## Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ

# ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

# ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО

## СЕМЕН ХРИСТИНА ОЛЕГІВНА

#### **УДК: 616.342–002.44–089.168.1–085.835.13–02: (612.015.11+616.12–008.3)**

ЕФЕКТИВНІСТЬ ІНТЕРВАЛЬНОГО ГІПОКСИЧНОГО ТРЕНУВАННЯ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ
У ПІСЛЯЕРАДИКАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ: ВПЛИВ НА АЕРОБНИЙ МЕТАБОЛІЗМ ТА ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ СЕРЦЕВОГО РИТМУ

14.01.02 – внутрішні хвороби

**Автореферат**

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Львів – 2008

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України.

**Науковий керівник:** доктор медичних наук, професор

**Абрагамович Орест Остапович,**

Львівський національний медичний університет

імені Данила Галицького МОЗ України,

завідувач кафедри шпитальної терапії

**Офіційні опоненти:** доктор медичних наук, професор

**ЗарембА Євгенія Хомівна,**

Львівський національний медичний університет

імені Данила Галицького МОЗ України,

професор кафедри сімейної медицини

доктор медичних наук, професор

**Анохіна Галина Анатоліївна,**

Національна медична академія післядипломної

освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України,

професор кафедри гастроентерології,

дієтології і ендоскопії, м. Київ

Захист відбудеться “\_\_\_\_”\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2008 р., о \_\_\_\_\_\_ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 35.600.05 у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69).

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України за адресою: 79000, м. Львів, вул. Січових Стрільців, 6.

Автореферат розісланий “\_\_\_\_”\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2008 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради Г. В. Світлик

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** Виразкова хвороба (ВХ) в Україні залишається одним із поширених захворювань органів травлення (Ю.О. Філіппов та ін., 2006; О.О. Абрагамович та ін., 2007). За 1998-2003 роки захворюваність на ВХ зросла на 12,0% (Ю.О. Філіппов та ін., 2003), а за 2004-2006 роки у деяких лікувальних установах визначено ще суттєвіше зростання цього показника (Н.Г. Гравіровська та ін., 2008). Тому підвищення ефективності лікування та профілактики ВХ є не лише медичною, але й соціально-економічно проблемою.

Відкриття *H. pylori* (*Нр*) у 1983 році зумовило нові підходи до діагностики та лікування ВХ (В.Г. Передерій та ін., 2002; Р. Malfertheiner et al., 2007). Згідно з сучасним визначенням, ВХ – це «хронічне рецидивуюче захворювання … в результаті розладів місцевих та загальних механізмів нервової і гуморальної регуляції основних функцій гастродуоденальної системи та порушення цитопротективних властивостей слизової оболонки» (Н.В. Харченко, О.Я. Бабак, 2007). Ерадикація *Hp*, яка сьогодні є стандартом у лікуванні ВХ, не повністю коригує психовегетативні розлади (Я.С. Циммерман, 2000), а морфофункціональні зміни у слизовій оболонці (СО) можуть утримуватись після успішного лікування інфекції (E.A. Rauws et al., 1988; K.B. Hahm et al., 1998; P.C. Konturek et al., 2004).

У патогенезі ВХ важливе місце належить окисному стресу, що проявляється загальним зниженням інтенсивності окисно-відновних реакцій, накопиченням продуктів вільнорадикальної деструкції макромолекул на фоні зниженої активності антиоксидантного захисту (АОЗ), спричинюючи клітинну та тканинну гіпоксію (М.Ф. Тимочко, 1992). Доведено, що зниження тканинного/клітинного рО2 передує утворенню виразкового дефекту в дванадятипалій кишці (ДПК) (Т. Khomenko et al., 2004). У літературі обговорюється значення взаємовідносин між мікро- та макроорганізмом у виникненні проявів хелікобактерного континууму. Так, у роботі (G.M. Matthews et al., 2005) висловлена думка, що ступінь пошкодження СО, зумовлений інфікуванням *Hр*, залежить від здатності клітин обмежувати (контролювати) потік активних форм кисню. Виникнення ВХ супроводжується зниженням адаптаційного потенціалу та функціонально-метаболічного резерву організму, які оцінюються як за показниками аеробного обміну, так і варіабельності серцевого ритму (ВСР). Традиційно ВСР застосовують для оцінки активності регуляційних (нейрогуморальної та автономної) систем організму (Р.М. Баевский и др., 1984; Н.И. Яблучанский и др., 1997; О.В. Коркушко и др., 2002; В.М. Михайлов, 2002). Останнім часом все більше уваги надається дослідженню взаємозв’язків між біохімічними показниками і ВСР, що дозволяє оцінити функціонально-метаболічний потенціал організму (О.П. Єлісєєва та ін., 2005; В.В. Попов та ін., 2006; А.В. Соболев, 2006; Н.А. Malave et al., 2003; Y. Takei еt al., 2007).

Оскільки прояви *Hр-*індукованого окисного стресу можуть зберігатись після ерадикації (B. Pignatelli et al., 2001), в перебігу ВХ доцільно виділити післяерадикаційний період (В.І. Вдовиченко та ін., 2001). У цьому періоді необхідним є призначення засобів, які здатні одночасно коригувати порушення аеробного обміну та забезпечувати модуляцію вегетативного гомеостазу. Особливо перспективним у цьому аспекті є інтервальне гіпоксичне тренування (ІГТ), механізм якого реалізується шляхом активації вільнорадикальних реакцій з наступною індукцією АОЗ та підтриманням кисневого гомеостазу, що сприяє оптимізації функцій системи кровообігу та органів дихання (Е.А. Коваленко, 1993; Р.Б. Стрелков и др., 1994; М.И. Волков и др., 2000; Л.Д. Лукянова, 2000; В.В. Горанчук и др., 2003; А.З. Колчинская и др., 2003; Т.Г. Сазонтова и др., 2005; J.A. Neubauer, 2001).

Актуальним завданням залишається дослідження ефективності ІГТ у хворих на ВХ як засобу корекції функціонально-метаболічних порушень у післяерадика-ційному періоді.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота є фрагментом планової теми науково-дослідної роботи кафедри шпитальної терапії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Вивчення ефективності нового препарату флуренізиду в комплексному лікуванні хворих з ураженнями деяких внутрішніх органів» (2001-2006 р., № держреєстрації 0102U007232).

**Мета дослідження.** Підвищити ефективність лікування виразкової хвороби дванадцятипалої кишки, асоційованої з *Нp,* за допомогою інтервального гіпоксичного тренування у післяерадикаційному періоді на основі вивчення особливостей аеробного метаболізму та варіабельності серцевого ритму.

**Завдання дослідження**:

1. **Вивчити клінічні показники, макроскопічний стан гастродуоденальної зони та гістологічні зміни СО шлунка у хворих на ВХ ДПК та їх динаміку під дією ІГТ до лікування і через 30 днів після проведення ерадикації.**
2. **З’ясувати особливості нагромадження, розподілу 4-гідроксиноненалю (4-ГН) у структурах СО шлунка та визначити його зміни під дією ІГТ у комплексному лікуванні післяерадикаційного періоду.**
3. **Дослідити особливості стану системи прооксиданти/антиоксиданти та зміни досліджуваних показників після застосування ІГТ у післяерадикаційному періоді.**
4. **З’ясувати особливості варіабельності серцевого ритму в хворих на ВХ ДПК, асоційовану з *Hр*.**
5. **Вивчити ефективність застосування ІГТ у післяерадикаційному періоді хворих на ВХ ДПК за показниками ВСР.**
6. **Оцінити функціонально-метаболічний резерв організму та його стійкість до гіпоксії за допомогою індивідуально дозованого одноразового сеансу інтервальної гіпоксії (ОСІГ) до та після комплексного лікування.**

*Об’єкт дослідження* **– хворі на ВХ ДПК, асоційовануз *Hр*, здорові добровольці.**

*Предмет дослідження* **– вплив ІГТ на клінічні показники, морфофункціональний стан СО шлунка, вміст та розподіл у ній 4-ГН, систему прооксиданти/антиоксиданти сироватки крові, ВСР та показники індивідуально дозованого ОСІГ.**

