

10. Increased arginase activity and endothelial dysfunction in human inflammatory bowel disease / Horowitz S., Binion D.G., Nelson V.M. [et all.] // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol. – 2007. – № 292(5). – P.1323-1336.
11. Novel mechanism of vasodilation in Inflammatory Bowel Disease / Ossama A. Hatoum, Kathryn M. Gauthier, David G. Binion [et all] // Arterioscler., Thromb. and Vascular Biology. – 2005. – № 25. – P.2355-2361.
12. Sleisenger & Fordtran’s gastrointestinal and liver diseases: pathophysiology, diagnosis, management / red. by M. Feldman, L.S. Fridman.– 8-th ed., 2006.–2890 p.

Резюме

**АКТОВЕГИН В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКИХ
НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА**

Бойко Т.И.

В статье обоснована целесообразность применения препарата актовегин в комплексном лечении хронических НВЗ кишечника. Эффективность предложенной терапии подтверждена положительной динамикой клинических, биохимических показателей, улучшением эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией и адаптационных возможностей организма пациентов.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, лечение, актовегин.

Стаття надійшла 12.04.10

**AKTOVEGIN IN TREATMENT OF
INFLAMMATORY BOWEL DISEASES**

Boyko T.

An expediency of aktovegin use in complex treatment of IBD was substantiated. The efficacy of therapy proposed was proved by positive dynamics of clinic, biochemical indices, improving of endothelium-dependent vasodilatation of brachial artery in test with reactive hyperemia and adaptive potential of patients.

Key words: inflammatory bowel diseases, treatment, aktovegin.

УДК: [616.34-002+616.379-008.64]-008

**СТАН МЕТАБОЛІЧНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ У ХВОРИХ НА ВИРАЗКОВУ ХВОРОБУ
ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ У ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ В
ДИНАМІЦІ ЛІКУВАННЯ**

А.В. Вахнецько

ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Робота є фрагментом науково-дослідницької роботи ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України на тему «Розробка нових методів діагностики, лікування та профілактики захворювань органів травлення в сполученні з іншими захворюваннями систем організму» (№ державної реєстрації 0106U000964).

У хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки, поєднану з цукровим діабетом 2-го типу, на фоні системного запалення відмічається підвищення активності процесів вільно-радикального окислення та метаболічної інтоксикації, яке супроводжується зростанням вмісту в сироватці крові молекул середньої маси, нітритів та рівня окислювальної модифікації білків. Запропоновано з метою лікування ВХДК, поєднаної з цукровим діабетом 2-го типу, НР-позитивним хворим призначати комбінацію антигелікобактерної терапії з ребаміпідом, а НР-негативним – інгібітора протонної помпи пантопразолу з актовегіном, що дозволяє збільшити відсоток клініко-ендоскопічних ремісій та ерадикації гелікобактерної інфекції, а також зменшити прояви процесів вільно-радикального окислення та метаболічної ендотоксемії.

Ключеві слова: цукровий діабет, виразкова хвороба дванадцятипалої кишки, окислювальна модифікація білків.

Протягом останніх десятиліть в усьому світі спостерігається збільшення розповсюженості поєднаної патології, що потребує перегляду лікарських підходів з урахуванням патогенетичних механізмів кожного конкретного захворювання. Виразкова хвороба дванадцятипалої кишки (ВХДК) за умов неадекватного лікування характеризується прогресуючим перебігом з розвитком численних ускладнень, які, в свою чергу, здатні призвести до тривалої втрати працездатності, а іноді і до передчасної інвалідизації осіб працездатного віку [6, 10]. Наявність цукрового діабету (ЦД) значно ускладнює загоєння виразкових дефектів, сприяє безперервно-рецидивуючому перебігу ВХДК та значно знижує якість життя пацієнтів. Згідно даних ВООЗ, щорічно кількість хворих на цукровий

діабет зростає на 5-7%, що призводить до її подвоєння кожні 10-15 років. В Україні зареєстровано понад 1 млн. хворих на ЦД, з яких 86,4% пацієнти з 2-м типом ЦД [5]. Зростання захворюваності на ЦД, надає особливої актуальності детальному вивченню його ролі у патогенезі ВХДК, а також вдосконалення лікувальних комплексів з урахуванням їх взаємообтяжуючого перебігу.

