

**ДОНЕЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М. ГОРЬКОГО**

**ВАХНЕНКО АНДРІЙ ВІКТОРОВИЧ**

УДК [616.33-002 + 616/379-008/64]-08

**ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ  
ТА ЛІКУВАННЯ ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ У ПОСІДНАННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ**

14.01.02 – внутрішні хвороби

**Автореферат  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук**

Донецьк – 2010

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Вищому державному навчальному закладі України «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України, м. Полтава

**Науковий керівник:**

доктор медичних наук, професор **Скрипник Ігор Миколайович**,

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України, м. Полтава, завідувач кафедри внутрішніх хвороб та медицини невідкладних станів факультету післядипломної освіти

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор **Христинч Тамара Миколаївна**, Буковинський державний медичний університет МОЗ України, професор кафедри сімейної медицини

доктор медичних наук, професор **Фадєєнко Галина Дмитрівна**, Державна установа «Інститут терапії ім. Л.Т.Малої НАМН України», заступник директора з науково-дослідної роботи

Захист дисертації відбудеться «6» листопада 2010 р. о «13<sup>00</sup>» год. на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 11.600.05 при Донецькому національному медичному університеті ім. М.Горького (83003, м. Донецьк, пр. Ілліча,16).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Донецького національного медичного університету ім. М.Горького (83003, м. Донецьк, пр. Ілліча,16).

Автореферат розісланий «5» жовтня 2010 року

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради

доктор медичних наук, доцент

І.В.Мухін

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** ХХІ століття характеризується поліморбідністю сучасного пацієнта, яка стрімко прогресує (Ельштейн Н.В., 2005). Зростання поширеності виразкової хвороби (ВХ) на 25,3% за період з 1997 по 2006 роки (Філіппов Ю.О., Скирда І.Ю., 2008), поліморфізм її проявів, прогресуючий перебіг, передчасна інвалідизація і втрата працездатності відображають важливу медико-соціальну значущість проблеми (Харченко Н.В., 2007). Цукровий діабет (ЦД) є також однією із найважливіших медико-соціальних проблем, що зумовлено його високою розповсюдженістю, щорічним зростанням захворюваності, хронічним перебігом із розвитком поліорганних ускладнень, в т. ч. із боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ), які призводять до інвалідизації осіб працездатного віку (Балаболкин М.Н., 2000, Вдовиченко В.І., Гутвірт Н.В., 2009; Федів О.І., Олійник О.Ю., 2010). За даними Міжнародної діабетичної асоціації (2003), у світі на ЦД страждає 171 млн. дорослого населення. В Україні зареєстровано понад 1 млн хворих на ЦД, хоча справжня захворюваність в 2-3 рази більша (Колесникова Е.В., 2007).

До теперішнього часу увага більшості вчених була зосереджена на дослідженні уражень серцево-судинної, нервової, сечовидільної систем при ЦД (Федорченко Ю.Л., 2003). Поєднання ЦД і ВХ вважали рідкісним, із частотою розповсюдженості до 1% (Perdichimi G., 1992). Поряд із цим, функціональні порушення верхніх відділів ШКТ фіксували у 50-70% хворих на ЦД (Mc Nally P.R., 1999, Щербак О.В., 2002). Гіподіагностика ерозивно-виразкових уражень слизової оболонки шлунка (СОШ) та дванадцятипалої кишки (СОДК) зумовлена відсутністю проведення хворим верхньої ендоскопії. Діабетична гастропатія спостерігається у 50% хворих ЦД 1-го типу та у 30% хворих ЦД 2-го типу (Koch K.L., 1999; Koshiyama H. et al, 2000; Mc Callum, Cynshi O., 2007). Частота поєднання ВХ і ЦД складає 1-9,1% (Крылов А.А. и соавт., 1984; Гребенев А.Л., Баранская Е.К., 1987; Баранская Е.К., 1989; Федорченко Ю.Л., 2001). В основі виникнення і тенденції до рецидивуючого перебігу ВХ при ЦД вважають наявність поєднання автономної полінейропатії з мікроангіопатією (Федорченко Ю.Л., 2003). Наявні досягнення в лікуванні ВХ зумовлені широким застосуванням антигелікобактерної терапії (АГБТ) (Кляритьська І.Л., Швець Н.І., 2001; Передерий В.Г., Ткач С.М., 2008; Фадеенко Г.Д., 2008; Бабак О.Я., 2009), протикислотних засобів (Степанов Ю.М., 2005; Чернобровий В.М. та співавт., 2007), цитопротекторів (Скрипник І.М. та співавт., 2009) та ін. Проте, залишається багато нез'ясованих питань як у патогенезі порушень ШКТ при ЦД, так і лікуванні ВХ у поєднанні з ЦД.

Клініко-експериментальні дослідження стану шлунка при ВХ і ЦД малочисельні, а результати їх суперечливі. Переважно вони відображають особливості шлункової секреції та пепсиноутворюючої активності шлункових залоз, структурні порушення СОШ (Гребенев А.Л. и соавт., 1983; Крылов А.А. и соавт., 1983; Пиманов С.И. и соавт., 2000; Смолянинов А.Б., 2000; Perdichimi G., 1996; Shmidt K., 2000). Відомі різноманітні способи моделювання виразки шлунка

– перев'язка пілоричного відділу (Зарудий Р.Ф. и соавт., 1998), оцтові виразки (Трубицына И.Е. и соавт., 1997) та ЦД – аллоксановий діабет (Ефимов А.С. и соавт., 1981; Бобырев В.Н., 1991) як окремих захворювань. Проте, не існує експериментальної моделі поєднання ВХ та ЦД, відтворення якої дозволило б розкрити патогенетичні механізми їх взаємного впливу на перебіг кожного із захворювань з метою обґрунтування диференційованих підходів до лікування за умов синтропії.

Залишаються не вивченими стан слизового бар'єра гастроудоденальної зони (ГДЗ), активність процесів вільно-радикального окислення (ВРО) і метаболічної інтоксикації, характер гістоморфологічних змін СОШ і СОДК у хворих на ВХ у поєднанні з ЦД із урахуванням асоціації з *Helicobacter pylori* (НР) та удосконалення на цій основі способів патогенетичного лікування.

Зниженню репаративних можливостей СОШ та СОДК сприяє підвищення продукції цитокінів ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-8 і ІЛ-10 при персистенції НР (Царгородцева Т.М., Серова Т.И., 2003, Казмірчук В.Є., Ковальчук Л.В., 2005). Однак, роль дисбалансу цитокінового профілю при поєднанні ЦД і ВХ залишається не вивченим питанням.

Існуючі терапевтичні підходи не в повній мірі враховують вплив ЦД на механізми загоєння виразкових дефектів, що значно знижує ефективність діагностики і лікування та сприяє рецидивуючому перебігу ВХ.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна 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). Здобувач є співвиконавцем даної теми.

**Мета дослідження** – підвищення ефективності лікування виразкової хвороби за умов поєднання з цукровим діабетом 2-го типу шляхом удосконалення традиційних схем медикаментозної корекції на підставі клініко-експериментального вивчення патогенетичних механізмів формування синтропії.

**Завдання дослідження:**

1. Дослідити патогенетичні ланки ушкодження слизового бар'єра шлунка за експериментальної виразки шлунка (ЕВШ) у поєднанні з ЦД.
2. Обґрунтувати доцільність застосування пантопразолу в комбінації з ребаміпідом з метою корекції патологічних змін у СОШ на моделі ЕВШ у поєднанні з ЦД.
3. Виявити частоту та характер поєднання ВХ з ЦД, провести аналіз особливостей клінічного перебігу ВХ за наявності супутнього ЦД.

4. Дослідити стан функціональних та морфологічних змін у слизовій оболонці ГДЗ у хворих на ВХ у поєднанні з ЦД 2-го типу в залежності від асоціації з НР.

5. Оцінити стан процесів ВРО, метаболічної інтоксикації та провести аналіз цитокінового профілю у хворих на ВХ за умов поєднання з ЦД 2-го типу та інфікованості НР.

6. За умов поєднання ВХ та ЦД 2-го типу дослідити ефективність застосування комбінації АГБТ з ребаміпідом у НР-позитивних хворих та інгібітору протонної помпи (ШП) пантопразолу з актовегіном у НР-негативних хворих.

7. За умов поєднання ВХ та ЦД 2-го типу вивчити вплив комбінації АГБТ з ребаміпідом у НР-позитивних хворих та пантопразолу з актовегіном у НР-негативних хворих на стан морфофункціональних змін у СОШ і СОДК, активність процесів ВРО та ендотоксемії.

