

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ІВАНО-ФРАНКІВСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ

**ТКАЧ Єлизавета Петрівна**

УДК 616.136.46/.5-004.6-02:616-008.9-08-035

**МЕТАБОЛІЧНІ РОЗЛАДИ ЗА АТЕРОСКЛЕРОТИЧНОГО УРАЖЕННЯ  
МЕЗЕНТЕРІАЛЬНИХ АРТЕРІЙ ТА ШЛЯХИ ЇХ КОРЕКЦІЇ**

14.01.02 – внутрішні хвороби

Автореферат  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Івано-Франківськ - 2003

Дисертацією є рукопис

Робота виконана у Буковинській державній медичній академії

**НАУКОВИЙ КЕРІВНИК:**

доктор медичних наук, професор **КОЛОМОЄЦЬ Михайло Юрійович**, Буковинська державна медична академія МОЗ України, кафедра госпітальної терапії, клінічної фармакології та професійних хвороб, завідувач кафедри

**ОФІЦІЙНІ ОПОНЕНТИ:**

доктор медичних наук, професор **ВАКАЛЮК Ігор Петрович**, Івано-Франківська державна медична академія МОЗ України, кафедра госпітальної терапії № 1, професор кафедри

доктор медичних наук, професор **АНОХІНА Галина Анатоліївна**, Київська медична академія післядипломної освіти ім. П. Л.Шупика  
МОЗ України, кафедра гастроентерології і дієтології, професор кафедри

**ПРОВІДНА УСТАНОВА:**

Дніпропетровська державна медична академія МОЗ України, кафедра госпітальної терапії № 1 та професійної патології

Захист дисертації відбудеться “ \_\_\_ ” \_\_\_\_\_ 2004 року о \_\_\_ год. на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 20.601.01 при Івано-Франківській державній медичній академії (76000, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2)

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

Автореферат розісланий “ \_\_\_ ” \_\_\_\_\_ 2004 року.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради Д 20.601.01  
доктор медичних наук, професор

М.А.Оринчак

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Ефективна профілактика серцево-судинних захворювань сьогодні є надзвичайно актуальним завданням медицини, оскільки ці захворювання займають перше місце серед причин втрати працездатності та смертності в економічно розвинутих країнах. В Україні смертність від серцево-судинних захворювань становить 60,7 % (М.И. Лутай, 2000).

Якщо під час первинної профілактики атеросклерозу використовують дієти з низьким вмістом холестерину та гіполіпідемічні засоби, то для вторинної профілактики реєстр засобів розширюється, доповнюючись антикоагулянтами, антиагрегантами, антиоксидантами тощо. Необхідність в останніх продиктована результатами численних досліджень, які свідчать про патогенетичну роль неконтрольованого підсилення процесів вільнорадикального окиснення ліпідів (ВРОЛ) поряд з одночасним ослабленням систем протирадикального захисту в розвитку та прогресуванню атеросклерозу (В.Н.Титов, 2001; Б.М.Липовецкий, Т.В.Виноградова, 2002). Ензиматична детоксикація ліпопероксидів у крові хворих на атеросклероз, ішемічну хворобу серця (ІХС) (М.А.Асинова, 2001; В.В.Братусь и соавт., 2000) значно знижена, і це зниження прогресує із збільшенням проявів атеросклерозу (В.З.Ланкин и соавт., 2000).

У осіб похилого віку спостерігається високий відсоток поєднання ІХС з атеросклерозом непарних гілок черевної аорти (29-68%) (А.С.Логинов и соавт.,2000). Така варіація спостережень пов'язана із гіпердіагностикою інших синдромологічноподібних гастроентерологічних захворювань (Л.П.Хорошинина, 2001), наслідком якої є невідповідна тактика ведення та лікування хворих. Суперечливими є прояви ентеральної недостатності за умов судинної патології кишечника, які супроводжували перебіг ІХС (Arola H., 1994; Л.Н.Валенкевич и соавт., 2000). Тому визначення клініко-діагностичних критеріїв судинних захворювань кишечника в останні десятиріччя набуває все більшого значення (Л.М.Найхус та ін.,2000).

При атеросклерозі мезентеріальних артерій знижується тканинна перфузія та виникає дефіцит кисню, що супроводжується процесами структурної перебудови мікроциркуляторного русла стінки кишки (В.А.Попов, 2001). Кровотік по звужених мезентеріальних артеріях підтримується через достатню насосну функцію серця та належні реологічні властивості крові (В.В.Митьков, 2001). Фізико-хімічні властивості червоних тілець крові є чутливим та інформативним індикатором ступеня порушень кровообігу (М.Ю.Коломоєць та ін, 1998; И.В.Жданова, 2001), що вказує на важливість їх структурно-функціональних змін у патогенезі розладів гемоциркуляції (Е.В.Ройтван и соавт., 2001), та спонукає до пошуку препаратів з еритроцитомембранопротекторними властивостями.

В умовах оксидативного стресу препарати з групи інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту володіють позитивним метаболічним профілем та прямим мембранотропним впливом (показаним на моделі еритроцитів), що свідчить про підвищення стійкості мембран до пошкоджуючого впливу продуктів ліпопероксидації (А.В.Курята, 2001; И.В.Медведева и соавт., 2002).

З цієї позиції цікавим виявилось дослідження у хворих на ІХС метаболічних розладів за умов атеросклеротичного ураження мезентеріальних артерій (АУМА), проведення доплерографічної діагностики порушення прохідності мезентеріальних артерій, застосування скринінгового відбору пацієнтів з субклінічними формами хронічної мезентеріальної ішемії, а також застосування коригуючого впливу еналаприлу малеату на деякі параметри встановлених метаболічних порушень.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами** - дисертаційна робота є фрагментом планової НДР кафедри госпітальної терапії та клінічної фармакології Буковинської державної медичної академії (УДК 616-005.1-08+616.1/.4-092-08 ІН 25.01.0001.94 № держ. реєстрації 0196U006738) "Стан системи гемостазу та метаболічні зміни при деяких захворюваннях внутрішніх органів і патогенетичне обґрунтування диференційованого лікування хворих різного віку".

**Мета дослідження:** удосконалення методики визначення порушень мезентеріального кровотоку атеросклеротичного генезу та розробка шляхів медикаментозної корекції метаболічних розладів у хворих на ішемічну хворобу серця з атеросклеротичним ураженням мезентеріальних артерій через вивчення особливостей стану процесів вільнорадикального окиснення ліпідів, системи протирадикального захисту, деяких показників системи гемостазу, структурно-функціональних властивостей еритроцитів, лактазної недостатності.

Для досягнення даної мети були поставлені наступні завдання :

1. Розробити рекомендації щодо діагностики атеросклеротичного ураження мезентеріальних артерій. Встановити особливості клінічного перебігу атеросклерозу мезентеріальних артерій.
2. Встановити наявність та вираженість лактазної недостатності у хворих на атеросклероз мезентеріальних артерій шляхом проведення лактозного навантажувального тесту.
3. Вивчити вікові особливості стану процесів вільнорадикального окиснення ліпідів та системи протирадикального захисту за атеросклеротичного ураження мезентеріальних артерій.
4. Дослідити особливості змін деяких показників системи гемостазу, морфо-функціональних властивостей еритроцитів у хворих на атеросклеротичне ураження мезентеріальних артерій.
5. Визначити стан метаболічних розладів (порушення протирадикального захисту, ліпідного обміну, наявність та вираженість лактазної недостатності) у хворих на ішемічну хворобу серця без та з наявністю супутнього ураження мезентеріальних артерій атеросклеротичного генезу.
6. Вивчити вплив інгібітора ангіотензинперетворюючого ферменту еналаприлу малеату на інтенсивність процесів вільнорадикального окиснення ліпідів, стан основних систем протирадикального захисту, структурно-функціональні властивості еритроцитів у хворих з судинною патологією кишечника.

7. Оптимізувати лікування хворих на атеросклеротичне ураження мезентеріальних артерій шляхом призначення еналаприлу малеату у схемах корекції метаболічних порушень.