Метою роботи було вивчити роль метаболічної інтоксикації, активності процесів вільно-радикального окислення в патогенезі розвитку виразкової хвороби дванадцятипалої кишки у хворих на цукровий діабет 2 типу та характер їх змін у динаміці лікування.

Матеріал і методи дослідження. Обстежено 110 хворих на цукровий діабет з виразковою хворобою дванадцятипалої кишки, які знаходились на стаціонарному лікуванні у ендокринологічному відділенні Полтавської обласної клінічної лікарні ім. М.В.Скляфосовського, з них 51 чоловіків і 59 жінок, віком 41-75 років. Діагноз цукрового діабету II типу виставлявся на підставі клінічних та лабораторних методів.

До дослідження включались хворі на цукровий діабет 2-го типу із супутньою ВХДК. Діагноз ВХДК виставлявся на підставі скарг (голодний, нічний біль в епігастральній ділянці живота, виникаючий через 1-1,5 год. після їжі), даних анамнезу, об'єктивного обстеження (напруженні м'язів та болючість у пілородуоденальній ділянці живота при поверхневій і глибокій пальпації, у декількох пацієнтів слабо позитивний симптом Менделя). При поверхневій пальпації живота болючість і напруження м'язів передньої черевної стінки спостерігалось у 39 (35,4%) хворих. Глибока пальпація викликала біль дифузного характеру в епігастрії і пілородуоденальній зоні у 68 (61,8%) хворих. Позитивний симптом Менделя при перкусії встановлений у 63 (57,2%) хворих.

За даними верхньої ендоскопії у цибуліні дванадцятипалої кишки виявлялись виразки розміром 5-14 мм. На 28-й день лікування проводили контрольну фіброгастродуоденоскопію. Всі хворі обстежувались на наявність *Helicobacter pylori* (HP) з використанням cito-test виявлення HP Ag у фекаліях компанії «Pharmasco» та гістоморфологічно.

За наявністю гелікобактерної інфекції хворі розподілялись на групи: I (n=58) – HP-позитивні, II (n=52) – HP-негативні. В залежності від призначеного лікувального комплексу проводилось додаткове розділення на підгрупи:

I-A (n=26) – стандартна антигелікобактерна терапія (АГБТ) згідно консенсусу Маастрихт III (2005): пантопразол (контролок) 80 мг/добу, кларитроміцин (клацид) 1000 мг/добу, амоксицилін (флемоксин солютаб) 2000 мг/добу – 10 днів, потім пантопразол 40 мг вранці до 28 днів;

I-B (n=32) – АГБТ: пантопразол (контролок) 80 мг/добу, кларитроміцин (клацид) 1000 мг/добу, амоксицилін (флемоксин солютаб) 2000 мг/добу – 10 днів, потім пантопразол 40 мг вранці до 28 днів та цитопротектор ребапілід (мукоген) 100 мг 3 рази на день – 28 днів;

II-A (n=27) – інгібітор протонної помпи (ІПП) пантопразол (контролок) 40 мг 2 рази на добу 10 днів з наступним переходом на 40 мг вранці до 28 днів;

II-B (n=25) – ІПП пантопразол (контролок) 40 мг 2 рази на добу 10 днів з наступним переходом на 40 мг вранці до 28 днів та актовегін по 200 мг 3 рази на добу – 28 днів.

