

ПРИСКОРЕННЯ СКОРОТЛИВОЇ АКТИВНОСТІ ЖОВЧНОГО МІХУРА ПІД ВПЛИВОМ АЛЬФА-ЛІПОЄВОЇ КИСЛОТИ У ХВОРИХ З ДІАБЕТИЧНИМ ХОЛЕЦИСТОПАРЕЗОМ

С.М.Ткач, О.П.Клименко*

*Інститут ендокринології та обміну речовин В.П.Комисаренка АМН України, 04114
Київ; Інститут педіатрії, акушерства і гінекології АМН України, 04050 Київ, Україна*

З метою оцінки ефективності альфа-ліпоєвої кислоти при діабетичному холецистопарезі у хворих з діабетичною шлунково-кишковою автономною нейропатією обстежено 34 пацієнти з цукровим діабетом 1 типу. На тлі інсулінотерапії, яка проводилася у всіх хворих, 20 з них приймали парентеральний курс лікування еспа-ліпоном (альфа-ліпоєва кислота) по 600 мг одноразово щодня протягом 20 днів. Інші 14 пацієнтів того ж віку і статі склали контрольну групу. Клінічне спостереження доповнювало вивчення скоротливої активності жовчного міхура за допомогою ультразвукової холецистографії і функції автономної нервової системи за даними спектрального аналізу варіабельності серцевого ритму.

У хворих, які приймали еспа-ліпон, на відміну від контрольної групи, відмічалася позитивна динаміка клінічної симптоматики шлунково-кишкової автономної нейропатії і підвищення скоротливої активності жовчного міхура. Відсоток його скорочення (фракція спорожнення) на 30-, 40- та 60-й хвилині після яєчних жовтків збільшився з $14,2 \pm 9,7\%$, $32,9 \pm 7,3\%$ і $27,6 \pm 12,6\%$ перед лікуванням до, відповідно, $43,3 \pm 7,6\%$, $54,1 \pm 7,0\%$ і $64,8 \pm 6,6\%$ після ($P < 0,05$). При цьому спостерігалось зменшення залишкового об'єму жовчного міхура з $20,4 \pm 4,4$ см³ до $9,4 \pm 2,8$ см³ ($P < 0,05$) у порівнянні з контрольною групою - $20,4 \pm 6,4$ см³ і $17,0 \pm 5,5$ см³ ($P > 0,1$), відповідно, до і після лікування. Зміни моторики жовчного міхура в цій групі на відміну від контрольної відбувалися на тлі підвищення спектральних потужностей компонент серцевого ритму: VLF- з $22,7 \pm 4,3$ мс² до $87,2 \pm 22,1$ мс: ($P < 0,02$), LF - з $2,4 \pm 0,5$ мс² до $9,0 \pm 2,7$ мс² ($P < 0,05$) і тенденції до зростання HF-з $12,1 \pm 2,6$ мс² до $27,1 \pm 7,2$ мс:($0,05 < P < 0,1$). Таким чином, альфа-ліпоєва кислота позитивно впливає на перебіг діабетичної шлунково-кишкової автономної нейропатії.

Ключові слова: діабетична нейропатія, жовчний міхур, альфа-ліпоєва кислота, спектральний аналіз серцевого ритму, ультразвукова холецистографія.

Діабетичний холецистопарез є одним з важких і поширених безсимптомних або малосимптомних інвалідизуючих уражень цукрового діабету [1]. Зниження скоротливої активності жовчного міхура, яке змінює ентерогепатичну циркуляцію жовчних кислот, здатне не тільки посилювати морфологічні та функціональні порушення травного каналу і печінки у хворих на цукровий діабет, але й безсимптомно приховувати небезпеку підвищеного ризику розвитку жовчокам'яної хвороби [2, 3]. Холестеринові камені утворюються у хворих на цукровий діабет у 2-3 рази частіше, ніж у популяції. Однією з головних причин цього вважають діабетичну автономну нейропатію, при якій спостерігається зменшення скоротливої активності жовчного міхура, гастропарез, що призводить до застою жовчі, підвищеного формування на цьому тлі холестеринових кристалів, утворення та подальшого росту каменів [4-6]. Запропоновані останнім часом препарати, які посилюють скоротливу активність жовчного міхура, відносяться лише до симптоматичних засобів [7-Ю]. Відсутність ефективних патогенетичних важелів впливу на моторну функцію жовчного міхура спонукає до продовження їх пошуку.

