

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

ОЛІНИК Оксана Юріївна

УДК 616.33/.342-002.44:616.379-008.64]-092-08

**ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ
ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО ЛІКУВАННЯ ПЕПТИЧНОЇ
ВИРАЗКИ ШЛУНКА ТА ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ,
ПОЄДНАНОЇ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ**

14.01.02 – внутрішні хвороби

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

Донецьк – 2010

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Буковинському державному медичному університеті МОЗ України.

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор **Федів Олександр Іванович**, Буковинський державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри внутрішньої медицини та ендокринології

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Ліневський Юрій Володимирович**, Донецький національний медичний університет ім. М.Горького МОЗ України, професор кафедри внутрішньої медицини ім. проф. О.Я. Губергріца

доктор медичних наук, професор **Катеренчук Іван Петрович**, Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України м. Полтава, завідувач кафедри внутрішньої медицини №2 з професійними хворобами

Захист дисертації відбудеться « 16 » грудня 2010 року о 10 годині 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 «4» листопада 2010 року

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
доктор медичних наук, доцент

І.В. Мухін

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Пептична виразка (ПВ) шлунка та дванадцятипалої кишки займає одне з центральних місць серед хвороб органів травлення (Холмерики Н.М., 2007; Ugwu N., 2008; Харченко Н.В., 2009; Передерій В.Г., 2009; Kinoshita da Silva J.M., 2010). Незважаючи на істотні досягнення в лікуванні ПВ шлунка та дванадцятипалої кишки (ДПК), кількість хворих на початку XXI століття залишається стабільною – біля 162,5 на 100 тис. населення і відзначається збільшення кількості ускладнень (Бабак О.Я., 2009; Paramichael K.X., 2009).

Цукровий діабет (ЦД) - захворювання, яке називають «неінфекційною пандемією», - є також однією з найбільш важливих проблем медичної науки, що визначається поліорганичним характером ураження та незворотністю змін багатьох функціональних систем життєзабезпечення людини (Хворостінка В.М., 2009; Devrajani V.R., 2010). На ЦД хворіє 2,8% жителів планети, більше 30 млн. жителів Європи (Норкус А., 2007). В 2030 році очікується зростання розповсюдженості даного захворювання до 4,4%. В Україні, як і в усьому світі, біля 85-90% хворих на ЦД страждають на ЦД 2-го типу. В 75% випадків ЦД супроводжується ураженням органів травлення (Колесникова Е.В., 2006; Циммерман Я.С., 2009; Demir M., 2009; Hashemi S.A., 2009; Ramazan G., 2010).

Поєднання пептичної виразки та цукрового діабету зустрічається нерідко (Федорченко Ю.Л., 2001; Зиннатулин М.Р., 2003; Вдовиченко В.І., 2009; Ткач С.М., 2010), однак у літературі немає вичерпної інформації щодо впливу ендотеліальної дисфункції, порушень гемокоагуляції та фібринолізу, морфофункціональних властивостей еритроцитів на перебіг, частоту виникнення ускладнень та якість життя хворих. Водночас, таке поєднання може призвести до ранньої інвалідизації та смертності хворих. Тому поглиблене вивчення патогенетичних особливостей ПВ, поєднаної з ЦД, дозволить покращити діагностику та сприятиме подальшій розробці тактики лікування та попередження ускладнень.

Зв'язок роботи з науковими темами. Дисертаційна робота є фрагментом планової комплексної науково-дослідницької роботи кафедри внутрішньої медицини та ендокринології Буковинського державного медичного університету на тему: „Шляхи оптимізації діагностики та лікування патології органів травлення, поєднаної із захворюваннями інших внутрішніх органів” (№ держреєстрації 0102Y004225). Здобувач є співвиконавцем даної теми.

Мета дослідження: визначити патогенетичні особливості пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки, поєднаної з цукровим діабетом, на підставі чого підвищити ефективність лікування зазначеної патології.

Завдання дослідження:

1. Оцінити особливості клінічної картини та якість життя хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки, поєднану з цукровим діабетом.

2. Вивчити функціональний стан ендотелію у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки, поєднану з цукровим діабетом.
3. Дослідити стан оксидантно-протиоксидантного гомеостазу, протеолітичну активність плазми крові та вміст інтерлейкіну-8 (ІЛ-8) у плазмі крові у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки, поєднану з цукровим діабетом.
4. Встановити особливості порушень стану системи гемостазу та морфофункціональних властивостей еритроцитів у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки, поєднану з цукровим діабетом.
5. Розробити удосконалену методику лікування пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки, поєднаної з цукровим діабетом, та вивчити її ефективність.
6. Дослідити гістологічні та гістохімічні зміни слизової оболонки шлунка (СОШ) та дванадцятипалої кишки (СОДПК) при пептичній виразці, поєднаній з цукровим діабетом, у динаміці лікування.

Об'єкт дослідження: пептична виразка шлунка та дванадцятипалої кишки, поєднана з цукровим діабетом.

Предмет дослідження: особливості патогенезу та обґрунтування лікування пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки, поєднаної з цукровим діабетом.

Методи дослідження: клінічні, біохімічні (визначення вмісту продуктів пероксидного окиснення ліпідів та окиснювальної модифікації білків, глутатіону відновленого, церулоплазмину, монооксиду нітрогену, активностей глутатіонпероксидази, глутатіон-S-трансферази та каталази у крові; загального коагуляційного потенціалу крові; фібринолітичної та протеолітичної активностей плазми крові, визначення антигену *Helicobacter pylori* у випорожненнях); імуноферментні (визначення вмісту ендотеліну-1 та інтерлейкіну-8 у плазмі крові); фільтраційні (індекс деформабельності еритроцитів і відносна в'язкість еритроцитарної суспензії); інструментальні (кольорова доплерографія судин верхньої кінцівки, верхня ендоскопія з прицільною біопсією слизової оболонки шлунка); гістологічні та гістохімічні методи дослідження, дослідження якості життя хворих, статистичні методи.

Наукова новизна одержаних результатів. Уперше на підставі вивчення функціонального стану ендотелію, рівня ІЛ-8 у плазмі крові, стану оксидантно-протиоксидантного гомеостазу, загального коагуляційного потенціалу крові, протеолітичної та фібринолітичної активностей крові, морфофункціональних властивостей еритроцитів, гістологічних та гістохімічних змін слизової оболонки шлунка та ДПК встановлені нові патогенетичні особливості ПВ шлунка та ДПК, поєднаної з ЦД. Доведено, що перебіг НР-асоційованої ПВ шлунка та ДПК, поєднаної з ЦД, характеризується істотною судинно-ендотеліальною дисфункцією. Зазначені зміни функціонального стану

ендотелію водночас із погіршенням морфофункціональних властивостей еритроцитів супроводжуються виникненням синдрому гіперкоагуляції. Суттєвим чинником патогенезу ПВ шлунка та ДПК на тлі ЦД є підвищення рівня інтерлейкіну-8 у плазмі крові, інтенсифікація процесів пероксидного окиснення ліпідів, окиснювальної модифікації білків (у плазмі крові та слизовій оболонці шлунка та дванадцятипалої кишки) та зростання протеолітичної активності плазми крові за істотнішого зменшення вмісту в крові глутатіону відновленого, компенсаторного зростання вмісту церулоплазміну, активностей каталази, глутатіонпероксидази та глутатіон-S-трансферази.

Уперше на підставі виявлених змін запропоновано та апробовано методику удосконаленого лікування ПВ шлунка та дванадцятипалої кишки, поєднаної з цукровим діабетом, з використанням інгібітора ангіотензинперетворюючого ферменту (і-АПФ) квінаприлу та антигомотоксичного препарату «Плацента-композитум». Застосування квінаприлу в комплексному лікуванні НР-асоційованої ПВ, поєднаної з ЦД, виявляє найістотніший позитивний вплив на функціональний стан ендотелію, протеолітичну активність плазми крові, інтенсивність пероксидного окиснення ліпідів та окиснювальної модифікації білків, сприяючи усуненню порушень стану системи гемостазу. Призначення на тлі базисної терапії «Плаценти-композитум» призводить до суттєвішого покращання морфофункціонального стану еритроцитів, корекції порушень гемокоагуляції та фібринолізу, усуненню мікроциркуляторних розладів у СОШ та СОДПК.