Стан метаболічної інтоксикації та активність процесів вільно-радикального окислення (ВРО) визначали за показниками окислювальної модифікації білків (ОМБ) [4], концентрації молекул середньої маси (МСМ) [2] та вмісту кінцевого продукту оксиду азоту – нітритів [8] у сироватці крові хворих до та на 28-й день лікування. Отримані результати клінічних та біохімічних досліджень обробляли методом варіаційної статистики Стьюдента-Фішера із обчисленням за допомогою таблиць Excel Microsoft Office-2000 (США).

Результати дослідження та їх обговорення. У хворих на ЦД 2-го типу у поєднанні з ВХДК рівень ОМБ до лікування в I групі зростав в 1,7 рази, а в II групі – 1,6 рази (p<0,05) порівняно з нормою. ОМБ активується під впливом активних форм кисню, які утворились в результаті ВРО.

Таблиця 1

Показники ОМБ, МСМ та нітритів у сироватці крові хворих на ЦД з ВХДК до лікування, M±m

Групи пацієнтів	ОМБ, од.опт.щільн./мл	МСМ, ум.од.акт.	Нітрити, мкмоль/л
Практично здорові	6,01±0,34	0,22±0,03	4,86±0,11
I	10,18±0,64*	0,58±0,09*	8,63±0,25*
II	9,35±0,28*	0,49±0,05*	7,59±0,18*

Примітка: * – p<0,05 – достовірні відмінності між показниками в групах хворих до лікування та практично здоровими.

Максимальні значення ОМБ спостерігались за умов поєднання ЦД 2-го типу з ВХДК, асоційованою з HP-інфекцією, що свідчить про активацію ВРО у даній категорії пацієнтів під впливом HP. Концентрація МСМ в I групі HP-позитивних хворих збільшувалась в 2,6 рази, в II групі HP-

негативних – в 2,2 рази ($p < 0,001$) порівняно з нормальними значеннями. МСМ є ендотоксинами, що утворюються під впливом активних форм кисню [2, 7]. Збільшення концентрації у сироватці крові МСМ свідчить про активацію ВРО з підсиленням метаболічної ендотоксемії. Максимальна вираженість змін відмічається за умов наявності у хворих на ЦД 2-го типу ВХДК, асоційованою з НР-інфекцією. Концентрація нітритів до лікування у сироватці крові хворих I групи підвищувалась в 1,7 рази, II групи в 1,6 рази ($p < 0,05$) відносно показників практично здорових осіб. Концентрація нітритів у сироватці крові відповідає рівню оксиду азоту (NO), який утворюється з L-аргініну під впливом NO-синтаз (індуцибельної, ендотеліальної, нейрональної). NO утворює зв'язок з гемом-рецептором розчинної гуанілатциклази, що відповідно приводить до активації синтезу циклічного гуанозинмонофосфату, вазодилатуючий ефект якого здійснюється за рахунок зниження концентрації внутрішньоклітинного кальцію [9]. В умовах системного запалення відбувається різке збільшення продукції NO (в 100 разів і більше), що зумовлено активацією в макрофагах індуцибельної NO-синтази. Подальший метаболізм NO відбувається шляхом утворення агресивного вільного радикалу пероксинітриту в результаті реакції з супероксидом [9]. Останній виявляє безпосередню імунодепресивну та цитотоксичну дію. Максимальна концентрація NO у хворих на ЦД 2-го типу з ВХДК, асоційованою з гелікобактерною інфекцією, пояснюється підвищенням продукції під впливом НР прозапальних цитокінів, які активують ген індуцибельної NO-синтази макрофага.