***Методи дослідження****:* клінічні (скарги, анамнез захворювання та життя, об’єктивне обстеження); лабораторні (загальноклінічні); біохімічні (спектрофотометричне визначення каталази, супероксиддисмутази (СОД), індексу антиоксидантної активності (ІАОА), малонового диальдегіду (МДА), гідропероксидів (ГП), окисномодифікованих білків (ОМБ), середньомолекулярних пептидів (СМП), β-ліпопротеїнів (β-ЛП)); езофагогастродуоденофіброскопічний (ЕГДФС); гістологічний (дослідження біоптатів СО шлунка); імуногістохімічний (визначення 4-гідроксиноненалю у СО шлунка); електрофізіологічний (часові та спектральні показники ВСР); пульсоксиметричний; статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. **Показано зниження інтенсивності аеробного обміну у хворих на ВХ ДПК, асоційовану з *Нр,* що супроводжується виникненням окисного стресу як на рівні слизової оболонки, так і цілого організму та його поглибленням після ерадикації. Показано нижчі показники ВСР у хворих на ВХ ДПК та їх подальше зниження у післяерадикаційному періоді. Вперше проаналізовано динаміку показників ВСР із поділом пацієнтів на групи за значенням загальної спектральної потужності (ТР): зі зниженими та високими показниками ВСР.**

**Вперше встановлено ефект малих доз ІГТ, модельованого на гіпоксикаторі ТДИ-01 (апарат Фролова), на перебіг ВХ ДПК, асоційованої з *Hр*. Показано, що застосування ІГТ у лікувальному комплексі після проведення ерадикації забезпечує активацію аеробного обміну шляхом помірного прооксидантного впливу. Ці зміни супроводжуються оптимізацією показників ВСР і збільшенням стійкості до гіпоксії, що свідчить про підвищення адаптаційного потенціалу організму.**

**Вперше досліджено вміст та розподіл маркера окисного стресу 4-гідроксиноненалю у структурах СО тіла та антрального відділу шлунка у хворих та здорових і проаналізовано його динаміку під впливом ІГТ.**

**Розроблено методику індивідуально дозованого одноразового сеансу інтервальної гіпоксії (ОСІГ), що дозволяє оцінювати функціонально-метаболічний резерв організму та його стійкість до гіпоксії.**

**Практичне значення одержаних результатів.** Розроблено та впроваджено у практичну охорону здоров’я новий спосіб лікування хворих на ВХ ДПК, асоційовануз *Hр,* у післяерадикаційному періоді за допомогою ІГТ, проведеного на гіпоксикаторі ТДИ-01 (апарат Фролова). Модифіковано і вдосконалено алгоритм обстеження хворих на ВХ ДПК шляхом включення у нього ВСР, яка відображає не лише активність регуляційних систем, але й функціонально-метаболічний резерв, що доцільно використовувати для контролю ефективності лікування. Запропоновано нову методику оцінки стійкості організму до гіпоксії та адаптаційного потенціалу за допомогою індивідуально дозованого ОСІГ.

Результати дисертаційної роботи впроваджено в діагностично-лікувальний процес гастроентерологічного і терапевтичного відділень Львівської обласної клінічної лікарні, Новояворівської районної лікарні № 1, 4-ї комунальної лікарні міста Львова, а також у наукову роботу та навчальний процес кафедри шпитальної терапії ЛНМУ імені Данила Галицького. Отримано два деклараційні патенти на корисну модель (№ 28270, 15615), видано один інформаційний лист.

**Особистий внесок здобувача** полягає у проведенні інформаційно-патентного пошуку та опрацюванні літературних джерел за темою роботи. Самостійно здійснено підбір тематичних хворих і здорових добровольців, комплексне клінічне та лабораторно-інструментальне обстеження, розроблено індивідуальну карту хворого та створено комп’ютерну базу даних. Здобувачем написано усі розділи дисертаційної роботи. Самостійно сформульовано основні положення, висновки та практичні рекомендації. Аналіз та інтерпретацію результатів проведено спільно з науковим керівником. Біохімічні дослідження проведено на кафедрі гістології, цитології та ембріології; гістологічні дослідження на кафедрі патологічної анатомії; імуногістохімічні – на базі лабораторії окисного стресу, інституту Руджера Босковіча. (Загреб, Хорватія).

**Апробація результатів дисертації.** Апробація дисертації проведена на міжкафедральному засіданні кафедр шпитальної терапії, поліклінічної справи та сімейної медицини, гістології, цитології та ембріології, біохімії, нормальної фізіології, патологічної анатомії, фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол № 8 від 5 лютого 2008 р.). Матеріали дисертаційної роботи були представлені на: 10-й Європейській конференції для студентів та молодих лікарів (25-28 червня 1999 р., Берлін); IV міжнародній конференції «Биоантиоксидант» (16-19 квітня 2002 р., Москва); VIII Українському біохімічному з’їзді (1-3 жовтня 2002 р., Чернівці); міжнародному симпозіумі «Прогрессивные научные технологии для здоровья человека» (8-19 червня 2003 р., Кара-Даг, Феодосія); VIII щорічному конгресі Європейського коледжу спортивних наук (9-12 липня 2003 р., Зальцбург); Х Конгресі Світової федерації українських лікарських товариств (26-28 серпня 2004 р., Чернівці); 4-й Всеросійській конференції з міжнародною участю «Гипоксия: механизмы, адаптация, коррекция» (12-14 жовтня 2005 р., Москва); науково-практичній конференції «Щорічні терапевтичні читання: терапевтична клініка від науки до практичної охорони здоров’я» (11 квітня 2006 р., Харків); науково-практичній конференції «Актуальні питання гастроентерології та лікувального харчування» (25-26 травня 2006 р., Дніпропетровськ); XVII з’їзді Українського фізіологічного товариства з міжнародною участю (18-20 травня 2006 р., Чернівці); 4-му засіданні клубу 4-гідроксиноненалю «4-гідроксиноненаль та продукти ліпідної пероксидації: від науки до практичної медицини» (18-19 травня 2007 р., Стамбул); міжнародній науково-практичній конференції “Сучасна гастроентерологія та гепатологія: фундаментальні та прикладні аспекти” (24-25 травня 2007 р., Полтава), науково-практичній конференції «Роль інформаційних технологій в реформування охорони здоров’я» (14-15 вересня 2007 р., Харків).

Публікації. **Основні положення дисертаційної роботи викладено у 20 публікаціях, серед яких 8 статей у наукових фахових виданнях, рекомендованих ВАК України, 9 тез у матеріалах конференцій, конгресів, з’їздів. Отримано два деклараційні патенти на корисну модель, видано один інформаційний лист.**

## Обсяг та структура дисертації. Робота написана українською мовою на 186 сторінках друкованого тексту, з яких 142 сторінки займає основна частина, складається із вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення одержаних результатів, висновків, практичних рекомендацій, додатків, списку використаних джерел, який містить 231 найменувань (109 кирилицею, 122 латиницею). Робота ілюстрована 20 рисунками, містить 33 таблиці.

# ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали та методи дослідження.** Обстежено 110 хворих із ВХ ДПК, із них 72 (65,5%) чоловіки та 38 (34,5%) жінок, середній вік 32,1±1,0 р. З них виділено 77 пацієнтів із захворюванням, асоційованим з *Hp*: 48 (62,3%) чоловіків та 29 (37,7%) жінок, середній вік 32,0±1,8 р. У контрольну групу увійшли 40 здорових осіб: 25 (62,5%) чоловіків і 15 (37,5%) жінок, середній вік 29,7±3,5 р. Вперше виявлену ВХ ДПК діагностовано у 20,8% осіб. Тривалість захворювання до 5 років була у 45,5% хворих, 5-10 років – у 20,8%, 10-20 років – у 7,8%, більше 20 років – у 5,2% пацієнтів. Виразку СО ДПК малих розмірів виявлено у 3 (3,9%) осіб, середніх – у 42 (54,5%), великих розмірів– у 32 (41,6%) обстежених.

Усім *Нр*-позитивним пацієнтам впродовж семи днів проводили ерадикаційне лікування, що включало лансопразол (30,0 мг двічі на добу до їди), амоксицилін (1,0 г двічі на добу) та кларитроміцин (0,5 г двічі на добу) після їди. Після цього пацієнтів було поділено на дві групи, співмірні за віком, статтю та тривалістю захворювання. До групи 1 увійшло 40 осіб, з них 24 (60,0%) чоловіки, 16 (40,0%) жінок, середній вік 32,1±1,7 р. До групи 2 – 37 пацієнтів, з них 24 (64,9%) чоловіків, 13 (35,1%) жінок, середній вік 31,9±1,6 р. Хворі обох груп продовжували приймати лансопразол одну таблетку (30,0 мг) на ніч впродовж ще 30 днів. Пацієнти групи 2 протягом цього ж періоду додатково одноразово ввечері перед сном проводили ІГТ за допомогою гіпоксикатора ТДИ-01, («Динамика», Росія) 5-6 днів на тиждень. Режим дихання передбачав три однохвилинні цикли, двохвилинний та трихвилинний цикл з однохвилинними перервами дихання атмосферним повітрям.