Практичне значення отриманих результатів. Результати роботи дають можливість поглибити уявлення про нові патогенетичні особливості перебігу ПВ, поєднаної з ЦД, визначити можливості ранньої діагностики та лікування залежно від характеру виявлених порушень. Обґрунтована необхідність призначення інгібітора АПФ квінаприлу та «Плаценти-композитум» з урахуванням їх впливу на функціональний стан ендотелію, рівень ІЛ-8 у плазмі крові, оксидантно-протиоксидантний гомеостаз, протеолітичну активність плазми крові, згортаючу та протизгортаючу системи крові, морфофункціональні властивості еритроцитів і стан слизової оболонки шлунка та ДПК. Встановлено, що оптимальним для лікування хворих на *Helicobacter pylori*-асоційовану пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки, поєднану з цукровим діабетом, є комплексне застосування квінаприлу та «Плаценти-композитум» на тлі 14-денної протигелікобактерної терапії, що дозволяє досягнути ерадикації *Helicobacter pylori* в 92% випадків.

Наукові розробки впроваджено в практику лікувально-профілактичних закладів України (ОКУ «Чернівецька обласна клінічна лікарня», Черкаська обласна клінічна лікарня, Закарпатська обласна клінічна лікарня ім. А.Новака, Кримська республіканська установа «Клінічна лікарня ім. М.О.Семашко», міська клінічна лікарня №2 м. Дніпропетровська, Тернопільська міська

комунальна установа №2, Вінницька міська комунальна установа №2, Івано-Франківська центральна міська клінічна лікарня).

Матеріали дисертації використовуються в лекційному курсі та на практичних заняттях терапевтичними кафедрами Буковинського державного медичного університету, Кримського державного медичного університету ім. С.І. Георгієвського, Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського.

Особистий внесок здобувача. Внесок здобувача в одержані результати досліджень є основним і полягає у підборі, обстеженні та лікуванні хворих на поєднану патологію. Здобувачем проведений аналіз наукової літератури за проблемою, визначена мета та сформульовані завдання дисертаційної роботи, розроблені план і методологія дослідження. Дисертант особисто здійснила клінічний етап роботи, який включав відбір, фізичне обстеження хворих та осіб із групи контролю, проводила визначення якості життя хворих, брала участь у проведенні інструментальних та лабораторних досліджень із подальшою статистичною обробкою, науковим аналізом отриманих результатів і підготовкою матеріалів до друку. Самостійно написала всі розділи роботи, здійснивши аналіз та узагальнення результатів дослідження. Інтерпретація результатів, основні наукові положення належать автору. Автором забезпечено впровадження практичних рекомендацій у навчальний процес та лікувальну практику. Здобувачем не були використані результати та ідеї співавторів публікацій.

Апробація результатів дослідження. Дисертаційна робота апробована на спільному засіданні кафедр внутрішньої медицини та ендокринології, внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, внутрішньої медицини, реабілітації та спортивної медицини, пропедевтики внутрішніх хвороб, клінічної імунології та алергології Буковинського державного медичного університету. Основні наукові положення дисертаційної роботи викладені на підсумкових наукових конференціях професорсько-викладацького складу Буковинського державного медичного університету (Чернівці, 2006–2010); Всеукраїнській науково-практичній конференції (з міжнародною участю) «Вклад молодих вчених в розвиток медичної науки і практики» (Харків, 2006), науково-практичній конференції «Щорічні терапевтичні читання: терапевтична клініка від науки до практичної охорони здоров'я» (Харків, 2006); науково-практичній конференції «Шляхи оптимізації діагностики і лікування патології органів травлення, поєднаної з захворюваннями інших внутрішніх органів, у практиці сімейного лікаря» (Тернопіль, 2006); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасна гастроентерологія і гепатологія: фундаментальні і прикладні аспекти» (Полтава, 2007); науково-практичній конференції «Актуальні питання

медицини» (Тернопіль, 2009), науково-практичній конференції «Гастроентерологія сьогодні: успіхи, проблеми та шляхи вирішення» (Дніпропетровськ, 2009); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасна гастроентерологія і гепатологія: стандарти діагностики та лікування з позицій доказовості» (Полтава, 2010); VII International Conference of Student Research Groups of Medical University of Warsaw “Medical problem in the year 2009” (Starogard Gdanski, 2009); IX International congress of medical sciences (Sofia, 2010).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 13 наукових праць, у тому числі 5 статей - у журналах, 1 стаття - у збірнику наукових праць, 5 робіт - у матеріалах наукових форумів, отримано 2 патенти на корисну модель. 6 робіт опубліковано у фахових виданнях, визнаних ВАК України. 2 роботи виконано здобувачем самостійно.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена українською мовою на 170 сторінках комп'ютерного друку і складається зі вступу, огляду літератури, матеріалу та методів дослідження, 5 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел, який містить 138 джерела вітчизняних та 131 зарубіжних авторів. Дисертаційна робота ілюстрована 33 рисунками та 35 таблицями.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи досліджень. Обстежено 115 хворих з діагнозом ПВ та ЦД, які знаходились на стаціонарному лікуванні в Чернівецькому обласному ендокринологічному диспансері, ОКУ «Чернівецька обласна клінічна лікарня». 39 (34%) осіб із ПВ (група I), 39 (34%) осіб із ЦД (група II), 37 (32%) осіб із ПВ, поєднаною з ЦД (група III). З них жінок - 54 (46,9%), чоловіків - 61 (53,1%). Середній вік $48,7 \pm 2,32$ років. У дослідженні взяли участь 20 практично здорових осіб, репрезентативних за віком та статтю.

Діагноз ПВ встановлювали згідно з класифікацією ВООЗ (1999) та наказом МОЗ України від 13.06.2005 № 271 на підставі ендоскопічно підтвердженого виразкового дефекту у ДПК або шлунку. Всім хворим до початку лікування та через 4 тижні (у частини хворих – через 6 місяців) після його завершення проводили фіброгастродуоденоскопію з прицільною біопсією СОШ з використанням апарату «GIF Q-40» компанії «Olympus» (Японія). Отримані біоптати використовували для гістологічного та гістохімічного досліджень із забарвленням гематоксилін-еозином (для описової характеристики мікроскопічних змін), азур-ІІ-еозином (для кількісного визначення НР-подібних мікроорганізмів та для діагностики апоптотичних тілець), PAS-реакцією (для оцінки слизопродукуючих властивостей різних епітеліальних клітин СОШ), комп'ютерною спектрометрією на основі методики

забарвлення за Мікель-Кальво (для оцінки ОМБ в епітеліоцитах СОШ) та вимірюванням коефіцієнта варіації інтенсивності забарвлення хроматину за площею зрізу ядер ендотеліоцитів (для оцінки функціонального стану ендотелію). НР виявляли за допомогою швидкого тесту для визначення антигену НР у фекаліях (Cito test *H. pylori* Ag, компанія «Фармаско», Україна).

Діагноз ЦД встановлювали згідно з класифікацією ВООЗ (1999) та наказом МОЗ України від 22.05.2009 № 356 «Протокол надання медичної допомоги хворим на неускладнений цукровий діабет».

За допомогою української версії опитувальника Medical Outcomes Study Short Form 36 (MOS-36) та адаптованої версії гастроентерологічного спеціалізованого опитувальника GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale) проводили дослідження якості життя хворих.