В результаті диференційованого призначення лікувальних комплексів на 28-й день у НР-позитивних хворих клініко-ендоскопічна ремісія зафіксована в I-A підгрупі на фоні АГБТ у 22 (84,6%) пацієнтів, а в I-Б підгрупі при додатковому призначенні ребаміпіду у 30 (93,7%) пацієнтів. Ерадикація НР-інфекції на 28-й день лікування досягнута у 21 (80,8%) хворих I-A підгрупи і у 29 (90,6%) хворих I-Б підгрупи. Таким чином, призначення цитопротектору ребаміпіду на фоні АГБТ дозволяє збільшити відсоток клініко-ендоскопічних ремісій та ерадикації гелікобактерної інфекції у НР-позитивних хворих на ВХДК у поєднанні з ЦД 2-го типу. Серед НР-негативних хворих через на 28-й день лікування клініко-ендоскопічна ремісія відмічалась в II-A підгрупі на тлі застосування ІПП пантопразолу у 24 (88,8%) пацієнтів, в II-Б підгрупі при додатковому призначенні актовегіну – у 24 (96%) пацієнтів. Отже, включення до лікувальних комплексів поряд з ІПП актовегіну приводить до підвищення відсотка досягнення клініко-ендоскопічних ремісій у НР-негативних пацієнтів з ВХДК, поєднаною з ЦД 2-го типу.

На 28-й день лікування у сироватці крові хворих I-A підгрупи під впливом АГБТ спостерігалось зниження концентрації ОМБ на 26%, а у пацієнтів I-Б підгрупи на фоні додаткового призначення ребаміпіду – на 42% ($p < 0,05$). У НР-негативних хворих II-A підгрупи, що отримували ІПП пантопразол, рівень ОМБ знизився на 12%, а у пацієнтів II-Б підгрупи, яким додатково призначали актовегін, на 40% ($p < 0,05$). Концентрація МСМ у сироватці крові на 28-й день лікування знизилась у НР-позитивних хворих в I-A підгрупі в 1,3 рази і в I-Б підгрупі – в 1,6 рази ($p < 0,05$), а у НР-негативних хворих в II-A підгрупі – в 1,13 рази і в II-Б підгрупі – в 2 рази ($p < 0,001$). Вміст нітритів у сироватці крові зменшився в I-A і II-A підгрупі в 1,2 рази, а в I-Б і II-Б підгрупах – в 1,5 рази ($p < 0,05$). Таким чином, додаткове призначення цитопротекторного засобу ребаміпіду на фоні АГБТ у НР-позитивних хворих на ВХДК, поєднану з ЦД 2-го типу, дозволяє більш ефективно знизити концентрацію МСМ, ОМБ та нітритів у сироватці крові, які відображають активність процесів ВРО та метаболічної ендотоксемії.

Таблиця 2

Показники ОМБ, МСМ та нітритів у сироватці крові хворих на ЦД з ВХДК до і після лікування, $M \pm m$

		ОМБ, од.опт.щільн./мл	МСМ, ум.од.акт.	Нітрити, мкмоль/л
	Практично здорові	6,01±0,34	0,22±0,03	4,86±0,11
I-A	До лікування	10,15±0,71	0,61±0,07	9,01±0,39
	Після лікування	8,03±0,41*	0,46±0,09	7,50±0,23*
I-Б	До лікування	9,64±0,58	0,55±0,04	8,49±0,45
	Після лікування	6,77±0,34*	0,34±0,06*	5,66±0,11*
II-A	До лікування	9,01±0,37	0,41±0,03	8,01±0,21
	Після лікування	8,05±0,32	0,36±0,07	6,90±0,39*
II-Б	До лікування	9,42±0,51	0,52±0,08	7,52±0,15
	Після лікування	6,71±0,49*	0,25±0,05*	5,18±0,24*

Примітка: * – $p < 0,05$ – достовірні відмінності між показниками в групах хворих до і після лікування.

Комбіноване лікування пантопразолом і актовегіном ВХДК, не асоційованою з гелікобактерною інфекцією, у хворих на ЦД 2-го типу приводить до більш вираженого пригнічення проявів ВРО та метаболічної інтоксикації, ніж монотерапія ІПП.

