

УДК 616.12-008.331.1-008.9-06:616.153.915-085.835

Д. А. Олійник

## ВПЛИВ ОЗОНОТЕРАПІЇ НА ПОКАЗНИКИ ЛІПІДІВ КРОВІ ПРИ КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

*Одеський державний медичний університет, Одеса, Україна*

УДК 616.12-008.331.1-008.9-06:616.153.915-085.835

Д. А. Олейник

## ВЛИЯНИЕ ОЗОНОТЕРАПИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДОВ КРОВИ ПРИ КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

*Одесский государственный медицинский университет, Одесса, Украина*

Обследовано 90 больных. В зависимости от применяемой терапии больные разделены на 2 группы: контрольная группа — пациенты получали базовую медикаментозную терапию; основная группа — дополнительно получали процедуры озонотерапии в виде внутривенного капельного введения озонированного физиологического раствора. Установлено, что применение озонотерапии в комплексном лечении больных способствует развитию более выраженного гиполлипидемического эффекта, сопровождающегося уменьшением триглицеридов, общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности, повышением холестерина липопротеидов высокой плотности по сравнению с медикаментозной терапией на всех этапах наблюдения — через 1, 6 и 12 мес.

**Ключевые слова:** озонотерапия, липиды крови, гипертоническая болезнь, метаболический синдром.

UDC 616.12-008.331.1-008.9-06:616.153.915-085.835

D. A. Oliynyk

## INFLUENCE OF OZONETHERAPY ON PARAMETERS OF LIPIDS OF BLOOD AT COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION WITH METABOLIC SYNDROME

*The Odessa State Medical University, Odessa, Ukraine*

90 patients have been surveyed. Depending on the applied therapy patients are divided into 2 groups: control group — patients got base medicamentous therapy; basic group — additionally got procedures of ozonotherapy in the form of IP/V drop injections of the ozonized physiological solution. It is established that application of ozonotherapy in complex treatment of patients promotes development more expressed hypolipidemic effect, accompanied reduction of triglycerides, general cholesterol, low-density lipoproteins, increase of high-density lipoproteins in comparison with medicamentous therapy at all stages of supervision — in 1, 6 and 12 months.

**Key words:** ozonotherapy, lipids of blood, hypertensive disease, metabolic syndrome.

Метаболічний синдром (МС) і його складові (артеріальна гіпертензія (АГ), абдомінальне ожиріння (АО), інсулінорезистентність (ІР), дисліпідемія (ДЛП) нині розглядаються як єдина концепція «генералізованого серцево-судинного метаболічного захворювання», кінцевим результатом якого є порушення коронарного і мозкового кровообігу [1]. Відмічено збільшення його поширеності та частоти нових випадків у популяції населення індустріально розвинених країн до 15–25 % [2]. Основні компоненти метаболічного синдрому асоціюються з низкою захворювань і станів, які погіршують перебіг хвороби, а хворих із гіпертонічною хворобою (ГХ), в рамках МС, необхідно розглядати як пацієнтів зі збільшеним ризиком розвитку ускладнень [3].

Як один з основних компонентів МС, ДЛП може бути і наслідком, і однією з причин розвитку ІР, при якій знижується активність ферменту ліпопротеїдліпази, що сприяє появі гіпертригліцеридемії, підвищенню утворення холестерину

ліпопротеїдів низької щільності (ХСЛПНЩ) і зниженню рівня холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХСЛПВЩ) [4].

Відмічено, що гіперхолестеринемія, артеріальна гіпертензія, куріння є факторами ризику більш ніж 75 % усіх серцево-судинних захворювань (ССЗ), причому частка гіперхолестеринемії в процесі прогресування патології є максимальною [5]. У зв'язку з цим зниження смертності від ССЗ у більшості країн Європи пов'язують з адекватною терапією порушень ліпідного обміну [6].

Відомі методи медикаментозної корекції ДЛП не завжди дозволяють досягти бажаного результату [5].

У терапії ГХ із МС важливу роль відіграє застосування немедикаментозних методів лікування (дієта, фізичні навантаження, фізіотерапія). Впливаючи на ключові ланки патогенезу захворювання, фізіотерапевтичні заходи дозволяють підвищити ефективність медикаментозної терапії, зменшити дозування препаратів, поліпши-

ти якість життя і прогноз для даної категорії хворих [3].