*Об'єкт дослідження:* клініко-експериментальне обґрунтування диференційованих підходів до медикаментозної корекції ВХ у поєднанні з ЦД.

*Предмет дослідження:* особливості патогенетичних механізмів за поєднання ВХ і ЦД 2-го типу та обґрунтування доцільності застосування комбінації АГБТ у комбінації з ребаміпідом у НР-позитивних хворих та пантопразолу з актовегіном – у НР-негативних хворих з метою підвищення ефективності лікування поєднаної патології.

*Методи дослідження:* експериментальне дослідження передбачало відтворення моделі ЕВШ у поєднанні з ЦД та проведення біохімічних методів вивчення стану СОШ; клінічне дослідження включало загальноклінічне обстеження хворих, біохімічні методи дослідження крові та сечі, імуноферментний аналіз визначення рівня цитокінів, верхню ендоскопію, гістоморфологічне дослідження біоптатів СОДК, визначення НР-інфікування з метою встановлення механізмів розвитку, оцінки ефективності лікування ВХ у поєднанні з ЦД. Проведений математико-статистичний аналіз з метою доведення достовірності отриманих результатів.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше на підставі власно розробленої експериментальної моделі поєднання ВХ і ЦД, яка базується на введенні аллоксану на фоні відтворення ЕВШ, що відрізняється від відомих природністю та адекватністю, проведений порівняльний аналіз особливостей патогенезу ЕВШ з урахуванням системних змін в організмі. Вперше в експерименті на моделі поєднання ЕВШ з ЦД доведений лікувальний ефект пантопразолу і ребаміпіду та їх комбінації.

Вперше доведене зниження резистентності слизового бар'єра ГДЗ та тяжкість системних змін у хворих на ВХ у поєднанні з ЦД 2-го типу з максимальним ступенем вираженості морфофункціональних змін СОШ і СОДК за умов асоціації з НР.

Вперше у хворих на ВХ, асоційовану з НР, на фоні ЦД 2-го типу встановлено максимальне підвищення рівня цитокінів IL-4, IL-8,  $\gamma$ -IFN, TNF- $\alpha$  у крові.

Вперше за умов поєднання ВХ і ЦД 2-го типу обґрунтована доцільність диференційованого лікування: призначення комбінації АГБТ і ребаміпіду НР-позитивним хворим та пантопрозолу і актовегіну – НР-негативним хворим, що дозволяє підвищити захисні властивості СОШ і СОДК, покращити процеси мікроциркуляції, усуваючи тканинну гіпоксію.

**Практичне значення одержаних результатів.** Клініко-експериментальне дослідження дало змогу вдосконалити лікувальну тактику патогенетичної терапії ВХ у хворих на ЦД 2-го типу з урахуванням персистенції НР. Отримані результати дослідження мають теоретичне та практичне значення в галузях медицини: терапії, гастроентерології, ендокринології, патологічної фізіології.

За наявності поєднання ВХ та ЦД 2-го типу обґрунтована доцільність застосування ребаміпіду в комплексі з АГБТ у НР-позитивних хворих та актовегіну в комбінації з пантопрозолом – у НР-негативних хворих.

Матеріали дисертаційної роботи впроваджені в практику роботи гастроентерологічних відділень Полтавської обласної клінічної лікарні (ПОКЛ) ім. М.В.Склясовського та Донецького обласного клінічного територіального медичного об'єднання, терапевтичного відділення 7-ї міської клінічної лікарні м. Сімферополя, відділення загальної ендокринної патології Київського міського клінічного ендокринологічного центру, міської поліклініки №2 м. Вінниці.

Результати роботи використовуються в навчальному процесі кафедр внутрішніх хвороб та медицини невідкладних станів ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», терапії Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, сімейної медицини та терапії Кримського державного медичного університету ім. С.І. Георгієвського, внутрішньої та сімейної медицини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, внутрішньої медицини ім. О.Я. Губерґріц Донецького національного медичного університету ім. М. Горького.

**Особистий внесок здобувача.** Особисто дисертантом проведений патентно-інформаційний пошук. Внесок здобувача в одержанні результатів є основним і полягає в розробці експериментальної моделі поєднання ВХ та ЦД, яка захищена патентом. Моделювання виразки шлунка у поєднанні з ЦД на щурах проводилось сумісно з асистентом кафедри медичної, біологічної та біоорганічної хімії, к.мед.н. Давиденком С.В. Здобувачем проведено клінічне обстеження хворих, аналіз архівного матеріалу, визначення показників якості життя хворих, виконані біохімічних досліджень крові та сечі, розроблені і впроваджені сучасні методи лікування і профілактики ерозивно-виразкових уражень ГДЗ у хворих на ВХ у поєднанні з ЦД з урахуванням інфікування НР.

Морфологічне дослідження виконане к.мед.н., доцентом кафедри патоморфології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця Сидоренком І.І. (зав. кафедри – проф. В.Л. Благодаров). Здобувачем самостійно проаналізовані результати експериментальних і клінічних досліджень, виконана математико-статистична обробка матеріалу, підготовлені до друку статті, тези, патент, які відображають основні положення дисертаційної роботи. Здобувачем не були використані результати та ідеї співавторів публікацій.

**Апробація результатів дисертації.** Дисертаційна робота апробована на засіданні апробаційної ради №1 при ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» (6 травня 2010 р.). Основні положення дисертації доповідались на науково-практичних конференціях «Сучасна гастроентерологія і гепатологія: фундаментальні і прикладні аспекти» (Полтава, 2007), «Актуальні питання клінічної медицини» (Полтава, 2007), «Вклад молодих вчених у розвиток медичної науки і практики» (Харків, 2008), «Складні питання гастроентерології: сучасні підходи до діагностики і лікування» (Донецьк, 2008), «Дні панкреатології і гастроентерології в Криму» (Алушта, 2008), «Патологія внутрішніх органів – сучасний погляд на проблему» (Київ, 2008), «Медична наука – 2008» (Полтава, 2008), II Українському гастроентерологічному тижні (Дніпропетровськ, 2008), Національному конгресі «Дні гастроентерології в Києві» (Київ, 2008), «Актуальні проблеми захворювань ШКТ» (Донецьк, 2010), «Сучасна гастроентерологія і гепатологія: стандарти діагностики та лікування з позицій доказовості» (Полтава, 2010), зустрічі Українського клубу панкреатологів (Київ, 2009), XXII Міжнародному симпозіумі Європейської групи з вивчення *Helicobacter pylori* «Гелікобактер та родинні бактерії в розвитку хронічного запалення органів травлення та раку шлунку» (Порто, 2009), X ювілейному з'їзді наукового товариства гастроентерологів Росії (Москва, 2010).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 13 наукових робіт, з них 7 статей у фахових наукових виданнях, затверджених ВАК України, 6 тез у матеріалах з'їздів, конференцій, конгресів. 4 роботи опубліковані без співавторів. Отриманий 1 патент України на корисну модель.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертація викладена на 155 сторінках принтерного тексту і складається з вступу, огляду літератури, матеріалів та методів, 3-х розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який містить 245 найменувань, із них 154 кирилицею і 91 латиницею. Робота ілюстрована 18 таблицями і 15 рисунками.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали і методи експериментальних досліджень.** Експериментальні дослідження виконані на статевозрілих щурах лінії Вістар (63 тварини) масою 180-220 г, які утримувались на

звичайному раціоні в стандартних умовах віварію з урахуванням рекомендацій медико-біологічних досліджень щодо використання тварин у відповідності до Європейської конвенції. Експериментальні тварини розподілялись за групами: I (n=8) – інтактні (контроль); II (n=12) – тварини, яким моделювали ЕВШ; III (n=11) – тварини, яким моделювали ЕВШ + ЦД; IV (n=14) – тварини, яким моделювали ЕВШ + ЦД з корекцією пантопразолом; V (n=18) – тварини, яким моделювали ЕВШ + ЦД з корекцією пантопразолом і ребаміпідом.

ЕВШ відтворювали за наступним способом моделювання (Тарасенко Л.М., Скрипник І.М., Непорада К.С., 1998). Тварин протягом 24-х год. до початку експерименту не годували без обмеження раціону пиття. Протягом 12 діб щурам перорально через зонд вводили 10% розчин консервованої бичачої жовчі із розрахунку 1 мл на 100 г маси тіла. Через 1 год. після введення розчину жовчі тварин піддавали впливу хронічного іммобілізаційного стресу за К.Куріґама et al. (1984) з наростаючою експозицією: 1-й день – 15 хв., 2-й день – 30 хв., 3-й день – 45 хв., з 4-го по 12-й дні – 60 хв.