Висновки

1. У хворих на ВХДК, поєднану з ЦД 2-го типу, спостерігається підвищення активності процесів ВРО та метаболічної ендотоксемії з максимальною вираженістю змін за умов інфікованості НР, що проявляється зростанням у сироватці крові рівня ОМБ в 1,7 рази, МСМ в 2,6 рази, нітритів в 1,7 рази.
2. Призначення цитопротектору ребапіду на фоні АГБТ у НР-позитивних хворих на ВХДК, поєднану з ЦД 2-го типу, дозволяє збільшити відсоток клініко-ендоскопічних ремісій до 94,7% та ерадикації гелікобактерної інфекції до 89,5%.
3. З метою лікування ВХДК Нр-негативним хворим на ЦД 2-го типу, доцільно застосовувати ППП пантопрозол з актовегіном, що підвищує відсоток клініко-ендоскопічних ремісій до 95,4%.
4. Призначення комбінованої терапії НР-позитивним хворим АГБТ з ребапідом, НР-негативним – ППП з актовегіном дозволяє більш ефективно знизити активність ВРО і метаболічної ендотоксемії.

Література

1. Авдеева М.Г. Клиническое значение активности синтазы оксида азота у больных лептоспирозом / М.Г. Авдеева, И.Н. Бондаренко, И.Р. Передерий // Клин. лаб. диагностика. – 2008. – №1. – С. 40-43.
2. Габриэлян Н.И. Опыт использования показателя средних молекул в крови для диагностики нефрологических заболеваний у детей / Габриэлян Н.И., Липатова В.И. // Лаб. дело. – 1984. - №3. – С. 138-140.
3. Газин И.К. Информативность маркеров в оценке тяжести эндотоксикоза при гнойно-некротических поражениях нижних конечностей у больных диабетом / И.К. Газин // Клин. лаб. диагностика. – 2008. – №12. – С. 17-20.
4. Дубинина Е.Е. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения / Е.Е. Дубинина, С.О. Бурмистров, Д.А. Ходов, И. Г. Порогов // Вопросы мед. химии. – 1995. Т. 41, №1. – С.24 – 26.
5. Ефимов А.С. Инсулинотерапия больных сахарным диабетом / А.С.Ефимов- К.:Здоров'я, 2000.- 246 с.
6. Ивашкин В.Т. Состояние и перспективы развития гастроэнтерологии / В.Т. Ивашкин, Ф.И. Комаров // Терапевт. арх. – 2002. – Т. 74, №2. – С. 5-8.
7. Матвеев С.Б. Интегральная оценка эндогенной интоксикации у больных с гнойным медиастенитом / С.Б. Матвеев, И.В. Александра, С.И. Рей [та соавт.] // Клин. лаб. диагностика. – 2008. – №8. – С. 12-14.
8. Метельская В.А. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови / В.А. Метельская, Н.Г. Гуманова // Клин. лаб. диагностика. – 2005. – №1. – С. 15-18.
9. Филипова Н.А. Продукты NO-синтазной активности и воспаление дыхательных путей: метаболизм, патофизиологическая роль при аллергических заболеваниях / Н.А. Филипова, Л.Ю. Калинская, И.В. Михаленкова // Клин. лаб. диагностика – 2006. – №8. – С. 3-9.
10. Хитров Н.К. Общая патология человека как основа клинического мышления, ее место в медицинской науке и образовании / Н.К. Хитров // Патол. физиол. и эксперим. терапия. – 2002. – №1. – С. 2-6.

Реферат

**СОСТОЯНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ
ИНТОКСИКАЦИИ У БОЛЬНЫХ ЯЗВЕННОЙ
БОЛЕЗНЮ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ В
СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО
ТИПА В ДИНАМИКЕ ЛЕЧЕНИЯ**
Вахненко А.В.

**THE STATE OF THE METABOLIC INTOXI-
CATION OF PATIENTS WITH ULCEROUS
LESIONS OF DUODENUM IN COMBINATION
WITH DIABETES MELLITUS OF THE 2 TYPE
IN THE DYNAMICS OF THE TREATMENT**
Vakhnenko A.V.

Стаття надійшла 19.04.10