Досліджували також вміст продуктів окиснювальної модифікації білків (ОМБ) - альдегід- і кетондинітрофенілгідрозонів (АКДНФГ) нейтрального (НХ) та основного характеру (ОХ) - у сироватці крові (Дубініна О.Ю. та ін., 1995, у модифікації Мешишена І.Ф., 1998), пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) - малонового діальдегіду – в плазмі крові (МДАпл) та еритроцитах (МДАер) (Владимиров Ю.А., Арчаков А.І., 1972), ізольованих подвійних зв'язків (ІПЗ), дієнових кон'югатів (ДК), кетодієнів і спряжених трієнів (К/СТ) – у крові (Волчегорський І.А. та ін., 1989); вміст глутатіону відновленого (ГВ) (Мешишен І.Ф., Петрова І.В., 1983), активності глутатіонпероксидази (ГП) (Мешишен І.Ф., 1982), глутатіон-S-трансферази (ГТ) (Мешишен І.Ф., 1987), каталази (Кт) (Корольок М.А. та ін., 1988) у крові. Активність зазначених ферментів розраховували на 1 г гемоглобіну (Нв). Вміст церулоплазміну (ЦП) у сироватці крові визначали за методом В. Ревіна (1976).

За допомогою реактивів фірми «Danish Ltd.» (м. Львів) оцінювали загальний коагуляційний потенціал крові: час рекальцифікації плазми (ЧРП), протромбіновий час (ПЧ), тромбіновий час (ТЧ), активований парціальний тромбoplastиновий час (АПТЧ), рівень фібриногену в плазмі крові, активності антитромбіну III (АТIII), XIII фактора (ФХIII); потенційну активність плазміногену (ПАП), Хагеманзалежний фібриноліз (ХЗФ). З використанням реактивів цієї ж фірми визначали фібринолітичну активність плазми крові (сумарну (СФА), ферментативну (ФФА) та неферментативну (НФА)) та протеолітичну активність плазми крові (за лізисом азоальбуміну, азоказеїну та азоколу). Досліджували також індекс деформабельності еритроцитів (ІДЕ) та відносну в'язкість еритроцитарної суспензії (ВВЕС) (Федорова З.Д. та ін., 1989, у модифікації Коломойця М.Ю. та ін., 2006).

Функціональний стан ендотелію судин оцінювали за допомогою визначення чутливості плечової артерії до напруження зсуву на ендотелії при кольоровій доплерографії судин верхньої кінцівки (Затейщикова А.А., 2001; Correti M. et al., 2002), а також за вмістом у плазмі крові стабільних метаболітів

монооксиду нітрогену - NO (нітритів, нітратів) за методикою Green L.S. et al. (1982). Крім того, на імуноферментному аналізаторі RT-2100 C («Ray to Electronics Inc.» Китай) досліджували вміст в плазмі крові ІЛ-8 з використанням наборів реактивів фірми «Вектор Бест» (Новосибірськ, Росія) та вміст ендотеліну-1 з використанням наборів реактивів фірми «Biomedica» (Biomedica Medizinprodukte GmbH & Co KG).

Згідно з принципами доказової медицини з метою проведення дослідження ефективності та порівняння запропонованих програм лікування була проведена рандомізація групи хворих на ПВ шлунка та ДПК, поєднану з ЦД, за віком та статтю і виділено 3 підгрупи: ІІА – хворі отримували базисну протигелікобактерну терапію згідно з рекомендаціями Маастрихтського консенсусу ІІІ (2005): рабепразол – 20 мг двічі на день (впродовж 28 днів), амоксицилін – 1000 мг двічі на день, кларитроміцин – 500 мг двічі на день впродовж 14 днів та пероральні цукрознижуючі або інсулін у адекватній дозі, ІІБ - на тлі базисного лікування хворим було призначено інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту (і-АПФ) квінаприл («Аккупро», Pfizer, реєстраційне посвідчення №UA/1570/01/01) у дозі 2,5 мг 1 раз на добу вранці під контролем гемодинамічних показників впродовж 1 тижня, з переходом на 5 мг 1 раз на добу вранці впродовж 3 тижнів, ІІВ - додатково до базисної терапії пацієнти отримували препарат «Плацента-композитум» («Heel») (реєстраційне посвідчення №UA/2465/01/01) у дозі 2,2 мл внутрішньом'язево 1 раз на три дні протягом місяця.

Статистичну обробку отриманих результатів досліджень проведено на персональному комп'ютері з використанням пакетів ліцензійних програм „Биостатистика” та “Statistica 6.0” (StatSoft, Inc.). Оцінювали середні значення (M), їх помилки (m), коефіцієнти кореляції (r), критерії Стьюдента (t), Манна-Уїтні (U), Вілкоксона (W), Хі-квадрат (χ^2), достовірність статистичних показників (p). Статистично значущі відмінності визначали при рівні $p < 0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення. Аналіз результатів дослідження показав виражену судинно-ендотеліальну дисфункцію у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки, поєднану з цукровим діабетом, а саме у хворих І групи рівень ET-1 вищий в 2,6 рази, в ІІ групі – в 3,3 рази та в ІІІ групі – в 4,4 рази ($p < 0,05$) порівняно з показниками ПЗО. У хворих групи І спостерігалось зниження стабільних метаболітів NO в 1,14 рази, у хворих групи ІІ – підвищення в 1,1 рази, а у хворих групи ІІІ – підвищення у 1,2 рази ($p < 0,05$). Також відмічено достовірне збільшення діаметру судини у спокої (D_0) у пацієнтів ІІ та ІІІ груп - $(0,41 \pm 0,01)$ см та $(0,39 \pm 0,01)$ см відповідно, порівняно з практично здоровими особами ($p < 0,05$). Незважаючи на більший діаметр судини, швидкість кровотоку достовірно не відрізнялась у жодній з груп ($p > 0,05$). Напруга зсуву на ендотелії (τ) у спокої була найвищою у ПЗО $(52,30 \pm 2,47)$ дин/см² та найнижчою у групі ІІІ $(40,61 \pm 1,72)$ дин/см²

($p < 0,05$). У відповідь на пробу з реактивною гіперемією у групі хворих на ЦД спостерігається недостатній приріст як діаметру ($0,41 \pm 0,02$) см, так і напруги зсуву на ендотелії ($61,36 \pm 3,01$) дин/см², проте зберігається тенденція до вазодилатації ($6,36 \pm 0,49$) %.

Чутливість артерії до напруження зсуву (показник К) у групі II достовірно ($p < 0,05$) нижча ($0,18 \pm 0,02$), ніж у групі ПЗО ($0,44 \pm 0,13$), що свідчить про порушення ендотелійзалежної вазодилатації у хворих на ЦД. У групі хворих на ПВ, поєднану з ЦД, проба з реактивною гіперемією спричиняла неоднозначну реакцію. Діаметр судини в середньому не змінився, проте у відсотковому співвідношенні відмічено, що у 3 (18%) хворих спостерігалось повна відсутність реакції на пробу (повністю порушена вазорегуляція), у 6 (37%) хворих виявлено парадоксальну реакцію (вазоконстрикцію) і у 7 (45%) хворих встановлено позитивний приріст діаметру (очікувану вазодилатацію). Показники $\Delta\tau_1$ та K_1 у групі III є найнижчими ($p < 0,05$) і складають ($12,17 \pm 1,85$) дин/см² та ($0,11 \pm 0,03$) відповідно. Отже, у хворих на ПВ, поєднану з ЦД, виявлено виражене порушення ендотелійзалежної вазодилатації (ЕЗВД).