*Об'єкт дослідження:* Хворі на ішемічну хворобу серця без та з атеросклеротичним ураженням мезентеріальних артерій.

*Предмет дослідження:* вираженість процесів вільнорадикального окиснення ліпідів, антиоксидантного захисту, гемостазіологічних змін, стан функціональних властивостей еритроцитів, спектр ліпопротеїнів, наявність та прояви лактазної недостатності при ішемічній хворобі серця за умов поширення атеросклеротичного процесу на непарні вісцеральні гілки черевної аорти. Вплив еналаприлу малеату на показники, які підлягали вивченню.

*Методи дослідження:* загальноклінічні, лабораторно-інструментальні (в т.ч. доплерографічне дослідження кровоплину) дослідження та ряд додаткових біохімічних та фільтраційних методів дослідження, спрямованих на вивчення інтенсивності вільнорадикального окиснення ліпідів, основних систем протирадикального захисту, а також морфофункціональних властивостей еритроцитів (здатності еритроцитів до деформації, в'язкісного показника еритроцитарної суспензії та пероксидної резистентності еритроцитів), стану процесів гемостазу, фібринолітичної та протеолітичної активності плазми крові, Хагеман-залежного фібринолізу, рівня загального холестеролу плазми крові, ліпопротеїнів низької щільності, тригліцеридів, навантажувальний лактозний тест.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше встановлено, що маркерами порушення прохідності черевного стовбура та верхньої мезентеріальної артерії є зменшення питомої ваги діастолічного компоненту доплерограми на фоні зростання пікової систолічної та середньої швидкостей кровоплину, зростання індексів резистентності та пульсативності в динаміці вуглеводного навантаження.

Вперше виділено 7 основних клінічних варіантів перебігу АУМА: дискінетичний, панкреатитоподібний, гастритичний, виразковий, ангінозний, псевдопухлинний та змішаний. Вперше виявлено наявність лактазної недостатності у хворих на ІХС з АУМА. Вперше встановлені більш виражене посилення процесів ліпопероксидації та дезінтеграцію систем протирадикального захисту, порушення функціональних властивостей еритроцитів (зменшення здатності до деформації, збільшення в'язкості суспензії еритроцитів, зниження стійкості до пероксидних впливів) на фоні підвищення гіперкоагуляційних властивостей плазми крові (зниження фібринолітичної активності плазми крові, пригнічення Хагеман-залежного фібринолізу, активації реакцій необмеженого протеолізу, зниження рівня фібринстабілізуючого фактора, антитромбіну III) за умов розвитку АУМА у хворих на ІХС.

Доведено антиоксидантні та мембранопротекторні ефекти інгібітору ангіотензинперетворюючого ензиму еналаприлу малеату та обґрунтовано необхідність

призначення його у комплексному лікуванні хворих на ІХС з АУМА. Розроблені способи діагностики та лікування АУМА визнані пріоритетними.

**Практичне значення одержаних результатів.** Отримані дані дозволили скласти більш повне уявлення про інтенсивність ВРОЛ, стан системи протирадикального захисту, зміни морфофункціонального стану еритроцитів, гемостазіологічні порушення, порушення спектру ліпопротеїнів, лактазну недостатність у хворих на атеросклероз мезентеріальних артерій і стали основою для розробки та впровадження в клінічну практику нового методу скринінгової діагностики атеросклерозу непарних гілок черевної аорти.

Обґрунтовано діагностичні критерії АУМА з урахуванням результатів лактозного навантажувального тесту, кольорового доплеро-ультрасонографічного дослідження, що дозволить покращити діагностичний пошук судинної патології кишечника при ІХС.

**Впровадження результатів дослідження.** Результати науково-дослідної роботи впроваджені в практику роботи терапевтичних відділень Рівненської центральної міської лікарні, центральної районної лікарні м.Ківерці Волинської області, лікарні швидкої медичної допомоги м.Чернівців та Чернівецькій області (Кельменецької, Путильської центральних районних лікарень). Матеріали дисертації використовуються в навчальному процесі Івано-Франківської державної медичної академії, Луганському національному медичному університеті, Запорізькому інституті удосконалення лікарів.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є самостійною працею автора. Автором особисто зроблено розробку основних наукових положень роботи, проведено аналіз літературних джерел. Здобувач самостійно провела набір та обробку клінічного матеріалу, написала всі розділи дисертації з висновками та практичними рекомендаціями, провела статистичну обробку одержаних результатів, їх узагальнення.

**Апробація матеріалів дисертації.** Основні положення дисертаційної роботи доповідались на III Міжнародному конгресі студентів та молодих вчених (м.Тернопіль, 1999), II гастроентерологічному тижні (м.Дніпропетровськ, 1997), III Російському гастроентерологічному тижні (м.Москва, 1997); на науково-практичній конференції “Нове в клінічній фармакології і фармакотерапії захворювань внутрішніх органів” (м.Харків, 2000); на Міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених (Польща, м.Познань, 2001); на науково-практичній конференції “Медикаментозна та немедикаментозна профілактика та відновне лікування в клінічній практиці” (м.Київ, 2001); на науково-практичній конференції “Актуальні проблеми мікроциркуляції та гемостазу при патології внутрішніх органів” (м.Чернівці, 2002).

**Публікація результатів дослідження.** За темою дисертації опубліковано 13 наукових праць: 7 статей, з них 6 у фахових медичних виданнях, рекомендованих ВАК України, та 6 тез, 1 інформаційний лист, 2 деклараційних патенти.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація викладена на 161 сторінці тексту і складається зі вступу, огляду літератури, розділу власних досліджень, заключення, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел літератури, який включає 258 джерел кирилицею і 132 латиною. Робота містить 48 таблиць, 23 рисунки.

## **ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріали та методи дослідження** За допомогою сучасних інструментальних неінвазивних методів дослідження було обстежено 140 хворих: 64 чоловіки, 76 жінки віком 41 – 82 роки. Верифікацію ІХС проводили за клінічними критеріями (аналіз больового синдрому, характер провокуючих його факторів, ефективність нітрогліцерину), даними електрокардіографічного, велоергометричного, ехокардіографічного, рентгенологічного методів дослідження. Стадію серцевої недостатності (СН) у хворих оцінювали за рекомендаціями VI Українського Національного Конгресу кардіологів (2000). В МКХ – 10 атеросклероз мезентеріальних артерій віднесений до рубрики К 55.1. Діагноз АУМА встановлювали за характером больового синдрому, провокуючими його факторами (чіткий зв'язок із прийомом та кількістю їжі), ефективністю судинорозширюючих засобів, нітропрепаратів, наявністю дисфункції кишечника (проноси, закрепи, метеоризм), даних об'єктивного обстеження (вслуховування систолічного шуму в епігастральній ділянці на середині відрізка, що з'єднує мечевидний паросток і пупок), виявлення ентеральної недостатності (за показниками лактозного навантажувального тесту) та даними кольорового доплеро-ультрасонографічного дослідження, за допомогою якого виявляли порушення прохідності черевного стовбура та верхньої мезентеріальної артерії. У всіх хворих було діагностовано ІХС (переважно стенокардію напруги II – III ф. кл.), із них у 70 хворих діагностовано супутній атеросклероз мезентеріальних артерій з розвитком хронічної ішемічної хвороби кишечника. Для оцінки клінічної форми АУМА ми користувались класифікаціями М.Х.Абулова, В.В.Мурашко (1986), М.Б.Коломойської та співавт. (1986). Вони виділяють субклінічну (асимптомну, латентну), клінічну форми хронічної мезентеріальної ішемії. Больовий синдром (виявлений у 12 хворих) характерний виключно для клінічної, або маніфестної форми захворювання, дисфункція кишечника зустрічається найчастіше (виявлена у 59 хворих). У обстежених хворих виявлена втрата маси (6 хворих) та синдром “малої їжі” (виявлений у 2 хворих). Більшість обстежених хворих були похилого або старечого віку.

