

ДИНАМІКА ГЕМОСТАЗИОЛОГІЧНИХ ПОРУШЕНЬ У ХВОРИХ НА ВИРАЗКОВУ ХВОРОБУ ШЛУНКА І ДВАНДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ ПРИ ВКЛЮЧЕННІ ДО ЛІКУВАЛЬНОГО КОМПЛЕКСУ ЕРБІСОЛУ

Буковинська державна медична академія

ДИНАМІКА ГЕМОСТАЗИОЛОГІЧНИХ ПОРУШЕНЬ У ХВОРИХ НА ВИРАЗКОВУ ХВОРОБУ ШЛУНКА І ДВАНДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ ПРИ ВКЛЮЧЕННІ ДО ЛІКУВАЛЬНОГО КОМПЛЕКСУ ЕРБІСОЛУ – Вивчено вплив ербісолу на стан системи гемостазу у хворих на виразкову хворобу шлунка та дванадцятипалої кишки. Встановлено, що включення до лікувального комплексу зазначеного лікарського засобу з імуномодуючою, гепатопротекторною і репаративною дією сприяє усуненню гемостазиологічних порушень при виразковій хворобі, особливо при наявності ураження гепатобіліарної системи та шлунково-кишкової кровотечі.

ДИНАМИКА ГЕМОСТАЗИОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ ПРИ ВКЛЮЧЕНИИ В ЛЕЧЕБНЫЙ КОМПЛЕКС ЭРБИСОЛА – Изучено влияние эрбисола на состояние системы гемостаза у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. Установлено, что включение в лечебный комплекс указанного лекарственного средства способствует устранению гемостазиологических нарушений при язвенной болезни, особенно при наличии сопутствующего поражения гепатобилиарной системы и желудочно-кишечного кровотечения.

DYNAMICS OF HEMOSTASIOLOGIC DISORDERS IN PATIENTS WITH PEPTIC ULCER OF THE STOMACH AND DUODENUM AFTER THE INCLUSION OF ERBISOL TO THE TREATMENT COMPLEX – The effect of Erbisol on the state of the hemostatic system has been studied in patients with peptic ulcer of the stomach and duodenum. It has been established that the inclusion of the said medication in the treatment complex favours the elimination of hemostasiologic disorders in peptic ulcer, especially in the presence of a concomitant disorder of the hepatobiliary system and gastro-intestinal bleeding.

Ключові слова: виразкова хвороба, гемостаз, гепатобіліарна система, шлунково-кишкова кровотеча.

Ключевые слова: язвенная болезнь, гемостаз, гепатобилиарная система, желудочно-кишечное кровотечение.

Key words: peptic ulcer, haemostasis, hepatobiliary system, gastro-intestinal bleeding.

ВСТУП Ербісол – новий лікарський засіб, фармакологічні властивості якого зумовлені наявністю в його складі низькомолекулярних біологічно активних пептидів, що стимулюють імунну систему, прискорюють відновлення пошкоджених і знищення аномальних клітин і тканин, виявляють протипероксидантну, ангіо- та гепатопротекторну дію [1-3]. У попередніх дослідженнях встановлено, що він є також ефективним коректором метаболічних процесів в організмі хворого, зокрема при виразковій хворобі (ВХ) шлунка та дванадцятипалої кишки [6]. Разом з тим, недостатньо дослідженою залишається ефективність цього препарату відносно згортальної та протизгортальної систем крові.

Враховуючи вищезазначене, метою дослідження стало вивчення впливу ербісолу на стан системи гемостазу у хворих на ВХ, у тому числі при наявності супровідного ураження гепатобіліарної системи (ГБС) та шлунково-кишкової кровотечі (ШКК).

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Дослідження проведені у 68 хворих на ВХ шлунка та дванадцятипалої кишки віком від 23 до 59 років з тривалістю захворювання від 3-х до 35 років. Виразка локалізувалась переважно в цибуліні дванадцятипалої кишки (у 59 хворих), у 9 пацієнтів – в антральному відділі або у тілі шлунка. У 46 хворих ВХ супроводжувалась ураженням ГБС (хронічним неспецифічним реактивним гепатитом, хронічним холециститом, холангітом), у тому числі у 19 пацієнтів перебіг захворювання ускладнився шлунково-кишковою кровотечею. Обстежено також 34 практично здорових особи.

Враховуючи наявність чи відсутність супровідного ураження гепатобіліарної системи або шлунково-кишкової кровотечі, хворих розподіляли на підгрупи: підгрупа А – хворі на ВХ без супровідної патології та ускладнень, підгрупа Б –

хворі на ВХ із супровідною патологією ГБС, підгрупа В – хворі на ВХ із супровідним ураженням ГБС та ШКК.