У літературі опубліковані відомості про високу ефективність озону (без медикаментозної терапії) при лікуванні хворих із м'якою і лабільною гіпертензією та гіпертонічною дисциркуляторною енцефалопатією [7]. Вплив озонотерапії (ОТ) на метаболічні порушення, зокрема на ДЛП як одну з ланок розвитку і прогресування ГХ, досі ще не вивчали. Не оцінювали також віддалені результати застосування ОТ для корекції ДЛП на амбулаторному етапі реабілітації хворих на ГХ із МС.

**Метою** даного дослідження стало поліпшення показників ліпідів крові у хворих на гіпертонічну хворобу з метаболічним синдромом з додаванням озонотерапії до медикаментозного лікування й оцінка його ефективності.

#### Матеріали та методи дослідження

Об'єктом дослідження були 90 хворих на гіпертонічну хворобу II ступеня з метаболічним синдромом. Пацієнти були поділені на 2 групи залежно від застосовуваної терапії — контрольну й основну. Контрольна група — 30 хворих (середній вік чоловіків —  $54,80 \pm 1,74$ ; жінок —  $59,10 \pm 1,72$ ) — отримувала базову медикаментозну терапію ГХ із метаболічним синдромом: блокатори ангіотензинперетворюючого ферменту, статини та гіпоглікемічні препарати [8; 9].

Основна група — 60 пацієнтів (середній вік: чоловіки —  $55,6 \pm 2,1$ ; жінки —  $57,5 \pm 2,1$ ) — додатково отримувала процедури ОТ у вигляді внутрішньовенного краплинного введення озонаваного фізіологічного розчину з початковою концентрацією озону в розчині 1000 мкг/л із поетапним збільшенням концентрації за одну процедуру на 500 мкг/л до максимальної 3000 мкг/л, об'ємом 200 мл через день, курсом 10 процедур.

Через 6 міс після стаціонарного етапу лікування хворі основної групи були поділені ще на 2 групи: основну А (без повторного курсу озонотерапії) й основну Б (з повторним курсом озонотерапії).

Основні та контрольні групи порівняні за статтю, зростом хворих, тривалістю та тяжкістю захворювання.

Діагноз МС встановлювався відповідно до критеріїв ВООЗ [9].

Комплекс спостереження включав: загальноклінічне дослідження і спеціальне обстеження хворих до і після лікування; ліпіди сироватки крові — загальний холестерин (ЗХС), тригліцериди (ТГ) і ЛПВЩ — визначали ферментативним методом. Рівень ЛПНЩ знаходили за формулою Friedenwald [5]:

$$\text{ЛПНЩ} = \text{ЗХС} - \text{ЛПВЩ} - (0,45 \times \text{рівень ТГ})$$

Тривалість спостереження у стаціонарі — 21 день. Віддалені результати застосування ОТ на

амбулаторному етапі оцінювалися після завершення 6 міс (перед повторним курсом ОТ) і 12 міс від початку першого курсу.

Статистичний аналіз отриманих даних проводили на персональному комп'ютері класу Pentium III із використанням статистичних програм Microsoft Excel 2003 і Arcus Quickstat (США, 2001). Для виявлення ступеня відповідності отриманих даних нормальному закону розподілу був застосований графоаналітичний метод з використанням імовірнісної сітки [10]. Графічна інтерпретація результатів вимірювань ЗХС, ЛПНЩ, ЛПВЩ і ТГ на нормальному імовірнісному папері дозволила з достатнім ступенем точності знайти параметри розподілу вказаних характеристик і наочно підтвердити гіпотезу про нормальний закон їх розподілу.

Вірогідність визначали за допомогою критерію Стьюдента. Відмінності вважали вірогідними при  $P < 0,05$ .

#### Результати дослідження та їх обговорення

Результати вимірювання вмісту ліпідів сироватки крові представлені на рис. 1-4, де на осі абсцис зображено значення показників, які вивчали, а на осі ординат — відповідні їм нагромаджені вірогідності  $P$ . Абсолютні значення ЗХС, ЛПНЩ, ЛПВЩ і ТГ досить добре групуються біля прямих ліній, що свідчить про нормальність закону їх розподілу. Дана обставина дозволяє обґрунтовано використовувати статистичну обробку інформації з застосуванням параметричних критеріїв.

