

УДК: [616.342+ 616.33] 002.44 - 003.96 - 08

Можливості цитопротекторної терапії в підвищенні ефективності лікування хворих на пептичну виразку

І.М. Скрипник, О.Ф. Гонко, А.В. Вахненко

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія» (Полтава)

Вивченню етіології, патогенезу, лікування та профілактики пептичної виразки (ПВ) присвячена значна кількість експериментальних і клінічних досліджень. Однак досягнуті успіхи в розкритті механізмів ульцерогенезу та розробка на їх основі сучасних методів лікування остаточно не вирішують вищезазначених аспектів ПВ, оскільки захворювання залишається достатньо розповсюдженим і пов'язане із розвитком життєво небезпечних ускладнень [1, 2, 3].

В патогенезі ПВ виділяють основну патогенетичну ланку: персистенція *Helicobacter pylori* (НР) у слизовій оболонці гастродуоденальної зони (ГДЗ) як один з провідних факторів агресії і порушення синтезу факторів захисту слизового бар'єра. Інфікування НР, з одного боку, призводить до ураження слизового бар'єра шлунка, з іншого, підвищує агресивні властивості шлункового вмісту. Сукупність цих процесів призводить до ураження клітин слизової оболонки ГДЗ, викликаючи їх дистрофію та апоптоз, що супроводжується зниженням резистентності слизового бар'єра [4].

Відкриття НР та встановлення його значення як етіологічного чинника у виникненні ПВ істотно розширило знання про патогенез цього захворювання, допомогло розробити та впровадити нові ефективні методи лікування. Відомо, що близько 50-80% населення Землі є носіями НР, проте більшість з них не хворіють на ПВ і є практично здоровими особами. Доведено, що не у всіх хворих на ПВ, асоційовану з НР, цей мікроорганізм відіграє провідну патогенетичну роль, оскільки досить часто спостерігаються рецидиви після успішної ерадикації, зростає відсоток виразок, індукованих прийомом лікарських препаратів та внаслідок дії стресових факторів [5, 6].

Важливим патогенетичним механізмом розвитку ПВ є зниження резистентності слизового бар'єра ГДЗ, яка визначається стійкістю мембранних утворень (парієтальних клітин, мікроциркуляторного русла), сполучнотканинного каркасу та станом слизового бар'єра, який захищає слизову шлунка та дванадцятипалої кишки від дії агресивних факторів [7, 8].

Сучасні схеми лікування ПВ із включенням антисекреторних засобів, у т.ч. і у складі антигелікобактерної терапії (АГБТ), не дозволяють повністю нормалізувати стан слизового бар'єра.

Мета даного дослідження - підвищити ефективність лікування хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки (ПВДК) шляхом включення до фармакологічних комплексів цитопротекторного засобу ребаміпіду.

Під нашим спостереженням знаходились 41 хворий на ПВДК неасоційовану з НР, які в залежності від складу лікувальних комплексів були

розподілені на 2 групи: I група (n=20) отримувала лантопразол (контролок) 40 мг/добу, ребаміпід (мукоген) 300 мг/добу впродовж 28 днів II група (n=21) – пантопразол (контролок) 40 мг/добу - 28 днів

Верхню ендоскопію проводили з використанням апарату «GIF-XP-20» компанії «Olympus» (Японія). Для встановлення локалізації виразкового дефекту та оцінки стану ГДЗ до початку лікування та через (28±3) днів після його завершення. Внутрішньошлункову рН-метрію проводили в ранкові години натще.

Для оцінки слизоутворюючої функції ГДЗ визначали вміст N-ацетилнейрамінової кислоти (NANA) та фукози - за концентрацією у сироватці крові та рівня їх екскреції з сечею [9]. Стан колагеногенезу оцінювали за вмістом вільного оксипроліну в сироватці крові та шлунковому вмісті (Осадчук Т А., 1982).

Групу практично здорових осіб склали 18 осіб (10 чоловіків і 8 жінок), середній вік яких склав (29,4±3,5) років.

Отримані дані обробляли за допомогою варіаційно-статистичного аналізу методом Стюдента-Фішера.