Результати нещодавно виконаних досліджень вказують на високу ефективність препарату антиоксидантної дії альфа-ліпоєвої кислоти у лікуванні діабетичної кардіоваскулярної автономної нейропатії [11-13]. Однак при цьому залишається невідомою можливість впливу альфа-ліпоєвої кислоти на перебіг діабетичної шлунково-кишкової автономної нейропатії і, зокрема, на діабетичний холецистопарез.

З цією метою проведено дослідження впливу альфа-ліпоєвої кислоти на скорочувальну активність жовчного міхура у хворих на цукровий діабет 1 типу з клінічними проявами шлунково-кишкової автономної нейропатії.

Матеріали і методи

Під нашим спостереженням знаходилося 34 хворих на цукровий діабет 1 типу з клінічною симптоматикою діабетичної шлунково-кишкової автономної нейропатії і 49 здорових осіб того ж віку та статі. Серед хворих було 24 жінки і 10 чоловіків у віці від 19 до 51 року з тривалістю хвороби від 7 до 33 років. В групи не включалися особи з жовчокам'яною хворобою, з ожирінням, а також ті, які хворіли на вірусний гепатит. На тлі інсулінотерапії, яка проводилася всім хворим, 20 з них приймали 20-денний парентеральний курс лікування еспа-ліпоном (альфа-ліпоєва кислота), щоденно одноразово по 600 мг. Інші 14 пацієнтів того ж

віку і статі склали контрольну групу.

Крім клінічного спостереження, у хворих до та після прийому еспа-ліпону додатковими методами оцінювали скоротливу активність жовчного міхура і функцію автономної нервової системи.

Скоротливу активність жовчного міхура вивчали за допомогою методу ультразвукової холецистографії, як найбільш чутливого, інформативного та безпечного [14-15]. Дослідження виконували на апараті ультразвукового сканування "Aloka SSD-500" (Японія), що працює у режимі реального часу з робочою частотою ротаційного датчика 3,5 МГц. Обстеження проводили вранці, натще, не раніше ніж через 12 год після останнього прийому їжі. Дослідження виконували за загальноприйнятою методикою ультразвукового обстеження жовчного міхура при положенні хворого на спині на висоті глибокого вдиху. Ехолокацію проводили у поздовжньому перетині, послідовно переміщуючи датчик від правої передньоаксіялярної лінії до парастернальної, доки не виявляли найбільший поздовжній перетин по довгій вісі жовчного міхура. Об'єм останнього (V) визначали за формулою Weil:

$$V = \pi \left(\frac{d}{2} \right)^2 l,$$

де: d - поперечний та /-поздовжній розмір жовчного міхура [16].

При дослідженні скоротливої активності жовчного міхура жовчогінним сніданком були 2 сирих яєчних жовтки, як засіб стимулювання виділення ендogenousного холецистокініну. Ультразвукову холецистографію виконували шість разів: до жовчогінного сніданку і через 5, 15, 30, 40, 60 хв після нього. Час дослідження був визначений на підставі встановлених раніше найбільш показових періодів змін об'єму жовчного міхура [17]. Скоротливу активність жовчного міхура оцінювали за відсотком скорочення його об'єму (у англійській літературі - фракція спорожнення), який визначали для кожної хвилини обстеження за формулою [5]:

$$\% \text{ скорочення} = \frac{\text{Об'єм міхура натще} - \text{Об'єм міхура після сніданку}}{\text{Об'єм жовчного міхура натще}} \times 100 \bullet$$

З метою оцінки стану автономної нервової системи, на тлі якого спостерігаються зміни моторики жовчного міхура, проведено дослідження спектрального аналізу серцевого ритму [18]. Вибір методу був зумовлений тим, що згідно з сучасними даними літератури, він є найбільш адекватним неінвазивним методом для оцінки стану надсегментарного і сегментарного відділів вегетативної нервової системи [19, 20]. Дослідження виконували за допомогою електрокардіографа ЕКГ-ОЗМ2 та за комп'ютерною програмою спектрального аналізу варіабельності серцевого ритму. Проводилась оцінка загальної потужності спектру варіабельності серцевого ритму (середньоквадратичне відхилення - СКВ2) та його складових компонент: дуже низькочастотної (до 0,05 Гц), низькочастотної (0,05-0,15 Гц) та високочастотної компоненти (0,15-0,5 Гц).

