

О.І.Федів, О.Ю.Дудчак, Р.Р.Бойчук, Л.В.Каньовська

ДЕЯКІ АСПЕКТИ ЕТІОЛОГІЇ І ПАТОГЕНЕЗУ ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ ШЛУНКА ТА ДВАНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ, ПОЄДНОНОЇ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ: РОЛЬ *HELICOBACTER PYLORI* ТА СУДИННО-ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ

Кафедра внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб (зав. - проф. М.Ю. Коломоєць)
Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

Резюме. Проведено огляд літератури з етіології та патогенезу виразкової хвороби, поєднаної з цукровим діабетом. Відображено динаміку вивчення даної проблеми. Наведено деякі особливості змін кислотоутворювальної функції шлунка та значення судинно-ендотеліальної дисфункції за поєднаного перебігу цих захворювань.

Ключові слова: виразкова хвороба, *Helicobacter pylori*, ендотелій, цукровий діабет.

Виразкова хвороба (ВХ) шлунка і дванадцятипалої кишки (ДПК) та цукровий діабет (ЦД) є одними з найбільш розповсюджених захворювань внутрішніх органів [3,4,7,13]. Водночас у сучасній літературі трапляється дуже мало даних щодо патогенезу та особливостей клініки цієї поєднаної патології.

Інтерес до даної проблеми зумовлений, насамперед, тим, що в гастроентерології за останні 20 років відбулися еволюційні зміни, які істотно вплинули на уявлення вчених, що вивчають патологію органів травлення. Вивчення поєднаного перебігу ЦД і ВХ має 60-річну історію, однак за весь цей період так і не вдалося одержати чіткого уявлення про частоту одночасного перебігу цих захворювань, про причинно-наслідкові взаємини, про особливості клінічного перебігу, морфологічні та функціональні зміни шлунка і ДПК при ЦД. Водночас існують і об'єктивні причини, пов'язані з науковими відкриттями останніх десятиліть (виявленням інфекції *Helicobacter pylori* — НР і з'ясуванням її ролі в розвитку багатьох гастроудоденальних захворювань), технічним прогресом (фіброгастроудоденоскопія, інтрагастральна рН-метрія та ін.), появою нових ліків (нові форми інсулінів і таблетованих цукрознижувальних засобів, сучасних антисекреторних і антигелікобактерних фармакологічних препаратів), що призвело, з одного боку, до покращання діагностики ЦД і ВХ, а з іншого — до збільшення тривалості життя, переважно хворих на ЦД. Усе це необхідно враховувати на сучасному етапі вивчення цих хвороб, щоб обґрунтувати нові шляхи вирішення проблеми поєднаного перебігу ЦД і ВХ [13].

Тривалий час існувала думка, що ВХ і ЦД є «взаємовиключними» захворюваннями. На ранньому етапі вивчення цієї проблеми поєднаний перебіг ЦД і ВХ не перевищував 0,7-2,1%. Більш того, частота ВХ ДПК при ЦД, за даними багатьох авторів, була істотно меншою, ніж в осіб без ЦД. Було навіть висловлене припущення, що ЦД якимось чином протидіє розвитку ВХ, оскільки в більшості хворих на ВХ після появи ознак ЦД зникають типові «виразкові» скарги. Водночас А.Л.Гребенев та співавт. [9,17] відзначали більш

тяжкий перебіг пептичних виразок у хворих на ЦД, подовження термінів рубцювання виразки з частими ускладненнями. За даними Л.І. Геллера та співавт. [6,12], частота поєднаного перебігу ЦД і ВХ збільшилася до 3,8%. При порівнянні клінічних і секційних даних А.Л. Гребенев та співавт. [10] виявили абсолютне зростання частоти поєднаного перебігу цих захворювань. Надзвичайно важливим є те, що за результатами секційних досліджень частота поєднаного перебігу ВХ і ЦД була в 6 разів вищою, ніж за результатами клінічних спостережень. Водночас у 80-ті роки ХХ сторіччя поєднання ЦД і ВХ наблизилося до 10%. Виявлену тенденцію до збільшення частоти поєднання ЦД і ВХ пояснюють особливостями клінічного перебігу гастроудоденальних виразок, а саме стертістю та атипівістю їхньої клінічної симптоматики. Баранська Е.К. та співавт. [10] звернули також увагу на істотне збільшення частоти множинних виразок у СОШ (21%), а також на одночасну локалізацію пептичних виразок в шлунку і ДПК (16,2%) за ЦД. Кінець ХХ століття характеризується послабленням інтересу до зазначеної поєднаної патології. На початку ХХІ століття з'явилися нечисленні роботи вітчизняних авторів з цієї проблеми.