Залежно від проведеного лікування хворих розділили на дві групи. Пацієнти основної групи на фоні диференційованої базисної терапії (квamatел по 40 мг 2 рази на добу протягом 2 тижнів, у подальшому – по 40 мг на ніч; амоксицилін – по 1000 мг 2 рази на добу протягом одного тижня; метронідазол – по 0,25 г 4 рази на добу протягом одного тижня; антиагреганти, транквілізатори і седативні препарати при необхідності) а отримували препарат ербісол (ООО "ЕРБИС", м. Київ, Україна) – по 2 мл (за наявності супровідного ураження гепатобіліарної системи і кровотечі – по 4 мл) внутрішньом'язово перед сном через 2-3 години після їжі (з 1-го по 20-й день лікування). У контрольну групу виділені пацієнти, яким призначалась базисна терапія без ербісолу. При цьому хворим на ВХ, ускладнену ШКК, зазначене лікування призначалось після проведення консервативної гемостатичної та гемотрансфузійної терапії і появи ознак зупинки кровотечі (на 7-10 день лікування).

Загальний коагуляційний потенціал крові – час рекальцифікації плазми (ЧРП), протромбіновий час (ПЧ), тромбіновий час (ТЧ), активований парціальний тромбoplastинний час (АПТЧ), фібринолітичну активність плазми крові, потенційну активність плазміногену (ПАПГ), швидкодійоучі антиплазміни (ШАП) та повільнодіючі антиплазміни (ШАП), рівень фібриногену (ФГ) у плазмі крові, активність анти-тромбіну III (АТ III), XIII фактора згортання крові (XIII ФЗК), Хагеманзалейний фібриноліз (ХЗФ), концентрацію розчинних комплексів фібрин-мономера (РКФМ) та ранніх продуктів деградації фібриногену (РПДФ) у плазмі крові, а також урокіназну активність сечі (УАС) визначали за допомогою наборів реактивів фірми "Simko Ltd." (Львів). Визначення ферментативного і неферментативного фібринолізу в плазмі крові проводили з використанням реактивів зазначеної фірми за методом, принцип якого ґрунтується на тому, що при інкубації азофібрину із стандартною кількістю плазміногену при наявності активаторів фібринолізу, які містяться в плазмі крові, утворюється плазмін, активність якого оцінюється за ступенем забарвлення розчину в лужному середовищі при наявності ϵ -амінокапронової кислоти (неферментативна фібринолітична активність – НФА) або без неї (сумарна фібринолітична активність – СФА). Різниця між ними віддзеркалює стан ферментативної фібринолітичної активності (ФФА) плазми крові. Проводили також паракоагуляційні тести (етаноловий та протамінсульфатний). Забір крові для досліджень проводили вранці натще після 12-15 год голодування. Дослідження проводили в період загострення захворювання до початку лікування (при наявності шлунково-кишкової кровотечі – на 7-10 день лікування після проведення консервативної гемостатичної та гемотрансфузійної терапії) і в динаміці (через 3-5 тижнів від початку лікування).

Статистичний аналіз отриманих результатів дослідження проведений на комп'ютері IBM 586 за допомогою програми "STATISTICA 5.0".

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз результатів дослідження загального коагуляційного потенціалу крові у практично здорових осіб показав, що ЧРП у них складає (99,34±2,51) с, ПЧ – (24,08±0,74) с, ТЧ – (19,42±0,87) с, АПТЧ – (39,86±1,69) с; концентрація ФГ у плазмі крові – (3,66±0,31) с; активність АТ III – (103,18±3,89) %, XIII ФЗК – (101,74±3,36) %. При дослідженні фібринолітичної системи крові отримані такі дані: СФА – (1,31±0,08)

Е44о/мл/год, НФА – (0,48±0,04) Е44о/мл/год, ФФА – (0,83±0,04) Е44о/мл/год, ПАПГ – (18,94±0,63) хв, ХЗФ – (19,40±0,78) хв, ШАП – (107,45±2,84) %, ПАП – (98,52±2,40) %, УАС – (33,44±2,28) Е44о/мл/год.

Загострення ВХ супроводжувалось вкороченням ЧРП до (95,61±2,73) с, (89,64±3,02) с, (84,08±3,47) с, ПЧ – до (21,15±0,93) с, (18,54±0,65) с, (19,06±0,87) с, ТЧ – до (17,94±0,56) с, (14,32±0,91) с; (17,05±0,78) с; АПТЧ – до (35,42±1,56) с, (31,51±1,26) с, (30,49±2,39) с; зменшенням активності АТ Ш – до (90,45±2,56) %, (82,44±3,18) %, (76,23±1,91) %, активності ХШ ФЗК – до (83,48±2,59) %, (75,37±1,18) %, (67,45±1,77) %; підвищенням СФА – до (1,54±0,05) Е44о/мл/год, (2,27±0,09) Е44о/мл/год, (3,08±0,15) Е44о/мл/год, НФА – до (0,52±0,02) Е44о/мл/год, (0,73±0,04) Е44о/мл/год, (0,97±0,07) Е44о/мл/год, ФФА – до (1,02±0,04) Е44о/мл/год, (1,75±0,09) Е44о/мл/год, (2,11±0,12) Е44о/мл/год; подовженням часу ХЗФ – до (21,31±1,29) хв, (23,18±1,04) хв, (27,25±1,41) хв відповідно у хворих без супровідної патології (підгрупа А), із супровідним ураженням гепатобіліарної системи (підгрупа Б) та шлунково-кишковою кровотечею (підгрупа В).