Усім хворим до та після лікування проводили загальноклінічне обстеження, ЕГДФС із прицільною щипцевою біопсією з тіла та антрального відділу шлунка (2-5 біоптатів) та наступним гістоморфологічним дослідженням біоптатів, які фарбували за методом Романовського-Гімзи. Діагностика хронічного гастриту здійснювалася за Сіднейсько-Хьюстонською системою (1996) з визначенням форми хронічного гастриту (атрофічний або неатрофічний), ступеня вираженості запалення (лімфоцитарна та мононуклеарна інфільтрація) СО шлунка, активності (нейтрофільна інфільтрація), інфікованості *Hp* (метод Гімзи), атрофії, кишкової метаплазії та епітеліальної дисплазії. Досліджувані показники оцінювали напівкількісним методом із виділенням трьох ступенів їх вираженості: 1-й ступінь – легкий («+»); 2-й ступінь – помірний («++»); 3-й – значно виражений («+++»). Окремо описували присутність у препаратах лімфоїдних фолікулів. Інфікування *Hp* підтверджували за допомогою швидкого уреазного тесту. Кількісна оцінка мікробного заселення передбачала виділення трьох ступенів: І – до 20 мікробних тіл у полі зору; ІІ – 20-50 та ІІІ – понад 50 мікробних тіл у полі зору (Л.І. Аруїн, 1997).

У крові проводили визначення біохімічних показників, які відображають стан прооксидантно/антиоксидантної системи: активність каталази (М.А. Королюк, 1988), активність СОД (В.А. Костюк, 1990), рівні МДА (Р.А. Тимирбулатов, 1986), ГП (В.Б. Гаврилов, 1983), β-ЛП (В.Г. Колб, 2000), ОМБ (Е.Е. Дубинина, 1995) СМП (В.Г. Колб, 2000), ІАОА (В.Б. Мартынюк, 1991). У біоптатах СО шлунка імуногістохімічним методом визначали вміст та розподіл 4-ГН. Застосовували моноклональні антитіла, специфічні до гістидинових кон’югатів 4-ГН із білками з наступною візуалізацією 3,3–діамінобензидин тетрахлоридом (Waeg G. et al., 1996).

Дослідження ВСР проводили у лежачому положенні (5,0 хв.) та під час ортостатичної проби (6,0 хв.), використовуючи електрокардіограф ВНС-мікро® і програмне забезпечення Нейрософт® (Росія). Результати оцінювали згідно сучасних кардіоритмологічних стандартів (Task Force of the ESC/NASPE, 1996). Аналізували наступні спектральні показники ВСР: загальну спектральну потужність (ТР, мс2; 0,003-0,4 Гц); дуже низькочастотні коливання, які відображають активність центральних механізмів регуляції (VLF, мс2; 0,003-0,04 Гц); низькочастотні коливання, які переважно характеризують симпатичну активність (LF, мс2; 0,04-0,15 Гц); високочастотні коливання, які відображають здебільшого парасимпатичну активність (HF, мс2; 0,15-0,4 Гц); співвідношення LF/HF – автономний баланс. Крім того, вивчали часові показники: SDNN (мс) – стандартне відхилення величин нормальних RR-інтервалів (відображає сумарний вплив вегетативної нервової системи на активність синусового вузла); RMSSD (мс) – квадратний корінь із середнього значення квадратів різниці величин послідовних RR-інтервалів (характеризує парасимпатичну активність); pNN50 (%) - відсоток послідовних RR-інтервалів, які відрізняються більше, ніж на 50 мс (відображає парасимпатичну активність); коефіцієнт 30:15 (К30:15) – коефіцієнт реактивності фізіологічних механізмів під час ортостатичної проби.

ОСІГ моделювали в нормобаричних умовах у закритій системі дихання із поверненням повітря. Адекватність впливу та тривалість кожного циклу одноразового сеансу контролювали за динамікою показників частоти серцевих скорочень та насичення гемоглобіну киснем (SaO2) (пульсоксиметр ЮТАС-200, пальцевий датчик НВО "ЮТАС", Україна). Тривалість кожного циклу у сеансі була індивідуальною і визначалася часом, за який SaO2 знижувалася до 94,0 %. Перерва між гіпоксичними циклами дорівнювала часу реоксигенації (повернення SaO2 до вихідних значень) плюс одна хвилина; сеанс вважався завершеним, якщо різниця тривалості останнього циклу, порівняно з попереднім, була не меншою 10 с. До та після ОСІГ визначали ВСР.

Опрацювання отриманої інформації проводили за допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel 2003, Statistica 6.0 та SPSS 9.0. загальноприйнятими методами математичної статистики. Нормальність розподілу змінних визначали за тестом Шапіро-Уілка. Для параметричних змінних із нормальним розподілом вірогідність різниці між середніми величинами у вибірках визначали за допомогою параметричного тесту Стьюдента для залежних (порівняння показників до та після впливу) і незалежних змінних (порівняння показників між групами). Статистичну достовірність змін непараметричних (якісних) показників, які визначалися як позитивні або негативні (клінічних ознак, гістологічного дослідження, інфікованості *Hp* та якісного аналізу вмісту 4-ГН у СО шлунку), оцінювали за допомогою тесту χ2. Достовірність результатів динаміки непараметричних змінних, які визначалися напівкількісно (імуногістохімічне визначення 4-ГН), а також параметричних змінних, для яких не було встановлено нормального розподілу (параметри ВСР), визначали за допомогою U-тесту Манна-Уітні.

**Результати дослідження та їх обговорення.** У більшості хворих на ВХ ДПК, асоційовану з *Hp*, виявили ознаки больового, диспептичного та астеноневротичного синдромів. Здорові добровольці не мали скарг та не вважали, що мають хронічні, зокрема гастроентерологічні, захворювання. Інфікованість *Нp* у хворих на ВХ гістологічним методом була підтверджена в антральному відділі у 77 (72,7%), а в тілі шлунка у 70 (63,5%) осіб. Що стосується здорових добровольців, то *Нр* в антральному відділі виявлявся у 16 (40,0%) випадках, в тілі шлунка у 14 (35,0%) осіб. Аналіз розподілу за ступенями обсіменіння СО не показав вірогідних відмінностей між здоровими добровольцями та хворими. Високий, середній та низький ступені контамінації виявлено у 3 (18,8%), 5 (31,2%) і 8 (50,0%) здорових осіб та у 11 (13,8%), 30 (37,5%) і 39 (48,8%) хворих на ВХ відповідно. Нейтрофільна інфільтрація СО була в усіх обстежених. Мононуклеари (p<0,001) і лімфоїдні фолікули (антрум p<0,001, тіло р=0,027) визначали достовірно частіше у СО хворих на ВХ ДПК, асоційовану з *Hp*. Атрофію СО тіла шлунка, що супроводжується зниженням її функціональної активності, виявили лише в 18 (16,4%) хворих у тілі та в 10 (9,1%) осіб - в антральному відділі. Метаплазія СО тіла шлунка була у 2 пацієнтів (1,8%), дисплазії не спостерігалось у жодному випадку. Таким чином, виявлений значний відсоток (27,3%) випадків *Hp*–негативної ВХ, інфікованість *Нр* здорових осіб і відсутність різниці за ступенями обсіменіння СО між хворими та здоровими свідчать про значну роль неспецифічних факторів захисту в патогенезі ВХ.

Дослідження вмісту основного вторинного продукту ліпопероксидації 4-ГН, який у великих концентраціях є маркером окисного стресу, а в низьких фізіологічних ‑ сигнальною молекулою з різноманітними регуляційними функціями, показало, що він нагромаджується у поверхневому епітелії (р<0,001), власній пластинці (р<0,001) СО шлунка і, що особливо важливо, в ядрах гландулоцитів (р=0,022) хворих на ВХ ДПК, асоційовану з *Hp*, чого не виявлено у жодного здорового добровольця.