В дослідження не включено хворих з високою артеріальною гіпертензією (АД > 160/100 мм рт. ст.), захворюваннями органів травлення несудинного генезу. У контрольних групах здорових осіб середній вік по групі статистично вірогідно не відрізнявся від середнього віку хворих і відповідав їм у розподілі за статтю. Всього обстежено було 32 практично здорові особи. Обстеження хворих і спостереження за ними здійснювалося у стаціонарі та поліклініці лікарні швидкої медичної допомоги м.Чернівців, Чернівецькому обласному клінічному госпіталі інвалідів війни.

Доплерографічні дослідження проводили за допомогою ультразвукового діагностичного приладу АЧ4 IDEA № 20137 BIOMEDICA (Італія) за загально прийнятими методиками. Для

коректної реєстрації спектрограм кровоплину контрольний об'єм розміщувався в тих сегментах судин, де кути між анатомічним ходом судини та ультразвуковим променем не перевищували 60°. В дослідженні було використано стандартне провокаційне ентеральне глюкозне навантаження (50 г глюкози в 200 мл теплої кип'яченої води) натще. До та після (через 45-60 хв) навантаження реєструвались параметри імпульснохвильової доплерографії: пікова систолічна, кінцева діастолічна, середня швидкості кровоплину, індекси резистентності та пульсаційний індекс черевного стовбура, верхньої мезентеріальної артерії.

Частині хворих був проведений оригінальний навантажувальний лактозний тест, який полягає у визначенні рівня глюкози крові натще та після ентерального прийому 50 г лактози через 20, 40, 60 хвилин. Якщо на 20 хвилині приріст глікемії був менше 1,2 ммоль/л (Л.Н.Валенкевич, И.Я.Яхонтова, 1996), це свідчило про недостатню активність кишечного ферменту лактази. За добу до прийому лактози хворим було виключено із раціону легкозасвоюючі вуглеводи та молочні продукти. Вміст глюкози у крові визначався методом Хагедорна – Йенсена, за глюкозооксидазним тестом. Частина хворих отримувала курс лікування з включенням еналаприлу малеату (Едніт АТ “Геден Ріхтер”) у добовій дозі 1,25 – 5 мг двічі на добу впродовж 14 діб.

Реологічні параметри еритроцитів визначали за допомогою оригінальних фільтраційних методів. Функціональний стан еритроцитів вивчали за їх здатністю до деформації: індекс деформації - модифікованим Tannert і Lух (1981) (модифікація З.Д.Федорової, М.О.Котовщикової) (1986); відносну в'язкість еритроцитарної суспензії – за методом О.Ф.Пирогової, В.Д.Джорджикія (1963) у модифікації З.Д.Федорової, М.О.Котовщикової (1989). Стан пероксидного окиснення ліпідів оцінювали за резистентністю еритроцитів до пероксидного впливу за методикою Н.О.Григорович, О.С.Мавричева (1989) та рівнем малонового альдегіду (МА) без ініціації, з ініціацією НАДФН<sub>2</sub> та аскорбатом в крові хворих за методикою Ю.А.Владимирова, О.І.Арчакова (1972). Вміст у крові відновленого глутатіону (ГВ) визначали титраційним методом О.В.Травіної (1955) в модифікації І.Ф.Мещишена, І.В.Петрової (1983), активність глутатіонзалежних ферментів вивчали за І.В.Мещишеним – глутатіонредуктази (ГР), глутатіонпероксидази (ГП), глутатіон-s-трансферази (ГТ) (1987); активність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази за Kornberg, В.Л.Ногескер (1955) у модифікації Ю.Л.Захар'їна (1967); активність супероксиддисмутази за К.Fried (1975). Активність ферментів та рівень глутатіону розраховували на 1 г Нв, який визначали гемоглобінціанідним методом. Рівень фібриногену в плазмі крові, активність антитромбіну III (АТIII), фактора Хагемана, XIII фактора, стан сумарної фібринолітичної активності (СФА), ферментативного (ФФА) та неферментативного (НФА) фібринолізу в плазмі крові, необмеженого протеолізу за лізисом азоальбуміну, азоказеїну, азоколу визначали за допомогою наборів реактивів фірми “Simko Ltd” (Україна). Для виконання біохімічних досліджень кров у хворих брали з ліктьової вени вранці натще після 12-годинного голодування, в об'ємі 4-5 мл.



Статистична обробка результатів дослідження проводилась з використанням критерію вірогідності Ст'юдента. Кореляційний аналіз проводили обчисленням коефіцієнта кореляції та його вірогідності, однофакторний дисперсійний аналіз за коефіцієнтом Фішера з множинними порівняннями за критерієм Тьюке на їх достовірність.

**Результати власних досліджень та їх обговорення.** В умовах підвищеного функціонального навантаження кишечника (ініційованого пробою з легкозасвоюваними вуглеводами) у пацієнтів на ІХС із клінічними ознаками хронічної мезентеріальної ішемії порушується нормальна реакція судинного русла на навантаження: при рості показників пікової систолічної та середньої швидкостей кровоплину зменшується питома вага діастолічного компоненту доплерограм черевного стовбура та верхньої мезентеріальної артерії, зростають індекси резистентності та пульсаційності.

Співставлення даних клінічної картини, додаткових інструментальних методів дослідження з даними УЗД непарних вісцеральних артерій черевної частини аорти з клінічними ознаками АУМА дозволило виділити 7 варіантів перебігу захворювання. Найбільш частий прояв АУМА – дискінетичний варіант із дискінезією товстої та тонкої кишок (n = 34 - 48,57%). Гастритичний варіант зустрічався у 11,43% випадків (n = 8), панкреатитоподібний варіант – у 30,0% (n = 21). Наступними за частотою прояв АУМА, що зустрічалися переважно у чоловіків, – ерозивно-виразкове ураження шлунка і дванадцятипалої кишки (n = 2 – 2,86%) та ангінозний (больовий) варіант (n = 2 – 2,86%). При цьому абдомінальна ішемія, як правило, поєднувалась із ІХС і атеросклерозом судин нижніх кінцівок. Змішаний варіант перебігу, зафіксований у 2-х пацієнтів (2,86%) вміщував клінічні ознаки панкреатитоподібного та псевдопухлинного варіантів. Прогресуюче схуднення, що супроводжувалось болем в животі, стало основою для виділення псевдопухлинного варіанту АУМА, встановленого у одного пацієнта (1,43%).

Лактозний навантажувальний тест довів наявність порушення травлення лактози у пацієнтів на ІХС з порушенням прохідності черевного стовбура та верхньої мезентеріальної артерії. У даній категорії хворих, на відміну від пацієнтів без ознак судинної патології кишечника, спостерігається плоский тип глікемічної кривої після навантаження лактозою, приріст рівня глікемії на 20 хв лактозного навантажувального тесту не сягає рівня 1,2 ммоль/л, що вказує на наявність порушення травлення даного дисахариду, зумовленого зниженням активності лактази у слизовій оболонці кишечника. Останнє підтверджує можливість використання лактозного навантажувального тесту як скринінгового при ІХС з подальшим відбором пацієнтів для доплерографічного етапу дообстеження з метою верифікації діагнозу атеросклеротичного ураження мезентеріальних артерій.

Аналізуючи показники рівня МА – кінцевого продукту процесів ВРОЛ - у хворих на ІХС без та із АУМА, було виявлено зростання інтенсивності даних процесів відносно вікових норм, але

суттєвих відмінностей між показниками рівня МА в обох групах не відмічено. Однак спостерігалась цікава закономірність динамічного підвищення з віком у пацієнтів на ІХС з АУМА рівня МА, ініційованого НАДФН<sub>2</sub>, відносно групи хворих на ІХС: у зрілому ( $10,31 \pm 0,12$  мкмоль/л і  $9,43 \pm 0,26$  мкмоль/л ( $p < 0,05$ )) та похилому віці ( $11,68 \pm 0,15$  та  $10,14 \pm 0,20$  мкмоль/л ( $p < 0,01$ )) цей показник був значно вищим, в старечому – вірогідної різниці не було виявлено, хоча ще залишалась тенденція до зростання у тому ж порівнянні.