Після проведеного лікування у хворих основної групи спостерігалось збільшення ЧРП на 6,4 %, 15,7 % та 18,4 %; ПЧ – на 20,5 %, 33,7 % та 34,5 %; ТЧ – на 17,3 %, 43 % та 18,9 %; АПТЧ – на 14,3 %, 31,8 % та 30,6 %. При цьому зазначені показники достовірно не відрізнялись від відповідних величин у практично здорових осіб ($p < 0,05$). Рівня вікової норми досягала також активність антитромбіну ІІІ та ХІІІ фактора згортання крові.

Застосування базисної терапії у хворих на ВХ без супровідної патології та ускладнень також призводило до подовження ЧРП, ПЧ, ТЧ, СЧ, АПТЧ після лікування на 6,1 %, 7,9 %, 17,7 %, 21,3 % та 10,9 % відповідно. При наявності супровідного ураження ГБС зазначені зміни складали 13,2 %, 18 %, 25,3 %, 22 % та V. 15,8 %, при ускладненні перебігу захворювання шлунково-кишковою кровотечею – 20,5 %, 19,8 %, 19,7 %, 38,5 % та 17,5 % відповідно. У пацієнтів контрольної групи після лікування виявлене також підвищення активності антитромбіну ІІІ та ХІІІ фактора згортання крові (на 16,9 % та 25,4 % відповідно – у підгрупі А, 13,8 % та 16,4 % – у підгрупі Б, 15,7 % та 21,1 % – у підгрупі В). При цьому всі зазначені показники досягали вікової норми лише у хворих на ВХ без супровідної патології та ускладнень.

Вивчення стану фібринолітичної активності крові в динаміці лікування у пацієнтів контрольної групи дозволило встановити, що традиційна базисна терапія призводила до нормалізації всіх досліджуваних показників лише у хворих підгрупи А. При наявності супровідного ураження гепатобіліарної системи, а також при ускладненні перебігу захворювання шлунково-кишковою кровотечею виявлене зниження початково підвищеної фібринолітичної активності крові (СФА – на 38,2 % і 26,2 %, НФА – на 26,1 % і 36,2 %, ФФА – на 23,8 % і 21,3 % відповідно), потенційної активності плазміногену – на 31,6 % і 17,1 %, урокіназної активності сечі – на 17,9 % і 11,4 % відповідно. При цьому підвищувалась ефективність функціонування хагеманзалежної ланки фібринолізу, показники якої наближались до рівня у практично здорових осіб. Початково підвищені величини швидко і повільно діючих антиплазмінів у хворих на ВХ із супровідним ураженням ГБС без кровотечі теж нормалізувалися. А у хворих підгрупи В знижена на початку лікування активність інгібіторів фібринолізу підвищувалась на 15,4 % (швидкодіючі) та 22,3 % (повільнодіючі).

У контрольній групі спостерігалось також суттєве зниження вмісту розчинних комплексів фібрин-мономера та ранніх продуктів деградації фібриногену у плазмі крові (на 27,9 % – у підгрупі А; 33,5 % – у підгрупі Б; 60,6 % – у підгрупі В), що після лікування досягав рівня вікової норми ((2,39±0,22) мкг/л) лише у хворих на неускладнену ВХ. При

цьому у всіх обстежених підгрупі А паракоагуляційні проби (етаноловий та протамінсульфатний тести) ставали негативними. В інших хворих контрольної групи зменшувалась частота позитивних тестів (з 40 % до 20 % – у підгрупі Б, з 70 % до 30 % – у підгрупі В).

Включення до лікувального комплексу ербісолу сприяло зменшенню СФА на 14,3 % (підгрупа А), 43,6 % (підгрупа Б) та 51 % (підгрупа В). Аналогічні зміни спостерігались з боку неферментативного і ферментативного фібринолізу, потенційної активності плазміногену та урокіназної активності сечі, що досягали рівня вікової норми. Активувалась також хагеманзалежний фібриноліз, що підтверджувалось зменшенням його тривалості на 8,8 % (підгрупа А), 17,9 % (підгрупа Б), 31,9 % (підгрупа В). При цьому виявлене виражене збільшення активності інгібіторів плазміну, зокрема швидко- та повільнодіючих антиплазмінів, яка після лікування достовірно не відрізнялась від показників у практично здорових осіб.