Аналіз проби з нітрогліцерином показав, що у хворих на ЦД не виявлено порушення ендотелійнезалежної вазодилатації (ЕНВД), проте відповідь судини на нітропрепарат є меншою, ніж у ПЗО ($p < 0,05$). А саме, напруга зсуву на ендотелії (τ_2) зменшена у 1,17 рази, $\Delta\tau_2$ – у 2 рази, показник чутливості артерії до напруження зсуву – у 3,38 рази. У групі хворих на ПВ, поєднану з ЦД, встановлено виражене порушення ЕНВД: вазодилатація склала ($9,39 \pm 3,37$) %, показник К – ($0,29 \pm 0,07$) і $\Delta\tau_2$ – ($5,35 \pm 1,33$) дин/см².

Отже, наявність вираженої ендотеліальної дисфункції у хворих на ПВ, поєднану з ЦД, підтверджується істотним підвищенням рівнів ET-1 та NO у крові, а також порушенням ЕЗВД та ЕНВД.

Крім того, встановлено, що у хворих на пептичну виразку, поєднану з цукровим діабетом, коефіцієнт варіації розподілу ядерного хроматину в ендотеліоцитах СОШ та СОДПК суттєво (в 2 рази порівняно з ПВ та в 1,4 рази порівняно з ЦД, $p < 0,05$) перевищує відповідні показники у групах порівняння за переважання гетерохроматину. Низький функціональний стан ендотеліоцитів підтверджується також малим об'ємом ядер цих клітин (у 2,4 рази менший, ніж у хворих на ПВ та у 1,5 рази менший, ніж у хворих на ЦД, $p < 0,05$). Проявами ендотеліального пошкодження є також виявлені у зазначених хворих десквамативні процеси у кровоносних судинах.

Водночас, у всіх групах хворих виявлено інтенсифікацію процесів ПОЛ, що проявлялось вірогідним збільшенням вмісту ІПЗ, ДК, КСТ, МДА порівняно з групою практично здорових осіб. У хворих основної групи рівень ІПЗ складає $6,04 \pm 0,12$ [5,77-6,27] Е₂₂₀/мл крові, ДК - $3,15 \pm 0,09$ [2,97-3,33] Е₂₃₂/мл крові та КСТ - $1,2 \pm 0,03$ [1,16-1,26] Е₂₇₈/мл крові, МДА плазми $5,54 \pm 0,19$ [5,15-5,92] мкмоль/л та МДА еритроцитів $9,99 \pm 0,1$ [9,78-10,19] мкмоль/л, що вище

($p < 0,05$), ніж відповідні показники в групах I та II.

Аналіз отриманих даних також показав, що за ізольованого перебігу ПВ та ЦД спостерігається суттєве збільшення вмісту альдегідо- і кетондинітрофенілгідразонів нейтрального та основного характеру у крові ($p < 0,05$), що свідчить про інтенсифікацію окиснювальної модифікації білків. За наявності ЦД у хворих на ПВ зміни рівня АКДНФГНХ та АКДНФГОХ у крові, а також інтенсивності ОМБ у цитоплазмі ендотеліоцитів, покривного епітелію та слизових клітин були істотнішими ($p < 0,05$).

Водночас, у хворих на ПВ, поєднану з ЦД, спостерігається найнижчий рівень ГВ у крові ($0,56 \pm 0,02$ [$0,51-0,6$] ммоль/л) на тлі менш вираженого (порівняно з групами I та II) підвищення активностей каталази ($13,39 \pm 0,22$ [$12,93-13,85$] Мкат/л), ГП ($157,33 \pm 1,93$ [$153,36-161,3$] нмоль ГВ/1 г Нб за хв), ГТ ($129,86 \pm 0,92$ [$127,95-131,77$] нмоль ГВ/1 г Нб за хв) та вмісту церулоплазміну ($127,6 \pm 4,9$ [$117,47-137,74$] мг/л).

Отже, інтенсифікація процесів ПОЛ та ОМБ у хворих на ПВ, поєднану з ЦД, супроводжується порушенням функціонування системи протиокисдантного захисту, що підтверджується неадекватним компенсаторним підвищенням рівня церулоплазміну, активностей глутатіонзалежних ферментів, каталази.

Оцінюючи протеолітичну активність плазми крові, слід відзначити вірогідне ($p < 0,05$) підвищення протеолізу дрібнодисперсних білків (лізису азоальбуміну), крупнодисперсних білків (лізису азоказеїну) та колагену (лізису азоколу) порівняно зі здоровими особами, найбільш виражене у хворих на ПВ, поєднану з ЦД ($p < 0,05$).

Встановлено, що вміст АКДНФГ НХ та АКДНФП ОХ у крові хворих на пептичну виразку, поєднану з цукровим діабетом, прямо корелює з лізисом азоальбуміну ($r = 0,32$, $p < 0,05$) та лізисом азоколу ($r = 0,45$, $p < 0,05$). Підсилення процесів ОМБ, ймовірно, призводить до компенсаторного підвищення протеолітичної активності плазми крові як відповіді на накопичення оксидативно модифікованих білків, що є одним із механізмів обтяження перебігу ПВ у хворих на ЦД. Відзначалась також обернено-пропорційна залежність між вмістом АКДНФГ НХ і ОХ та чутливістю плечової артерії до напруження зсуву ($r = -0,932$, $p < 0,05$).

Встановлено, що у всіх групах пацієнтів достовірно вищим ($p < 0,05$), ніж у ПЗО ($25,10 \pm 1,26$ [$22,13-28,07$] пг/мл), є також рівень ІЛ-8, зокрема, у хворих на на ПВ цей показник становив ($105,36 \pm 5,95$ [$92,10-118,63$] пг/мл), у хворих на ЦД - ($81,12 \pm 3,68$ [$79,91-89,32$] пг/мл), у хворих на ПВ, поєднану з ЦД, - ($181,61 \pm 6,55$ [$168,22-195,00$] пг/мл).

У хворих на ПВ шлунка та ДПК, поєднану з ЦД, спостерігається виражена активація коагуляційного гемостазу, що супроводжується найістотнішим вкороченням часових характеристик згортання крові (ПЧ та ТЧ)

на тлі збільшення вмісту фібриногену ($p < 0,05$). Активність АТ III істотно знижена у всіх групах пацієнтів: у 1,9 раза - в групі I, у 2 рази - в групі II та в 2,5 рази - в групі III порівняно з ПЗО ($p < 0,05$). Зазначені зміни загального коагуляційного потенціалу крові у хворих групи I супроводжувались підвищенням СФА та ФФА (у 2,68 рази та у 1,63 рази відповідно порівняно з ПЗО, $p < 0,05$). У хворих групи II, навпаки, виявлене зниження рівня зазначених показників (у 1,06 рази та у 1,23 рази відповідно). Найбільше зменшення СФА та ФФА (у 1,47 рази та у 1,38 рази відповідно) на тлі найістотнішого підсилення неферментативної фібринолітичної активності плазми крові спостерігається за поєднаного перебігу ПВ та ЦД.

Аналіз посткоагуляційної фази системи гемостазу свідчить про істотне ($p < 0,05$) зниження вмісту XIII фактора порівняно з групами контролю.

За поєднання ПВ шлунка та ДПК і ЦД спостерігалися також найістотніші ($p < 0,05$) зміни морфофункціональних властивостей еритроцитів (зниження ІДЕ на тлі підвищення ВВЕС).

Виявлено прямо пропорційний зв'язок між напруженням зсуву у відповідь на реактивну гіперемію і ПЧ ($r = 0,787$, $p < 0,05$). Також виявлено пряму кореляційну залежність між рівнем ET-1 в плазмі крові та відсотком судин з явищами стазу та (або) сладжу еритроцитів ($r = 0,59$, $p < 0,05$) та обернено пропорційний кореляційний зв'язок між рівнем ІЛ-8 та ІДЕ ($r = -0,49$, $p < 0,05$).

