

## Стан резистентності слизового бар'єра гастроудоденальної зони у хворих на виразкову хворобу та шляхи її корекції

*І.М. Скрипник, О.Ф. Гопко*

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

Дані світової статистики свідчать, що виразкова хвороба (ВХ) є одним із захворювань внутрішніх органів (6,0–10,0% дорослого населення), яке частіше зустрічається та складає 16,3% у структурі загальної кількості хвороб органів травлення. За період з 1997 по 2005 роки збільшилась розповсюдженість та захворюваність на ВХ в Україні на 24,3% та 1,4% відповідно [6]. Пептична виразка характеризується поліморфізмом проявів, прогресуючим перебігом, що за умов неадекватного лікування призводить до передчасної інвалідизації і тривалої втрати працездатності, особливо у осіб працездатного віку.

В патогенезі ВХ виділяють дві основні патогенетичні ланки: персистенція *Helicobacter pylori* (HP) у слизовій оболонці антрального відділу шлунка та цибулини дванадцятипалої кишки і порушення співвідношення факторів агресії і захисту шлункового вмісту [4]. Всі штами HP продукують муциназу, яка розщеплює глікопротеїни слизово-бікарбонатного шару, котрий вкриває шлунковий епітелій. Внаслідок цього навколо бактерії формується зона локального зниження в'язкості шлункового слизу, зменшуються його гідрофобні властивості та товщина, порушується пошарова структура слизу [7]. Підвищена продукція фосфоліпаз A2 та C

впливає на фосфоліпідний шар та забезпечує тісний контакт НР з поверхнею клітин шлункового епітелію. Аміак, що синтезується за участю НР, у поєднанні з хлористоводневою кислотою утворює цитотоксичні продукти (гідроксиамін, монохлорамін), які підсилюють ушкодження епітеліальних клітин шлунка [1,2]. Таким чином, 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 шлунка (СОШ), викликаючи їх дистрофію та апоптоз.

Мета роботи – підвищити ефективність лікування хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки (ВХДК) шляхом включення до складу лікувальних комплексів препарату, який підвищує резистентність СОШ та слизової оболонки дванадцятипалої кишки (СОДК).

Матеріали і методи. Обстежено 44 хворих на ВХДК, асоційовану з НР. Середній вік пацієнтів склав  $38,6 \pm 4,7$  років. Діагноз ВХДК встановлювався на основі скарг хворих, анамнестичних даних, об'єктивного обстеження. За результатами фіброгастродуоденоскопії (ФГДС), яку проводили до та через 28 днів лікування, середній розмір виразкових уражень склав  $6,2 \pm 2,1$  мм. У всіх хворих встановлена помірна гіперацидність.

НР виявляли за допомогою швидкого тесту для визначення антигену НР у фекаліях (Cito test *H. pylori* Ag, компанія «Фармаско») та гістоморфологічного методу.

Для оцінки слизоутворюючої функції СОШ визначали вміст вуглеводвмісних біополімерів, а саме N-ацетилнейрамінової кислоти (NANA) методом Hess (1957) та фукоглікопротеїнів – за концентрацією фукози (Dische Z., Shettles H., 1948) у сироватці крові та рівень їх екскреції з сечею.

В залежності від призначених лікувальних комплексів хворі були розподілені на 2 групи: I (n=22) – рабепразол (паріет) 40 мг/добу, кларитроміцин (кларид) 1000 мг/добу та амоксицилін (флемоксин солютаб) 2000 мг/добу – базисна терапія; II група (n=22) – додатково до базисної терапії призначали ребаміпід (мукоген) 300 мг/добу впродовж 28 днів. Базисну терапію в обох групах призначали на 14 днів у відповідності до вимог Маастрихтського консенсусу III (2005) з послідуєчим прийомом рабепразолу в дозі 20 мг вранці з 15-го по 28-й дні.

Результати та їх обговорення. Клініко-ендоскопічна ремісія ВХДК через 28 днів зареєстрована у 21 (95,5%) хворих I та 22 (100%) хворих II групи. Ерадикація НР досягнута у 19 (86,4%) хворих I групи та 21 (95,5%) хворих II групи.