Аналіз прооксидантно/антиоксидантної системи показав, що за деякими показниками аеробного обміну у крові хворих відзначається збільшення рівня первинних продуктів ліпопероксидації ГП, продуктів ОМБ430 та β-ЛП, зниження обох фракцій СМП зі зростанням ІАОА і співмірними із нормальними значеннями активностей каталази й СОД (табл. 1). Ці зміни свідчать про зниження інтенсивності окисно-відновних реакцій і поширення проявів окисного стресу на рівень організму.

*Таблиця 1*

**Динаміка показників, що характеризують аеробний обмін у хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки, асоційованою з *Helicobacter pylori*, M±m**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | ВХ ДПК(група 1), n=21 | ВХ ДПК(група 2), n=20 | Здоровідобровольці, n=40 |
| Долікування | Післялікування | Долікування | Післялікування |
| Каталаза, мкМ Н2О2/мл\*год | 0,131±0,002 | 0,115±0,003٭ | 0,129±0,001 | 0,153±0,001٭ | 0,136±0,007 |
| СОД, % інгібування | 11,38±1,44 | 11,81±0,44 | 12,31±0,73 | 9,32±0,24٭# | 12,82±1,11 |
| МДА, мкМ/мл | 71,48±1,47 | 70,87±1,84 | 71,53±0,44 | 78,43±0,50٭# | 71,91±2,23 |
| ІАОА, ум. од. | 1,487±0,024# | 1,481±0,036 | 1,490±0,02# | 1,419±0,011٭ | 1,398±0,027 |
| β-ЛП, ум. од. | 54,30±1,22 | 67,11±0,67٭# | 51,78±0,63 | 52,35±0,28 | 51,49±1,51 |
| ГП, ум. од./мл | 2,44±0,03# | 1,65±0,02٭ | 2,36±0,11# | 1,67±0,01٭# | 1,51±0,08 |
| СМП, 254 нм, ум.од. | 182,6±1,9# | 262,7±4,3٭ | 182,6±1,6# | 229,1±2,9٭ | 241,4±8,7 |
| СМП, 280 нм, ум.од. | 230,5±3,9# | 297,1±8,0٭ | 221,8±3,4# | 263,1±1,6٭ | 270,5±12,0 |
| ОМБ, 370 нм, ум.од./мл | 5,18±0,15 | 4,03±0,09٭# | 5,16±0,05 | 6,18±0,12٭# | 4,97±0,19 |
| ОМБ, 430 нм, ум. од./мл | 2,22±0,08# | 1,23±0,06٭# | 2,38±0,07# | 1,99±0,05٭# | 1,63±0,07 |

Примітки:

1. \* – різниця достовірна до та після лікування, p<0,05;
2. # – різниця достовірна між здоровими добровольцями та хворими на ВХ ДПК, p<0,05.

Підтвердженням зниженого адаптаційного резерву у хворих на ВХ ДПК, асоційовану із *Hр*, є результати вивчення ВСР, підвищення параметрів якої пов’язують із зростанням стресостійкості організму (А.В. Соболев, 2006; О.П. Єлісєєва та ін., 2005; В.В. Попов та ін., 2006). Характерним для хворих на ВХ ДК було зниження ВСР за часовими (SDNN - 34,4 мс проти 50,0 мс у здорових; RMSSD - 16,6 мс проти 38,6 мс у здорових; pNN50 - 1,8% проти 18,5% у здорових) та спектральними (ТР - 1388,6 мс2 проти 3035,1 мс2 у здорових; VLF - 706,2 мс2 проти 850,8 мс2 у здорових; LF - 432,2 мс2 проти 852,0 мс2 у здорових, HF - 242,7 мс2 проти 859,6 мс2 в здорових) параметрами у спокої (фонова проба, лежаче положення). Нами виявлено аналогічне зниження показників ВСР в ортостатичній пробі. Зниження всіх показників у пацієнтів, порівняно із здоровими добровольцями, мало достовірний характер, окрім VLF-коливань у лежачому положенні.

Після проведення індивідуально дозованого ОСІГ, який є оптимальним активуючим чинником, що відображає здатність організму підтримувати SaО2 в умовах гіпоксії, виявлено підвищення більшості показників ВСР. Однак, їх абсолютні значення у хворих були нижчими ніж у здорових добровольців. Такі показники ВСР є виявом функціонально-метаболічної дисфункції та зниженого адаптаційного резерву хворих на ВХ.

Проведення ерадикаційного лікування ефективно усувало клінічні прояви синдрому шлункової та кишкової диспепсії у хворих, котрі приймали у післяерадикаційному періоді лансопразол (група 1) або лансопразол з ІГТ (група 2). Слід зазначити, що троє пацієнтів групи 1, в яких не відбулось ерадикації, продовжували скаржитись на дискомфорт в епігастрії та болючість у цій ділянці під час пальпації. В усіх хворих групи 2 ерадикація була успішною. Крім того, після лікування виявлено вірогідне зменшення скарг на дратівливість та загальну слабкість, порівняно із групою 1.

За результатами ЕГДФС у всіх пацієнтів спостерігалось загоєння виразки СО та зменшувались ознаки дуоденіту. У 35,0 % пацієнтів групи 1 та 18,9 % осіб групи 2 утримувались ознаки гастриту. За результатами гістоморфологічного дослідження у всіх пацієнтів із ВХ ДПК, асоційованою з *Нр*, досягнуто зменшення інфільтрації СО мононуклеарами і нейтрофільними гранулоцитами, а також кількості лімфоїдних фолікулів. Однак, порівняння результатів лікування між групами показало істотне зменшення кількості осіб із мононуклеарною інфільтрацією СО антрального відділу в групі 2 (позитивними залишилось 14,3% хворих проти 28,6% у групі 1). Ознаки атрофії СО тіла шлунка після лікування виявлено у меншої кількості хворих групи 2 (р<0,05). Таким чином, застосування ІГТ у комплексному лікуванні в післяерадикаційному періоді забезпечило ефективніше усунення проявів запалення СО шлунка у хворих на ВХ ДПК, асоційовану із *Hp*.

Морфофункціональні зміни після ерадикаційного лікування у пацієнтів групи 1 супроводжувались персистенцією проявів окисного стресу, про що свідчить зростання вмісту 4-ГН у структурах СО шлунка (рис. 1).

**б**

\*

\*

#

#

#

#\*

%

**а**

#

#

\*

%

здорові добровольці хворі на ВХ ДПК, асоційовану із *H. pylori*

хворі групи 1 після лікування хворі групи 2 після лікування

Рис. 1. Динаміка вмісту 4-гідроксиноненалю у структурах слизової оболонки антрального відділу (**а**) та тіла (**б**) шлунка (1 – поверхневий епітелій, 2 – фовеолярний епітелій, 3 – власна пластинка, 4 – цитоплазма гландулоцитів, 5 – ядро гландулоцитів)

Примітки:

1. \* – різниця достовірна до та після лікування, p<0,05;
2. # – різниця достовірна між групами після лікування, p<0,05.

Застосування ІГТ у післяерадикаційному періоді (група 2) характеризувалося вірогідним зменшенням вмісту цього маркера окисного стресу і, що особливо важливо, його практично повним усуненням із ядер гландулоцитів власних залоз шлунка. Аналіз перерозподілу 4-ГН за ступенями нагромадження показав збільшення кількості пацієнтів із 0, 1 і 2 ступенем нагромадження 4-ГН у цитоплазмі гландулоцитів пацієнтів групи 2, в той час як у групі 1 переважали хворі із 3-м ступенем нагромадження, особливо у тілі шлунка.

У хворих групи 1 також виявлено зростання кількості осіб із 3-м ступенем накопичення 4-ГН в ядрах гландулоцитів тіла шлунка. Відсутність 4-ГН в ядрах гландулоцитів антрального відділу та істотне його зменшення в ядрах тіла шлунка хворих групи 2 обґрунтовують доцільність застосування ІГТ для корекції проявів окисного стресу у післяерадикаційному періоді.