Результати дослідження та їх обговорення. Під впливом проведеного лікування позитивна динаміка встановлена у хворих на ПВДК, неасоційовану з НР, що підтверджувалось зникненням больового та диспепсичного синдромів у хворих I групи через (4,3±0,2) дні, II гр уп и-(5,8± 0,3) дні (p<0,001).

За даними верхньої ендоскопії, середній розмір виразкового дефекту складав (8,63±2,60) мм, в тілі шлунка визначалась помірна гіперацидність (рН дорівнювала (1,29±0,11)).

Важлива роль в утворенні захисного покриття слизового бар'єра ГДЗ належить глікопротеїнам, серед яких вагоме місце займають сіалопротеїди, від вмісту останніх залежить цілісність шлункового слизу. Встановлено, що концентрація NANA у сироватці крові хворих I групи була у 1,2 рази нижчою (p<0,02) в фазу ремісії захворювання ((2,05±0,03) ммоль/л проти (2,37±0,05) ммоль/л; p<0,05). У хворих II групи виявлена тенденція до зменшення вмісту NANA у сироватці крові ((2,15±0,09) ммоль/л проти (2,3±0,08) ммоль/л; p>0,05). У хворих на ПВДК, неасоційовану з НР, яким призначали ребаміпід, після лікування вірогідно зменшилась екскреція NANA з сечею у 1,2 рази ((2,31 ±0,10) ммоль/добу проти (2,8(НО: 11); p<0,01). Причому у хворих, яким призначали пантопразол, екскреція NANA з сечею була нижчою у 1,1 рази ((2,61±0,09) ммоль/добу проти (2,86±0,14) ммоль/добу; p<0,05).

При вивченні динаміки показників вмісту фукози у сироватці крові хворих I групи встановлено вірогідне зростання концентрації фукози у 2,1 рази ((0,524-0,07 ммоль/л проти (0,2740,05) ммоль/л; p<0,01) після комплексного лікування. Про позитивний ефект ребаміпиду свідчать вірогідно ви т і у 1,7 рази показники вмісту фукози у сироватці крові хворих I групи порівняно з пацієнтами II групи ((0,30±0,05) ммоль/л). Дослідження екскреції фукози з сечею виявили позитивну динаміку у пацієнтів обох груп, що підтверджувалось вірогідним збільшенням показників у обстежених I

групи — у 1,4 рази ((1,52±0,06) ммоль/добу проти (1,05±0,02) ммоль/добу; $p<0,001$) і 11 групи - у 1,3 рази ((1,32±0,05) ммоль/добу проти (1,02±0,03) ммоль/добу; $p<0,05$) відповідно. Встановлено, що у хворих I групи концентрація фукози в сечі після лікування була у 1,15 рази вищою, ніж у пацієнтів II групи ((1,52±0,06) ммоль/добу проти (1,32±0,05) ммоль/добу відповідно; $p=0,05$). Зменшення вмісту NANA і збільшення концентрації фукози у сироватці крові з аналогічним характером змін екскреції вищезазначених показників із сечею свідчить про пригнічення продукції запальних та зростання секреції протективних білково-вуглеводних компонентів слизу, зумовлюючи підсилення резистентності слизового бар'єра ГДЗ за пептичної виразки.

Порушення синтезу колагенових білків при ПВДК зумовлене формуванням колагенових волокон у цитоплазмі фібробластів, де внаслідок дефіциту вуглеводного компонента синтезується тропоколаген лише у нестабільній формі. Доведено, що у НР- позитивних хворих на ПВ зниження протективної здатності слизового гелю зумовлене переважанням синтезу незрілих компонентів слизу, а у НР-негативних хворих – підвищенням катаболізму компонентів слизу. У хворих на тлі проведенного лікування встановлена тенденція до зниження концентрації вільного оксипроліну у сироватці крові. Вірогідні значення виявлені при визначенні вмісту оксипроліну в шлунковому вмісті. Так, у хворих I групи даний показник був у 2,4 рази ((16,48±2,74) мкмоль/л проти (39,40±3,20) мкмоль/л; $p<0,001$) нижчим після лікування, ніж до початку терапії, та менше ніж у 1,7 рази порівняно з відповідним показником у хворих II групи ((16,48±2,74) мкмоль/л проти (27,46±4,12) мкмоль/л; $p<0,05$).