У хворих на ІХС із АУМА проявлялась динаміка приросту (відносно груп практично здорових осіб відповідних вікових категорій) показників інтенсифікації процесів ліпопероксидації у залежності від віку. Максимальні рівні приросту показників МА без ініціації, з ініціацією НАДФН<sub>2</sub>, аскорбатом спостерігались у зрілому (55,22%, 46,87%, 58,60%) та старечому віці (13,26%, 25,48%, 17,08% відповідно), менш вираженим наростання активності процесів ВРОЛ у похилому віці у хворих ІХС за умов приєднання АУМА назвати неможливо, хоча прирости показників, що аналізуються, були менш істотними, ніж аналогічні в інших вікових категоріях (відповідно спостерігалось зростання на 8,76%, 11,77%, 7,91%).

При проведенні однофакторного порівняльного аналізу за коефіцієнтом Фішера та множинних співставленнях з використанням критерію Тьюке встановлено вірогідно вищий рівень МА без ініціації у групі хворих на ІХС з АУМА похилого ( $p < 0,001$ ) відносно зрілого, а також достовірну різницю між старшими віковими групами ( $p < 0,001$ ). Дисперсійний одно факторний аналіз довів вікову різницю у показниках рівня МА з ініціацією НАДФН<sub>2</sub> тільки між групою пацієнтів на ІХС з АУМА зрілого та похилого віку.

Неконтрольоване посилення процесів ВРОЛ у пацієнтів на ІХС без та з АУМА слід розглядати не лише як результат надмірної продукції вільних радикалів, ліпопероксидів, накопичення прооксидантів у зоні ішемії, але і як наслідок зриву антиоксидантного захисту. Незбалансованість оксидантної та антиоксидантної систем більш виражена у хворих на мезентеріальний атеросклероз, про що свідчать понижений (у порівнянні не тільки з групою здорових осіб, але й з групою хворих на ІХС без АУМА) вміст ГВ у всіх вікових категоріях (в зрілому -  $5,51 \pm 0,15$  мкмоль/г Нв; похилому -  $4,26 \pm 0,05$  мкмоль/г Нв, старечому -  $4,82 \pm 0,21$  мкмоль/г Нв) при віковій нормі  $7,12 \pm 0,26$  ( $p < 0,001$ ),  $6,38 \pm 0,24$  ( $p < 0,001$ ),  $6,42 \pm 0,19$  мкмоль/г Нв ( $p < 0,001$ ) та зіставивши з групою хворих на ІХС ( $6,25 \pm 0,20$ ,  $p < 0,01$ ;  $5,79 \pm 0,13$   $p < 0,001$ ;  $5,80 \pm 0,15$  мкмоль/г Нв,  $p < 0,001$  відповідно).

Проте при проведенні однофакторного порівняльного аналізу за коефіцієнтом Фішера та множинних співставленнях з використанням критерію Тьюке встановлено вірогідно нижчий рівень ГВ у групі хворих на АУМА похилого ( $p < 0,001$ ) та старечого віку ( $p < 0,05$ ) відносно зрілого, а також достовірну різницю між старшими віковими групами ( $p < 0,001$ ).

За умов розвитку ІХС з наявністю чи без АУМА, зменшення вмісту ГВ зумовлено його підвищеним споживанням при активації процесів ліпопероксидації. Дані припущення підтверджуються встановленим зворотнім кореляційним зв'язком між вмістом ГВ та рівнем МА без ініціації ( $r = -0,37$ ,  $p = 0,03$ ) у хворих на ІХС із супутньою АУМА.

Зниження рівня ГВ, можна пояснити, напевно, ще й проявом ентеральної недостатності із порушенням всмоктування необхідних синтетичних складових (зокрема, цистеїну, гліцину, глютамінової кислоти, транспорт яких пов'язаний із використанням енергії макроергів, кількість яких в ентероцитах за умов ішемії кишечника зменшується) (W.Siems et al., 1991). Вищезазначене може бути підтверджено встановленим прямим кореляційним зв'язком між вмістом ГВ та приростом рівня глікемії на 20 хв лактозного навантажувального тесту ( $r = 0,56$ ,  $p < 0,05$ ) у хворих на ІХС із супутньою АУМА.

А також в умовах посилення процесів ВРОЛ відбувається окиснення тіолових груп цистеїну до відповідних дисульфідів, що також призводить до зниження його синтезу (B.J.Mills, C.A.Lang, 1996). У осіб похилого та старечого віку спостережене різке зниження рівня ГВ та встановлено чітку залежність від віку даних змін. За даними М.Ю.Коломойця (1992) при ураженні гепатобіліарної системи та кишечника з віком збільшується відсоток вмісту в крові незамінних амінокислот та знижений відсоток заміних, а також сірковмісних амінокислот. Суттєвим чинником цих порушень є дефіцит вітаміну В<sub>6</sub> та макроергічних сполук. В цих умовах поглиблюються порушення засвоєння незамінних амінокислот (метіоніну, треоніну, фенілаланіну), утворення цистеїну, гліцину, порушується процес включення амінокислот до поліпептидного ланцюга, через що страждає і синтез структурних та специфічних білків, поліпептидів.

При підсиленні активності процесів вільнорадикального окиснення ліпідів на фоні зниження рівня ГВ у пацієнтів на атеросклероз мезентеріальних артерій компенсаторно зростає у зрілому віці активність ГТ ( $157,35 \pm 5,87$  нмоль ГВ за 1 хв/г Нв у порівнянні з віковою нормою ( $117,19 \pm 2,08$  нмоль ГВ за 1 хв/г Нв) ( $p < 0,001$ ) та з показником у хворих на ІХС без АУМА ( $139,09 \pm 5,58$  нмоль ГВ за 1 хв/г Нв) ( $p < 0,05$ )), ГП ( $194,11 \pm 15,83$  нмоль ГВ за 1 хв/г Нв у порівнянні з групою практично здорових осіб ( $157,65 \pm 6,57$  нмоль ГВ за 1 хв/г Нв) ( $p < 0,05$ )), ГР ( $2,35 \pm 0,11$  мкмоль НАДФН<sub>2</sub> за 1 хв на 1 г Нв у тому ж порівнянні ( $2,04 \pm 0,07$  мкмоль НАДФН<sub>2</sub> за 1 хв на 1 г Нв) ( $p < 0,05$ )), у пацієнтів похилого та старечого віку – відмічається виражене підвищення активності ГТ (у похилому віці  $176,58 \pm 2,67$  нмоль ГВ за 1 хв/г Нв у порівнянні з групою хворих на ІХС ( $141,68 \pm 2,99$  нмоль ГВ за 1 хв/г Нв) ( $p < 0,001$ )); у старечому у обох групах хворих спостерігалось достовірно підвищення ступеня активності ГТ на 41,73 % та 65,43 % у порівнянні з віковим показником ( $p_1 < 0,001$ ;  $p_2 < 0,001$ ), при чому величина активності ГТ у групі

хворих на АУМА була вірогідно вищою, ніж у групі хворих без судинної патології кишечника ( $p < 0,05$ ).

Поглибленню глибоких метаболічних розладів, порушенню структури та функції клітинних та субклітинних мембран з віком та при проявах патології гепатобіліарної системи, кишечника сприяє дефіцит вітамінів С, Е, А, В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>, відновлених нуклеотидів, макроергічних сполук, зниження рівня мікро- та макроелементів, зокрема цинку, міді, селену, магнію, що проявляється і у порушенні роботи протирадикальних систем – зниженні активності глутатіонзалежних ферментів (глутатіонпероксидази, глюкозо-6-фосфатдегідрогенази), супероксиддисмутази; посилюються процеси катаболізму та пригнічені реакції циклу Кребса, окислювального фосфорилування, що не компенсується активацією анаеробного гліколізу. Нормальна побудова комплексів глікопротеїнів та гліколіпідів глікокаліксу слизової оболонки кишечника може порушуватись в умовах недостатності вітаміну А (А.И.Парфенов и соавт, 2000).