Встановлено, що концентрація NANA в сироватці крові у хворих на ВХДК перевищувала у 1,4 рази показники норми ( $2,63 \pm 0,15$  ммоль/л проти  $1,9 \pm 0,12$  ммоль/л;  $p < 0,05$ ). Після проведеного лікування у хворих I групи концентрація NANA зменшилась у 1,2 рази ( $2,19 \pm 0,14$  ммоль/л;  $p < 0,05$ ), у хворих II групи – у 1,3 рази ( $2,02 \pm 0,11$  ммоль/л;  $p < 0,05$ ). Рівень екскреції NANA з сечею, який перевищував нормальні показники у 1,4 рази ( $3,1 \pm 0,12$  ммоль/добу проти  $2,2 \pm 0,10$  ммоль/добу;  $p < 0,05$ ), у хворих I групи зменшився після лікування у 1,15 рази ( $2,69 \pm 0,13$  ммоль/добу;  $p < 0,05$ ), у II групі – у 1,3 рази ( $2,39 \pm 0,11$  ммоль/добу;  $p < 0,05$ ). Виявлений характер змін вмісту NANA у крові та рівня його екскреції з сечею на фоні лікування свідчить про зниження деградації слизового бар'єра та підвищення функціонального потенціалу глікопротеїдів, зменшення їх пептичного протеолізу та активності перифокального запалення, яке зумовлене патогенною дією НР [3].

Концентрація фукози, зв'язаної з білками, в сироватці крові у хворих на ВХДК у хворих I групи на фоні проведеної

терапії зростала у 1,6 рази ( $0,35 \pm 0,04$  ммоль/л проти  $0,21 \pm 0,05$  ммоль/л;  $p < 0,05$ ) та у 2,1 рази у хворих II групи ( $0,44 \pm 0,02$  ммоль/л;  $p < 0,05$ ), не досягаючи показників практично здорових осіб ( $0,55 \pm 0,04$  ммоль/л). Подібний характер змін виявлений при вивченні рівня екскреції фукози з сечею: в I групі зростання її екскреції у 1,4 рази ( $1,15 \pm 0,04$  ммоль/добу проти  $0,82 \pm 0,02$  ммоль/добу;  $p < 0,05$ ), в II групі – у 1,7 рази в порівнянні з показниками до лікування ( $1,32 \pm 0,03$  ммоль/добу проти  $0,78 \pm 0,04$  ммоль/добу;  $p < 0,05$ ). Підвищення концентрації фукози у сироватці крові та рівня її екскреції з сечею на фоні лікування ребаміпідом порівняно з контрольною групою свідчить про позитивний вплив препарату на секрецію фукопротеїдів.

Підвищення вмісту NANA і зниження концентрації фукози у сироватці крові, з аналогічним характером змін екскреції вищезазначених показників з сечею, свідчить про зростання продукції прозапальних та зменшення секреції протективних білково-вуглеводних компонентів слизу, зумовлюючи ослаблення резистентності слизового бар'єра СОШ і СОДК при виразковій хворобі [5]. Слід зазначити, що концентрація NANA та фукози, зв'язаної з білками, в сироватці крові у хворих I групи після лікування залишались нижче норми у 1,2 рази ( $p < 0,05$ ), що свідчить про відсутність повної нормалізації захисних властивостей СОШ в стадію клініко-ендоскопічної ремісії.

Таким чином, загострення ВХДК характеризується зниженням резистентності СОШ та СОДК за рахунок підсилення деградації сіалопротеїнів, зниження продукції фукопротеїнів, що призводить до гальмування білковосинтетичної функції слизової оболонки гастродуоденальної зони (СО ГДЗ).

Позитивний ефект від комплексної терапії з включенням ребаміпіду (мукогену) свідчить про досить виражений цитопротективний ефект нового гастроцитопротектору, який

досліджувався з 1980 по 2005 роки та дозволений для використання в Японії, США та країнах Європи для лікування запальних та ерозивно-виразкових уражень верхніх відділів шлунково-кишкового тракту.

