белков плазмы крови, повышают активность её антирадикальных систем. Они проявляют мягкое иммуномодулирующее действие за счет тенденции к нормализации абсолютного количества лейкоцитов, относительного количества эозинофилов, снижения индекса интоксикации, достоверное увеличение эффекторного индекса, тенденцию к увеличению относительного количества в-лимфоцитов за счет уменьшения абсолютного их количества и

возможности синтеза иммуноглобулинов, особенно класса М, уменьшение концентрации в сыворотке крови ЦИК. Отмечается увеличение активности факторов неспецифической резистентности организма.

Наряду с этим установлено, что применение препаратов девясила высокого благоприятно влияет на вторичные нарушения функции кишечника (запоры, поносы), сопутствующие возрастным экстрадигестивным заболеваниям организма (хронический бронхит, ИБС), улучшают показатели качества жизни пациентов.

В эксперименте на модели эрозивно-язвенных поражений гастродуоденального комплекса у белых крыс-самцов выявлено, что настойка девясила высокого (монотерапия) обладает более значительным благоприятным влиянием на про- и антиоксидантные системы крови, чем фламин, а за силой гастроцитопротекторного влияния близка к алмагелю.

Наблюдения в течении одного года за больными, лечившимися комплексно с включением препаратов девясила высокого на первом этапе, а затем амбулаторно-поликлинически и назначении при первых же проявлениях обострения изучаемых заболеваний в качестве моносредства по принципу “по требованию” способствовало снижению частоты рецидивов в 1,6 раза, увеличению продолжительности ремиссий в 1,8 раза, снижению потребности в госпитализации в 2,05 раза.

Проведенные исследования свидетельствуют о том, что галеновые препараты девясила высокого будут ценным адьювантным дополнением в лечебно-профилактическом комплексе для больных хроническим гастродуоденитом в сочетании с хроническим некаменным холециститом, особенно для лиц старших возрастных групп, имеющих такие экстрадигестивные заболевания как хронический бронхит, ишемическую болезнь сердца.

Ключевые слова: хронический гастродуоденит, хронический некаменный холецистит, галеновые препараты девясила высокого, пероксидное окисление липидов, окислительная модификация белков, антиоксидантная система, иммунная система, комплексное лечение.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

Г-6-ФДГ – глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа

ГВ – глутатіон відновлений

ГП - глутатіонпероксидаза

ГР – глутатіонредуктаза

Г-S-T – глутатіон-S-трансфераза

ДПК – дванадцятипала кишка

ЕВУ – ерозивно-виразкове ураження

Ig - імуноглобуліни

К – каталаза

МА – малоновий альдегід

Н.р.-*Helicobacter pylori*

ОМБ – окислювальна модифікація білків

ПОЛ – пероксидне окислення ліпідів

Th – Т-хелпери

Ts – Т-супресори

ФА – фагоцитарна активність

ФЧ – фагоцитарне число

ХГД – хронічний гастродуоденіт

ХНХ – хронічний некаменевий холецистит

ЦК – циркулюючі імунні комплекси

ЦП - церулоплазмін