З впровадженням ендоскопічних методів діагностики прижиттєве встановлення наявності поєднання ЦД і ВХ зросло до 11,8%. Водночас пептичні виразки шлунка і ДПК у хворих на ЦД 1 типу трапляються з однаковою частотою, а у хворих на ЦД 2 типу переважають виразки шлунка [5].

Таким чином, узагальнюючи результати епідеміологічних досліджень, можна стверджувати, що в останні роки гастроудоденальні виразки у хворих на ЦД стали виявлятися частіше, що пов'язано як з поліпшенням діагностики ВХ, так і зі збільшенням тривалості життя хворих на ЦД. Однак істотна розбіжність даних не дозволяє дійти остаточного висновку про справжню частоту гастроудоденальних виразок при ЦД і наявність патогенетичного зв'язку між цими захворюваннями.

Більшість авторів, які вивчали дану проблему, вважають, що змінена вісцеральна іннервація, так звана «автономна полінейропатія», у поєд-

нанні з макро- і мікроангіопатіями лежить в основі формування гастроудоденальної патології при ЦД [6,24,28,29]. Ураження волокон блукаючого нерва призводить до порушення секреторної функції шлунка. У хворих на ВХДПК, поєднану з ЦД I типу, виявляється зниження основних показників кислоти шлункової секреції у стимульовану фазу, збудливий тип шлункової секреції, безперервне кислотоутворення зниженої інтенсивності, субкомпенсована кислотонейтралізуюча функція антрального відділу шлунка, нормацидний стан. При обстеженні хворих на ВХДПК, поєднану з ЦД 2 типу, виявляється зниження показників кислоти шлункової секреції натще, гальмівний тип шлункової секреції, компенсована кислотонейтралізуюча функція антрального відділу шлунка, гіпоацидний стан [8,21,22,25]. Водночас збільшується вміст мукопротеїнів у шлунковому вмісті. Чималу роль у патогенезі виразок відіграють мікроангіопатії слизової оболонки шлунка зі зменшенням її кровопостачання, атрофією і підвищеною проникністю для зворотної дифузії іонів водню. Тим самим у хворих на ЦД створюються передумови для утворення ерозій і виразок шлунка на тлі атрофічного гастриту [27]. Зниження тонуусу сфінктерів шлунка при ЦД сприяє розвитку шлунково-дуоденального рефлюксу. Порушення аферентної іннервації при інсуліновій недостатності призводять до малосимптомності клінічних проявів, зникнення черевно-м'язового рефлексу. Порушення моторної і секреторної функцій шлунка сприяє створенню умов для інфікування слизової оболонки. У хворих на ЦД відзначено збільшення частоти зараження слизової оболонки шлунка *Helicobacter pylori* [3,4,14,29].

У НР-позитивних хворих на ВХДПК у період загострення захворювання знижується рівень гастральних муцинів, що супроводжується гальмуванням швидкості регіонарного кровотоку та зменшенням діаметра черевного стовбура при одночасному підвищенні рівня ендотеліну-1 (ЕТ-1) і ТБК-активних продуктів, водночас більш глибокі зміни спостерігались у хворих з тривалим терміном захворювання та з частими загостреннями ВХ [1,19]. Варто зазначити, що у хворих з обсіменінням НР II та III ступеня ці зміни були істотнішими та знаходилися між собою у більш тісному кореляційному зв'язку.

Однією з причин прямого кореляційного зв'язку між глибиною порушення захисних властивостей слизового бар'єра та ступенем судинно-ендотеліальної дисфункції за одночасного накопичення продуктів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) у слизовій оболонці шлунка (СОШ) та ДПК (СОДПК) може бути виділення НР-муцинази [3,11,15,30], а також пошкодження епітеліоцитів з викидом великої кількості ЕТ-1 тучними клітинами СОШ. Зазначені зміни зумовлюють макро- і мікроциркуляторні розлади з наступною появою вогнищ гіпоксії та ішемії. У відповідь на гіпоксію та зниження кровотоку в СОШ

зменшується синтез і секреція гастральних муцинів та одночасно спостерігається неконтрольоване збільшення вмісту молекулярних продуктів ПОЛ. Водночас продукти ПОЛ можуть сприяти підвищенню тонуусу судин, викликати зниження швидкості кровотоку та розвиток гіпоксії, а отже, можуть знижувати рівень гастральних муцинів. Створюється замкнуте коло, «запущене» ендотеліальною дисфункцією, спровокованою, у свою чергу, НР [11,19], яке зумовлює пошкодження захисного слизового бар'єра гастроудоденальної зони. Не виключено, що саме це замкнуте коло і є однією з причин затяжного перебігу ВХ, її хронізації [2,19,20].