На графіках середні значення ЗХС, ЛПНЩ, ЛПВЩ і ТГ дорівнюють абсцисі, яка відповідає нагромадженій вірогідності  $P = 50\%$ . Середньоквадратичне відхилення характеристики визначається як різниця абсцис точок із нагромадженою вірогідністю 50 і 1,59%. Паралельність прямих на рисунках свідчить про однакові середньоквадратичні відхилення, а зсув прямих праворуч — про збільшення характеристик, які вивчаються.

Досліджуючи вміст ЗХС сироватки крові, встановили, що при лікуванні в стаціонарі значущі та вірогідні зміни середнього значення відзначалися лише у хворих основної групи, які отримували разом із медикаментозним лікуванням процедури ОТ (рис. 1). Так, рівень ЗХС у даній групі хворих після лікування зменшився на 15,5% ( $P < 0,05$ ). У контрольній групі зміна даного показника була статистично невірогідною ( $P > 0,05$ ), він зменшився лише на 6%. При дослідженні вмісту ЗХС у хворих протягом амбулаторного періоду лікування виявлено вірогідне зниження його рівня в обох групах (основній А й основній Б), при цьому в основній групі Б зниження було більш суттєве. Якщо в основній групі А рівень ЗХС після 6 та 12 міс медикаментозного лікування зменшився на 21,6 і 29,2% відпо-

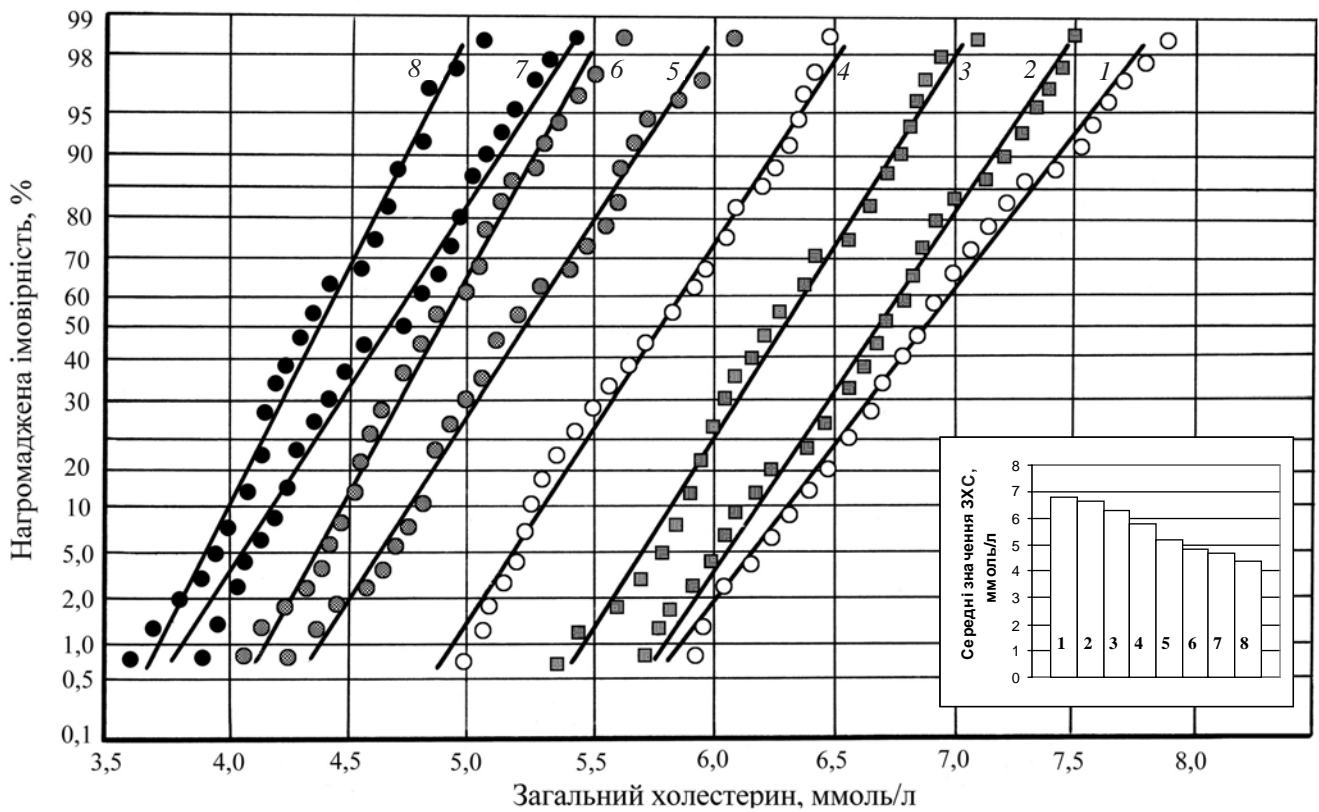


Рис. 1. Графік функції розподілу ЗХС сироватки крові у хворих контрольної та основної груп