На 6-й день відтворення ЕВШ з метою моделювання ЦД щурам III–V груп одноразово внутрішньочеревно вводили аллоксан у дозі 100 мг/кг. На 12-й день експерименту розвиток ЦД підтверджувався стійким зростанням рівня глюкози у сироватці крові до  $11,04 \pm 0,57$  ммоль/л порівняно з контролем  $6,0 \pm 0,91$  ммоль/л ( $p < 0,02$ ). Щурам IV групи перорально через зонд вводили пантопразол в дозі 10 мг/кг/добу, а щурам V групи – пантопразол в дозі 10 мг/кг/добу і ребаміпід в дозі 30 мг/кг/добу з 13-й по 17-й дні експерименту.

Евтаназію тварин здійснювали під гексеналовим наркозом (50 мг/кг маси тіла внутрішньоочеревинно) шляхом кровопускання: щурів I – III груп на 12-й день, а тварин IV і V груп – на 17-й день експерименту. Після евтаназії шлунок розтинали за великою кривизною, промивали 0,9% розчином натрію хлориду ( $t=37^\circ\text{C}$ ) та проводили макроскопічну оцінку СОШ, враховуючи частоту, множинність, тяжкість виразок (Виноградов В.А., Полонський В.М., 1983) та площу виразкових уражень (Пшенникова М.Г. и соавт., 2000). Шляхом зіскоблення СОШ відділяли для дослідження шлунковий слиз.

У сироватці крові і гомогенаті СОШ тварин визначали вміст N-ацетилнейрамінової кислоти (NANA) (Камышников 2000), гексуринових кислот (Архипова О.Г., 1988), сумарну протеолітичну активність (Уголев А.М., 1969), концентрацію  $\alpha_1$ -протеїназного інгібітору ( $\alpha_1$ -PI) (Веремеєнко К.Н., 1988), рівень молекул середньої маси (МСМ) (Габриелян Н.И., Липатова В.И., 1983) та окислювально-модифікованих білків (ОМБ) (Дубинина Е.Е., 1995).

**Об'єкти і методи клінічних досліджень.** Проведений статистичний аналіз 143 історій хвороб та амбулаторних карток пацієнтів із ВХ у поєднанні з ЦД, що проліковані в ендокринологічному та гастроентерологічному відділеннях ПОКЛ ім. М.В.Скляфосовського в 2003 та 2008 роках.



Обстежено 110 хворих на ВХДК із супутнім ЦД 2-го типу, які знаходились на стаціонарному лікуванні у гастроентерологічному і ендокринологічному відділеннях ПОКЛ ім. М.В. Скліфосовського з 2007 по 2010 роки, з яких 51 чоловік і 59 жінок, середній вік 41-75 років. За результатами верхньої ендоскопії у 19 (17,3%) спостерігались множинні ерозивно-виразкові дефекти С0 дванадцятипалої кишки. Пацієнти із ЦД 2-го типу у поєднанні з ВХ шлунка до дослідження не включались.

В залежності від наявності НР-інфекції хворі на ВХДК із супутнім ЦД 2-го типу розподілялись на групи: I (n=58) – НР-позитивні, II (n=52) – НР-негативні. Відповідно до призначеного лікувального комплексу проводився додатковий розподіл пацієнтів на підгрупи:

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

I-B (n=32) – АГБТ, аналогічна I-A підгрупі, потім пантопразол 40 мг вранці до 28 днів та ребаміпід 300 мг/добу – 28 днів;

II-A (n=27) – пантопразол 80 мг/добу 10 днів з наступним переходом на 40 мг вранці до 28 днів;

II-B (n=25) – пантопразол 80 мг/добу 10 днів з наступним переходом на 40 мг вранці до 28 днів та актовегін по 600 мг/добу перорально – 28 днів.

III група (контрольна) – 39 хворих на ВХДК, які розподілялись на дві підгрупи:

III-A (n=23) – НР-позитивні – отримували АГБТ, аналогічну I-A підгрупі, потім пантопразол 40 мг вранці до 28 днів;

III-B (n=16) – НР-негативні – пантопразол 80 мг/добу 10 днів з наступним переходом на 40 мг вранці до 28 днів.

За відсутності досягнення ерадикації НР в результаті проведення «першої лінії» АГБТ, згідно рекомендацій консенсусу Маастрихт III (2005), призначалась «друга лінія» АГБТ – пантопразол 80 мг/добу (28 днів), вісмуту субцитрат 480 мг/добу, метронідазол 1000 мг/добу, тетрациклін 2000 мг/добу – 10 днів.

У всіх хворих на ВХДК, поєднану з ЦД 2-го типу, протягом обстеження і лікування ЦД перебував у стадії субкомпенсації – концентрація глюкози у сироватці крові натще  $10,4 \pm 2,9$  ммоль/л, рівень глікозильованого гемоглобіну у сироватці крові –  $8,09 \pm 1,7$  ммоль/л, ацетон у сечі відсутній. З приводу медикаментозної корекції ЦД 2-го типу всі пацієнти отримували метформін. У структурі супутньої патології виявлено: ішемічну хворобу серця – у 64 (58,2%) хворих; артеріальну гіпертензію – у 68 (61,8%) хворих; неалкогольний стеатогепатит – у 48 (43,6% хворих); хронічний холецистит – у 4 (3,6%) хворих; хронічний панкреатит – у 39 (35,5%) хворих; синдром подразненого кишечника, асоційований з кишковим дисбіозом – у 6 (5,45%);

сечокам'яна хвороба – у 7 (4,5%) хворих; хронічне обструктивне захворювання легень – у 11 (7%) хворих. Перебіг вищенаведених захворювань був стабільним, для їх корекції призначались нітрати, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, пробіотики, ферментні засоби, спазмолітини, прокінетики.

На 28-й день лікування проводили контрольну верхню ендоскопію з використанням апарату «GIF-XP-20» («Olympus», Японія). Всі хворі обстежувались на наявність НР з використанням cito-test виявлення НР Ag у фекаліях компанії «Pharmasco» та гістоморфологічно.

Стан метаболічних процесів у слизовому бар'єрі ГДЗ, рівень ендогенної інтоксикації, активність процесів ВРО та цитокінетичний профіль вивчали перед початком і на 28-й день лікування. Зміни резистентності СОШ і СОДК оцінювали за концентрацією NANA у сироватці крові (Камышников В.С., 2000) та рівнем її екскреції із сечею (Анасашвили А.Ц, 1968), концентрацією фукози, зв'язаної з білком, у сироватці крові (Шараев П.Н. и соавт., 1997) та рівнем екскреції фукози із сечею (Видершайн Г.Я., Колибаба Л.Г., 1977), які об'єктивно відображають обмін неколагенових білків у верхніх відділах ШКТ. Метаболізм колагену досліджували шляхом визначення концентрації вільного оксипроліну в сироватці крові (Осадчук Т.А. та співавт., 1982). Активність процесів ВРО та ендогенної інтоксикації визначали за рівнем МСМ (Габриелян Н.И., Липатова В.И., 1983), ОМБ (Дубинина Е.Е., 1995) та нітритів (Метельская В.А., Туманова Н.Г., 2005) у сироватці крові. З метою виявлення дисбалансу цитокінетичного профілю визначали рівень IL-4, IL-8,  $\gamma$ -IFN та TNF- $\alpha$  за допомогою набору реагентів «ІФА-Бест» (Новосибірськ, Росія).

Гістологічне дослідження біоптатів дванадцятипалої кишки, які взяті у периульцерозній зоні з дна та країв виразок, що отримані за згодою хворих, проводили за загальноприйнятими методами. Виготовляли парафінові зрізи товщиною 8 мкм і забарвлювали їх гематоксилін-еозином та пікрофуксином по Ван-Гізон. Гістологічні препарати вивчались у світловому мікроскопі «Olympus BX-50».

Групу практично здорових осіб склали 18 осіб (10 чоловік і 8 жінок) середній вік  $20,2 \pm 1,9$  років).

Отримані дані клінічних та біохімічних досліджень обробляли за допомогою варіаційно-статистичного аналізу методом Стьюдента-Фішера. Обчислення проводилось із застосуванням таблиць Excel пакети офісних програм Microsoft Office–2000 (США). Кореляційний аналіз даних проводився методом обчислення простої лінійної кореляції Пірсона.

**Результати експериментальних досліджень.** У 100% щурів II і III груп наявні ульceraції СОШ. Проте, множинність виразок і тяжкість виразкового процесу та загальна площа виразок шлунка у тварин III групи, яким моделювали поєднання ЕВШ та ЦД, була вище в 3,7; 2,7 та 4,6 рази відповідно, ніж у тварин II групи, яким моделювали ЕВШ ( $p < 0,05$ ).