Отже, у хворих на виразкову хворобу, асоційовану з НР, існує тісний кореляційний зв'язок між глибиною порушення захисного слизового бар'єра гастроудоденальної зони і ступенем збільшення ендотеліальної дисфункції, що проявляється підвищенням рівня ендотеліну-1, зниженням швидкості кровообігу і зменшенням діаметра черевного стовбура, а також підвищенням вмісту ТБК-активних продуктів у сироватці крові. Вираженість кореляційного зв'язку цих порушень збільшується з наростанням обсіменіння слизової оболонки гастроудоденальної ділянки Нр і хронізацією ВХ.

В останні роки виникли дані про важливу роль біологічно активних речовин, що виробляються ендотелієм [16,18,19], у регуляції судинного тонуусу, місцевих процесів гемостазу, проліферації, міграції клітин крові в судинну стінку, а також про порушення цих процесів (ендотеліальну дисфункцію) за різноманітної патології внутрішніх органів. Переважна більшість останніх досліджень з цього питання присвячені ендотеліальним клітинам через їх анатомічне розташування між циркулюючою кров'ю та гладенькими м'язами судинної стінки. Дійсно, хоча вони спочатку розцінювались як внутрішня оболонка кровеносних судин без особливої функціональної ролі, тепер стало відомо, що ендотеліальні клітини - це джерело багатьох субстанцій, що регулюють коагуляцію, функції клітин крові та гладеньком'язових клітин судинної стінки. Furchgott R.F. et al. [31] встановили, що ендотеліальні клітини є головним джерелом простагліну - вазодилатора та інгібітора функцій тромбоцитів. Показано, що гормони (норадреналін, серотонін, брадікінін, гістамін), фактори росту (зокрема, тромбоцитарний фактор росту), а також фактори згортання крові та фібринолізу (тромбін, плазмін, плазміноген) можуть стимулювати виділення ендотеліальних релаксуючих факторів. Ідентифікація ендотеліальних релаксуючих факторів - оксиду азоту та визначення шляху його утворення сприяє кращому розумінню біологічного значення ендотелію як регулятора тонуусу судин.

Ця концепція була підтверджена повідомленнями, що ендотеліальні клітини впливають на проліферацію гладеньком'язових клітин. Водночас ендотелій має й антипроліферативні власти-

вості завдяки продукції трансформувального фактору росту- β – речовини, що за деяких умов може пригнічувати проліферацію. Wu G. Meininger вважає, що оксид азоту теж здатний модулювати проліферацію [36]. Відомо, що ендотеліальні клітини є джерелом гепарину та гепарину сульфату [33]. Дилатацію гладеньких м'язів судин спричиняють також натрійуретичний пептид С-типу та адренормедулін, які виробляються ендотелієм, але їх роль у регуляції судинного тону до кінця не з'ясована.

Крім вазодилатуючих субстанцій, ендотеліальні клітини синтезують також важливі вазоконстрикторні фактори: ендотеліні, супероксиданіони, ендпероксидази, тромбоксан А2, продукт циклооксигенази – простагландин H2.

Завдяки цим функціональним властивостям ендотеліальні клітини є реальною ланкою кровообігу, у зв'язку з чим виникає питання, чи можуть бути функціональні uszkodження ендотелію підґрунтям для розвитку різноманітної патології органів та систем. Ключові метаболічні зміни, що відбуваються при ЦД, а саме зміна концентрації глюкози та інсуліну плазми, ліпідів, безпосередньо регулюють відношення між ЕТ та ендотеліальними клітинами, модулюючи експресію рецепторів та відповідь на дію цих пептидів. Крім того, тривалий та надмірний вплив метаболічних порушень на ендотеліальні та гладеньком'язові клітини судин може призводити до атерогенезу та іншим морфологічним змінам, які побічно впливають на вивільнення та дію ЕТ-1 на різні організми [32].

Ендотеліальна дисфункція, що спричиняється гіперглікемією, полягає у зменшенні продукції ендотеліального оксиду азоту, інактивації оксиду азоту вільними радикалами, підвищенні продукції ендотеліальних вазоконстрикторних речовин, що протидіють судинним ефектам NO [34].