Ознаками декомпенсації функціонування захисних протирадикальних систем у хворих на АУМА зрілого віку є пригнічення активності глюкозо-6-фосфатдегідрогенази ( $2,34 \pm 0,08$  мкмоль НАДФН<sub>2</sub> за 1 хв на 1 г Нв) у порівнянні з віковою нормою ( $3,07 \pm 0,07$  мкмоль НАДФН<sub>2</sub> за 1 хв на 1 г Нв ( $p < 0,001$ )), супероксиддисмутази ( $2,26 \pm 0,11$  од.акт. за 1 хв на 1 г Нв;  $p < 0,001$ ) у аналогічному порівнянні ( $3,36 \pm 0,08$  од.акт. за 1 хв на 1 г Нв;  $p_1 < 0,001$ ,  $p_2 < 0,001$ ), при співставленні активності супероксиддисмутази в обох групах хворих спостерігалась тенденція до росту активності ензиму у пацієнтів на ІХС із АУМА ( $p > 0,05$ ), у осіб похилого та старечого віку пригнічення активності ГП (у 1,38 та 1,31 рази відносно групи практично здорових ( $p_1 < 0,001$ ;  $p_2 < 0,01$ )). Ступінь активності ГП у групі хворих на АУМА був вірогідно вищим, ніж у групі хворих на ІХС без АУМА ( $p < 0,001$ ) на фоні значного зниження рівня ГВ.

Взаємозалежність та компенсаторність у рівні ГВ і активності ферментів системи біорегенерації ГВ доводять встановлені прямі кореляційні зв'язки між рівнем ГВ та активністю ГР ( $r = 0,66, p < 0,001$ ), між рівнем ГВ та активністю глюкозо-6-фосфатдегідрогенази ( $r = 0,61, p < 0,001$ ).

Підсилення процесів ВРОЛ, що призводить до порушення структури клітинних мембран, є однією з причин реорганізації мембран еритроцитів та спотворення їх функціональної здатності. Підтвердженням даного факту стало більш суттєве зниження здатності еритроцитарних мембран до деформування, збільшення в'язкості еритроцитарної суспензії та зниження стійкості еритроцитів до пероксидних впливів у пацієнтів на АУМА ( $p < 0,05$ ).

Відомо, що деякі параметри гемостазу щільно пов'язані з атерогенезом. До них відноситься фібриноген, в'язкість крові, антитромбін III та інгібітор I типу активатора плазміногена, показники агрегаційної здатності тромбоцитів, моноцитів, еритроцитів, лейкоцитів (Д.М.Аронов, 1999), а рівень фібриногену є предиктором мозкового інсульту. Детермінуючим фактором патологічних

змін у системі гемостазу є атерогенна дисліпідемія, особливо високий рівень ліпопротеїнів низької щільності або тригліцеридів.

Виявлене в результаті нашого дослідження у хворих на ІХС із АУМА зниження СФА плазми крові, яке відбувається в основному за рахунок ФФА вказує на пригнічення загального фібринолізу плазми крові. Нижчий рівень НФА плазми крові у хворих на поєднану атеросклеротичну патологію вказує на малу питому вагу неензиматичного малоефективного фібринолізу. При подовженні часу лізису еуглобулінового згустку, який наростає із приєднанням атеросклеротичної патології, створюються сприятливіші умови у порівнянні з хворими на ІХС без АУМА для формування мікротромбів.

В умовах ішемії органів травлення, які кровопостачаються черевним стовбуром, верхньою мезентеріальною артерією (печінка, підшлункова залоза, кишечник), можуть порушуватись процеси синтезу XIII фактора, фібриногену, активаторів плазміногену. Рівень активності XIII фактора у хворих на АУМА знижений в більшому ступені, ніж у пацієнтів на ІХС без АУМА, що на фоні відносного підвищення рівня фібриногену та пригнічення Хагеман-залежного фібринолізу може свідчити про підвищене споживання даного фактора, чи бути наслідком порушеного синтезу в умовах ішемії. Зростання величини фактора Хагемана у хворих на ІХС без та з АУМА, можливо відбувається за рахунок виснаження потенціалу антитромбіну III, оголення колагену в умовах ішемічних ушкоджень внутрішніх органів, підвищення колагенолітичної активності плазми крові, як один із проявів дестабілізації атеросклеротичних нашарувань інтими судин (Г.В.Андреев, 1983).

В умовах порушення функціональних властивостей еритроцитарних мембран на фоні неконтрольованого підвищення активності процесів ВРОЛ зростає вплив еритроцитарних факторів на стан системи гемостазу. Відомо, що при зниженні стійкості мембран до пошкодження ліпопероксидами, еритроцитарні мембрани підпадають під процес субгемолітичного пошкодження. Пошкодження мембран еритроцитів сприяє зміні “-” заряду в окремих ділянках еритроцита на протилежний, що підвищує спорідненість еритроцитів до фібриногену, осідання та стабілізації його на червоних тільцях, утворюючи основу тромбів (О.Й.Грицюк, 1994).

При вищій стійкості еритроцитів до пероксидних впливів, кращих функціональних властивостях їх мембран створюються належні умови для адсорбції антитромбінів, в т.ч. гепарину, який потім еритроцит вільно віддає в плазму, сприяючи підтриманню більш рідкого стану крові. Це припущення підкріплюється встановленою кореляційною зворотною залежністю ПРЕ та антитромбіну III ( $r = -0,77$ ,  $p < 0,05$ ) у пацієнтів на АУМА.

Таким чином, у хворих на ІХС з АУМА спостерігається порушення процесів гемостазу з ознаками гіперкоагуляції: підвищення рівня фібриногену, зменшення концентрації XIII фактора, антитромбіну III, значне зростання протеолітичної активності плазми крові (за лізисом

високомолекулярних та низькомолекулярних білків, деградацією колагену) на фоні пригнічення фібринолітичної активності плазми крові, в основному за рахунок сповільнення ферментативного фібринолізу та порушення внутрішнього механізму активації плазміногену (зниження активності Хагеман-залежного фібринолізу). Вищезазначені зміни примушують акцентувати увагу на необхідності проведення більш інтенсивної протирадикальної терапії і включення в комплекс лікування фармакологічних засобів, що впливають на реологічні параметри еритроцитів, володіють мембраностабілізуючою дією тощо.

При включенні до схеми лікування хворих на ІХС із АУМА інгібітора ангіотензинперетворюючого ферменту еналаприлу малеату спостерігається покращення в'язкісних характеристик суспензії еритроцитів та нерозривно пов'язаних з ними властивостей червонокривців змінювати форму. Зниження рівня МА без та з ініціацією НАДФН<sub>2</sub> до контрольних величин ( $p < 0,05$ ), що спостережено під впливом курсового прийому еналаприлу за умов атеросклерозу непарних гілок аорти, можливо, є наслідком його вазодилатуючого, антиагрегантного впливу. Останнє дозволяє припустити, що через ефект зниження периферичного опору судин, вазодилатацію, позитивний вплив на реологічні властивості крові, покращується прохідність та кровопостачання судин тих органів, які знаходяться у стані гіперперфузії (міокард, кишечник), знижуючи поступово інтенсивність процесів накопичення та продукції ліпопероксидів.

Зниження рівня активності процесів ВРОЛ на фоні лікування еналаприлом можливо також внаслідок підвищення активності антиоксидантного потенціалу у пацієнтів з судинною патологією кишечника, зокрема системи глутатіону. Вміст ГВ зростає на фоні двотижневого лікування, проте його рівень не сягає контрольного ( $p < 0,05$ ), що опосередковано підтверджує припущення про багатокомпонентний механізм зниження рівня ГВ за умов атеросклеротичного ураження мезентеріальних артерій (у т.ч. як наслідок ентеральної недостатності). Підвищення активності під впливом даного препарату глюкозо-6-фосфатдегідрогенази ( $p < 0,05$ ), можливо, вказує на підвищення можливостей організму по біорегенерації окисненого глутатіону, що накопичується при надмірній інтенсифікації процесів ВРОЛ, або свідчить про компенсаторне підвищення активності даного ензиму в умовах меншого споживання ГВ через зниження активності ліпопероксидації.