До груп хворих увійшли особи, у яких крім характерної клінічної симптоматики діабетичної шлунково-кишкової автономної нейропатії було діагностовано діабетичну автономну нейропатію на підставі стандартних електрокардіографічних вегетативних тестів: глибокого дихання (6/хв), коефіцієнта 30:15, Вальсальви, ортостатичної проби (з визначенням артеріального тиску) та коефіцієнта варіабельності [19]. Тести проводилися з використанням електрокардіографа ЕКГ-ОЗМ2 з подальшою математичною обробкою даних за комп'ютерною програмою аналізу серцевого ритму.

Дані стану жовчного міхура та вегетативного статусу, отримані до та після курсу лікування, за результатами ультразвукової холецистографії і спектрального аналізу серцевого ритму були піддані статистичній обробці із застосуванням критерію t Стьюдента і визначенням показника вірогідності різниці (P).

Результати та їх обговорення

На початку спостереження у хворих на цукровий діабет визначались клінічні ознаки діабетичної шлунково-кишкової автономної нейропатії у вигляді відчуття _ важкості у ділянці шлунка та інколи у правій підреберній ділянці, нудоти, інколи блювання залишками їжі, яка була з'їдена порівняно давно (більш ніж 4 год тому), порушення випорожнення (безболісний пронос від 4 до 12 разів на добу, нестале випорожнення зі зміною періодів проносу та закрепи або постійні закрепи).

За даними ультразвукової холецистографії на початку спостереження у хворих виявлялося збільшення об'єму жовчного міхура натще, зниження його скоротливої активності з відчутним зменшенням відсотку його скорочення на 30-, 40- і 60-й хвилинах після жовчогінного сніданку і збільшення залишкового об'єму жовчного міхура (табл. 1).

Ці зміни відмічались на тлі значного послаблення вегетативного тону з високівірогідним зниженням загальної спектральної потужності варіабельності ритму серця і всіх її складових компонент: дуже низької частоти (VLF), низької (LF) та високої частоти (HF) (табл. 2).

Після курсу лікування еспа-ліпоном спостерігалася позитивна динаміка клінічної симптоматики діабетичної шлунково-кишкової автономної нейропатії. Так, 9 з 20 хворих групи відмітили нормалізацію випорожнення, зникнення нудоти, блювання, відчуття важкості в ділянці шлунка та правого підребер'я. У решти хворих зменшилися скарги на порушення з боку шлунковокишкового тракту. За даними ультразвукової холецистографії зареєстроване підвищення скоротливої активності жовчного міхура, відсоток його скорочення

зріс на 30-, 40- та 60-й хвилині після жовчогінного сніданку (табл. 1). При цьому спостерігалось зменшення залишкового об'єму жовчного міхура.

Відповідно до спектрального аналізу варіабельності серцевого ритму зміни моторики жовчного міхура після лікування еспа-ліпоном відбувалися на тлі підвищення функціональної активності вегетативного тону: зросла потужність компонент серцевого ритму VLF, LF, а HF мала тенденцію до зростання (табл. 2).

У контрольній групі хворих, які приймали лише інсулінотерапію, тільки у 4 пацієнтів зменшилися скарги на розлади випорожнення та відчуття важкості в ділянці шлунка. Змін об'єктивних показників моторики жовчного міхура і стану автономної нервової системи не відмічено.

Таким чином, курс лікування еспа-ліпоном у хворих з діабетичною шлунково-кишковою автономною нейропатією спричинив значне поліпшення їх загального стану зникнення майже у половини і зменшення у другій половині пацієнтів клінічних ознак цього ускладнення. Клінічне поліпшення супроводжувалося позитивною динамікою об'єктивних показників моторики жовчного міхура та стану автономної нервової системи: зареєстроване підвищення скоротливої активності жовчного міхура і зменшення залишкового об'єму жовчного міхура. Підвищилася загальна спектральна потужність за рахунок збільшення спектральної компоненти дуже низької частоти (VLF), низької частоти (LF), а також намітилася тенденція до зростання спектральної компоненти високої частоти (HF). Враховуючи сучасну точку зору на природу формування спектральних компонент ритму серця, отримані результати свідчать про позитивний вплив еспа-ліпону на функціональну активність церебральних ерготропних систем надсегментарного рівня вегетативної регуляції, а також симпатичного і парасимпатичного відділів автономної нервової системи.