Ефективність ІГТ підтверджена аналізом показників, що характеризують прооксидантно/антиоксидантну систему у крові (табл. 1). У групі 1 після лікування виявлено істотне зниження активності каталази, нормалізацію показників ГП, ОМБ430 і деяке підвищення рівнів СМП. Підвищений рівень β-ЛП ще більше наростав після лікування у першій групі хворих, що підтверджується збільшенням ризику гіперліпідемії та ожиріння після ерадикації (Т. Kamada et al., 2005). В цілому, можна стверджувати про загальне зниження інтенсивності аеробного обміну в хворих на ВХ ДПК. Симптоми окисного стресу в такій метаболічній ситуації не проявляються, “маскуються”, що знижує ефективність регенераційних процесів (Л.Т. Малая и др., 1975; М.Ф. Тимочко та ін., 1998; О.П. Єлісєєва та ін., 2003; Т.Г. Сазонтова и др., 2005; Р. Voss et al., 2006) і в подальшому є причиною зниження функціонально-метаболічного резерву та схильності до рецидивів виразки.

Включення ІГТ у лікування після ерадикації сприяє підвищенню антиоксидантної активності. Відзначено нормалізацію рівнів ГП, карбонільних похідних основного характеру (ОМБ430), двох фракцій СМП. Виявлено достовірне, але в межах нормальних значень, наростання концентрації МДА та рівня карбонільних похідних кислої фракції (ОМБ370), що свідчить про ІГТ-індуковану прооксидантну активність. Причому, модуляція активностей основних ферментів АОЗ (достовірне підвищення каталази та зниження СОД) спрямована на підтримання помірної прооксидантної ситуації забезпечується, ймовірно, ефективнішим залученням супероксиду до вільнорадикальних перетворень.

Таким чином, помірний прооксидантний вплив ІГТ забезпечує активацію аеробного обміну у хворих на ВХ ДПК, що супроводжується корекцією дисбалансу в системі прооксиданти/антиоксиданти, може сприяти розпаду/елімінації пошкоджених клітинних структур та ініціювати необхідні саногенні механізми репарації виразкового дефекту СО.

Встановлений різний індивідуальний характер параметрів ВСР у хворих на ВХ зумовив необхідність поділу пацієнтів кожної групи на дві підгрупи, для чіткого виявлення ефективності схем лікування. До підгрупи А входили хворі, загальна спектральна потужність яких у фоновій пробі (лежачи) не перевищувала 1500 мс2 (ТР ≤ 1500 мс2). До підгрупи В – пацієнти із ТР > 1500 мс2. У пацієнтів підгрупи А групи 1 після лікування виявлено ще більше зниження основних параметрів ВСР, зокрема, SDNN (p=0,019) та більшості спектральних параметрів (рис. 2). Незважаючи на таку динаміку, нормалізація симпатовагального індексу та підвищення практично всіх показників ВСР, особливо SDNN, під час ортостатичної проби свідчать про ініціацію покращання функціонального стану у цій підгрупі пацієнтів.

**б**

**а**

мс2

**0**

**200**

**400**

**600**

**800**

**1000**

**1200**

**1400**

**TP**

**VLF**

**LF**

**HF**

#

**0**

**200**

**400**

**600**

**800**

**1000**

**TP**

**VLF**

**LF**

**HF**

\*

\*

\*

мс2

\*

група 1 до лікування група 1 після лікування

група 2 до лікування група 2 після лікування

Рис. 2. Динаміка змін спектральних показників варіабельності серцевого ритму в хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки, асоційовану з *Н. рylori*, у яких загальна спектральна потужність в лежачому положенні не перевищувала 1500 мс2 (підгрупа А); фонова (**а**) та ортостатична проби (**б**)

Примітки:

1. \* – різниця достовірна між показниками до та після лікування, р<0,05;

2. # – різниця між групами після лікування достовірна, р<0,05.

Використання ІГТ у післяерадикаційному періоді в пацієнтів із вихідними низькими параметрами ВСР (підгрупа А група 2) супроводжувалось суттєвим підвищенням часових та спектральних показників за рахунок активації нейрогуморальної та автономних компонент регуляції. Аналогічний позитивний вектор змін спостерігався під час ортостатичної проби, що вказує на підвищення адаптаційного потенціалу та більш ефективне усунення проявів функціонально-метаболічної дисфункції у цій групі.

У пацієнтів, що характеризувались вихідними високими параметрами ВСР (підгрупа В), після лікування спостерігалося зниження досліджуваних показників в обох групах (рис. 3), однак, вираженість цих змін суттєво відрізнялась. Високі показники ВСР, які супроводжуються неефективною внутрішньою структурою спектру і ортостатичною реакцією, є прогностично несприятливою ознакою, оскільки вказують на напруженість центральних механізмів регуляції, що в подальшому може призвести до дезадаптаційних зривів. Тому модуляція такої напруженої ВСР (зниження ТР із одночасною нормалізацією внутрішньої структури спектру) може свідчити про оптимізацію роботи регуляційних механізмів і покращання функціонально-метаболічного потенціалу (О.П. Єлісєєва та ін., 2005; А.В. Соболев, 2006), що було виявлено нами у пацієнтів із вихідними високими показниками ВСР (підгрупа В) групи 2. Застосування лише лансопразолу у аналогічній підгрупі групи 1 супроводжувалось надмірним (трикратним) зниженням ТР без покращання внутрішньої структури спектру. Причому, якщо у підгрупі В пацієнтів, які проводили ІГТ, помірне зниження ТР (на 33,5%) супроводжувалось підвищенням амплітуди HF-коливань, то у аналогічній підгрупі групи 1 активність HF-коливань суттєво знижувалась (у 3,2 раза) (рис. 3).

**а**

\*

\*

\*

\*

\*

\*

\*

#

#

#

**б**

 **#**

**\* #**

**\* #**

група 1 до лікування група 1 після лікування

група 2 до лікування група 2 після лікування

Рис. 3. Динаміка змін спектральних показників варіабельності серцевого ритму в хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки, асоційовану з *Н. рylori*, загальна спектральна потужність яких в лежачому положенні перевищувала 1500 мс2 (підгрупа В); фонова (**а**) та ортостатична проби (**б**)

Примітки:

1. \* – різниця достовірна між показниками до та після лікування, (р<0,05);

2. # – різниця між групами після лікування достовірна, (р<0,05).

Оскільки високочастотний пік в спектрі ритмограми (амплітуда HF-коливань) відображає активність парасимпатичного відділу нервової системи, а отже, ефективність відновних процесів, то його зниження після лікування вказує на недостатню компенсацію проявів післяерадикаційного синдрому.

Проведення індивідуально пульсоксиметрично дозованого ОСІГ, контрольованого за параметрами ВСР, вказує на зростання функціонально-метаболічного резерву у хворих групи 2, особливо виражене у пацієнтів із вихідними високими параметрами (підгрупа В). В той же час, пацієнти підгрупи В групи 1 мали найгіршу динаміку ВСР після лікування і реакцію-відповідь на ОСІГ.

Таким чином, виявлена під дією ІГТ ефективніша корекція окисного стресу забезпечується формуванням потужнішого функціонально-метаболічного резерву і підвищенням стійкості організму до гіпоксії. Виявлені тенденції до збільшення часу першого циклу ОСІГ та виражене зменшення часу реоксигенації (відновлення) (рис. 4) чітко вказують на підвищення здатності організму підтримувати SaO2 у гіпоксичних умовах, що, у свою чергу, відображає ефективність метаболічної системи генерувати ендогенний кисень (М.Ф. Тимочко та ін., 1998).

с

с



*час гіпоксії першого циклу*

*час відновлення першого циклу*

Рис. 4. Динаміка змін часових показників одноразового сеансу інтервальної гіпоксії у хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки до та після лікування, M ±m

Такий ефект є важливим не тільки з огляду на значення ліквідації клітинної гіпоксії (важливого чинника патогенезу ВХ), але й відображає зростання адаптаційного потенціалу макроорганізму, що є необхідною передумовою успішної компенсації проявів післяерадикаційного періоду.

**ВИСНОВКИ**

У дисертаційній роботі вирішене актуальне наукове завдання підвищення ефективності післяерадикаційного лікування виразкової хвороби дванадцятипалої кишки, асоційованої з *H.рylori,* шляхом застосування інтервального гіпоксичного тренування як засобу корекції проявів окисного стресу та покращання функціонально-метаболічного резерву організму хворого.