При оцінці зміни клінічної картини захворювання у кожного пацієнта на ІХС з АУМА на фоні схеми лікування із використанням еналаприлу малеату спостережено усунення симптомів хронічної ішемічної хвороби кишечника (больового синдрому, дисфункції кишечника, метеоризму) на 4 добу у 36 % пацієнтів, на 8 добу перебування у стаціонарі у 74%, на 12 добу у 98 % пацієнтів. У пацієнтів, які не отримували еналаприлу мале ат, основні прояви АУМА усувались на 6 (у 24% пацієнтів) добу, а до 14 доби - у 82% пацієнтів, що вимагає подовження перебування хворих у стаціонарі. Відмічено зменшення використання пацієнтами на фоні лікування еналаприлом

малеатом вживання замісних поліферментних препаратів з 6-8 таблеток на добу до 2-3 таблеток на добу.

Вищезазначене свідчить про те, що покращення функціональних, реологічних властивостей еритроцитів через антиоксидантний та, можливо, прямий еритроцито-мембранопротекторний вплив еналаприлу малеату сприяє зменшенню у хворих на ІХС із АУМА проявів гемодинамічної обструкції з покращенням кишкової мікроциркуляції, зменшенням проявів хронічної мезентеріальної ішемії та, ймовірно, сприяє відновленню основних функцій кишечника. Це робить можливим використання еналаприлу малеату для оптимізації лікування хворих на ІХС із АУМА.

## ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення та практичне вирішення актуальної наукової задачі – пошуку шляхів оптимізації діагностики та лікування атеросклеротичного ураження мезентеріальних артерій. За умов поширення атеросклеротичного процесу на непарні вісцеральні гілки черевної аорти при ішемічній хворобі серця на тлі порушення мембранного травлення у вигляді розвитку вторинної лактазної недостатності зростає дисліпідемія, підвищується активність процесів ліпопероксидації при дезінтеграції роботи протирадикальних систем, підвищуються гіперкоагуляційні властивості плазми крові, порушуються функціональні властивості еритроцитів, що потребує спрямованої корекції препаратами із сприятливим профілем метаболічних фармакодинамічних ефектів.

1. Маркерами порушення прохідності черевного стовбура та верхньої мезентеріальної артерії є зменшення питомої ваги діастолічного компоненту доплерограми на фоні зростання пікової систолічної та середньої швидкостей кровоплину, зростання індексів резистентності та пульсативності в динаміці вуглеводного навантаження.
2. У пацієнтів на атеросклероз мезентеріальних артерій виділено 7 основних клінічних варіантів перебігу: у 48,57% - дискінетичний, у 30,0% - панкреатитоподібний, у 11,43% - гастритичний, по 2,86 % - виразковий, ангінозний та змішаний, у 1,43% - псевдопухлинний. За статтю частота виникнення дискінетичного варіанту у чоловіків та панкреатитоподібного варіанту у жінок найбільша.
3. У хворих на ішемічну хворобу серця атеросклеротичне ураження мезентеріальних артерій ускладнюється вторинною лактазною недостатністю.
4. Наявність атеросклерозу мезентеріальних артерій у хворих на ішемічну хворобу серця супроводжується більш значним посиленням процесів ліпопероксидації та дезінтеграцією систем протирадикального захисту. Механізмами декомпенсації функціонування захисних протирадикальних систем при атеросклерозі мезентеріальних артерій у хворих зрілого віку є пригнічення активності глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, супероксид-дисмутази, зниження рівня

відновленого глутатіону в крові, у осіб похилого та старечого віку пригнічення активності глутатіонпероксидази на фоні більш значного зниження рівня відновленого глутатіону.

5. Віковими особливостями механізмів компенсації патологічного підсилення процесів вільнорадикального окиснення ліпідів при атеросклерозі мезентеріальних артерій в зрілому віці є зростання активності глутатіонтрансферази, глутатіонпероксидази, глутатіонредуктази, а у пацієнтів похилого та старечого віку – значне підвищення активності глутатіонтрансферази.

6. У хворих на ішемічну хворобу серця із супровідним атеросклеротичним ураженням мезентеріальних артерій більш виражені порушення функціональних властивостей еритроцитів (зменшення здатності до деформації, збільшення в'язкості суспензії еритроцитів, зниження стійкості до пероксидних впливів) на фоні підвищення гіперкоагуляційних властивостей плазми крові (зниження фібринолітичної активності плазми крові, пригнічення Хагеман-залежного фібринолізу, активації реакцій необмеженого протеолізу, зниження рівня фібринстабілізуючого фактора, антитромбіну III), що може посилювати гіперперфузію тканин.

7. Інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту еналаприлу малеат у комплексному лікуванні хворих на ішемічну хворобу серця з атеросклерозом мезентеріальних артерій значно покращує деформабельність еритроцитів, сприяє зниженню в'язкості еритроцитарної суспензії, підвищенню стійкості еритроцитів до пероксидних впливів, зниженню рівня у крові малонового альдегіду без ініціації та ініціацією НАДФН<sub>2</sub> на фоні зростання активності глюкозо-6-фосфатдегідрогенази та підвищення вмісту відновленого глутатіону.

### **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. При обстеженні хворих з ознаками хронічної мезентеріальної ішемії (больового синдрому в черевній порожнині, з чітким зв'язком із прийомом та кількістю їжі, який купірується судинорозширюючими засобами, нітропрепаратами, дисфункції кишечника, систолічного шуму в епігастральній ділянці) доцільно притримуватись наступного діагностичного алгоритму: використовувати тест лактозного навантаження - чутливий для виявлення прихованих порушень мембранного травлення - як скринінговий у діагностиці атеросклеротичного ураження мезентеріальних артерій хворим на ішемічну хворобу серця. При виявленні плоского типу глікемічної кривої в результаті лактозного навантаження у хворих з нормальною толерантністю до глюкози, а також в разі приросту глікемії менше 1,2 ммоль/л на 20 хвилині дослідження необхідно проводити кольорову доплеро-ультрасонографію з метою уточнення діагнозу хронічної ішемічної хвороби кишечника.

2. При проведенні ехографічного дослідження з імпульснохвильовою доплерографією необхідно проводити вуглеводну провокаційну пробу (ентеральний прийом глюкози 50 г в 200 мл теплої кип'яченої води) з наступною оцінкою показників до та через 60 хв після навантаження: верифікаційними ознаками атеросклерозу черевного стовбура та верхньої мезентеріальної артерії з



розвитком хронічної ішемічної хвороби кишечника є зменшення питомої ваги діастолічного компоненту доплерограми на фоні зростання пікової систолічної та середньої швидкостей кровоплину, зростання індексів резистентності та пульсативності.

3. Зважаючи на більшу вираженість метаболічних порушень у хворих на ішемічну хворобу серця з атеросклерозом мезентеріальних артерій доцільним є, на фоні проведення основних принципів дієти № 10, суворе дотримання необхідної квоти повноцінного білка із вмістом метіоніну, вітамінів В1, В2, В6, РР, А, Е, аскорбінової кислоти, мікро- та макроелементів, насамперед міді, цинку, магнію, селену, особливо хворим похилого та старечого віку.

4. З метою коригуючого впливу на функціональні властивості еритроцитів для зменшення кишечних мікроциркуляторних розладів, ліпопероксидного балансу з покращенням процесів мембранного травлення у схемах лікування хворих на атеросклеротичне ураження мезентеріальних артерій доцільно включати інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту еналаприлу малеат, починаючи з 1,25 мг, методом титрування до дози, що оптимально переноситься (5-10 мг на добу), що сприятиме розширенню харчового раціону, зниженню кількості замісних поліферментних препаратів.