Ефективність лікування ПВ, поєднаної з ЦД, оцінювали за наступними критеріями: зменшення інтенсивності симптомів захворювання, зміни показників функціонального стану ендотелію, вмісту ІЛ-8, інтенсивності процесів ПОЛ, ОМБ, антиоксидантного захисту, необмеженого протеолізу, стану системи гемостазу, морфофункціональних властивостей еритроцитів; досягнення ерадикації *Helicobacter pylori* та клініко-ендоскопічної ремісії, покращання якості життя хворих, подовження тривалості ремісії.

Згідно з даними опитувальника SF-36 було виявлено найвищі інтегральні показники фізичного компоненту здоров'я та психічного компоненту здоров'я у хворих, які додатково до базисної терапії приймали квінаприл.

За даними опитувальника GSRS відмічено, що сумарна оцінка якості життя найвища у хворих, яким до комплексу лікування був включений препарат квінаприл ($5,4 \pm 0,59$ балів).

Аналізуючи показники функціонального стану ендотелію у хворих на ПВ, поєднану ЦД, встановлено що рівень ET-1 дещо знижується на тлі базисного лікування (на 36 %) та за призначення «Плаценти-композитум» (на 63 %), проте найбільше зниження показника спостерігається у хворих групи, яка отримувала квінаприл (у 3,2 рази). Рівень NO зменшувався у хворих групи IIIб найістотніше і досягав такого у ПЗО.

За допомогою кольорової доплерографії ми проводили порівняння між групами осіб, які знаходились на базисній терапії та тими, які додатково

отримували «Аккупро», оскільки аналіз показників ендотеліальної дисфункції в плазмі крові показав, що саме квінаприл корегує функцію ендотелію. Після лікування встановлено тенденцію до зменшення діаметру судини у групі ІІБ та незмінений діаметр у групі ІІА. Також виявлено тенденцію до покращання швидкості кровоплину у спокої (на 3%, $p > 0,05$), та напруги зсуву у спокої (на 8 %, $p > 0,05$). Проте доведено достовірне зростання швидкості (на 11%, $p < 0,05$) та напруги зсуву у відповідь на пробу з реактивною гіперемією (на 13%, $p < 0,05$) порівняно з такими до лікування. Зазначені зміни підтверджує і показник чутливості плечової артерії до напруження зсуву, який у хворих групи ІІБ зріс на 58% ($p < 0,05$), та вазодилатація, яка зросла на 6 %. У хворих, які приймали базисне лікування, достовірної різниці у показниках не виявлено.

Аналіз проби з нітрогліцерином показав, що лікування базисне та з додаванням «Аккупро» не спричиняло достовірної зміни ендотелійнезалежної вазодилатації зі збереженням тенденції до покращання показників.

При дослідженні функції ендотелію у СОШ та СОДПК виявлено, що застосовані методики лікування зменшили явища ендотеліальної дисфункції. Застосування квінаприлу та «Плаценти композитум» спричинило кращий ефект, ніж базисне лікування, а саме: коефіцієнт варіації розподілу ядерного хроматину в ядрах ендотеліоцитів покращився на 11% та 7%, об'єм ядер ендотеліоцитів збільшився у середньому у 1,5 та 1,2 рази, відсоток судин з явищами десквамації ендотелію зменшився на 16% та 13% відповідно ($p < 0,05$). Отже, застосування квінаприлу в комплексному лікуванні дозволяє найефективніше корегувати ендотеліальну дисфункцію у СОШ та СОДПК хворих на ПВ, поєднану з ЦД.

Після лікування виявлено достовірне зниження інтенсивності ПОЛ (більш виражене після застосування «Аккупро», ніж після застосування базисної терапії та базисної терапії у поєднанні з «Плацентою-композитум»): ІІЗ – на 25,3%, 8,5% та 8%, ДК – на 19,5%, 10% та 15%, КСТ - на 20,7%, 7,8% та 19%, МДА плазми – на 30,2%, 9,7% та 25%, МДА еритроцитів – на 28,2%, 11,8% та 17%, відповідно у групах ІІБ, ІІА, ІІВ ($p < 0,05$). Спостерігається також зниження рівня АКДНФГ основного та нейтрального характеру після лікування у всіх групах обстежених, проте найістотніші зміни спостерігались у хворих групи ІІБ (в 1,7 рази та в 1,9 рази відповідно) ($p < 0,05$). Аналізуючи показники ОМБ у слизовій оболонці шлунка, слід відзначити, що застосовані методи лікування виявили позитивний ефект щодо зниження інтенсивності ОМБ у всіх вивчених структурах СОШ. Водночас, ефект від застосування квінаприлу та «Плаценти-композитум» на ОМБ у всіх структурах СОШ був кращим за базисне лікування ($p < 0,05$). Щодо покривного епітелію, застосування квінаприлу було найефективнішим (у 1,2 рази порівняно з базисною терапією та у 1,1 рази порівняно з застосуванням «Плаценти-композитум», $p < 0,05$).

Відмічено також покращання функціонування глутатіонової системи (більш виражене після застосування «Аккупро», ніж після застосування базисної терапії та «Плаценти-композитум» на тлі базисної терапії): збільшення вмісту ГВ у крові - на 15,6 %, 3,4% та 13%; зменшення активностей ГТ - на 15,1%, 11,2% та 10%, ГП - на 17,3%, 6,5% та 9% відповідно у групах ІІБ, ІІА, ІІВ ($p < 0,05$). Водночас активність каталази та рівень церулоплазміну знижуються після проведеної базисної терапії на 5,6% і 4,3%, за включення до лікувального комплексу «Аккупро» - на 19,5% і 13,2%, за призначення «Плаценти-композитум» - на 8% і 10% відповідно ($p < 0,05$).

Встановлено зниження лізису низько- та високомолекулярних білків та колагенолітичної активності крові у динаміці лікування. Результати дослідження лізису азоальбуміну, азоказеїну та азоколу після застосування удосконаленої схеми терапії істотно не відрізнялися у групах порівняння ІІБ та ІІВ ($p > 0,05$), досягаючи відповідного рівня у ПЗО.

Вміст прозапального хемокіну ІІ-8 істотно зменшувався у відповідь на застосування базисної терапії та за додаткового включення до лікувального комплексу «Плаценти-композитум», проте найбільш виражений ефект (зменшення рівня у 2,4 рази) було відмічено при застосуванні квінаприлу ($p < 0,05$).

Аналізуючи стан системи гемостазу після лікування, слід відзначити, що у хворих, які отримували лише базисну терапію, спостерігається тенденція до покращання усіх показників, проте достовірною ($p < 0,05$) є різниця лише щодо ПЧ (подовження на 9%), ТЧ (подовження на 16%), АТ ІІІ (збільшення на 75%), НФА (зменшення на 64%) та ХІІ фактора (збільшення на 34%). Зазначені зміни гемокоагуляції та фібринолізу після лікування достовірно різняться з такими у ПЗО ($p < 0,05$). В групі ІІБ спостерігалось істотне покращання всіх характеристик загального коагуляційного потенціалу та фібринолітичної активності крові ($p < 0,05$), окрім вмісту фібриногену, СФА, ФФА та ВВЕС. За включення до комплексного лікування «Плаценти-композитум», відмічено найкращі результати щодо істотного зменшення гемостазіологічних порушень та змін морфофункціональних властивостей еритроцитів з наступним покращанням мікроциркуляції в слизовій оболонці (порівняно з такими до лікування) за наявності істотних відмінностей з групою ІІА ($p < 0,05$).

Обстеження пацієнтів через 4 тижні після лікування з проведенням фіброгастродуоденоскопії показало, що у пацієнтів ІІБ та ІІВ груп загосення пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки спостерігалось у 92%, а у хворих ІІА групи у 83%.