Примітка. На рис. 1-4: 1 — контрольна група до лікування; 2 — основна група до лікування; 3 — контрольна група після 1 міс лікування; 4 — основна група після 1 міс лікування; 5 — основна група А після 6 міс лікування; 6 — основна група Б після 6 міс. лікування; 7 — основна група А після 12 міс лікування; 8 — основна група Б після 12 міс лікування

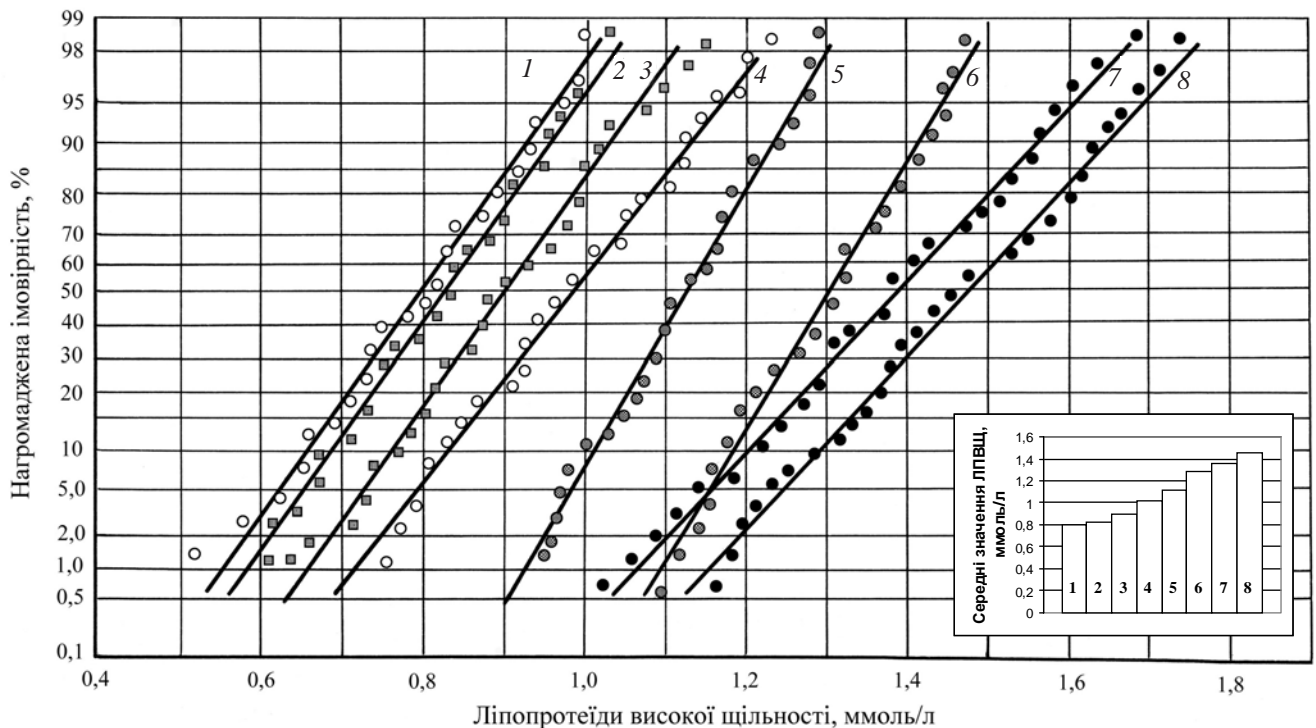


Рис. 2. Графік функції розподілу ЛПВЩ сироватки крові у хворих контрольної та основної груп