Зменшення скоротливої активності жовчного міхура у хворих на цукровий діабет відоме давно [21, 22]. Пізніше ці зміни зв'язали з наявністю у хворих діабетичної автономної нейропатії [6, 7, 23-25]. В експериментальних роботах з проведенням ваготомії, симпектомії та в спостереженнях за хворими, які перенесли під час оперативного втручання ваготомію, було виявлено зв'язок скоротливої активності жовчного міхура зі станом вегетативної нервової системи [26, 27]. Тому встановлене посилення скоротливої активності жовчного міхура під впливом альфа-ліпоєвої кислоти може бути обумовлене поліпшенням функціонального стану симпатичного та парасимпатичного відділів автономної нервової системи.

Висновки

1. Курс лікування препаратом альфа-ліпоєвої кислоти еспа-ліпоном позитивно впливає на клінічну симптоматику шлунково-кишкової автономної нейропатії у хворих на цукровий діабет 1 типу, призводячи до зникнення майже у половини пацієнтів і зменшення у решти її клінічних проявів.

2. У хворих з діабетичним холецистопарезом прийом еспа-ліпону посилює скоротливу активність жовчного міхура на тлі підвищення функціональної активності автономної нервової системи.

Література

1. Єфімов А.С., Скробонская Н.А. Клиническая диабетология. К.: Здоров'я, 1998. 320 с.
2. Pfeifer M.A., Jung S., Grain G., Schumer M. Autonomic neuropathy // *Diabetic Medicine*. 1993, 10, Supp. 2, 70S-73S.
3. Бурков С.Г., Гребенев А.Л. Факторы риска развития желчекаменной болезни. Статистические данные // *Клин. мед.* 1994, № 3, 59-62.
4. Иванченкова Р.А., Свиридов А.В. Современный взгляд на патогенез желчекаменной болезни // *Клин. мед.* 1999, № 5, 8-12.
5. Nahm J.S., Park J.Y., Park K.G. et al. Gallbladder motility in diabetes mellitus using real time ultrasonography // *Am. J. Gastroenterol.* 1996, 91, 2391-2394.
6. Геллер Л.И., Грязнова М.В., Рыбалка Е.Д. Значение дуоденита в нарушении моторики желчного пузыря у больных сахарным диабетом // *Пробл. эндокринолог.* 1991, № 3, 8-10.
7. Morali G.A., Braverman D.Z., Lissi J. et al. Effect of clobidine on gallbladder contraction and small bowel transit time in insulin-treated diabetics // *Am. J. Gastroenterol.* 1991, 86, 995-999.
8. Kapicioglu S., Senturk O., Vambul N., Ilgun K. Action of cisapride on gallbladder contraction in patients with diabetes mellitus // *Hepatogastroenterology*. 1998, 45, 1410-1414.
9. Fiorucci S., Scionti L., Bosso R. et al. Effect of erythromycin on gallbladder emptying in diabetic patients with and without autonomic neuropathy and high level of motilin // *Dig. Dis. Sci.* 1992 37, 1671-1677.
10. Геллер Л.И., Рыбалка Е.Д., Геллер А.Л., Голдабин В.И. О лекарственных влияниях на моторику желчного пузыря (по материалам ультразвуковой динамики) // *Тер. арх.* 1993 № 2, 46-49.
11. Ziegler D., Schtz H., Conrad F. et al. Effect of treatment with the antioxidant α -lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients. A 4-month randomized controlled multicenter trial (DEKAN Study) // *Diabetes Care*. 1997, 20, 369-373.
12. Кирієнко Д.В., Боднар П.М., Щербак А.В. Терапія препаратами альфа-ліпоєвої кислоти (еспа-ліпоном) діабетичної автономної нейропатії серця // *Ліки*. 1998, №2, 19-24.
13. Єфімов А.С., Ткач С.М., Єфімов Д.А. Вплив альфа-ліпоєвої кислоти на перебіг діабетичної нейропатії та процеси глікозилювання білків крові хворих на цукровий діабет I типу // *Ендокринологія*. 2000, 5, № 1, 47-53.
15. Brugge W.R. Motor function of the gallbladder: measurement and clinical significance // *Semin. Roentgenol.* 1991, 26, 226-231.