Вміст NANA у щурів II і III груп у гомогенаті СОШ зріс в 1,7 і 2,1 рази, а у сироватці крові – в 1,2 та 1,6 рази відповідно порівняно з інтактними ( $p < 0,05$ ). У тварин III групи збільшилась концентрація NANA у гомогенаті СОШ у 1,2 рази, в сироватці крові – у 1,3 рази відносно тварин II групи, що підтверджує роль ЦД в активації процесів деполімеризації сіалопротейдів, які забезпечують резистентність слизового бар'єра ГДЗ. Вміст гексуронових кислот у гомогенаті СОШ знизився в 1,7 рази у тварин III групи, а у щурів II і III груп – в 1,8 і 1,9 рази відповідно порівняно з інтактними ( $p < 0,05$ ), що є наслідком інгібування біосинтезу глікозаміногліканів на фоні ЕВШ.

Загальна протеолітична активність у щурів II і III груп зросла в гомогенаті СОШ в 1,4 і 1,8 рази та сироватці крові – в 1,4 і 1,9 разів порівняно з I групою ( $p < 0,05$ ). Вміст  $\alpha_1$ -III у щурів II і III груп знизився в гомогенаті СОШ в 1,3 і 2,1 рази, у сироватці крові – 1,5 і 1,7 рази відповідно порівняно з інтактними ( $p < 0,05$ ). Концентрація ОМБ у гомогенаті СОШ щурів II і III груп збільшилась у 2,3 і 3 рази, у сироватці крові – в 1,7 і 2,2 рази відповідно порівняно з інтактними. Вміст МСМ у сироватці крові тварин II групи зріс у 2,8 рази ( $0,42 \pm 0,09$  УО/мл), а III групи – у 3,7 рази ( $0,56 \pm 0,11$  УО/мл) порівняно з інтактними ( $0,15 \pm 0,04$  УО/мл;  $p < 0,05$ ). Рівень нітритів у сироватці крові щурів II і III груп склав  $6,5 \pm 1,2$  мкмоль/л і  $13,8 \pm 1,4$  мкмоль/л, що в 1,5 та 2,1 рази вище показників I групи ( $p < 0,05$ ). Підвищений рівень нітритів у сироватці крові щурів III групи зворотно корелює із зниженим вмістом гексуронових кислот у гомогенаті СОШ ( $r = -0,82$ ).

В результаті корекції пантопразолом за поєднання ЕВШ та ЦД виразки шлунка встановлені у 52,2% щурів IV групи, а на фоні пантопразолу та ребаміпіду – у 27,4% щурів V групи. Тяжкість та множинність ерозивно-виразкових уражень СОШ у тварин IV і V груп зменшилась у 2,1 і 1,8 рази та 6,8 і 4,6 рази відповідно порівняно з тваринами III групи ( $p < 0,05$ ).

У щурів V групи на фоні корекції пантопразолом та ребаміпідом концентрація NANA в гомогенаті СОШ зросла в 1,8 рази ( $p < 0,001$ ), а в сироватці крові – в 1,5 рази ( $p < 0,001$ ) порівняно з III групою. Вміст гексуронових кислот у тварин V групи в гомогенаті СОШ підвищився в 1,6 рази, а в сироватці крові – в 2,3 рази ( $p < 0,05$ ) порівняно з III групою. Сумарна протеолітична активність у щурів V групи на фоні пантопразолу і ребаміпіду зменшилась як у гомогенаті СОШ, так і у сироватці крові в 1,7 рази ( $p < 0,02$ ) порівняно з III групою. Вміст  $\alpha_1$ -III у щурів V групи збільшився у гомогенаті СОШ і сироватці крові в 1,6 та 1,8 рази відповідно ( $p < 0,02$ ) порівняно з III групою, досягаючи контрольних показників. Отже, комбінація пантопразолу і ребаміпіду сприяє пригніченню катаболічної спрямованості обміну глікопротеїдів, ефективно усуває протеїназно-інгібіторний дисбаланс шляхом пригнічення сумарної протеолітичної активності та відновлення процесів інгібування протеолізу, що є важливим механізмом гальмування ушкодження СОШ.

Вміст ОМБ у тварин V групи в гомогенаті СОШ на фоні пантопразолу і ребаміпіду зменшився в 2,3 рази ( $p < 0,05$ ) за одночасного зниження їх рівня у сироватці крові – в 1,8 рази ( $p < 0,001$ ) порівняно з III групою. Концентрація МСМ у сироватці крові щурів V групи знизилась в 2,7 рази ( $0,21 \pm 0,08$  УО/мл проти  $0,56 \pm 0,11$  УО/мл;  $p < 0,05$ ) порівняно із III групою.

Вміст нітритів у сироватці крові зменшився в 2,7 рази у щурів V групи на фоні пантопразолу і ребаміпіду ( $5,05 \pm 1,3$  мкмоль/л проти  $13,8 \pm 1,8$  мкмоль/л;  $p < 0,001$ ) порівняно з III групою, причому він був нижчим у 1,8 рази, ніж у тварин IV групи ( $5,05 \pm 2,3$  мкмоль/л проти  $9,41 \pm 1,5$  мкмоль/л;  $p < 0,05$ ).

Таким чином, застосування ІПП пантопразолу в комбінації з цитопротектором ребаміпідом дозволяє ефективно підвищити адаптивні можливості слизового бар'єра СОШ за рахунок відновлення кількісного та якісного складу сполучнотканинних структур СОШ, нормалізації протейназно-інгібіторного балансу, антиоксидантної та антитоксичної дії як на місцевому, так і системному рівнях.

**Результати клінічних досліджень.** Аналіз 143 історій хвороб та амбулаторних карт пацієнтів із поєднанням ВХ і ЦД дозволив встановити, що дана синтропія зустрічається частіше у чоловіків, ніж у жінок – 82 (57,3%) проти 61 (42,7%). У 83 (58,1%) пацієнтів виявлений супутній ЦД 2-го типу, а у 60 (41,9%) пацієнтів – ЦД 1-го типу. Середній вік хворих на ВХ, поєднану з ЦД 1-го типу, склав  $40,22 \pm 1,82$  роки, а з ЦД 2-го типу –  $54,46 \pm 1,09$  роки.

При оцінці поєднання ВХ і ЦД 1-го типу виявлено, що у 41 (68,3%) пацієнта обидва захворювання виникли у віці до 30 років. ВХ мала типову клінічну картину і перебіг із подовженням строків загоєння виразкових дефектів до  $51 \pm 3,1$  дня. «Німі» виразки спостерігались у 9 (15%) хворих. Виразки дванадцятипалої кишки зареєстровані у 46 (76,7%) пацієнтів, шлунка – у 14 (23,3%) пацієнтів. Наявність НР-інфекції діагностовано у 39 (65%) хворих. У 7 хворих з ускладненим перебігом ВХ в анамнезі мали шлунково-кишкові кровотечі (ШКК).

Аналіз поєднання ВХ із ЦД 2-го типу показав, що у 54 (65%) хворих ВХ виникла у віці до 30 років із приєднанням до неї ЦД 2-го типу після 40 років. При легкому перебігу ЦД 2-го типу без розвитку ускладнень, який не потребував призначення інсуліну, ВХ не змінювала свою класичну клінічну картину із зменшенням інтенсивності болю. Строки загоєння виразок склали  $33 \pm 4,6$  дня. Тяжкий перебіг ЦД 2-го типу у 31 (57,4%) хворого супроводжувався атиповою симптоматикою ВХ з помірним болем без чіткої локалізації і періодичності виникнення, за виключенням 11 (35%) хворих на інсулінотерапії з інтенсивним больовим синдромом, з переважанням диспепсичного синдрому (нудоти, блювоти, відчуття тяжкості в епігастральній ділянці живота), подовженням строків загоєння виразок до  $58 \pm 4,1$  дня та збільшенням відсотка ШКК у 9 (29%) хворих.

У 29 (35%) пацієнтів ВХ виникла на фоні уже існуючого ЦД 2-го типу. Клінічна картина ВХ характеризувалась вираженим диспепсичним синдромом, низьким ступенем інтенсивності болю до повної його відсутності, що значно ускладнювало діагностичний пошук, ШКК спостерігались у 8 (27%) хворих. При поєднанні ВХ і ЦД 2-го типу «німі» виразки зустрічались у 18 (21%) пацієнтів, переважала дуоденальна локалізація виразкових дефектів – у 52 (62,7%) пацієнтів. НР-інфекція виявлена у 46 (55,4%) хворих.