При проведенні повторного обстеження хворих через 6 місяців після завершення курсу лікування з метою визначення віддалених результатів лікування виявлено рецидив захворювання у 8% хворих ІІБ та ІІВ груп та 17 % хворих ІІА групи. Водночас анкетування хворих за допомогою

опитувальників SF-36 та спеціалізованого гастроентерологічного опитувальника показало вищий рівень якості життя у пацієнтів ІІБ та ІІВ груп порівняно з ІІА групою, що відображалося у вищих балах інтегральних показників психічного та фізичного компонентів здоров'я. Також хворі відмічали зменшення диспепсичних проявів та відповідну компенсацію діабету.

У хворих на пептичну виразку шлунка та ДПК, поєднану з цукровим діабетом, відмічався найвищий рівень процесів альтерації покривного епітелію СОШ, що проявляло себе в основному ознаками його десквамації з виразністю від 3 до 5 балів ($3,8 \pm 0,08$) балів на противагу групі хворих на ПВ ($3,3 \pm 0,06$) балів та групі хворих на ЦД ($2,1 \pm 0,04$) балів ($p < 0,05$).

Водночас з альтеративними процесами епітелію СОШ встановлені різні прояви порушень мікроциркуляції. Зокрема, зафіксовані явища стазу крові і сладжу еритроцитів майже у половині всіх кровоносних судин мікроциркуляторного русла. Ці явища супроводжувалися набряком строми слизової оболонки шлунка виразністю у 3-5 балів та діapedезними крововиливами від 3 до 5 балів.

У хворих на пептичну виразку, поєднану з цукровим діабетом, відмічено найвищий рівень десквамації еритроцитів - ($3,4 \pm 0,07$) балів. Спостерігався високий відсоток судин з явищами стазу крові і сладжу еритроцитів (на 12 % вище, ніж у хворих на ПВ та на 37% вище, ніж у хворих на ЦД, $p < 0,05$). Також виявлено набряк строми середньої або значної виразності та помірні крововиливи у строму. Відмічено досить високу інфільтрацію строми запальними клітинними елементами, в основному поліморфноядерними лейкоцитами (ПМЯЛ). Зафіксоване зниження відсотку келихоподібних клітин порівняно з хворими на ПВ (на 2%) та з хворими на ЦД (на 12%), що є несприятливим фактором, оскільки ці клітини виробляють слиз і підсилюють захисні властивості слизової оболонки ДПК.

Застосування квінаприлу та «Плаценти-комполитум» на тлі базисного лікування призводить до покращання морфометричних показників СОШ, порівняно з групою хворих, які отримували лише базисне лікування, а саме: зменшувались десквамація покривного епітелію (у середньому на 1,2 та 1 бали), набряк строми (у середньому на 0,5 та 0,6 бали), крововиливи в строму (у середньому на 0,3 та 0,2 бали), ступінь інфільтрації ПМЯЛ (у середньому на 0,7 та 0,7 балів відповідно), ($p < 0,05$).

ВИСНОВКИ

У дисертації наведені теоретичне узагальнення та нове вирішення актуальної наукової задачі – поліпшення результатів лікування та підвищення якості життя хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки, поєднану з цукровим діабетом, на підставі вивчення патогенетичних особливостей

захворювання шляхом включення до комплексної терапії квінаприлу та «Плаценти-композитум».

1. Пептична виразка шлунка та дванадцятипалої кишки, поєднана з цукровим діабетом, є переважно Нр-асоційованою (у 96% випадків), характеризується стертістю больового синдрому та переважанням диспепсичного синдрому (у 90% випадків) за наявності синдрому «взаємного обтяження», що проявляється істотним зниженням якості життя хворих: фізичного компоненту здоров'я (на 59%, $p < 0,05$), психічного компоненту здоров'я (на 61%, $p < 0,05$) - за опитувальником MOS SF-36; сумарної оцінки якості життя (на 60%, $p < 0,05$) – за гастроентерологічним спеціалізованим опитувальником GSRs.
2. На тлі цукрового діабету Нр-асоційована пептична виразка шлунка та дванадцятипалої кишки супроводжується зростанням вмісту ендотеліну-1 (в 4,4 рази, $p < 0,05$) за компенсаторного підвищення рівня NO (в 1,2 рази, $p < 0,05$), порушенням ендотелійзалежної та ендотелійнезалежної вазодилатації плечової артерії (зниження на 14% та 32% відповідно, $p < 0,05$), зменшенням чутливості плечової артерії до напруження зсуву у відповідь на пробу з реактивною гіперемією та з нітрогліцерином (зниженням коефіцієнта К на 25% та 22% відповідно, $p < 0,05$), підвищенням коефіцієнту варіації розподілу ядерного хроматину в ядрах ендотеліоцитів (на 12%, $p < 0,05$), зменшенням об'єму ядер ендотеліоцитів (у 1,6 рази, $p < 0,05$), збільшенням відсотку судин з явищами десквамації ендотелію (на 21 %, $p < 0,05$) у слизовій оболонці шлунка та дванадцятипалої кишки.
3. Суттєвим патогенетичним фактором НР-асоційованої пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки, поєднаної з цукровим діабетом, є підвищення рівня інтерлейкіну-8 в плазмі крові (в 7,2 рази, $p < 0,05$), протеолітичної активності плазми крові на тлі інтенсифікації процесів пероксидного окиснення ліпідів та окиснювальної модифікації білків (у плазмі крові та слизовій оболонці шлунка та дванадцятипалої кишки) за істотнішого зменшення вмісту в крові глутатіону відновленого (в 1,8 рази, $p < 0,05$), компенсаторного зростання вмісту церулоплазміну (в 1,4 рази, $p < 0,05$), активностей каталази, глутатіонпероксидази та глутатіон-S-трансферази ($p < 0,05$).
4. При Нр-асоційованій пептичній виразці шлунка та дванадцятипалої кишки, поєднаній з цукровим діабетом, спостерігається синдром гіперкоагуляції, що характеризується вкороченням часових характеристик згортання крові на тлі підвищення рівня фібриногену в плазмі крові (в 1,2 рази, $p < 0,05$), зниженням активностей антитромбіну III (в 2,6 рази, $p < 0,05$) і XIII фактора (в 1,7 рази, $p < 0,05$), виснаженням внутрішнього механізму фібринолізу (подовження часу лізису еуглобулінового згустка), зменшенням потенційної активності плазміногену та ферментативної фібринолітичної активності крові за

компенсаторного підсилення неферментативного фібринолізу. Однією з причин виникнення гіперкоагуляційних змін при такій поєднаній патології є погіршення морфофункціональних властивостей еритроцитів (зниження індексу деформабельності еритроцитів на 24%, підвищення відносної в'язкості еритроцитарної суспензії на 20%, $p < 0,05$).

5. Одним із шляхів підвищення ефективності лікування Нр-асоційованої пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки, поєднаної з цукровим діабетом, є застосування стандартної 14-денної протигелікобактерної терапії, що забезпечує високий рівень ерадикації Нр (92%). Водночас застосування на її тлі квінаприлу призводить до більш вираженої, ніж за призначення препарату «Плацента-композитум», корекції порушень оксидантно-протиоксидантного гомеостазу, функціонального стану ендотелію, протеолітичної активності плазми крові. Призначення на тлі базисної терапії препарату «Плацента-композитум» призводить до істотнішого, ніж при застосуванні квінаприлу, покращання морфофункціонального стану еритроцитів та усунення розладів гемокоагуляції, фібринолізу та мікроциркуляції. Клінічним еквівалентом ефективності удосконаленої методики є швидше усунення проявів диспепсичного синдрому, досягнення та подовження тривалості клініко-ендоскопічної ремісії, покращання якості життя хворих.
6. За Нр-асоційованої пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки, поєднаної з цукровим діабетом, спостерігаються більш виражені, ніж за ізольованого перебігу пептичної виразки та цукрового діабету ($p < 0,05$), гістологічні та гістохімічні зміни слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки, а саме: десквамація покривного епітелію, інфільтрація поліморфноядерними лейкоцитами, набряк строми із крововиливами та збільшенням відсотку судин з явищами стазу та (або) сладжу еритроцитів, порушення процесів слизоутворення. Застосування квінаприлу та препарату «Плацента-композитум» на тлі стандартної 14-денної протигелікобактерної терапії сприяє ефективнішій корекції запально-дистрофічних змін СОШ та СОДПК.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою підвищення якості діагностики, оцінки прогресування перебігу та ефективності лікування пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки, поєднаної з цукровим діабетом, доцільно до програми обстеження хворих включати дослідження рівня ІЛ-8 у плазмі крові, функціонального стану ендотелію, морфофункціональних властивостей еритроцитів, оксидантно-протиоксидантного гомеостазу, протеолітичної активності плазми крові, системи гемостазу та якості життя хворих, що дозволить скорегувати базисне лікування для усунення виявлених порушень.
2. Для покращання оксидантно-протиоксидантного гомеостазу,