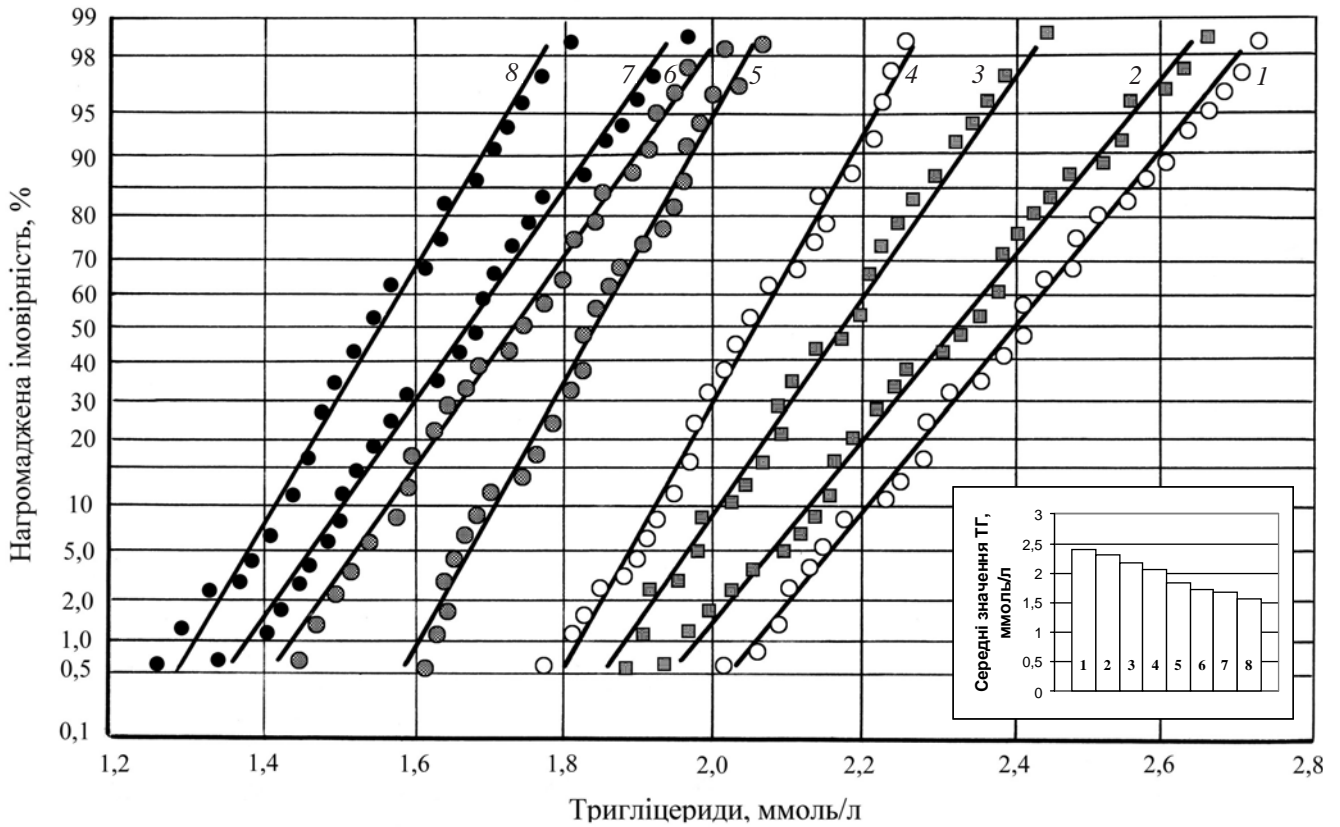


Рис. 3. Графік функції розподілу ТГ сироватки крові у хворих контрольної та основної груп