1. **Застосування ІГТ забезпечує ефективнішу ліквідацію больового та астеновегетативного синдромів (p<0,05), зменшує прояви гастриту, дуоденіту (p<0,05), а також мононуклеарну інфільтрацію та атрофію СО шлунка (p<0,05).**
2. **Виявлено зменшення вмісту маркера окисного стресу 4-гідроксиноненалю в поверхневому епітелії, власній пластинці та його повну елімінацію із ядер гландулоцитів (p<0,05) у групі хворих, які застосовували ІГТ, що свідчить про ефективну корекцію проявів окисного стресу на рівні СО шлунка.**
3. **Встановлено знижену інтенсивність аеробного обміну у крові хворих на ВХ: підвищені рівні ГП, ОМБ430 та ІАОА (p<0,05), нижчий вміст СМП (р<0,001) та співмірні з нормальними значення активності СОД і каталази. Застосування ІГТ сприяє формуванню помірної прооксидантної ситуації: зростання рівнів МДА та ОМБ (р<0,001), нормалізація ГП (р<0,001), СМП (р<0,001), обмеження зростання β-ЛП, підвищення активності каталази (р<0,001) та зниження активності СОД (р<0,001), що є необхідною умовою ефективної корекції проявів окисного стресу.**
4. **У хворих на ВХ виявлено зниження часових (SDNN на 31,2%, RMSSD на 46,2%, pNN50 на 90,2%) та спектральних (ТР на 54,2%, VLF на 17,0%, LF на 49,3%, HF на 71,8%) параметрів ВСР, що свідчить про низьку активність автономної нервової системи і знижений адаптаційний потенціал організму.**
5. **Застосування ІГТ у хворих із вихідною низькою ТР ≤ 1500 мс2 попереджує подальше зниження ВСР за рахунок зростання активності парасимпатичних впливів (HF на 82,0% після лікування, р<0,05). У пацієнтів із вихідною високою ТР > 1500 мс2 вплив ІГТ супроводжується зниженням ТР (на 33,5%) з одночасною оптимізацією внутрішньої структури спектру, тенденцією до нормалізації автономного балансу (зниження LF/HF на 10,2%) і зняттям напруження нейрогуморальної регуляції (зниження VLF-коливань на 58,7%), що свідчить про здатність ІГТ модулювати автономний гомеостаз. У хворих із вихідною високою ВСР, які приймали лише лансопразол, різко зменшується ТР (у 2,8 рази) та амплітуда усіх частотних коливань, особливо HF (у 3,2 рази), що відображає втрату мобілізаційної фази адаптаційної реакції і є несприятливим прогнозом для видужання.**
6. **Проведення індивідуально дозованого ОСІГ, контрольованого за параметрами ВСР, вказує на підвищення стійкості організму до гіпоксії та зростання функціонально-метаболічного резерву у хворих, які у комплексному лікуванні в післяерадикаційному періоді застосовували ІГТ, особливо із вихідною високою ВСР (ТР >1500 мс2).**

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

* 1. **Після ерадикації комплексне лікування хворих на ВХ ДПК, асоційовану з *H.pylori,* доцільно доповнювати проведенням ІГТ, що забезпечує корекцію проявів окисного стресу, підвищує показники варіабельності серцевого ритму, модулює вегетативний гомеостаз і сприяє підвищенню функціонально-метаболічного резерву організму.**
	2. **Пропонується проводити ІГТ за допомогою гіпоксикатора ТДИ-01 один раз на добу перед сном, 5-6 днів на тиждень із наступним режимом дихання: три однохвилинні цикли, двохвилинний цикл та трихвилинний цикл з перервами між ними в одну хвилину (1+1+1+2+3), впродовж 1-3 місяців.**
	3. **Для оцінки стану функціонально-метаболічного резерву у хворих на ВХ ДПК, асоційовану з *H.pylori,* та контролю ефективності лікування доцільно визначати наступні часові (SDNN, pNN50, RMSSD) та спектральні (ТР, VLF, LF, HF) параметри ВСР.**
	4. **Рекомендовано залучати до діагностичного комплексу ВХ ДПК індивідуально пульсоксиметрично дозований одноразовий сеанс інтервальної гіпоксії, контрольований за параметрами ВСР, як метод, що дає інформацію про стійкість організму до гіпоксії, стан функціонально-метаболічного потенціалу та вектор його змін під дією лікування. Сеанс потрібно проводити в нормобаричних умовах у закритій системі дихання із поверненням повітря. Тривалість кожного циклу в сеансі є індивідуальною і визначається часом, за який насичення гемоглобіну киснем (SaO2) знижується до 94,0 %. Перерва між гіпоксичними циклами дорівнює часу реоксигенації (повернення SaO2 до вихідних значень) плюс одна хвилина; сеанс вважається завершеним, якщо різниця тривалості останнього циклу, у порівнянні з попереднім, перевищує 10 с.**

**СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

Ефективність інтервальної гіпоксії у післяерадикаційному комплексному лікуванні виразкової хвороби дванадцятипалої кишки: оцінювання за допомогою варіабельності серцевого ритму / О. П. Єлісєєва, Х. О. Семен, А. П. Черкас, О. О. Абрагамович, О. Г. Ходосевич // Вісник проблем біології та медицини. – 2007. – Вип. 4. – С. 113–124. *(Здобувач провела набір клінічного матеріалу, брала участь в проведенні біохімічних досліджень і ВСР, статистичній обробці та аналізі результатів дослідження, підготувала статтю до друку).*

Зміни морфофункціонального стану слизової оболонки шлунка під дією інтервального гіпоксичного тренування у хворих на пептичну дуоденальну виразку / Х. О. Семен, О. П. Єлісєєва, А. П. Черкас, Ю. О. Поспішіль, О. О. Абрагамович // Світ біології та медицини. – 2007. – № 3. – С. 76–83. *(Здобувач провела набір клінічного матеріалу, брала участь в статистичній обробці, аналізі та інтерпретації одержаних результатів, підготувала статтю до друку).*

Ефективність корекції аеробного метаболізму за допомогою інтервальної гіпоксії у пацієнтів з виразковою хворобою дванадцятипалої кишки у післяерадикаційний період / Х. О. Семен, О. П. Єлісєєва, О. О. Абрагамович, А. П. Черкас, Д. В. Камiнський, Л. І. Гусак, Л. Ф. Лисак // Acta medica Leopoliensia. – 2007. – Т. 13, № 3. – С. 36–42. *(Здобувач провела набір клінічного матеріалу, брала участь у проведенні біохімічних досліджень і ВСР, статистичній обробці, аналізі та інтерпретації результатів, підготувала статтю до друку).*

Вияви окисного стресу в слизовій оболонці шлунка хворих із пептичною виразкою дванадцятипалої кишки зберігаються навіть після успішної ерадикації Helicobacter pylori / А. П. Черкас, Х. О. Семен, О. П. Єлісєєва, Д. В. Камінський, М. М. Лазаренко, О. Я. Яцкевич, О. О. Абрагамович // Сучасна гастроентерологія. – 2007. – № 5. – С. 13–17. *(Здобувач брала участь у**плануванні і проведенні досліджень,**статистичній обробці та аналізі одержаних результатів).*

Особливості механізмів індивідуально дозованого інтервального гіпоксично–гіперкапнічного впливу на варіабельність ритму серця спортсменів / О. П. Єлісєєва, Х. О. Семен, А. П. Черкас, Д. В. Камінський, А. К. Куркевич // Фізіологічний журнал. – 2007. – Т. 53, № 4. – С. 77–85. *(Здобувач брала участь у**проведенні* *досліджень та аналізі результатів, опрацюванні літературних джерел, написанні та оформленні статті).*

Вплив одноразового інтервального гіпоксичного сеансу на параметри варіабельності ритму серця та показники аеробного метаболізму у хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки та умовно здорових волонтерів / Х. О. Семен, О. П. Єлісєєва, А. П. Черкас, Д. В. Камінський, О. Я. Яцкевич, О. О. Абрагамович // Гастроентерологія : міжвід. зб. – Дніпропетровськ : Журфонд, 2006. – Вип. 37. – С. 325–332. *(Здобувач брала участь у наборі клінічного матеріалу, проведенні біохімічних досліджень та ВСР, аналізі та інтерпретації результатів, написанні та оформленні статті).*

Особливості параметрів варіабельності ритму серця та гістологічної структури слизової оболонки шлунку залежно від інфікованості *Helicobacter pylori* у хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки та здорових волонтерів / А. П. Черкас, Х. О. Семен, О. П. Єлісєєва, Д. В. Камінський, В. Г. Киричинський, О. О. Абрагамович // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – № 4. – С. 44–49. *(Здобувач брала участь у**плануванні дослідження,**наборі клінічного матеріалу, аналізі власних результатів та літератури, написанні та оформленні статті).*