Поряд з підсиленням агрегації тромбоцитів, зменшенням виділення простагландинів, дисліпідемія та часткове підвищення ЛПДНГ можуть призводити до підвищення протромботичної здатності їх через підвищення активності інгібітора активатора плазміногена-I, що виробляється ендотелієм [35].

Таким чином, порушення функції ендотелію, що характеризується змінами продукції та дії важливих біологічно активних речовин (ендотеліні, оксид азоту та деякі інші), є одним із механізмів розвитку ускладнень цукрового діабету, а також прогресування супутньої патології, зокрема ВХ [18, 23, 26]. У зв'язку з чим зазначені процеси потребують подальшого поглибленого вивчення з метою розробки нових підходів щодо корекції виявлених порушень.

Література

1. Авраменко А.О., Гоженко А.І. Вплив термінів загострення на виявлення НР-інфекції при виразковій хворобі дванадцятипалої кишки // Гал. лікар. вісник. - 2002. - Т.9, №4. - С.6-7.

2. Аруин Л.И. Helicobacter pylori и хронизация гастродуоденальных язв // Клини. мед. - 2000. - Т.78, №3. - С. 60-64.
3. Баранская Е.К. Язвенная болезнь и инфекция Helicobacter pylori // Бол. орг. пищевар. - 2000. -Т. 2, № 1. - С. 8–14.
4. Бутов М.А. Об этиологии и патогенезе язвенной болезни // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. - 2003. - №5. - С. 5-9.
5. Газетов Б.М., Калинин А.П. Хирургические заболевания у больных сахарным диабетом. - М.: Медицина, 1991. - 256 с.
6. Геллер Л.И., Козлова З.П. Клинические особенности язвенной болезни у больных сахарным диабетом // Врач. дело. - 1971. - №4. - С. 77-79.
7. Гоженко А.І., Авраменко А.О. Виразкова хвороба: етіологія і патогенез // Досягнення біології та медицини.- 2004. - №1. - С. 108-111.
8. Гоженко А.І., Авраменко А.О. До питання про взаємовідношення НР-інфекції та кислотнопептичного чинника при різних стадіях і періодах виразкової хвороби дванадцятипалої кишки // Бук. мед. вісник. - 2003. - Т.7, №2. - С.43-48.
9. Гребенев А.Л., Баранская Е.К., Бокерия О.А. Неэффективность блокаторов H2-рецепторов гистамина в лечении язвенной болезни у больных сахарным диабетом // Мед.реф.ж. Разд. XVII: Гастроэнтерология. - 1983. №3. - Публ. 494.
10. Гребенев А.Л., Баранская Е.К., Зефирова Г.С., Салтыков Б.Б. Язвенная болезнь и сахарный диабет // Клини. мед. - 1987. - №11. - С. 106-114.
11. Дзюбановський І.Я., Ковальчук Ю., Вардинець І. Вплив Helicobacter pylori на розвиток і поширеність морфоструктурних змін слизової оболонки шлунка при хронічній виразці шлунка // Вісн. наук. досліджень - 2001. - №1. - С. 66-67.
12. Ефимов А.С., Ткач С.М., Щербак А.В., Лапко Л.И. Поражение желудочно-кишечного тракта при сахарном диабете // Пробл. эндокринологии. - 1985. - №4. - С. 80-84.
13. Зиннатулин М.Р., Циммерман Я.С., Трусов В.В. Сахарный диабет и язвенная болезнь // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. - 2003. - №5. - С. 17-24.
14. Ивашкин В.Т., Мегро Ф., Лапина Т.Л. Helicobacter pylori: революция в гастроэнтерологии.—М., 1999. - 256 с.
15. Катеренчук І.П., Циганенко І.В., Ткаченко Т.І. Фактори агресії і захисту у хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки // Гал. лікар. вісник. - 2000. - Т. 7, № 3. - С. 52-54.
16. Кульчицкий О.К. Эндотелиальная функция и процес старения // Лікування та діагност. - 2002. - №4. - С. 6-9.
17. Марков И.Н. Особенности течения и хирургического лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у больных сахарным диабетом // Хирургия. - 1972. - №10. - С. 10-16.