Клінічна картина обстежених 110 хворих із поєднанням ВХДК і ЦД 2-го типу характеризувалась наявністю вираженого диспепсичного синдрому: печія встановлена у 49 (44,5%), нудота – у 67 (60,9%), блювота – у 26 (23,6%), згага кислим – у 47 (42,7%) пацієнтів. Біль низької і помірної інтенсивності спостерігався у 69 (62,5%) хворих, а відсутність больового синдрому – у 11 (10%) пацієнтів. Діагностований низький відсоток інфікованості НР – у 58 (52,7%) хворих.

У НР-позитивних хворих на ВХ, поєднану з ЦД 2-го типу, I групи концентрація NANA в сироватці крові підвищилась в 1,7 рази ( $p < 0,05$ ), а НР-негативних II групи – в 1,4 рази ( $p < 0,05$ ) порівняно із нормою. У НР-позитивних пацієнтів на ВХ III-A підгрупи вміст NANA у сироватці крові зріс в 1,5 рази, а у НР-негативних III-B підгрупи – в 1,3 рази ( $p < 0,05$ ) порівняно з нормою. Рівень екскреції NANA із сечею в I і II групах зріс у 1,5 рази, в III-A і III-B підгрупах – у 1,3 рази ( $p < 0,05$ ) порівняно із практично здоровими.

Концентрація фукози, зв'язаної із білком, у сироватці крові хворих I групи зменшилась в 2,9 рази, II групи – в 2,4 рази ( $p < 0,001$ ) порівняно з нормою. В контрольній III-A підгрупі вміст фукози, зв'язаної із білком, у сироватці крові зріс у 2,3 рази, а в III-B підгрупі – в 1,8 рази ( $p < 0,001$ ) порівняно з практично здоровими. Рівень екскреції фукози із сечею знизився в I групі в 2,2 рази, II групі – в 1,9 рази, III-A підгрупі – в 1,6 рази, III-B підгрупі – в 1,4 рази ( $p < 0,05$ ) порівняно з нормою.

До лікування у НР-позитивних хворих на ВХ у поєднанні з ЦД 2-го типу I групи концентрація вільного оксипроліну в сироватці крові зросла в 1,7 рази, а у НР-негативних II групи – в 1,5 рази ( $p < 0,05$ ) порівняно з практично здоровими. Вміст вільного оксипроліну в сироватці крові в III-A підгрупі збільшився в 1,4 рази, а в III-B підгрупі – в 1,2 рази ( $p < 0,05$ ) відносно норми.

Таким чином, наявність супутнього ЦД 2-го типу у хворих на ВХ, особливо за умов її асоціації з НР, призводить до більш вираженого порушення резистентності слизового бар'єра ГДЗ, що характеризується підвищеною деградацією сіалопротеїнів, зниженням синтезу фукоглікопротеїнів, активацією колагенолізу, що призводить до збільшення строків загоєння виразкових дефектів.

Концентрація МСМ в крові у хворих I групи збільшилась в 2,6 рази, II групи – в 2,2 рази ( $p < 0,05$ ), а у пацієнтів III-A підгрупи – в 1,9 рази, III-B підгрупи – в 1,7 рази ( $p < 0,05$ ) порівняно з нормою. Отже, у хворих на ВХ відмічається активація ВРО та підсилення метаболічної ендотоксемії з максимальною вираженістю змін саме за умов поєднання з ЦД 2-го типу.

У хворих на ВХ, поєднану з ЦД 2-го типу, рівень ОМБ у крові до лікування в I групі зріс в 1,7 рази, а в II групі – в 1,6 рази ( $p < 0,05$ ) порівняно з нормою. В контрольній групі пацієнтів із ВХ відмічалось підвищення концентрації ОМБ в III-A підгрупі в 1,4 рази, III-B підгрупі – в 1,2 рази порівняно з практично здоровими ( $p < 0,05$ ).

Концентрація нітритів у сироватці крові НР-позитивних хворих I групи підвищилась в 1,7 рази, у НР-негативних хворих II групи – в 1,6 рази, а у пацієнтів III-A і III-B підгруп зросла у 1,5 і 1,3 рази ( $p < 0,05$ ) порівняно з нормою. Підвищена концентрація нітритів у хворих I групи корелює з підвищеним вмістом NANA в крові ( $r = +0,83$ ) і рівнем її екскреції з сечею ( $r = +0,75$ ). Максимальні концентрації ОМБ, МСМ та нітритів у НР-позитивних хворих на ВХ із супутнім ЦД 2-го типу переконливо доводять важливе значення ЦД в обтяженні патогенетичних механізмів ВХ, яке характеризується вираженим ступенем ліпопероксидації та метаболічної інтоксикації.

Концентрація IL-4 у сироватці крові зросла в I і II групах в 2,7 і 2 рази ( $p < 0,001$ ), у III-A і III-B підгрупах – в 1,8 і 1,6 рази ( $p < 0,05$ ) відповідно порівняно з нормою. Вміст IL-8 у сироватці крові у хворих I і II груп збільшився в 2,7 і 2 рази ( $p < 0,001$ ), III-A і III-B підгрупах – в 2,1 і 1,6 рази ( $p < 0,05$ ) порівняно з практично здоровими. Концентрація  $\gamma$ -IFN у сироватці крові зросла у хворих I і II груп у 2 і 1,9 рази ( $p < 0,05$ ), а в III-A підгрупі зменшилась в 1,3 рази ( $p < 0,05$ ) порівняно з нормою.

Вміст TNF- $\alpha$  у сироватці крові до лікування збільшився в I і II групах в 4,8 і 4,1 рази, а в III-A і III-B підгрупах – в 3,1 і в 2,5 рази відповідно порівняно з нормою ( $p < 0,05$ ). Зростання вмісту TNF- $\alpha$  в сироватці крові хворих I групи корелює із зростанням концентрації IL-8 ( $r = +0,67$ ).

Морфологічним субстратом вищезазначених змін у хворих на ВХДК у поєднанні з ЦД 2 типу є наявність дистрофічних змін мукоїдних та головних клітин, мікроангіопатій з деструктивними змінами у стінках судин середнього калібру, вираженим повнокрів'ям у капілярах з розширенням міжендотеліальних просторів. За умов асоціації з НР бактерії визначаються у периульцерозній зоні та відсутні безпосередньо на дні та краях виразки.

В результаті призначення лікувальних комплексів на 28-й день лікування у НР-позитивних хворих клініко-ендоскопічна ремісія зафіксована в I-A підгрупі на фоні АГБТ у 22 (84,6%), а в I-B підгрупі при додатковому призначенні ребаміпиду – у 30 (93,7%) пацієнтів; ерадикація НР-інфекції досягнута у 21 (80,8%) і у 29 (90,6%) хворих відповідно.

Серед НР-негативних хворих на 28-й день лікування клініко-ендоскопічна ремісія відмічалась в II-A підгрупі на фоні пантопразолу у 24 (88,8%), в II-B підгрупі при додатковому призначенні актовегіну – у 24 (96%) пацієнтів. Отже, включення до складу лікувальних комплексів актовегіну на фоні ІІІІ приводить до підвищення відсотка досягнення клініко-ендоскопічної ремісії у НР-негативних пацієнтів із ВХ, поєднаною з ЦД 2-го типу.

У хворих на ВХ у поєднанні з ЦД 2-го типу в результаті лікування концентрація NANA у сироватці крові зменшилась у НР-позитивних хворих I-A підгрупи в 1,3 рази, I-B підгрупи – в 1,5 рази, у НР-негативних хворих II-A підгрупи – в 1,2 рази, II-B підгрупи – в 1,4 рази ( $p < 0,05$ ), а на фоні АГБТ у пацієнтів III-A підгрупи знизилась в 1,3 рази, на фоні пантопразолу у хворих III-B підгрупи – в 1,4 рази ( $p < 0,05$ ). Одночасно відмічалось зниження рівня екскреції NANA із сечею у НР-позитивних хворих в I-A підгрупі в 1,2 рази, в I-B підгрупі – в 1,4 рази, у НР-негативних хворих в II-A підгрупі – в 1,3 рази, II-B підгрупі – в 1,5 рази ( $p < 0,05$ ); в III-A і III-B підгрупах рівень її екскреції із сечею зменшився в 1,3 рази ( $p < 0,05$ ).