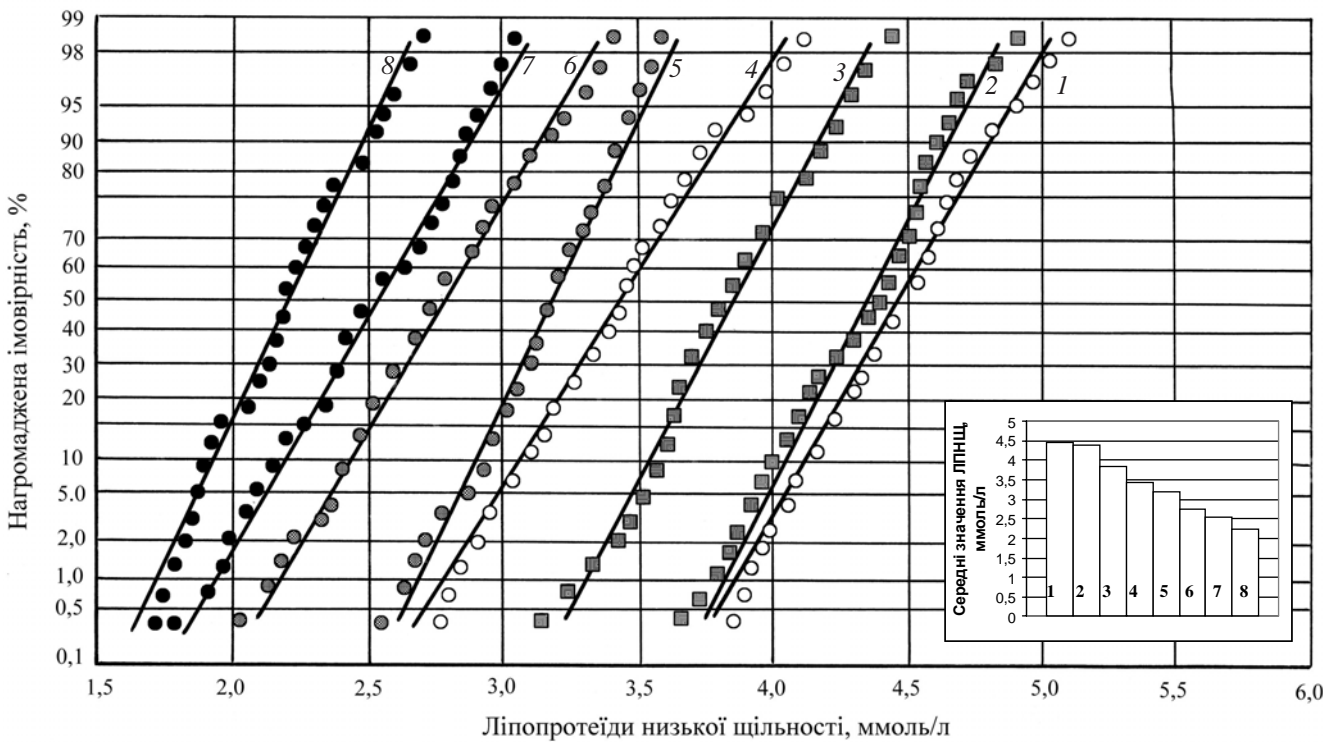


Рис. 4. Графік функції розподілу ЛПНЩ сироватки крові у хворих контрольної та основної груп

відно, то в основній групі Б після 6 та 12 міс зменшення досягло 29,1 і 35,8 % відповідно. Відмінності між основними групами А і Б були статистично вірогідними.

Одним із критеріїв ефективності терапії є зниження рівнів ліпідів до цільових, рекомендованих Європейським товариством кардіологів для хворих із МС [11]. Згідно з рекомендаціями, для ЗХС цільовий рівень повинен бути нижчим 4,5 ммоль/л. У нашому дослідженні хворі з цільовим рівнем зареєстровані тільки після амбулаторного періоду лікування. В основній групі Б після 6 міс 33,3 % пацієнтів досягли цільового рівня значень ЗХС, після 12 міс — 71,4 %. В основній групі А відсоток таких хворих був значно меншим — 3,4 та 11,5 % після 6 і 12 міс лікування відповідно.

При вивченні рівня ЛПВЩ у контрольній групі було відзначено невірогідне підвищення середнього значення на 9,7 % ( $P > 0,05$ ). В основній групі спостерігалось статистично вірогідне підвищення рівня ЛПВЩ на 27,5 %. В основній групі А також вірогідно підвищився рівень ЛПВЩ на 40,1 і 60 % після 6 та 12 міс лікування відповідно. Застосування озонотерапії у комбінації з медикаментозним лікуванням сприяло більш суттєвому підвищенню даного показника в основній групі Б на 70 і 82,5 % після 6 і 12 міс спостереження відповідно (рис. 2).

Для ЛПВЩ не визначено цільового рівня значень, але рівень нижче 1,2 ммоль/л розглядається як маркер підвищеного ризику ССЗ [11]. У нашому дослідженні в основній групі після лікування цільовий рівень ЛПВЩ спостерігався у 6,7 % хворих. Після 6 та 12 міс терапії цільового рівня досягли в основній групі А — 20,6 та 84,6 %, в основній групі Б — 86,7 та 93,3 % відповідно.