функціонального стану ендотелію, зменшення рівня ІЛ-8 та протеолітичної активності плазми крові при НР-асоційованій пептичній виразці, поєднаній з цукровим діабетом, рекомендовано на тлі базисного лікування призначати препарат «Аккупро» у дозі 2,5 мг 1 раз на добу вранці під контролем гемодинамічних показників впродовж 1 тижня, з переходом на 5 мг 1 раз на добу вранці впродовж 3 тижнів.

3. Включення до складу лікувального комплексу препарату «Плацента-комполітум» у дозі 2,2 мл внутрішньом'язево 1 раз на три дні впродовж місяця сприятиме корекції порушень гемокоагуляції, фібринолізу, морфофункціональних властивостей еритроцитів та усуненню розладів мікроциркуляції в СОШ та СОДПК при НР-асоційованій пептичній виразці, поєднаній з цукровим діабетом.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Федів О.І. Виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки, поєднана з цукровим діабетом, у практиці сімейного лікаря / О.І. Федів, О.Ю. Оліник // Вісник наукових досліджень. – 2006. - №4. – С.8-9. *(Особисто здобувачем проведено обстеження хворих, аналіз та узагальнення результатів, формування висновків).*

2. Оліник О.Ю. Корекція порушень стану системи гемостазу при виразковій хворобі дванадцятипалої кишки, поєднаній з цукровим діабетом / О.Ю. Оліник // Актуальні проблеми сучасної медицини: вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2009. - Том 9, Випуск 4 (28). – С.159-161. *(Роботу виконано самостійно).*

3. Оліник О.Ю. Вплив цукрового діабету на якість життя у хворих з виразковою хворобою шлунка та дванадцятипалої кишки / О.Ю.Оліник, О.І. Федів, І.О. Білоока // Світ медицини та біології. – 2010. - №2. – С. 138-141. *(Особисто здобувачем проведено обстеження хворих, аналіз та узагальнення результатів, формулювання висновків).*

4. Оліник О.Ю. Гістохімічні зміни слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки, поєднаної з цукровим діабетом, у динаміці лікування / О.Ю. Оліник // Клінічна та експериментальна патологія. – 2010. - №3. – С. 66-70. *(Роботу виконано самостійно).*

5. Оліник О.Ю. Функціональний стан ендотелію у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки, поєднану з цукровим діабетом / О.Ю.Оліник, О.І.Федів, І.С.Давиденко, М.О.Гінгуляк// Буковинський медичний вісник. – 2010. - №4. – С. 66-69. *(Особисто здобувачем проведено обстеження хворих, аналіз та узагальнення результатів, формулювання висновків).*

6. Федів О.І. Окислювальна модифікація білків та зміни системи гемостазу у хворих на виразкову хворобу шлунка та дванадцятипалої кишки, поєднану з цукровим діабетом / О.І. Федів, О.Ю. Оліник // Гастроентерологія: Міжвід.зб. –

2007. – Вип. 38. – С. 152–157. (*Особисто здобувачем проведено обстеження хворих, аналіз та узагальнення результатів, формулювання висновків*).

7. Пат. 52527 Україна, МПК А61К 35/50; А61Р 1/04; А61Р 5/00. Спосіб лікування виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки, поєднаної з цукровим діабетом / Федів О.І., Оліник О.Ю.; заявник і патентовласник Бук. держ.мед.ун-т. - № 201003261; заявл. 22.03.2010; опубл. 25.08.2010; Бюл. №16. (*Особисто здобувачем проведено обстеження хворих, аналіз та узагальнення результатів, формулювання висновків*).

8. Пат. 53122 Україна, МПК А61З 5/00; А61Л 35/50. Спосіб лікування виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки, поєднаної з цукровим діабетом, з корекцією ендотеліальної дисфункції / Оліник О.Ю., Федів О.І.; заявник і патентовласник Бук. держ.мед.ун-т. - № u201003454; заявл. 25.03.2010; опубл. 27.09.2010; Бюл. №18. (*Особисто здобувачем проведено обстеження хворих, аналіз та узагальнення результатів, формулювання висновків*).

9. Федів О.І. Клініко-патогенетичні особливості поєданого перебігу виразкової хвороби та цукрового діабету / О.І. Федів, О.Ю.Дудчак // Збірка наукових праць І Національного конгресу лікарів внутрішньої медицини (м. Київ, 19-21 травня 2005 р.). – Ліки України. Додаток (спеціалізоване інформаційне видання). – Київ, 2005. - С.115-116. (*Особисто здобувачем проведено обстеження хворих, аналіз та узагальнення результатів, формулювання висновків*).

10. Оліник О.Ю. Ефективність комплексного препарату «Плацента композитум» у лікуванні хворих на виразкову хворобу шлунка та дванадцятипалої кишки, поєдану з цукровим діабетом / О.Ю.Оліник, О.І. Федів // Підготовка клінічних провізорів в Україні: досвід, проблеми та перспективи: Матер. Всеукраїнської науково-практичної конференції (м. Чернівці, 3-4 жовтня 2007 року). - Чернівці, 2007. - С.51-52. (*Особисто здобувачем проведено обстеження хворих, аналіз та узагальнення результатів, формулювання висновків*).

11. Olynyk O.Ju. Optimization of treatment of stomach and duodenum peptic ulcers combined with diabetes mellitus / O.Ju. Olynyk, O.I. Fediv, T.Ja. Chursina, V.V. Jaremko // Medical problems in the year 2008. - VI international conference of student research groups of medical university of Warsaw (Starogard Gdanski, 11-12 July 2008). - Starogard Gdanski, 2008. – P.25. (*Особисто здобувачем проведено обстеження хворих, аналіз та узагальнення результатів, формулювання висновків*).

12. Оліник О.Ю. Зміна морфофункціональних властивостей еритроцитів у хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки, поєдану з цукровим діабетом, під впливом препарату «Плацента-композитум» / О.Ю. Оліник, О.І. Федів // Матеріали Х З'їзду ВУЛТ (м. Євпаторія, 24-27 вересня 2009). -

Українські медичні вісті. – 2009. - Т.8, число 1-4 (68-71). - С.200. *(Особисто здобувачем проведене обстеження хворих, аналіз та узагальнення результатів, формулювання висновків).*

13. Оліник О.Ю. Тактика лікування хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки, поєднану з цукровим діабетом / О.Ю.Оліник, О.І. Федів, І.О. Білоока // Актуальні питання медицини: Матеріали науково-практичної конференції, присвяченої 30-літтю факультету післядипломної освіти (м. Тернопіль 29-30 жовтня 2009 року). – Тернопіль: ТДМУ «Укрмедкнига», 2009. – С. 88. *(Особисто здобувачем проведене обстеження хворих, аналіз та узагальнення результатів, формулювання висновків).*

АНОТАЦІЯ

Оліник О.Ю. Патогенетичне обґрунтування диференційованого лікування пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки, поєднаної 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 р.