Концентрація фукози, зв'язаної із білком, на 28-й день лікування зросла в I-A і II-A підгрупах в 1,4 рази ( $p < 0,05$ ), I-B підгрупі – в 1,8 рази, а в II-B підгрупі – в 1,6 рази ( $p < 0,05$ ). Вміст фукози, незв'язаної із білком, збільшився на фоні АГБТ в III-A підгрупі в 1,8 рази, а на фоні пантопразолу в III-B підгрупі – в 1,6 рази ( $p < 0,05$ ). Рівень екскреції фукози із сечею за цих умов підвищився в I-A і I-B підгрупах у 1,2 і 1,6 рази, II-A і II-B підгрупах – в 1,3 і 1,5 рази, а в III-A і III-B підгрупах – у 1,3 і 1,4 рази ( $p < 0,05$ ) відповідно.

Концентрація вільного оксипроліну в сироватці крові зменшилась в I-A і II-A підгрупах в 1,3 рази, а в II-A і II-B підгрупах – в 1,5 рази ( $p < 0,05$ ). Отже, найбільш ефективно концентрація вільного оксипроліну, який відображає активність катаболізму колагену, знизилась за умов призначення НР-позитивним хворим АГБТ і ребаміпіду, а НР-негативним – пантопразолу і актовегіну.

На фоні лікування вміст ОМБ у крові при поєднанні ВХ з ЦД 2-го типу у НР-позитивних хворих I-A підгрупи зменшився на 20%, I-B підгрупи – на 50%, у НР – негативних хворих II-A підгрупи – на 12%, II-B підгрупи – на 40% ( $p < 0,05$ ). В III-A підгрупі концентрація ОМБ знизилась на 54%, а в III-B підгрупі – на 26% ( $p < 0,05$ ). Додаткове призначення ребаміпіду на фоні АГБТ пацієнтам I-B підгрупи та актовегіну на фоні пантопразолу хворим II-B підгрупи дозволяє досягти показників рівня ОМБ у крові III-A і III-B підгруп.

Аналогічна тенденція спостерігається при оцінці концентрації МСМ у сироватці крові, яка в результаті диференційованого призначення лікувальних комплексів знизилась в I-A підгрупі на 32%, в I-B підгрупі – на 61%, в II-A підгрупі – на 41%, II-B підгрупі – на 62% ( $p < 0,05$ ), а в III-A підгрупі – на 46%, III-B підгрупі – на 52% ( $p < 0,05$ ). Таким чином, наявність супутнього ЦД 2-го типу зумовлює підсилення тяжкості метаболічної інтоксикації у хворих на ВХ, маркером якої є

саме вміст МСМ у сироватці крові, що потребує призначення на фоні базисної терапії препаратів з антиендотоксемічним ефектом.

Після лікування концентрація нітритів у сироватці крові знизилась в I-A і II-A підгрупах у 1,2 рази, в I-B і II-B підгрупах – в 1,5 рази ( $p < 0,05$ ), в III-A і III-B підгрупах – в 1,4 і 1,2 рази ( $p < 0,05$ ). Отже, додаткове призначення ребаміпіду пацієнтам I-B підгрупи та актовегіну – хворим II-B підгрупи дозволяє максимально знизити вміст кінцевого продукту NO – нітритів у сироватці крові, що свідчить про найбільш ефективне пригнічення процесів ВРО та проявів ендотеліальної дисфункції.

На 28-й день лікування відмічалось зниження в сироватці крові концентрації IL-4 в I-A підгрупі на фоні АГБТ в 1,3 рази, в II-A підгрупі на фоні пантопразолу – в 1,5 рази, а в I-B підгрупі при комбінації АГБТ з ребаміпідом і II-B підгрупі пантопразолу і актовегіну – в 1,9 рази ( $p < 0,05$ ). В III-A і III-B підгрупах вміст IL-4 в крові зменшився в 1,3 та 1,6 рази відповідно ( $p < 0,05$ ). Аналогічна тенденція спостерігалась щодо змін вмісту IL-8: зниження його концентрації в сироватці крові в I-A і I-B підгрупах в 1,4 і 1,7 рази, в II-A і II-B підгрупах – в 1,5 і 1,8 рази та в III-A і III-B підгрупах – в 1,7 і 1,8 рази ( $p < 0,05$ ) відповідно.

Концентрація  $\gamma$ -IFN після лікування знизилась в I-A і I-B підгрупах в 1,3 і 1,5 рази, II-A і II-B підгрупах – в 1,2 і 1,6 рази, III-A і III-B підгрупах – в 1,8 і 1,3 рази ( $p < 0,05$ ). В результаті лікування вміст TNF- $\alpha$  в сироватці крові знизився у хворих I-A і II-A підгруп в 1,4 і 1,1 рази ( $p < 0,05$ ). За умов призначення комбінованого лікування у хворих I-B і II-B підгруп концентрація TNF- $\alpha$  у крові знизилась в 1,9 рази ( $p < 0,05$ ).

На фоні АГБТ і ребаміпіду у НР-позитивних хворих на ВХДК у поєднанні з ЦД спостерігаються лише поодинокі крововиливи у власному шарі СО периульцерозної зони та ділянки вираженої клітинної інфільтрації слизового та підслизового шарів. Застосування актовегіну на фоні пантопразолу у НР-негативних хворих на ВХДК у поєднанні з ЦД зумовлює утворення ніжної грануляційної тканини з чисельними кровоносними судинами під новоутвореною СО, яка вкриває дно виразки та її краї.

Отже, застосування комбінації АГБТ і ребаміпіду у НР-позитивних хворих та пантопразолу з актовегіном у НР-негативних хворих дозволяє достовірно підвищити резистентність слизового бар'єра ГДЗ, зменшити активність процесів пероксидації та ендогенної інтоксикації, а також знизити вміст прозапальних цитокінів у сироватці крові, що покращує репаративні можливості СО ГДЗ і приводить до більш швидкого і якісного загоєння виразкових дефектів, усуваючи тканинну гіпоксію.



## ВИСНОВКИ

У дисертації наведене теоретичне узагальнення і нове вирішення наукового завдання, яке виявляється у підвищенні ефективності лікування ВХ у поєднанні з ЦД на підставі клініко-експериментального вивчення патогенетичних механізмів формування синдропа.

1. Поєднання ЕВШ та ЦД характеризується підвищенням катаболізму протективних білків шлункового слизу (зростанням у сироватці крові концентрації сіалопротеїдів у 2,1 рази на фоні зменшення вмісту гексуранових кислот в 1,7 рази), протеїназно-інгібіторним дисбалансом (підвищенням сумарної протеолітичної активності в 1,8 рази на фоні зниження вмісту  $\alpha_1$ -ПІ в 2,1 рази у сироватці крові), підсиленням вираженості процесів пероксидації (збільшення вмісту ОМБ у гомогенаті СОШ в 3 рази) та тяжкості ендогенної інтоксикації (зростання в 3,5 рази концентрації МСМ у сироватці крові).

2. Позитивний ефект експериментальної фармакотерапії із включенням пантопрозолу та ребаміпіду у щурів з ЕВШ у поєднанні з ЦД зумовлений зменшенням концентрації NANA в сироватці крові і гомогенаті СОШ в 1,5 і 1,8 рази на фоні зростання вмісту гексуранових кислот у 2,3 та 1,6 рази відповідно на фоні пригнічення сумарної протеолітичної активності крові в 1,7 рази за одночасного підвищення вмісту  $\alpha_1$ -ПІ у 1,8 рази, антиоксидантною та антиоксичною дією як на місцевому, так і системному рівнях.

3. Поєднання ВХ і ЦД зустрічається частіше у чоловіків, ніж у жінок – 82 (57,3%) проти 61 (42,7%). ВХ виявляється частіше на фоні ЦД 2-го типу, ніж ЦД 1-го типу – 83 (58,1%) проти 60 (42%). Наявність ЦД 1-го типу призводить до більш тяжкого перебігу ВХ із подовженням строків загоєння виразкових дефектів. На фоні важких форм ЦД 2-го типу ВХ перебігає атипично з переважанням у клінічній картині вираженого диспепсичного синдрому, що значно ускладнює діагностичний пошук і призводить до збільшення відсотку ускладнень, в тому числі і ШКК.