При вивченні вмісту ТГ сироватки крові встановлено, що динаміка змін цього показника була позитивною й односпрямованою (рис. 3). У контрольній групі після 1 міс медикаментозного лікування середнє значення ТГ вірогідно зменшилося на 6,0 %. Додавання ОТ супроводжувалося подальшим зменшенням рівня ТГ на 15 % ( $P < 0,05$ ). Оцінюючи рівень ТГ сироватки крові хворих протягом амбулаторного періоду лікування, нами було встановлено, що в основній групі А через 6 і 12 міс середнє значення ТГ зменшилося на 23,3 і 29,6 % відповідно ( $P < 0,05$ ). В основній групі Б зменшення було більш значним і становило 29,2 % після 6 міс і 35,0 % після 12 міс спостереження. Цільовий рівень ТГ не визначений, але рівень вище 1,7 ммоль/л є маркером підвищеного серцево-судинного ризику і повинен враховуватися при виборі лікування [5].

Нами був зареєстрований рівень ТГ нижче 1,7 ммоль/л у 10,3 % хворих основної групи А після 6 міс лікування та у 38,5 % — після 12 міс. В основній групі Б відсоток таких пацієнтів був більшим — 60 і 89,3 % відповідно після 6 та 12 міс спостереження.

При оцінці динаміки змін рівня ЛПНЩ було спостережено вірогідне зменшення його середніх значень у процесі лікування у хворих усіх груп (рис. 4). У контрольній групі середнє значення ЛПНЩ зменшилося на 12,1 %, в основній — на 23,3 %; в основній А після 6 та 12 міс — на 26,5 і 38,1 % відповідно; в основній групі Б після 6 та 12 міс — на 43,2 і 50,2 % відповідно. Відмінність між показниками основних груп А і Б була статистично вірогідною ( $P < 0,05$ ). Більш суттєве зменшення рівня ЛПНЩ в основних групах указує на позитивний вплив додаткового призначення озонотерапії до комплексного лікування.

Стосовно досягнення цільового рівня значення ЛПНЩ, який повинен бути нижче 2,5 ммоль/л, нами також зафіксовані позитивні відмінності у групах, де хворим додатково призначали процедури озонотерапії. Так, у контрольній групі після медикаментозного лікування цільового рівня не досягнув жоден пацієнт. Через 6 і 12 міс спостереження у основній групі А цільовий рівень спостерігався лише у 3,8 і 15,4 % хворих. В основній групі Б через 6 міс цільовий рівень зареєстровано у 46,6 % хворих, а через 12 міс — у 92,8 % пацієнтів.

Таким чином, застосування ОТ у комбінації з медикаментозним лікуванням хворих на ГХ із МС сприяє коректуванню дисліпідемічних порушень, характерних для метаболічного синдрому, чинить більш виражений гіполіпідемічний вплив порівняно з медикаментозною терапією.

Ліпопротеїни високої щільності прийнято вважати антиатерогенним чинником, низькі концентрації яких можуть бути пов'язані не тільки з раннім розвитком атеросклерозу, але і з погіршенням прогнозу для тих осіб, що вже мають серцево-судинні захворювання [5]. Комбінація високого рівня ТГ і низького — ЛПВЩ асоціюється з чималим ризиком виникнення ССЗ [12].

Використання ОТ у комплексному лікуванні хворих на ГХ із МС сприяє більш значному підвищенню рівня прогностично значущих ЛПВЩ (на 25,1 %) і зниженню рівня ТГ (на 13,3 %) порівняно з медикаментозною терапією, що указує на виражений ліпідознижуючий ефект озонотерапії.

Окрім корекції загального рівня ліпідів крові, критерієм ефективності ліпідознижуючої терапії є також цільовий рівень ліпопротеїдів, досягнення якого, як відомо, сприятливо впливає на клінічний перебіг захворювання і прогноз життя [5]. Сьогодні найбільш аргументованими є цільові рівні, визначені в багатоцентрових європейських дослідженнях і представлені в рамках Європейського товариства кардіологів [11].

У нашому дослідженні відсоток хворих, які досягли цільового рівня, був вірогідно вищим у групах, де пацієнтам додатково призначили процедури озонотерапії.

## Висновки

1. Застосування ОТ у комплексному лікуванні хворих на ГХ із МС ефективно коректує ліпідний обмін, статистично вірогідно зменшуючи рівень ЗХС, ТГ, ЛПНЩ, підвищуючи рівень ЛПВЩ на всіх етапах спостереження.