18. Могильницька Л.А., Маньковський Б.М. Ендотеліальна дисфункція при цукровому діабеті 2 типу // Ендокринологія. - 2001. - Т. 6, №1. - С.95-106.
19. Опарин А.А. Состояние эндотелиальной дисфункции при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Вестн. пробл. биол. и мед. - 2000. - №5-6. - С. 85-88.
20. Опарин А.Г., Опарин А.А. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Клини. мед. - 2002. - Т. 80, №1. - С.53-54.
21. Смолянинов А., Новицкий В., Лебедев Н. Состояние кислотообразующей функции желудка у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, сочетанной с сахарным диабетом // Клини. мед. - 2001. - Т.79, №8. - С.44-47.
22. Смолянинов А.Б. Кислотная желудочная секреция у больных сахарным диабетом при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Сах. диабет. - 2000. - №4. - С. 8-12.
23. Смолянинов А.Б. Лечение актовегином больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, сочетанной с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом // Клини. мед. - 2000. - №6. - С. 24-28.
24. Трусов В.А. Сахарный диабет и язвенная болезнь // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. - 2003. - №5. - С. 17-24.
25. Федорченко Ю.Л. Внутрижелудочная кислотность у больных сахарным диабетом с хроническими гастродуоденальными язвами // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. - 2003. - №1. - С. 114.
26. Федорченко Ю.Л. Хронические гастродуоденальные язвы у больных сахарным диабетом // Пробл. эндокринологии. - 2003. - Т.49, №1. - С.7-12.
27. Федорченко Ю.Л., Гончарова Е.О., Коблова Н.М. Влияние фамотидина на пролиферативную активность желудочного эпителия у больных язвенной болезнью желудка и сахарным диабетом // Клини. фармакол. и терапия. - 2002. - Т.11, №1. - С. 30-32.
28. Федорченко Ю.Л., Коблова Н.М., Обухова Г.Г. Особенности течения хронических гастродуоденальных язв при сахарном диабете и лечение их квамателом // Рос. ж. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. - 2001. - №2. - С. 82-88.
29. Федорченко Ю.Л., Коблова Н.М., Обухова Г.Г. Особенности течения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у больных сахарным диабетом // Врач. - 2001. - №7. - С.28-30.
30. Циммерман Я.С., Зиннатуллин М.Р. Концепция взаимоотношений организма человека и *Helicobacter pylori* // Клини. мед. - 1999. - Т.77, №2. - С. 52-56.
31. Furchgott R.F., Zawadzki J.V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of Arterial smooth muscle by acetylcholine // Nature. - 1980. - Vol. 288. - P. 373-376.
32. Krum H., Viskoper R.J., Lacourciere Y. et al. The effect of an endothelin-receptor antagonist, on blood pressure in patients with essential hypertension. Bosentan Hypertension Investigators // N. Engl. J. Med. - 1998. - Vol. 338. - P. 784-790.
33. Luscher T.F., Rubanyi G.M., Masaki T. et al. Endothelial control of vascular tone and growth // Supplement to Circulation. - 1993. - Vol. 87, №5. - P. 1-3.
34. Tesfamariam B., Brown M.L., Cohen R.A. Elevated glucose impairs endothelium-dependent relaxation by activating protein-kinase C // J. Clin. Invest. - 1991. - Vol. 87. - P. 1643-1648.
35. Vischer U.M. Insulin resistance and the regulation of vascular tone: is insulin a vasodilator? // Eur. J. Endocrinol. - 1998. - Vol. 138. - P. 262-263.
36. Wu G., Meininger C.J. Arginine nutrition and cardiovascular function // J. Nutr. - 2000. - Vol. 130, №11. - P. 2626-2629.

CERTAIN ASPECTS OF ETHIOLOGY AND PATHOGENESIS OF GASTRIC AND DUODENAL PEPTIC ULCER COMBINED WITH DIABETES MELLITUS: THE ROLE OF *HELICOBACTER PYLORI* AND VASCULO-ENDOTHELIAL DYSFUNCTION

O.I.Fediv, O.Yu.Dudchak, R.R.Boychuk, L.V.Kaniovska

Abstract. A bibliographical review, dealing with the etiology and pathogenesis of peptic ulcer combined with diabetes mellitus, has been carried out. The dynamics of studying this particular problem is represented. Some specific characteristics of changes of the acid-producing function of the stomach and the role of the vasculo-endothelial dysfunction in case of a combined course of these diseases have been adduced.

Key words: peptic ulcer, *Helicobacter pylori*, endothelium, diabetes mellitus.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Buk. Med. Herald. - 2005. - Vol.9, №4. - P.105-108

Надійшла до редакції 21.04.2005 року