4. У хворих на ВХ, асоційовану з НР, за умов поєднання з ЦД 2-го типу встановлений максимальний ступінь вираженості катаболічних процесів у слизовому бар'єрі ГДЗ, який характеризується зростанням у 1,7 рази концентрації NANA у сироватці крові і рівня її екскреції із сечею в 1,5 рази поряд із зменшенням вмісту фукози, зв'язаної з білком, у сироватці крові в 2,9 рази на фоні зниження рівня екскреції фукози із сечею в 2,2 рази, а також підвищенням концентрації вільного оксипроліну у сироватці крові в 1,7 рази порівняно з практично здоровими ( $p < 0,05$ ). Морфологічним субстратом вищезазначених змін є наявність дистрофічних змін мукоїдних та головних клітин, мікроангіопатій з деструктивними змінами у стінках судин середнього калібру, вираженим повнокрів'ям у капілярах з розширенням міжендотеліальних просторів. За асоціації ВХ з НР бактерії визначаються у периульцерозній зоні та відсутні безпосередньо в ділянці дна та країв виразок.

5. Під впливом ЦД 2-го типу у хворих на ВХ, асоційовану з НР, спостерігається максимальна вираженість процесів ВРО та метаболічної інтоксикації, що проявляється зростанням концентрації у сироватці крові ОМБ і нітритів в 1,7 рази та МСМ – в 2,6 рази, а також встановлені максимальні концентрації рівня цитокінів (зростання вмісту ІЛ-4 і ІЛ-8 в 2,7 рази,  $\gamma$ -IFN – в 2 рази, TNF- $\alpha$  – в 4,8 рази порівняно із нормою;  $p < 0,05$ ).

6. Застосування АГБТ у хворих на ВХ, поєднану з ЦД 2-го типу, дозволяє досягти клініко-ендоскопічної ремісії ВХ у 84,6% пацієнтів та ерадикації НР-інфекції у 80,8% хворих, а її комбінація з ребаміпідом підвищує відсоток клініко-ендоскопічної ремісії до 93,7% та ступінь ерадикації НР до 90,6%. Призначення кислотосупресивної терапії із застосуванням пантопразолу у НР-негативних хворих на ВХ, поєднану з ЦД 2-го типу, сприяє досягненню клініко-ендоскопічної ремісії у 88,8%, а її комбінація з актовегіном – у 96% пацієнтів.

7. За поєднання ВХ та ЦД 2-го типу комбіноване застосування АГБТ з ребаміпідом у НР-позитивних хворих, а у НР-негативних – пантопразолу з актовегіном дозволяє найбільш ефективно підвищити захисні властивості слизового бар'єра ГДЗ, зменшити активацію процесів ВРО та ступінь вираженості метаболічної інтоксикації, морфофункціональних змін у СОДК, тканинної гіпоксії за рахунок покращення мікроциркуляції.

## **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. З метою відтворення ЕВШ у поєднанні з ЦД пропонується розроблена нами природна модель, яка включає вплив хронічних психоемоційних подразнень у поєднанні з гіпокінезією, детергентну і цитолітичну дії жовчних кислот, депривацію харчової мотивації за одночасного введення аллоксану, що за патогенетичними механізмами та основними проявами найбільш адекватна захворюванню у людини.

2. Враховуючи малосимптомність і атиповість симптоматики ВХ на фоні ЦД 2-го типу, необхідно всім хворим на ЦД 2-го типу за наявності диспепсичних скарг проводити діагностичну верхню ендоскопію з метою своєчасного виявлення ВХ та запобігання розвитку ускладнень.

3. З метою лікування ВХДК, асоційованої з НР, хворим із супутнім ЦД 2-го типу доцільно проводити АГБТ згідно консенсусу Маастрихт III (2005) протягом 10 діб у комбінації з ребаміпідом по 100 мг 3 рази на добу за 30 хв. до вживання їжі (1-28 день) з продовженням прийому пантопразолу 40 мг за 50-60 хв. до їжі вранці (11-28 день).

4. НР-негативним хворим на ВХДК, поєднану з ЦД 2-го типу, доцільно призначати кислотосупресивну терапію – ППП (пантопразол) у дозі 40 мг 2 рази на добу перорально 10 днів, потім 40 мг вранці за 50-60 хв. (11-28 день) у комбінації з актовегіном 200 мг 3 рази на добу (1-28 день).

## СПИСОК ДРУКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Вахненко А.В. Аналіз клінічного перебігу захворювань гастроуденальної зони у хворих з цукровим діабетом / А.В. Вахненко // Одеський медичний журнал. – 2009. - №4. – С. 66–68.
2. Вахненко А.В. Особливості патогенезу та клінічного перебігу виразкової хвороби у поєднанні з цукровим діабетом / А.В. Вахненко // Світ медицини та біології. – 2009. – №2. – С. 111-113.
3. Вахненко А.В. Патогенетичні механізми ушкодження слизового бар'єра шлунка за експериментальної виразки у поєднанні з цукровим діабетом / А.В. Вахненко // Одеський медичний журнал. – 2009. - №6. – С. 4-7.
4. Скрипник І.М. Експериментальна модель відтворення виразки шлунка та цукрового діабету І типу у щурів / І.М. Скрипник, К.С. Непорада, О.Ф. Гопко, С.В. Давиденко, А.В. Вахненко // Вісник Укр. мед. стомат. академії: Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2009. – Т.9, вип. 2. – С. 122-123 (*Особисто здобувачем виконані біохімічні методики, підготовлена стаття до друку*).
5. Скрипник І.М. Порівняльний аналіз ефективності і безпечності режимів першої лінії антигелікобактерної терапії у хворих на виразкову хворобу, асоційовану з *Helicobacter pylori*, із супутнім цукровим діабетом / І.М. Скрипник, А.В. Вахненко // Сучасна гастроентерологія. – 2010. - №3. – С. 77-86 (*Особисто здобувачем проведений огляд літературних джерел, набір клінічного матеріалу, аналіз і узагальнення результатів*).
6. Скрипник І.Н. Роль гіпоксії в розвитку захворювань органів травлення і обґрунтування застосування антигіпоксантів в гастроентерології / Скрипник І.Н., Вахненко А.В. // Сучасна гастроентерологія. – 2010. - №4. – С. 90-100 (*Особисто здобувачем обстежені хворі, проведені біохімічні дослідження, проаналізовані результати дослідження, підготовлена стаття до друку*).
7. Скрипник І.М. Можливості цитопротекторної терапії в підвищенні ефективності лікування хворих на пептичну виразку / І.М. Скрипник, О.Ф. Гопко, А.В. Вахненко // Гастроентерологія: Міжвід. зб. – 2010. – Вип. 44. – С. 592-597 (*Особисто здобувачем виконано обстеження хворих, проаналізовані результати дослідження, підготовлена стаття до друку*).
8. Патент на корисну модель № 337739 Україна, МПК (2006) А61 В 10/00. Спосіб моделювання пептичної виразки шлунка у поєднанні з цукровим діабетом / І.М. Скрипник, К.С. Непорада, О.Ф. Гопко, А.В. Вахненко, С.В. Давиденко, О.О. Давиденко; заявники і патентовласники І.М. Скрипник, К.С. Непорада, О.Ф. Гопко, А.В. Вахненко, С.В. Давиденко,

О.О. Давиденко. - № у 2008 07638; заявл. 04.06.2008; опубл. 10.12.2008, Бюл. №23 (*Особисто здобувачем проведений аналіз прототипів, написання патенту*).

9. Гопко О.Ф. Порівняльний аналіз показників виразкоутворення при застосуванні різних способів моделювання пептичної виразки у щурів / О.Ф. Гопко, А.В. Вахненко, С.О. Давиденко, О.О. Давиденко // Актуальні питання клінічної медицини, Полтава, 12 червня 2008р. – Полтава, 2008. – С. 18 (*Особисто здобувачем проведене експериментальне відтворення виразки, підготовка тез до друку*).

10. Вахненко А.В. Розробка способу моделювання виразки шлунка у поєднанні з цукровим діабетом./ А.В. Вахненко // XIII Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених, Тернопіль, 27-29 травня 2009 р. – Тернопіль, 2009. – С. 10.

11. Вахненко А.В. Оцінка ефективності й безпеки ребаміпіду в комплексному лікуванні пацієнтів із виразковою хворобою // А.В. Вахненко, І.М. Скрипник, В.М. Бобирьов // Безопасность лекарств: от разработки до медицинского применения: Матер. II науч.-практ. конф., Київ, 3-4.12.09. – К, 2009. – С. 34-35 (*Особисто здобувачем проведене обстеження хворих і підготовка тез до друку*).

12. Скрыпник И.Н. Антигипоксанта́я терапия в комплексном лечении больных язвенной болезнью в сочетании с сахарным диабетом / И.Н. Скрыпник, А.В. Вахненко // Матер. 10-го юбил. съезда НОГР (Москва, 2-5.03.10). – М.: Анахарсис, 2010.– С. 146-147 403 (*Особисто здобувачем проведене клінічне обстеження хворих, аналіз результатів і написання тез*).