Дисертація присвячена обґрунтуванню удосконаленого диференційованого лікування пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки, поєднаної з цукровим діабетом, шляхом додавання до стандартної антигелікобактерної базисної терапії препарату квінаприлу та «Плаценти-комполітум», що сприяло покращанню функціонального стану ендотелію, морфофункціональних властивостей еритроцитів, оксидантно-протиоксидантного гомеостазу, усуненню проявів гіперкоагуляційного синдрому та мікроциркуляторних розладів, зменшенню протеолітичної активності плазми крові та вмісту ІЛ-8 у плазмі крові. Клінічним еквівалентом ефективності лікування є швидше усунення проявів диспепсичного синдрому, досягнення та подовження тривалості клініко-ендоскопічної ремісії, покращання якості життя хворих.

Ключові слова: пептична виразка шлунка та дванадцятипалої кишки, цукровий діабет, квінаприл, Плацента-комполітум.

АННОТАЦИЯ

Олиник О.Ю. Патогенетическое обоснование дифференцированного лечения пептической язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, сочетанной 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 МЗ Украины, Донецк, 2010г.

Диссертация посвящена обоснованию усовершенствованного дифференцированного лечения пептической язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, сочетающейся с сахарным диабетом, путем добавления к стандартной антихеликобактерной базисной терапии препарата квинаприла и «Плацента-комполитум», что способствовало улучшению функционального состояния эндотелия, морфофункциональных свойств эритроцитов, оксидантно-антиоксидантного гомеостаза, устранению проявлений гиперкоагуляционного синдрома, микроциркуляторных расстройств, уменьшению протеолитической активности плазмы крови и содержания ИЛ-8 в плазме крови. Клиническим эквивалентом эффективности лечения является более быстрое устранение проявлений диспепсического синдрома, достижение и увеличение продолжительности клинико-эндоскопической ремиссии, улучшение качества жизни больных.

При обследовании 115 больных установлено, что течение язвенной болезни на фоне сахарного диабета характеризуется наличием Нр-инфекции в 96% случаев, атипичностью клинической картины, синдромом «взаимоотягощения» и взаимосвязью обострения язвенной болезни и декомпенсации диабета. Также у таких пациентов наблюдается низкий уровень качества жизни (показателей и физического, и психического здоровья). Течение НР-ассоциированной язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, сочетанной с сахарным диабетом, характеризуется существенным увеличением содержания эндотелина-1, компенсаторным повышением NO, нарушением эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой вазодилатации плечевой артерии, а также повышением коэффициента вариации распределения ядерного хроматина в ядрах эндотелиоцитов, уменьшением объема ядер эндотелиоцитов, увеличением процента сосудов с явлениями десквамации эндотелия в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки. Кроме того, наблюдается синдром гиперкоагуляции, сопровождающийся укорочением временных характеристик свертывания крови на фоне повышения уровня фибриногена в плазме крови, снижение активностей антитромбина III, XIII фактора, истощение внутреннего механизма фибринолиза, уменьшение потенциальной активности пламиногена и ферментативной фибринолитической активности крови. Одной из причин возникновения гиперкоагуляционных изменений при указанной сочетанной патологии является ухудшение морфофункциональных свойств эритроцитов, а одним из важных механизмов компенсации выявленных нарушений - усиление неферментативного фибринолиза. Существенным патогенетическим фактором пептической язвы желудка и двенадцатиперстной кишки на фоне сахарного диабета является активный воспалительный процесс, сопровождающийся более выраженной интенсификацией процессов перекисного окисления липидов, окислительной модификации белков (в плазме крови и слизистой оболочке

желудка и двенадцатиперстной кишки), протеолитической активности плазмы крови при существенном повышении уровня интерлейкина-8, уменьшении содержания глутатиона восстановленного на фоне компенсаторного увеличения содержания церулоплазмينا, активностей каталазы, глутатионпероксидазы и глутатион-S-трансферазы в крови.

Применение квинаприла в комплексном лечении НР-ассоциированной язвенной болезни, сочетанной с сахарным диабетом, влияет на функциональное состояние эндотелия, протеолитическую активность плазмы крови, интенсивность перекисного окисления липидов и окислительной модификации белков, способствуя устранению нарушений системы гемостаза. Назначение на фоне базисной терапии «Плаценты-комполитум» способствует более существенному улучшению морфофункционального состояния эритроцитов, коррекции нарушений системы гемостаза и устранению микроциркуляторных расстройств.

Кроме того, при пептической язве желудка и двенадцатиперстной кишки, сочетанной с сахарным диабетом, наблюдается выраженное нарушение морфометрических параметров слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, которое проявляется более выраженной десквамацией покровного эпителия, увеличением процента сосудов с явлениями стаза и (или) сладжа эритроцитов, отеком стромы, кровоизлияниями в строму и инфильтрацией полиморфноядерными лейкоцитами. Также установлено нарушение процессов слизиобразования в СОШ и СОДПК ($p < 0,05$). Применение квинаприла и «Плацента-комполитум» в комплексном лечении указанных больных способствует более эффективному устранению обнаруженных нарушений, чем базисное лечение.

Ключевые слова: пептическая язва желудка и двенадцатиперстной кишки, сахарный диабет, квинаприл, Плацента-комполитум.

SUMMARY

Olynyk O.Yu. Pathogenetic substantiation of differential treatment of peptic ulcer of the stomach and duodenum combined with diabetes mellitus. – The manuscript.

The thesis for obtaining the academic degree of a Candidate of Medical Sciences in speciality 14.01.02 – Internal diseases – Donetsk National Medical University named after M. Gorky of Ukraine's MHP, Donetsk, 2010.

The dissertation is devoted to substantiation of the improved differential treatment of the peptic ulcers of the stomach and duodenum, combined with diabetes mellitus, by adding to the standard drug therapy quinapril and "placenta-compositum", which contributed to the improvement of endothelial function, morphofunctional properties of erythrocytes, oxidant-antyoxydant homeostasis address the manifestations

hiperkoahulyatsiynoho syndrome and microcirculatory disorders, reducing proteolytic activity of blood plasma and content of IL-8. Clinical equivalent efficacy is likely eliminate manifestations dyspepsychnoho syndrome, achievements and extend the duration of clinical and endoscopic remission, improve quality of life of patients.

Key words: peptic ulcer and duodenal ulcer, diabetes mellitus, quinapril, placenta-compositum.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АКДНФГ НХ	альдегід- і кетондинітрофенілгідразони нейтрального характеру
АКДНФГ ОХ	альдегід- і кетондинітрофенілгідразони основного характеру
ГВ	глутатіон відновлений
ГП	глутатіонпероксидаза
ГТ	глутатіон-S-трансфераза
ДК	дієнові кон'югати
ДПК	дванадцятипала кишка
МДА	малоновий діальдегід
НФА	неферментативна фібринолітична активність плазми крові
ОМБ	окиснювальна модифікація білків
ПВ	пептична виразка
ПЗО	практично здорові особи
ПМЯЛ	поліморфноядерні лейкоцити
ПОЛ	пероксидне окиснення ліпідів
ПЧ	протромбіновий час
СО	слизова оболонка
СФА	сумарна фібринолітична активність плазми крові
ФФА	ферментативна фібринолітична активність плазми крові
ХЗФ	Хагеман-залежний фібриноліз
ЦД	цукровий діабет
ЯЖ	якість життя
Нь	гемоглобін
Нр	<i>Helicobacter pylori</i>
НО	монооксид нітрогену

Підписано до друку 28.10.2010. Формат 60 x 84/16. Папір офсетний.

Гарнітура Times New Roman. Друк офсетний.

Умовн. друк.арк. 0,9.

Тираж 100 прим. Зам. № 200-2010

Віддруковано СПД Лівак Д.М. Реєстр №ІФ-28

58018, м. Чернівці, вул. Головна 246/302. Тел.: 543474