В основі механізму дії ребаміпіду лежать зростання вмісту ендогенних простагландинів E2 та I2 в шлунковому соку, стимуляція регенеративних властивостей СОШ, покращення кровообігу в СО ГДЗ та стимуляція проліферації клітин. Препарат позитивно впливає на імунну ланку ураження за рахунок зниження міграції та активації нейтрофілів, синтезу прозапальних цитокінів, пригнічення активності перекисного окислення ліпідів в СО ГДЗ, що дозволяє рекомендувати призначення ребаміпіду для профілактики ураження гастродуоденальної слизової оболонки при ВХ, прийомі нестероїдних протизапальних засобів, ураженнях СОШ, пов'язаних з порушенням мікроциркуляції (цукровий діабет, гіпертонічна хвороба, залізодефіцитна анемія, при стресових ураженнях) [8-10].

Отже, клініко-ендоскопічна стадія ремісії ВХ характеризується неповною нормалізацією захисних властивостей СО ГДЗ, що необхідно враховувати при фармакотерапії захворювання. Застосування інгібіторів протонної помпи в складі антигелікобактерної терапії не тільки знижує секрецію хлористоводневої кислоти, але й підвищує синтез протективних білків СОШ та СОДК. З метою підвищення резистентності СО ГДЗ у хворих на ВХ доцільне призначення ребаміпіду (мукогену) на фоні базисної терапії.

1. Кононов А.В. Цитопротекция слизистой оболочки желудка: молекулярно-клеточные механизмы // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. — 2006. — №3. — С. 12-16.

2. *Макаренко Е.В.* Клиническое значение факторов патогенности *Helicobacter pylori* // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. – 2005. – №3. – С. 22-27.

3. *Скрышник И.Н.* Современные подходы к выбору антихеликобактериальной терапии у больных с пептической язвой, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, и оценка ее влияния на состояние метаболических процессов в слизистом барьере гастродуоденальной зоны // Укр. терапевт. журн. – 2001. – Т.3, №3. – С. 24–33.

4. *Скрышник И.Н., Дегтярева И.И.* Соотношение факторов агрессии и защиты желудочного содержимого при язвенной болезни в процессе патогенетического лечения // Сучасна гастроентерологія. – 2005. – №6 (26). – С. 22–27.

5. *Скрышник І.М., Гонко О.Ф.* Характер метаболічних процесів у слизовому бар'єрі гастродуоденальної зони при виразковій хворобі дванадцятипалої кишки залежно від типологічних особливостей нервової регуляції // Гастроентерологія: Міжвід. зб. – 2007. – Вип. 39. – С. 119–125.

6. *Філіптов Ю.О., Скурда І.Ю., Петречук Л.М.* Захворюваність основними хворобами органів травлення в Україні: аналітичний огляд офіційних даних Центру статистики МОЗ України // Гастроентерологія: Міжвід. зб. – 2007. – Вип. 38. – С. 3-15.

7. *Шкутин В.А., Шпирна А.И., Старовойтов Г.Н.* Роль *Helicobacter pylori* в патологии человека // Клин. микробиол. и антимикробн. химиотерапия. – 2002. – Т.4 (№2). – С. 5-14.

8. *Arakava T., Higuchi K., Fucuda T. et al.* Prostaglandins in the stomach // J. Clin. Gastroenterology. – 1998. – Vol.27., Suppl.1. – P. 81-111.

9. *Kobayashi T., Zinchuk V.S., Garcia del Saz E.* Suppressive effect of rebamipide an antiulcer agent, against activation of human neutrophils exposed to formyl-methionyl-leucyl-

phenylalanine // *Histol. Histopatol.* – 2000. – Vol. 15, N4. – P. 1067-1076.

10. *Masamure A., Yoshida M., Sakai Y.* Rebamipide inhibits ceramide-induced interleukin-8 production in Kato III human gastric cancer cells // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2001. – Vol. 298, N2. – P. 485-494.

THE STATE OF RESISTANCE OF MUCOUS BARRIER  
OF THE GASTRODUODENAL ZONE IN PEPTIC ULCER  
PATIENTS AND WAYS OF ITS CORRECTION

I.M. Skrypnyk, O.F. Gopko

Higher State Educational Establishment of Ukraine

“The Ukrainian Medical Stomatological Academy”, Poltava

The research made by the authors has established the reduction of the mucous barrier of the gastroduodenal zone in peptic ulcer patients associated with *Helicobacter pylori* due to the increase of the degradation of sialoproteids and the reduction of production of fucoproteids. Antihelicobacteric complexes and rebamipide are optimum therapeutical combination for the treatment of peptic ulcer for purpose to increase of the mucous barrier resistance.