2. Використання ОТ у комплексному лікуванні хворих на ГХ із МС сприяє досягненню рекомендованих цільових рівнів ліпідів у більшості пацієнтів і в коротші терміни порівняно з медикаментозною терапією.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Сиволан В. Д., Михайловська Н. С. Інфаркт міокарда та метаболічний синдром Х // Патологія. — 2006. — Т. 3, № 8. — С. 13-18.

2. Перова Н. В., Метельская В. А. Решенные и нерешенные вопросы патогенеза метаболического синдрома // Гепатология. — 2003. — № 6. — С. 26-32.

3. Сучасні підходи до немедикаментозної та медикаментозної терапії метаболічного синдрому Х / С. М. Коваль, І. О. Снігурська, Д. К. Милославський, В. В. Божко // Галицький лікар. вісник. — 2004. — Т. 11, № 4. — С. 107-111.

4. Інсулінорезистентність, артеріальна гіпертензія і хронічна серцева недостатність ланки одного ланцюга / І. А. Ва-

літова, Е. В. Нальотов, В. Я. Беренфус та ін. // Фармакологія 2006. Крок у майбутнє: матеріали III Національного з'їзду фармакологів України (17-20 жовтня 2006 р.). — Одеса, 2006.

5. Митченко Е. И. Дислипидемия как фактор развития сердечно-сосудистых заболеваний // Укр. кардіол. журнал. — 2004. — Додаток 1. — С. 28-39.

6. Карпов Ю. А., Сорокин Е. В. Профилактика инсульта новая область применения статинов // Рос. мед. журнал. — 2002. — № 10 (1). — С. 12-15.

7. Масленников О. В., Контрорщикова К. Н. Руководство по озонотерапии. — Н. Новгород, 2005. — 269 с.

8. Новиков В. И., Милягина И. В. Влияние эналаприла на суточный профиль артериального давления и клинико-метаболические показатели у больных инсулинозависимым сахарным диабетом с артериальной гипертонией // Кардиология. — 2001. — № 2. — С. 27-29.

9. Лазебник Л. Б., Звенигородская Л. А., Егорова Е. Т. Метаболический синдром // Гематология. — 2004. — № 3. — С. 4-15.

10. Гублер Е. В. Вычислительные методы анализа в распознавании патологических процессов. — Л.: Медицина, 1978. — 296 с.

11. European guidelines of cardiovascular disease prevention in clinical practice // Eur. Heart. J. — 2003. — Vol. 24. — P. 1601-1610.

12. Grundy S. Hypertriglyceridemia, insulin resistance and the metabolic syndrome // Amer. J. Cardiology. — 1999. — Vol. 83. — P. 25-29.

УДК 547.419.5:577.164.15:616.36

В. В. Годован, канд. мед. наук, доц.,

В. Й. Кресюн, чл.-кор. АМН України, д-р мед. наук, проф.

## ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ ГЕПАТОЗАХИСНОЇ ДІЇ НОВИХ ПОХІДНИХ НІКОТИНОВОЇ КИСЛОТИ І НІКОТИНАМІДУ

Одеський державний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 547.419.5:577.164.15:616.36

В. В. Годован, В. Й. Кресюн

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ГЕПАТОЗАЩИТНОГО ДЕЙСТВИЯ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ НИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ И НИКОТИНАМИДА

Одесский государственный медицинский университет, Одесса, Украина

В статье приведены данные экспериментального исследования гепатопротекторной активности оксиэтилидендифосфонатогерманатов с различными биолигандами – МИГУ-4 (с никотиновой кислотой) и МИГУ-5 (с никотинамидом). Установлено, что введение галактозамина уже через сутки вызывает резкие изменения активности ферментов цитолиза (аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы) и холестаза (гамма-глутамилтрансферазы и щелочной фосфатазы), самопроизвольное восстановление которых до контрольных величин происходит только соответственно к 10–14-м и 15–17-м суткам. Профилактическое и лечебное введение новых соединений и препарата сравнения гептрала существенно предупреждало изменения активности данных ферментов, вызванных гепатотоксином. При этом по выраженности гепатопротекторного действия изучаемые вещества можно расположить в следующей последовательности: МИГУ-4 ≥ МИГУ-5 > гептрал.

**Ключевые слова:** галактозаминовый гепатит, оксиэтилидендифосфонатогерманаты, гепатопротекторная активность.