13. Skrypnyk I. Role of rebamipide in the therapy of peptic ulcer associated with *H. pylori* / I. Skrypnyk, A. Gopko, A.Vakhnenko // *Helicobacter*. – 2009 – Vol. 14, N 4. – P. 403 (*Особисто здобувачем виконано клінічне обстеження хворих, узагальнення отриманих результатів і написання тез*).

## АНОТАЦІЯ

**Вахненко А.В. Особливості клінічного перебігу та лікування виразкової хвороби у поєднанні з цукровим діабетом. – Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби. – Донецький національний медичний університет ім. М. Горького МОЗ України, Донецьк, 2010.

Дисертаційна робота присвячена вивченню особливостей патогенезу, клінічного перебігу та лікування виразкової хвороби у поєднанні з цукровим діабетом на підставі клініко-експериментальних досліджень.

За експериментальної виразки шлунка у поєднанні з цукровим діабетом спостерігається підсилення деполімеризації протективних білків слизу, протеїназно-інгібіторний дисбаланс на

фоні вираженої метаболічної інтоксикації. Доведений позитивний вплив комбінації пантопризолу і ребаміпіду на провідні патогенетичні механізми виразкоутворення.

У хворих на виразкову хворобу, асоційовану із НР, у поєднанні з ЦД 2-го типу встановлено максимальний ступінь метаболічних і гістоморфологічних змін у слизовому бар'єрі гастродуоденальної зони, що супроводжуються підвищенням активності процесів вільно-радикального окислення, ендотоксемії, дисбалансом цитокінового профілю, морфофункціональними розладами. Комбінація ребаміпіду і антигелікобактерної терапії дозволяє підвищити відсоток ерадикації та клініко-ендоскопічної ремісії у НР-позитивних хворих на ВХ із супутнім цукровим діабетом 2-го типу. Доведена ефективність призначення актовегіну на фоні пантопризолу у НР-негативних пацієнтів із виразковою хворобою у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу.

**Ключові слова:** виразкова хвороба, цукровий діабет, особливості клінічного перебігу, патогенез, лікування.

## АННОТАЦІЯ

**Вахненко А.В. Особенности клинического течения и лечения язвенной болезни в сочетании с сахарным диабетом. – Рукопись.**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – внутренние болезни. – Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького МОЗ Украина, Донецк, 2010.

Диссертационная работа посвящена клинико-экспериментальному изучению особенностей патогенеза, клинического течения и лечения язвенной болезни при ее сочетании с сахарным диабетом.

При экспериментальной язве желудка, сочетанной с сахарным диабетом, наблюдается усиление деполимеризации протективных белков слизистого барьера гастродуоденальной зоны, характеризующееся увеличением в сыворотке крови концентрации сиалопротеинов на фоне снижения содержания гексуроновых кислот, которое сопровождается протеиназно-ингибиторный дисбалансом и усилением метаболической интоксикации. В эксперименте доказана эффективность комбинации пантопризола и ребаміпіда с целью повышения резистентности слизистого барьера гастродуоденальной зоны.

Проведен анализ 143 историй болезни и амбулаторных карт пациентов с сочетанием язвенной болезни и сахарного диабета. Показаны особенности клинического течения язвенной болезни в зависимости от типа сахарного диабета, степени его тяжести, времени возникновения, вида сахароснижающей терапии.

Язвенная болезнь на фоне сахарного диабета протекает под маской «диабетической гастропатии», которая обусловлена микро- и макроангиопатией и автономной полинейропатией. Учитывая отсутствие типичной клинической картины при условии сочетания язвенной болезни и сахарного диабета, доказана целесообразность проведения верхней эндоскопии больным сахарным диабетом при наличии выраженного диспепсического синдрома с целью своевременной диагностики язвенной болезни и предотвращения развития осложнений.

У больных язвенной болезнью, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, сочетанной с сахарным диабетом 2-го типа, установлено наличие максимальной степени метаболических изменений в слизистом барьере гастродуоденальной зоны, характеризующееся повышением концентрации N-ацетилнейраминовой кислоты в сыворотке крови в 1,7 раз и уровня ее экскреции с мочой в 1,5 раз наряду со снижением в 2,9 раза содержания фукозы, связанной с белком, в сыворотке крови на фоне уменьшения в 2,2 раза уровня экскреции фукозы с мочой, а также повышением концентрации свободного оксипролина в сыворотке крови в 1,7 раза по сравнению с нормой. Снижение резистентности слизистого барьера гастродуоденальной зоны у НР-позитивных больных язвенной болезнью, сочетанной с сахарным диабетом 2-го типа сопровождается активацией процессов свободно-радикального окисления, эндотоксемии, дисбалансом цитокинового профиля, дистрофическими изменениями мукоидных и главных клеток слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, микроангиопатией с деструктивными изменениями стенок сосудов среднего калибра.

Применение антихеликобактерной терапии у больных язвенной болезнью в сочетании с сахарным диабетом 2 типа способствует достижению клинко-эндоскопической ремиссии язвенной болезни у 86,4% НР-позитивных пациентов и эрадикации НР-инфекции у 80,8% больных. Доказана целесообразность назначения ребамипида на фоне антихеликобактерной терапии, что позволяет повысить процент эрадикации НР-инфекции до 90,6%, и клинко-эндоскопической ремиссии язвенной болезни до 93,7% у НР-позитивных больных язвенной болезнью при сопутствующем сахарном диабете.

Показана эффективность назначения актовегина на фоне кислотосупрессивной терапии пантопразолом у НР-негативных пациентов с язвенной болезнью в сочетании с сахарным диабетом с целью повышения клинко-эндоскопической ремиссии язвенной болезни у 96% больных, улучшения микроциркуляции.

Предложенные схемы терапии язвенной болезни, сочетанной с сахарным диабетом, позволяют повысить резистентность слизистого барьера гастродуоденальной зоны, снизить активность свободно-радикального окисления, метаболической интоксикации, устранить дисбаланс цитокинов, улучшить процессы микроциркуляции.

**Ключевые слова:** язвенная болезнь, сахарный диабет, особенности клинического течения, патогенез, лечение.

## SUMMARY

**Vakhnenko A.V. Peculiarities of the clinical course and treatment of ulcer disease in combination with diabetes mellitus. - Manuscript.**

Thesis for the degree of candidate of medical sciences, specialty 14.01.02 - Internal Diseases. – Donetsk State Medical University named after M. Gorky Ministry of Public Health of Ukraine, Donetsk, 2010.

The thesis is devoted to studying the peculiarities of pathogenesis, clinical course and treatment of ulcer disease in combination with diabetes mellitus according to clinical and experimental research.

For the experimental gastric ulcer in combination with diabetes mellitus strengthening of depolymerization mucous protective proteins, proteinase inhibitory imbalance is observed on the background of expressed metabolic intoxication. The positive influence of the combination of pantoprazole and rebamipid on the mechanisms of pathogenesis leading to ulceration is proved.

Patients with ulcer disease associated with HP, in combination with diabetes mellitus of the 2 type have maximum degree of metabolic and histomorphological changes in the gastric mucous barrier zone, accompanied by the increase of free-radical oxidation activity, endotoxemia, an imbalance of cytokine profile, morphofunctional disorders. The combination of rebamipid and antihelicobacter therapy increases the eradication rate and clinical and endoscopic remission in HP-positive ulcer diseases patients with concomitant diabetes mellitus of the 2 type. Efficacy of actovegin prescription on the background of pantoprazole in HP-negative patients with ulcer disease in combination with diabetes mellitus of the 2 type was proved.

**Key words:** ulcer disease, diabetes mellitus, clinical course, pathogenesis, treatment.

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- АГБТ – антигелікобактерна терапія  
ВРО – вільно-радикальне окислення  
ВХ – виразкова хвороба  
ВХДК – виразкова хвороба дванадцятипалої кишки  
ГДЗ – гастродуоденальна зона  
ЕВШ – експериментальна виразка шлунка  
ІПП – інгібітори протонної помпи  
МСМ – молекули середньої маси  
ОМБ – окислювальна модифікація білка  
СО – слизова оболонка  
СОДК – слизова оболонка дванадцятипалої кишки  
СОШ – слизова оболонка шлунка  
ЦД – цукровий діабет  
ШКТ – шлунково-кишковий тракт  
НР – *Helicobacter pylori*  
ІЛ – інтерлейкін  
NANA – N-ацетилнейрамінова кислота  
 $\alpha_1$ -ІІІ –  $\alpha_1$ -протеїназний інгібітор  
 $\gamma$ -ІFN –  $\gamma$ -інтерферон