16. Воробьев Л.П., Салова Л.М., Маев И.В., Пархатова С.Я. Роль различных методов исследования в диагностике функциональных расстройств в желчевыводящей системе // *Клин.* ед 1996, №9, 35-38.
17. Воробьев Л.П., Маев И.В., Салова Л.М. Количественная оценка состояния гепатобилиарной системы с помощью двухмерной эхографии у больных с дискинезиями желчевыводящих путей // *Мед. радиология.* 1993, № 3, 12-15.
18. Клименко Е.Ф. Некоторые вопросы эхографической оценки кинетической способности стенок желчного пузыря и его сфинктерного аппарата // *Врач. дело.* 1995, № 5-6, 154-156.
19. Molgaard H., Hermanser K. Evaluation of cardiac autonomic neuropathy by heart rate variability // In: C.E.Mogensen, E.Standl (eds.). *Research methodologies in human diabetes.* Berlin, New York: de Gruyter. Pt. 1. 1994, 219-240.
20. Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: prognosis, diagnosis, and treatment // *Diabetes Metab. Rev.* 1994, 10, 339-383.
21. *Вегетативные расстройства: Клиника, лечение, диагностика* / Под ред. А.М.Вейна. М.: Медицинское информационное агенство, 1998. 752 с.
22. Славнов В.Н. Радиоизотопное изучение функционального состояния печени и желчного пузыря при эндокринных заболеваниях // *Врач. дело.* 1972, № 9, 79-85.
23. Shreiner D.P., Sarva R.P., Van Thiel D., Yingvorapant N. Gallbladder function in diabetic patients *III.* *Nucl. Med.* 1986, 27, 357-360.
24. Mitsukawa T., Takemura J., Ohgo S. et al. Gallbladder function and plasma cholecystokinin levels in diabetes mellitus // *Am. J. Gastroenterol.* 1990, 85, 981-985.
25. Bucceri A.M., Brogna A., Ferrara R. Sonographic study of postprandial gallbladder emptying and common bile duct changes in patients with diabetes or cholelithiasis // *Abdom. Imaging.* 1994, 19, 427-429.
26. Varkonyi T., Lengyel C. (Madacsy L. et al. Gallbladder hypomotility in diabetic polyneuropathy // *Orv. Hetil.* 1997, 138, 1177-1182.
26. Мадартов К.М., Брескина Д.Е. Рентгенологическое отражение функции желчного пузыря после стволовой ваготомии // *Актуальные вопросы рентгенорадиогастроэнтерологии: Тез. докл. III респ. науч.-практ. конф. рентгенол. радиологов.* Ташкент, 1983, 33-35.
27. Усубакунов Э.У., Калихевич В.Н., Миссюль Б.В. Взаимодействие желудочно-кишечных пептидов и вегетативной нервной системы в сократительной функции желчного пузыря // *Физиол. журн. СССР.* 1983, 69, № 4, 547-553.
27. Воробьев Л.П., Маев И.В., Салова Л.М. Количественная оценка состояния гепатобилиарной системы с помощью двухмерной эхографии у больных с дискинезиями желчевыводящих путей // *Мед. радиология.* 1993, № 3, 12-15.
28. Клименко Е.Ф. Некоторые вопросы эхографической оценки кинетической способности стенок желчного пузыря и его сфинктерного аппарата // *Врач. дело.* 1995, № 5-6, 154-156.
29. Molgaard H., Hermanser K. Evaluation of cardiac autonomic neuropathy by heart rate variability // In: C.E.Mogensen, E.Standl (eds.). *Research methodologies in human diabetes.* Berlin, New York: de Gruyter. Pt. 1. 1994, 219-240.
30. Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: prognosis, diagnosis, and treatment // *Diabetes Metab. Rev.* 1994, 10, 339-383.
31. *Вегетативные расстройства: Клиника, лечение, диагностика* / Под ред. А.М.Вейна. М.: Медицинское информационное агенство, 1998. 752 с.
32. Славнов В.Н. Радиоизотопное изучение функционального состояния печени и желчного пузыря при эндокринных заболеваниях // *Врач. дело.* 1972, № 9, 79-85.
33. Shreiner D.P., Sarva R.P., Van Thiel D., Yingvorapant N. Gallbladder function in diabetic patients *III.* *Nucl. Med.* 1986, 27, 357-360.
34. Mitsukawa T., Takemura J., Ohgo S. et al. Gallbladder function and plasma cholecystokinin levels in diabetes mellitus // *Am. J. Gastroenterol.* 1990, 85, 981-985.
35. Bucceri A.M., Brogna A., Ferrara R. Sonographic study of postprandial gallbladder emptying and common bile duct changes in patients with diabetes or cholelithiasis // *Abdom. Imaging.* 1994, 19, 427-429.
36. Varkonyi T., Lengyel C. (Madacsy L. et al. Gallbladder hypomotility in diabetic polyneuropathy // *Orv. Hetil.* 1997, 138, 1177-1182.