Висновки. Результати дослідження свідчать про позитивний протективний ефект ребаміпиду у хворих на ПВДК, неасоційовану з ПР, який характеризується покращенням показників колагенових і неколагенових білків шлункового слизу. Встановлені позитивні результати вивчення ефективності ребаміпиду в комплексній терапії ПВДК зумовлені властивістю препарату стимулювати синтез ендогенних простагландинів E_1 та E_2 в шлунковому вмісті, регенеративних властивостей слизового бар'єра, покращувати мікроциркуляцію, гальмувати адгезію нейтрофілів до ендотеліальних клітин шляхом зменшення експресії даної речовини на нейтрофілах, пригнічуючи запалення, викликане активованими нейтрофілами, що сприяє зменшенню синтезу прозапальних цитокінів та активності процесів пероксидації в слизовому бар'єрі ГДЗ [10].

1. Белова Е.В. Характеристика агрессивно-протективных факторов при эрозивном поражении слизистой оболочки гастродуоденальной зоны / Е.В. Белова, Я.М. Вахрушев // Терапевт, арх. -2002 . - Т. 74, №2. - С. 17-20.
2. Кононов А.В. Цитопротекция слизистой оболочки желудка: молекулярно-клеточные механизмы / А.В. Кононов // Рос. журн. гастроэнтеролог., гепатол. и колопроктологии. — 2006. — Т. 16, №3. - С. 12-15.

3. *Філіппов Ю.О.* Динаміка поширеності і захворюваності основними хворобами органів травлення в Україні за 10 останніх років (1997-2006 рр.) / *Ю.О. Філіппов, І.Ю. Скурда* // Гастроентерологія: міжвід. зб. - Дніпропетровськ, 2008. - Вип. 42.-С . 3 - 10 .
4. *Дегтярева И.И.* Язвенная болезнь / *И.И. Дегтярева, И Н . Скрыпник* // Клиническая гастроэнтерология. - М.: МИА, 2004. - С . 70-148.
5. Характеристика нехеликобактерной язвенной болезни / *В.Б. Гриневич, Ю.П. Успенский, Г.Ж. Шабанова [и др.]* // Терапевт, арх. - 2002. - Т.74, №2. - С. 24-27.
6. *Фадеевко Г.Д.* Современные представления о Helicobacter pylori-негативной язвенной болезни / *Г.Д. Фадеевко*// Сучасна гастроентерологія. — 2003. — № 4. — С. 4-6.
7. *Скрыпник И.Н.* Соотношение факторов агрессии и защиты желудочного содержимого при язвенной болезни в процессе патогенетического лечения / *И.Н. Скрыпник, Н.Н. Дегтярева* // Сучасна гастроентерологія. - 2005. - №6. - С. 22-27.
8. *Allen A., Flemstrom G.* Gastroduodenal mucus bicarbonate barrier protection against acid and pepsin / *A. Allen, G. Flemstrom* // Am. J. Physiol Cell Physiol. - 2005. - Vol 288. - P. 1-19
9. *Архипова О.Г.* Методы исследования в профпатологии / *О.Г. Архипова.* - М. : Медицина, 1988. —208с.
10. Quality o f ulcer healing and rebamipide / *Fujiwara, K. Higuchi, K. Tominaga [et al.]* // Nippon Rinsho. - 2005. - Vol.63, Suppl. 11. - P . 397-400.

THE ABILITIES OF C1TOPROTECTOR THERAPY IN TREATMENT EFFECTIVENESS IMPROVEMENT IN PATIENTS WITH PEPTIC ULCER

I.M. Skrypnyk, O.F. Gopko, A.V. Vakhnenko
Ukrainian Medical Stomatological Academy (Poltava)

The results o f rebamipide influence investigation on the condition of mucous barrier o f gastroduodenal zone in patients with peptic ulcer, non-associated with Helicobacter pylori are given in this article. Rebamipide prescription on the background o f acid suppressive therapy increases adaptive mechanisms of mucus barrier by the way o f syaloproteids degradation prevention, improvement of fucoproteids synthesis and reduce of collagenolytic activity witch causes acceleration of achievement o f clinico-endoscopic remission.