#### **Список опублікованих наукових робіт за темою дисертації**

1. Ткач Е.П. Состояние процессов свободнорадикального окисления липидов и активности глутатионового звена противорадикальной защиты в условиях атеросклеротического поражения мезентериальных артерий у больных ИБС разного возраста //Проблемы старения и долголетия. – 2002. - № 1. – С.23-28.
2. Ткач Є.П. Діагностичні критерії атеросклеротичного ураження мезентеріальних артерій /Вісник Вінницького національного медичного університету. - № 3. – 2003. – С.47-48.
3. Ткач Є.П., Чурсіна Т.Я., Андрусак О.В. Синдром судинної обструкції за умов атеросклеротичного ураження мезентеріальних артерій //Гастроентерологія. Міжвідомчий вісник АМН України. – Дніпропетровськ, 2001. – С. 63-65. Здобувачем обрано тему, виконано дослідження, статистичну обробку матеріалу, аналіз отриманих результатів дослідження. Участь співавторів полягає в уточненні трактування результатів дослідження і в допомозі при коректуванні висновків.
4. Ткач Є.П., Чурсіна Т.Я., Ягоцька Л.П. Лактазна недостатність у хворих на ішемічну хворобу серця з атеросклеротичним ураженням мезентеріальних артерій //Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П.Л.Шупика. – Київ, 2001 р. – С. 663-669. Автор самостійно провела дослідження, здійснила статистичну обробку даних. Співавтор Т.Я.Чурсіна проводила консультативну допомогу при інтерпретації результатів. Співавтор Л.П.Ягоцька допомагала в комп'ютерній обробці результатів.

5. Деякі показники морфофункціонального стану еритроцитів у хворих на хронічну ішемічну хворобу серця з серцевою недостатністю в динаміці лікування еднітом /Коломоєць М.Ю., Чурсіна Т.Я., Ткач Є.П., Комісарик В.М., Левицька С.М.//Буковинський медичний вісник. - 1999. - № 2. - С. 61-66. Здобувачем обрано тему, виконано дослідження, статистичну обробку результатів дослідження. Співавтори керівник роботи професор М.Ю.Коломоєць та Т.Я.Чурсіна взяли участь у коректуванні висновків. Співавтори В.М.Комісарик, С.М.Левицька допомагали у комп'ютерній обробці результатів.
6. Коломоєць М.Ю., Чурсіна Т.Я., Ткач Є.П. Можливості фармакологічної корекції порушень структурно-функціонального стану еритроцитів при патології внутрішніх органів //Буковинський медичний вісник. – 2002. - № 2-3. – С.150-158. Здобувачем обрано тему, проведено літературний пошук. Співавтори керівник роботи професор М.Ю.Коломоєць та Т.Я.Чурсіна взяли участь у коректуванні висновків.
7. Патент України № 59743 А Спосіб лікування атеросклеротичного ураження мезентеріальних артерій; Коломоєць М.Ю., Ткач Є.П., Чурсіна Т.Я.; заявник Буковинська державна медична академія МОЗ України; опубл. 15.09.2003; Бюл.ПВ, № 9; заявл. 12.12.2002 № 20021220025; А 61 К 3/00. Автору належить ідея винаходу. Самостійно проведено патентний пошук, статистична обробка результатів лікування, аналіз отриманих даних, оформлення матеріалів патенту. Співавтори проводили консультативну допомогу при інтерпретації результатів.
8. Патент України № 59742 А Спосіб діагностики атеросклеротичного ураження мезентеріальних артерій; Коломоєць М.Ю., Ткач Є.П., Бурмістр Н.І.; заявник Буковинська державна медична академія МОЗ України; опубл. 15.09.2003; Бюл.ПВ, № 9; заявл.12.12.2002 № 20021220024; А 61 В 10/00, А 61 В 5/02. Автору належить ідея винаходу. Самостійно проведено патентний пошук, статистична обробка результатів дослідження, аналіз отриманих даних, оформлення матеріалів патенту. Співавтори проводили консультативну допомогу при інтерпретації результатів та проведенні доплерографічного дослідження.
9. Коломоєць М.Ю., Ткач Є.П. Вільнорадикальне окиснення ліпідів та стан системи глутатіону при хронічній ішемічній хворобі кишечника у хворих на ішемічну хворобу серця //Матеріали XIV з'їзду терапевтів України. - Київ, 1998. - С.163-165. Здобувачем обрано тему, виконано дослідження, статистичну обробку результатів дослідження. Співавтор М.Ю.Коломоєць допомагав у коректуванні висновків.
10. Структурно-функціональна реорганізація еритроцитів як патогенетичний фактор регіонарної дисциркуляції при ішемічній хворобі серця з супутнім атеросклеротичним ураженням мезентеріальних судин /Коломоєць М.Ю., Чурсіна Т.Я., Ткач Є.П., Квасницька О.Б., Комісарик В.М., Левицька С.М. //Укр. кард. журнал. - 1998. - Дод. до № 10. - С. 45 - 46. Здобувачем обрано тему, виконано дослідження, статистичну обробку результатів дослідження. Співавтори керівник роботи професор М.Ю.Коломоєць та Т.Я.Чурсіна взяли

- участь у формулюванні мети дослідження. Співавтори В.М.Комісарик, С.М.Левицька, О.Б.Квасницька допомагали у комп'ютерній обробці результатів.
11. Ткач Є.П. Морфофункціональний стан еритроцитів при ішемічній хворобі серця з супутнім атеросклеротичним ураженням мезентеріальних судин //Матеріали Української наукової конференції з міжнародною участю (Київ, 19-21 травня 1999 року). - Київ: Велес, 1999. -С.128.
  12. Стан процесів вільнорадикального окиснення, вуглеводного обміну у хворих на ІХС із атеросклеротичним ураженням мезентеріальних артерій в динаміці лікування еднітом /Є.П.Ткач, Т.Я.Чурсіна, В.С.Гайдичук, О.В.Андрусяк//Новое в клинической фармакологии и фармакотерапии заболеваний внутренних органов: Материалы III Респ. научн.-практ. конф., Харьков, 16-17 ноябр.2000 г./АМН Украины.НИИ терапии и др.; Под общ. ред. Л.Т.Малой.- Х., 2000. - с.293. Здобувачем обрано тему, виконано дослідження, статистичну обробку результатів дослідження. Співавтори Т.Я.Чурсіна, В.С.Гайдичук взяли участь у формулюванні висновків. Співавтор О.В.Андрусяк допомагав у комп'ютерній обробці результатів.
  13. Tkach E.P., Mykytiuk O.P., Pirozhok I.A.Chenges in Rheologik Parameters Of Erythrocytes In Patients With Ischemic Heart Disease And Chronical Mesenteric Ischemia //Internatoinal Congress Of Medical Students And Yong Physicians 2001 In Poznan, Poland, 20-22 May 2001- P. 17-18. Здобувачем обрано тему, виконано дослідження, статистичну обробку результатів дослідження. Співавтори О.П.Микитюк та І.А. Пірожок допомагали у комп'ютерній обробці результатів.
  14. Ткач Є.П. Спосіб скринінгової діагностики атеросклеротичного ураження мезентеріальних артерій. -Укрпатентінформ.- Інф. лист-№ 011-2001.
  15. Чурсіна Т.Я., Ткач Є.П., Коваленко С.В. Динаміка рівня глутатіону відновленого, особливості стану вуглеводного обміну у хворих на ІХС із атеросклеротичним ураженням мезентеріальних артерій в динаміці лікування еднітом //Матеріали конференції. Вісник Вінницького національного медичного університету, 2002. – С.34. Здобувачем обрано тему, виконано дослідження, статистичну обробку результатів дослідження. Співавтори Т.Я.Чурсіна взяла участь у коректуванні висновків. Співавтор С.В.Коваленко допомагала у комп'ютерній обробці результатів.
  16. Ткач Є.П., Чурсіна Т.Я. Стан протеолітичної та фібринолітичної систем гемостазу у хворих на ІХС із супутнім атеросклеротичним ураженням мезентеріальних артерій //Актуальні проблеми мікроциркуляції та гемостазу при патології внутрішніх органів: Матеріали науково-практичної конференції (16-17 вересня 2002 року, Чернівці). – Чернівці, Ратуша. –

2002. – С.133-134. Здобувачем обрано тему, виконано дослідження, статистичну обробку результатів дослідження. Співавтор Т.Я.Чурсіна коректувала формулювання висновків.

### **АНОТАЦІЯ**

Ткач Є.П. Метаболічні розлади за атеросклеротичного ураження мезентеріальних артерій та шляхи їх корекції. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 - внутрішні хвороби.

Івано-Франківська державна медична академія, Івано-Франківськ, 2003.