Особливості варіабельності серцевого ритму у хворих на виразкову хворобу гастродуоденальної зони / Х. О. Семен, О. О. Абрагамович, О. П. Єлісєєва, А. П. Черкас, Я. В. Патко, К. П. Дудок, Д. В. Камінський // Медична хімія. – 2005. – Т. 7, № 1. – С. 17–20. *(Здобувач брала участь у**наборі клінічного матеріалу, аналізі літературних та власних результатів, підготовці статті до друку).*

Патент 28270 Україна, МПК7 А 61 В 10/00. Спосіб корекції окисного стресу та вегетативної дисфункції інтервальною гіпоксією у хворих на Helicobacter pylori асоційовану виразкову хворобу в післяерадикаційному періоді / Єлісєєва О. П., Семен Х. О., Черкас А. П., Камінський Д. В., Абрагамович О. О. ; патентовласник Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького. – № 200711812 ; заявл. 26.10.07 ; опубл. 26.11.07, Бюл. №19 (І ч.). *(Здобувач провела набір клінічного матеріалу, брала участь в аналізі та інтерпретації результатів, оформила та підготовила патент до друку).*

Патент 15615 Україна, МПК7 А 61 В 10/00. Спосіб підвищення функціонально–метаболічного резерву організму гіпоксичним впливом в інтервальному дозованому режимі / Єлісєєва О. П., Камінський Д. В., Семен Х. О., Черкас А. П., Вонсовський А. Б., Абрагамович О. О., Сергієнко О. О. ; патентовласник Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького. – № 200512457 ; заявл. 23.12.05 ; опубл. 17.07.06, Бюл. № 7 (І ч.). *(Здобувач брала участь у плануванні і проведенні дослідження, аналізі та інтерпретації результатів, написанні та оформленні патенту).*

Використання інтервальної гіпоксії у післяерадикаційному періоді у хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки : інформаційний лист / Семен Х. О., Єлісєєва О. П., Абрагамович О. О., Черкас А. П. ; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького. – К., 2007. – 4 с. *(Здобувач провела набір клінічного матеріалу,брала участь в опрацюванні результатів, статистичній обробці, підготувала інформаційний лист до друку).*

Особливості варіабельності серцевого ритму у хворих на виразкову хворобу гастродуоденальної зони / Абрагамович О. О., Семен Х. О., Єлісєєва О. П., Патко Я. Л., Дудок К. П., Федосюк Л. П., Черкас А. П., Камінський Д. В., Мазур В. В. // Х Конґрес Світової федерації українських лікарських товариств: тези доп. – Чернівці ; К. ; Чікаго, 2004. – С. 270–271. *(Здобувач брала участь у**проведенні дослідження, інтерпретації результатів, підготувала тези до друку).*

 Эффективность применения нового подхода в гипокситерапии при формировании антиоксидантного статуса организма / Елисеева О. П., Куркевич А. К., Семен К. О., Алексевич Я. И., Тимочко М. Ф. // Биоантиоксидант : тез. докл. IV международной конф. – М., 2002. – С. 182–183. *(Здобувач опрацювала літературні джерела та брала участь в аналізі результатів).*

 Ефективність корекції варіабельності ритму серця інтервальною гіпоксією в дозованому режимі / О. П. Єлісєєва, Д. В. Камінський, Х. О. Семен, А. П. Черкас, Л. І. Амбарова, Л. Д. Вишемирська // Фізіологічний журнал. – 2006 – Т. 52, № 2. – С. 147–148. – (Матеріали XVII з’їзду фізіологічного товариства з міжнародною участю, присвячені 125–річчю з дня народження акад. Богомольця О.О., 18-20 травня 2006 р., м. Чернівці). *(Здобувач провела літературний пошук за темою, брала участь в проведенні ВСР, аналізі результатів).*

Особливості параметрів варіабельності ритму серця та показників аеробного метаболізму у хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки / Семен Х. О., Черкас А. П., Єлісєєва О. П., Киричинський В. Г., Абрагамович О. О. // Щорічні терапевтичні читання : терапевтична клініка від науки до практичної охорони здоров’я : матеріали науково–практичної конференції, присвяченої пам’яті академіка Л. Т. Малої, 11 квітня 2006 р., м. Харків. – Х., 2006. – С. 142. *(Здобувач опрацювала літературні джерела, брала участь у**проведенні дослідження, статистичній обробці та інтерпретації результатів, підготувала тези друку).*

Lipid peroxidation and antioxidant defense in peptic ulcer disease: pathogenesis and new perspectives in treatment / Andriy Cherkas, Kamelija Zarkovic, Olha Yelisyeyeva, Orest Abrahamovych, Khrystyna Semen, Danylo Kaminskyy, Neven Zarkovic // New Approaches and Developments in Molecular of Lipid Peroxidation Associated Disorders: proceedings of 4th Meeting of HNE–Club, Istanbul, 18 May 2007. – Istanbul, 2007. – P. 87. *(Брала участь у проведенні досліджень, аналізі та інтерпретації результатів, написанні тез).*

Особенности механизмов влияния интервальной гипоксии на вариабельность ритма сердца спортсменов / Елисеева О. П., Каминский Д. В., Семен Х. О., Черкас А. П., Сергиенко О. О., Бурда В. А., Дудок Е. К., Федорович А. Н. // Гипоксия : механизмы, адаптация, коррекция : материалы Четвертой Российской конф. (с международным участием), 13-14 окт. 2005 г. : материалы. – М., 2005. – С. 42. *(Здобувач брала участь в проведенні дослідження, аналізі літературних та отриманих результатів, написанні тез).*

Heart Rate Variability (HRV) as a Method for Aerobic Power Estimation in Athletes During Interval Hypoxic–Hypercapnic Training (IHHT) / Yelisyeyeva O., Kurkevych A., Cherkas A., Semen Kh., Kaminskyy D., Serhiyenko A. //8th Annual Congress European College of Sport Science, 9-12 jul. 2003, Salzburg, Austria : abstract book. – Salzburg, 2003. – Р. 353–354. *(Здобувач брала участь у проведенні дослідження, аналізі отриманих результатів, написанні тез).*

Оценка функционально–метаболического состояния организма методом вариабельности ритма сердца при проведении гипокситерапии / Елисеева О. П., Куркевич А. К., Семен К. О., Каминский Д. В, Черкас А. П., Сергиенко А. А. // Прогрессивные научные технологии для здоровья человека : материалы международного мультидисциплинарного конгресса, 8-19 июня 2003 г., Кара–Даг, Феодосія. – М., 2003. – C. 67–69. *(Здобувач брала участь наборі клінічного матеріалу, проведенні біохімічних досліджень та ВСР, опрацюванні літературних джерел та власних результатів, написанні публікації).*

Kurkevych A. Estimation of the influence of impulse hypoxial training (IHT) on the stimulation of the endogenious oxygen generation (EOG) in people with various resistance to hypoxia / Kurkevych A., Semen K., Lomnytska M. // 10th European students and young doctors conference : abstract book. – Berlin, 1999. – P. 093. *(Здобувач брала участь у проведенні досліджень, опрацювала літературні джерела та отримані результати, підготувала тези до друку).*

**АНОТАЦІЯ**

**Семен Х.О. Ефективність інтервального гіпоксичного тренування в комплексному лікуванні виразкової хвороби у післяерадикаційному періоді: вплив на аеробний метаболізм та варіабельність серцевого ритму. – Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби. – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України. – Львів, 2008.

Дисертація присвячена вивченню ефективності інтервального гіпоксичного тренування (ІГТ), змодельованого за допомогою апарату ТДИ-01 (гіпоксикатор Фролова), у комплексному лікуванні виразкової хвороби дванадцятипалої кишки (ВХ ДПК), асоційованої з *H.pylori*, за динамікою показників, що характеризують аеробний метаболізм, та варіабельністю серцевого ритму (ВСР). Обстежено 110 хворих на ВХ ДПК та 40 здорових добровольців.

Застосування ІГТ протягом одного місяця у лікувальному комплексі післяерадикаційного періоду за рахунок помірної прооксидантної дії забезпечує активацію аеробного обміну, ефективну корекцію проявів окисного стресу, підвищення ВСР, модуляцію автономного гомеостазу та збільшення стійкості до гіпоксії, що свідчить про підвищення функціонально-метаболічного резерву організму у хворих на ВХ ДПК.