Таблиця 1. Показники моторики жовчного міхура у хворих з діабетичною шлунково-кишковою автономною нейропатією на тлі інсулінотерапії з еспа-ліпоном і без нього (M±m)

Група обстежених	Кількість обстежених	Об'єм жовчного міхура натще, см ³	Залишковий об'єм жовчного міхура, см ³	Ступінь скорочення об'єму жовчного міхура після яечних жовтків (у % до його об'єму натще) через				
				5 хв	15хв	30хв	40 хв	60 хв
Здорові особи	16	14,9±1,9	3,0±0,3	7,4±10,2	32,4±10,2	54,5±8,4	71,7±3,1	77,6±2,6
Контрольна група: на початку спостереження	14	26,8±4,4	20,4±6,4	10,5±6,9	12,4±8,4	20,9±9,5	27,7±11,4	35,5±11,3
P ₁		<0,05	<0,02	<0,1	<0,1	<0,01	<0,01	<0,01
через 20 діб спостереження	14	25,7±4,6	17,0±5,5	3,0±3,0	2,6±12,6	14,0±11,2	30,4±9,7	36,4±10,8
P ₂		<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1
Основна група: до лікування	20	30,9±5,4	20,4±4,4	10,1±7,6	12,2±10,2	14,2±9,7	32,9±7,3	27,6±12,6
P ₁		<0,02	<0,01	<0,1	<0,1	<0,01	<0,001	<0,01
після лікування еспа-ліпоном	20	25,8±3,6	9,4±2,8	7,3±8,8	20,6±7,4	43,3±7,6	54,1±7,0	64,8±6,6
P ₂		<0,1	<0,05	<0,1	<0,1	<0,05	<0,05	<0,02

Примітка. Тут і в табл. 2: P₁ - вірогідність різниці з показниками здорових осіб, P₂ - вірогідність різниці показників хворих до та після лікування.

Таблиця 2. Показники спектрального аналізу серцевого ритму (m^2) у хворих з діабетичною шлунково-кишковою автономною нейропатією на тлі інсулінотерапії з еспа-ліпоном і без нього ($\text{M}\pm\text{t}$)

Група обстежених	Кількість обстежених	Загальна спектральна потужність (СКВ^2)	Дуже низькочастотна компонента (VLF)	Низькочастотна компонента (LF)	Високочастотна компонента (HF)
Здорові особи	33	2190,2 \pm 257,4	760,6 \pm 100,5	390,2 \pm 56,2	968,4 \pm 170,7
Контрольна група: на початку спостереження	14	40,3 \pm 6,2 < 0,001	24,6 \pm 5,3 < 0,001	3,1 \pm 0,8 < 0,001	11,3 \pm 2,7 < 0,001
через 20 діб спостереження	14	45,2 \pm 8,9 >0,1	27,6 \pm 5,6 >0,1	2,6 \pm 0,7 >0,1	13,0 \pm 2,5 >0,1
Основна група: до лікування	20	40,2 \pm 7,1 < 0,001	22,7 \pm 4,3 < 0,001	2,4 \pm 0,5 < 0,001	12,1 \pm 2,6 < 0,001
після лікування еспа-ліпоном	20	133,3 \pm 31,7 < 0,02	87,2 \pm 22,1 < 0,02	9,0 \pm 2,7 < 0,05	27,1 \pm 7,2 0,1 >P>0,05