У дисертації наведено теоретичне узагальнення та практичне вирішення актуальної наукової задачі – пошуку шляхів оптимізації діагностики та лікування атеросклеротичного ураження мезентеріальних артерій. Встановлено особливості синдрому метаболічних розладів при порушенні мезентеріального кровотоку атеросклеротичного генезу (за даними кольорової доплероультрасонографії) через визначення морфофункціонального стану еритроцитів, вираженості порушень процесів гемокоагуляції, фібринолітичної та протеолітичної активності плазми крові, стану процесів вільнорадикального окиснення ліпідів, протирадикального захисту, порушення вуглеводного обміну, в тому числі на рівні мембранного травлення шляхом проведення тесту навантаження лактозою. Розроблені діагностичні критерії (за доплерографічними показниками) порушень прохідності черевного стовбура та верхньої мезентеріальної артерії з використанням провокаційного (навантажувального) вуглеводного тесту. Запропоновано метод скринінгового відбору хворих на ІХС з підозрою на судинну патологію кишечника для подальшого доплерографічного підтвердження діагнозу атеросклерозу мезентеріальних артерій. Обґрунтовано необхідність призначення інгібітору ангіотензинперетворюючого ензиму еналаприлу малеату хворим на атеросклероз мезентеріальних артерій.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, атеросклеротичне ураження мезентеріальних артерій, діагностика, лікування.

### **АННОТАЦИЯ**

Ткач Е.П. Метаболические нарушения при атеросклеротическом поражении мезентериальных артерий и пути их коррекции. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – внутренние болезни.

Ивано-Франковская государственная медицинская академия, Ивано-Франковск, 2003 г.

В диссертации приведены теоретическое обобщение и практическое решение актуальной научной задачи – поиска путей оптимизации диагностики и лечения атеросклеротического поражения мезентериальных артерий. Исследованы особенности метаболических расстройств при нарушении мезентериального кровотока атеросклеротического генеза (по данным цветной

доплероультрасонографии) путем определения морфофункционального состояния эритроцитов, степени нарушения процессов гемокоагуляции, фибринолитической и протеолитической активности плазмы крови, состояния процессов свободнорадикального окисления липидов, антирадикальной защиты, нарушения углеводного обмена, в том числе на уровне мембранного пищеварения через проведение теста лактозной нагрузки. Результаты и выводы базируются на клиническом наблюдении и обследовании 140 больных с ишемической болезнью сердца, в том числе 70 больных с сопутствующим поражением мезентериальных артерий атеросклеротического генеза. В группу контроля вошли 32 практически здоровых лица. Методы исследования включали клинические, лабораторно-инструментальные, включая доплерографию чревного ствола и верхней мезентериальной артерии, ряд дополнительных биохимических и фильтрационных методов исследования. Проведена компьютерная статистическая обработка результатов исследования.

Путем проведения цветной доплероультрасонографии установлено, что маркерами нарушения проходимости чревного ствола и верхней мезентериальной артерии является уменьшение удельного веса диастолического компонента доплерограммы на фоне увеличения пиковой систолической и средней скоростей кровотока, увеличения индекса резистентности и пульсационного индекса в динамике углеводной нагрузки. На основании проведенных исследований разработаны диагностические критерии (по доплерографическим показателям) нарушения проходимости чревного ствола и верхней мезентериальной артерии с использованием провокационного (нагрузочного) углеводного теста.

Приведена характеристика клинических особенностей проявления атеросклеротического поражения мезентериальных артерий (выделено 7 основных клинических вариантов течения заболевания) у больных ишемической болезнью сердца. Установлено развитие лактазной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца при присоединении атеросклеротического поражения мезентериальных артерий.

Предложено метод скринингового отбора больных ишемической болезнью сердца с подозрением на сосудистую патологию кишечника для последующего доплерографического подтверждения диагноза атеросклероза мезентериальных артерий.

Установлено более выраженные усиление интенсивности процессов липопероксидации, дезинтеграцию систем антирадикальной защиты, нарушения функциональных свойств эритроцитов (уменьшение способности к деформации, увеличение вязкости суспензии эритроцитов, снижение стойкости красных телец к пероксидным влияниям) на фоне повышения гиперкоагуляционных свойств плазмы крови (снижения фибринолитической активности плазмы крови, угнетения Хагеман-зависимого фибринолиза, активации реакций неограниченного протеолиза, снижения уровня фибринстабилизирующего фактора, антитромбина III) в условиях развития атеросклеротического поражения мезентериальных артерий у больных ишемической

болезнью сердца, что нуждается в целенаправленной коррекции препаратами с благоприятным профилем метаболических фармакодинамических эффектов.

Обосновано необходимость назначения ингибитора ангиотензинпревращающего фермента эналаприла малеата, доказаны антиоксидантные и мембранопротекторные эффекты препарата при включении его в схемы лечения больных ишемической болезнью сердца с атеросклеротическим поражением мезентериальных артерий. Рекомендовано с целью коррекции функциональных свойств эритроцитов для уменьшения кишечных микроциркуляторных расстройств, липопероксидного баланса с улучшением процессов мембранного пищеварения в схемах лечения больных с атеросклеротическим поражением мезентериальных артерий включать эналаприла малеат, начиная с дозы 1,25 мг, методом титрования до оптимально переносимой дозы (5-10 мг в сутки).

Материалы исследования включены в учебный процесс и работу лечебно-профилактических учреждений 3 областей Украины. Результаты работы защищены двумя декларационными патентами.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, атеросклеротическое поражение мезентериальных артерий, диагностика, лечение.

#### ANNOTATION

Tkach Ye.P. Metabolic disorders in case of Atherosclerotic Lesion of Mesenteric Arteries and the ways of their correction. – Manuscript.

Thesis, to obtain a scientific degree of Candidate of Medical Science on speciality 14.01.02 – internal diseases.

Ivano-Frankivsk State Medical Academy, Ivano-Frankivsk, 2003.

The given thesis presents theoretical summary and practical solution of an urgent scientific task – to find the ways of optimization of diagnostics and treatment of atherosclerotic lesions of the mesenteric arteries. The peculiarities of metabolic disorders syndrome with mesenteric circulation disturbances of atherosclerotic genesis (by the results of a colour dopplerultrasonography) have been found by means of establishing morphofunctional erythrocytes condition, expressed lesions of hemocoagulation processes, fibrinolytic and proteolytic blood plasma activity, the processes of free-radical lipid oxidation, antiradical defenses, carbohydrate metabolism disorder, including on the level of membrane digestion by means of lactose load test. Diagnostic criteria (by the results of dopplerography) of the abdominal trunk permeability disorders and superior mesenteric artery with the use of provocative (loading) carbohydrate test have been worked out. The method of screening selection of patient with ischemic heart disease with a suspicion of vascular intestinal pathology for further dopplerographic confirmation of diagnosis of mesenteric arteries atherosclerosis has been introduced. The necessity of administration of angiotensin-

changing enzyme enalapryl maleat inhibitor to patients with mesenteric arteries atherosclerosis has been substantiated.

Key words: ischemic heart disease, atherosclerotic lesions of the mesenteric arteries, diagnostics, treatment

#### **Перелік умовних скорочень**

АУМА – атеросклеротичне ураження мезентеріальних артерій

ВРОЛ - вільнорадикальне окиснення ліпідів

ГВ - глутатіон відновлений

ГП - глутатіонпероксидаза

ГР - глутатіонредуктаза

ГТ - глутатіон-S-трансфераза

ІХС – ішемічна хвороба серця

МА - малоновий альдегід

НАДФН2 - відновлений нікотинамідаденін динуклеотидфосфат

НФА – неферментативна фібринолітична активність

ПРЕ - пероксидна резистентність еритроцитів

СФА - сумарна фібринолітична активність

ФФА - ферментативна фібринолітична активність

Підписано до друку 29.01.2004 р. Формат 60x90/16.

Папір офсетний. Умовн. друк. арк. 0,9. Наклад 100 прим. Зам. №107.

Друк: підприємець Яворська І.Т. Свідоцтво про внесення до Держреєстру суб'єктів видавничої справи ЧЦ № 5 від 07.07.2003 р. м. Чернівці, вул. І.Франка, 20