**Ключові слова:** 4-гідроксиноненаль, аеробний метаболізм, варіабельність серцевого ритму, окисний стрес, *Helicobacter pylori*, виразкова хвороба, інтервальне гіпоксичне тренування.

**АННОТАЦИЯ**

**Семен К.О. Эффективность интервальной гипоксической тренировки в комплексном лечении язвенной болезни в послеэрадикационном периоде: влияние на аэробный метаболизм и вариабельность сердечного ритма. – Рукопись.**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – внутренние болезни. – Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого МЗ Украины. – Львов, 2008.

Диссертация посвящена выяснению актуального научного вопроса, связанного с исследованием эффективности интервальной гипоксической тренировки (ИГТ), как средства коррекции проявлений окислительного стресса и улучшения функционально-метаболического резерва у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБ ДПК), ассоциированной с *H. pylori,* в комплексном лечении послеэрадикационного периода. Показано, что использование ИГТ сопровождается более эффективной ликвидацией клинических проявлений, патологических макро- и микроскопических изменений слизистой оболочки (СО) желудка (уменьшение проявлений гастрита, дуоденита, а также мононуклеарной инфильтрации и атрофии СО) в сравнении с пациентами, которые принимали только лансопразол.

У больных выявлено существенное накопление маркера окислительного стресса 4-гидроксиноненаля (4-ГН) в поверхностном эпителии, собственной пластинке слизистой и ядрах гландулоцитов, в сравнении со здоровыми волонтерами. В группе пациентов, которые принимали только лансопразол, содержание 4-ГН после лечения увеличивалось во всех исследуемых структурах СО, в то время как в группе пациентов, использовавших ИГТ, выявлено увеличение количества индивидов с более низкими степенями накопления 4-ГН в цитоплазме и почти полную его элиминацию из ядер гландулоцитов (p**<**0,05). Эти изменения свидетельствуют об эффективной коррекции окислительного стресса на уровне СО.

Выявлено дисбаланс в системе прооксиданты/антиоксиданты и сниженную интенсивность окислительно-восстановительных реакций у больных с ЯБ за некоторыми параметрами аэробного метаболизма: повышенные уровни гидропероксидов, β-липопротеинов (β-ЛП), окислительно-модифицированных белков (ОМБ430), увеличения индекса антиоксидантной активности (p**<**0,05), сниженный уровень среднемолекулярных пептидов (СМП) (р<0,001) на фоне сопоставимых с нормальными значениями активностей супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы. Влияние ИГТ способствовало формированию умеренной прооксидантной ситуации (увеличение уровней малонового диальдегида и ОМБ (р<0,001), нормализация гидропероксидов (р<0,001), СМП (р<0,001), предупреждение возрастания атерогенных β-ЛП, увеличение активности каталазы (р<0,001), снижение СОД-активности (р<0,001)) что необходимо для эффективной коррекции проявлений окислительного стресса.

Исследование вариабельности сердечного ритма (ВСР) показало существенное снижение временных (SDNN на 31,2%, RMSSD на 46,2%, pNN50 на 90,2%) и спектральных (общей спектральной мощности (ТР) на 54,2%, амплитуд очень низкочастотных (VLF на 17,0%), низкочастотных (LF на 49,3%) и высокочастотных (HF на 71,8%) компонент) параметров, что свидетельствует о недостаточной активности автономной нервной системы и сниженном адаптационном потенциале организма больных. Применение ИТГ у больных с исходными низкими параметрами ВСР (ТР ≤ 1500 мс2) предупреждает дальнейшее снижение ВСР, выявленное у больных, которые принимали только лансопразол, в основном за счет увеличения ТР и активности парасимпатических влияний (увеличение HF на 82,0%, р<0,05) на синусовый узел. У пациентов с высокими исходными параметрами ВСР (ТР>1500 мс2), которые принимали только лансопразол, после лечения резко уменьшалось ТР (в 2,8 раза) и амплитуда всех частотных колебаний, особенно HF (в 3,2 раза), что отображает потерю мобилизационной фазы адаптационной реакции, низкую активность автономных компонент и является прогностически неблагоприятным признаком для выздоровления. У пациентов с аналогичными исходными параметрами, которым проводили ИГТ, отмечено умеренное уменьшение ТР (на 33,5%), которое сопровождалось оптимизацией внутренней структуры спектра, тенденцией к нормализации автономного баланса (снижение LF/HF на 10,2%) и снятием напряжения нейрогуморальной регуляции (снижение амплитуды VLF-колебаний на 58,7%). Выявленная динамика параметров ВСР в этой группе пациентов свидетельствует о способности ИГТ моделировать автономный гомеостаз.

**Проведение до и после лечения индивидуально дозированного одноразового сеанса интервальной гипоксии (ОСИГ), контролированного за параметрами ВСР, продемонстрировало повышение устойчивости организма к гипоксии и функционально-метаболического резерва у больных, которые использовали в комплексе лечения послеэрадикационного периода ИГТ, особенно в подгруппе с исходными высокими значениями ВСР (ТР >1500 мс2).**

Таким образом, использование ИГТ на протяжении одного месяца после эрадикации за счет умеренного прооксидантного действия обеспечивает активацию аэробного обмена, эффективную коррекцию проявлений окислительного стресса и сопровождается модуляцией автономного гомеостаза, увеличением устойчивости к гипоксии, что свидетельствует о повышении функционально-метаболического резерва организма.

**Ключевые слова:** 4-гидроксиноненаль, аэробный метаболизм, вариабельность сердечного ритма, окислительный стресс, *Helicobacter pylori*, язвенная болезнь, интервальная гипоксическая тренировка.

# SUMMARY

Semen Kh.O. Efficacy of the interval hypoxiс training in complex treatment of peptic ulcer disease during posteradication period by parameters of aerobic metabolism and heart rate variability. – Manuscript.

**The dissertation for the scientific degree of candidate of medical sciences on speciality 14.01.02 – internal diseases. – Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ministry of Public Health of Ukraine. – Lviv, 2008.**

The dissertation is dedicated to study the efficacy of the interval hypoxic training (IHT) modulated using Frolov’s hypoxicator (ТДИ-01) in complex treatment of the *H.pylori*-associated duodenal peptic ulcer disease (DPUD) by parameters of aerobic metabolism and indexes of heart rate variability (HRV). 110 patient with DPUD 40 healthy volunteers were enrolled.

Use of IHT during one month in complex treatment of posteradication period was associated with moderate prooxidative activity which caused efficient activation of the aerobic metabolism, correction of the oxidative stress, modulation of the autonomic homeostasis, increase in HRV parameters, and strengthening of the resistance to hypoxia. Such changes are suggestive about enhancement of the functional metabolic potential of an organism in patients with DUPD.

Key words: **4-hydroxynonenal, aerobic metabolism, heart rate variability, oxidative stress, *Helicobacter pylori*, duodenal peptic ulcer,** **interval hypoxic training.**

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АОЗ – антиоксидантний захист

ВСР – варіабельність cерцевого ритму

ВХ – виразкова хвороба

4-ГН – 4-гідрокси-2,3-трансноненаль

ГП – гідропероксиди

ДПК – дванадцятипала кишка

ЕГДФС – езофагогастродуоденофіброскопія

ІГТ – інтервальне гіпоксичне тренування

МДА – малоновий діальдегід

ОМБ – окисно модифіковані білки

ОСІГ – одноразовий сеанс інтервальної гіпоксії

CМП – середньомолекулярні пептиди

СО – слизова оболонка

СОД – супероксиддисмутаза

*Hp – Helicobacter pylori*

pNN50 – відсоток послідовних інтервалів RR, які відрізняються більше, ніж
 на 50 мс

RMSSD – квадратний корінь із середнього значення квадратів різниці dfвеличин послідовних RR-інтервалів

SDNN – стандартне відхилення величин нормальних RR-інтервалів

TP – загальна спектральна потужність

VLF – дуже низькочастотні коливання

HF – високочастотні коливання

LF – низькочастотні коливання

**β-ЛП – β**-**ліпопротеїни**

Підписано до друку 05.05.2008 р.

Формат 60×90 1/16. Папір офсетний.

Друк на різографі. Умовн. друк. арк. 1,5. Обл.-видав. арк. 0,89.

Тираж 100 прим. Зам. 80352.

Поліграфічний центр

Видавництва Національного університету “Львівська політехніка”

вул. Ф.Колесси, 2, 79000, Львів

# Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>