При призначенні ербісолу спостерігалась також нормалізація показників вмісту РКФМ та РПДФ, у більшості пацієнтів ставали негативними етаноловий та протамінсульфатний тести. В основній групі зазначені тести залишались позитивними лише у 11,1 % хворих на ВХ, ускладнену ШКК.

Таким чином, проведене нами комплексне дослідження показників гемостазу дозволило встановити ряд суттєвих гемокоагуляційних порушень при ВХ шлунка і дванадцятипалої кишки, особливо за наявності супровідного ураження ГБС. Зокрема, спостерігались виражений гіперкоагуляційний синдром, помірна активація фібринолізу, зниження антитромбінової та антиплазмінової активності крові. З високою частотою зареєстровані позитивні паракоагуляційні тести, що свідчить про наявність хронічного ДВЗ-синдрому у хворих на ВХ шлунка та дванадцятипалої кишки і його можливу патогенетичну роль у супровідному ураженні гепатобіліарної системи. ДВЗ-синдром при зазначеній патології характеризується стабільним гіперкоагуляційним фоном, відсутністю фазовості перебігу. Аналогічними були зміни загальнокоагуляційних параметрів та показників проти згортальної системи крові у хворих, що перенесли ШКК.

Аналіз ефективності лікування хворих на ВХ із застосуванням ербісолу показав нормалізуючий вплив його на гіперкоагуляційні зміни, рівень антитромбіну ІІІ, ХІІІ фактора згортання крові, фібринолітичну активність крові, активність інгібіторів фібринолізу. Найбільш вагомим результатом досягнуті при наявності супровідного ураження гепатобіліарної системи та ШКК. Висока ефективність ербісолу стосовно змін гемокоагуляційної ланки гомеостазу при лікуванні виразкової хвороби забезпечується, ймовірно, покращанням функціонального стану печінки, що супроводжується підсиленням метаболічних процесів у організмі [1-3], зокрема збільшенням синтезу компонентів проти згортальної системи крові.

Відомо, що виразкова хвороба супроводжується пошкодженням мікроциркуляторного русла слизової оболонки шлунка (СОШ) і дванадцятипалої кишки (СОДПК), неконтрольованим підсиленням процесів вільнорадикального окислення ліпідів та біополімерів [4, 5], що призводить до активації тканинного фактора, збільшення продукції тромбіну та підсилення внаслідок цього згортання крові [7]. У зв'язку з вищезазначеним, важливого значення при лікуванні хворих на ВХ набуває протіоксидантна та ангіопротекторна дія ербісолу. У свою чергу, досягнення балансу між коагуляцією та фібринолізом під впливом цього лікарського засобу сприяє покращанню мікроциркуляції, зменшенню гіпоксії і вмісту продуктів ліпопероксидації у СОШ та СОДПК та швидшому загоєнню виразкового дефекту.

ВИСНОВКИ Застосування на фоні базисної терапії нового вітчизняного препарату ербісол з імуномодуючою, гепатопротекторною і репаративною дією сприяє усунен-

ню гемостазіологічних порушень при виразковій хворобі, особливо при наявності супровідного ураження гепатобіліарної системи та шлунково-кишкової кровотечі.

1. Боднар П.М., Лопушенко Н.І., Ніфонтова Л.В. Препарат ербісол у терапії інсулінзалежного цукрового діабету // Фармакол. вісник. - 1999. - № 2. - С. 23-27.
2. Бычкова Н.Г., Шипулин В.П., Фомина А.А., Бычкова С.А. Клинико-иммунологическая эффективность нового лекарственного препарата "Эрбисол" у больных хроническим гепатитом // Лікар. справа. - 1995. - № 3-4. - С. 65-67.
3. Дзэман М.И. Пятилетний опыт применения препарата эрбисол в гастроэнтерологической практике // Фармакол. вісник. - 2000. - № 1. - С. 25-27.
4. Зайцев В.Т., Невзоров В.П., Невзорова О.Ф. Ультраструктура микроциркуляторного русла желудка и двенадцатиперстной кишки в зоне кровотока язвы // Клінічна хірургія. - 1997. - № 9-10. - С.4-5.
5. Петров Е.Е. Антиоксидантная обеспеченность организма и перекисное окисление липидов у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки // Лік. справа (Врач. дело). - 1998. - №1. - С. 86 - 89.
6. Федів О.І. Стан сполучної тканини у хворих на виразкову хворобу з супутнім ураженням гепатобіліарної системи в динаміці лікування препаратом "Ербісол" // Бук. мед. вісник. - 2000. - Т. 4, № 2. - С. 127-132.
7. Penn M.S., Cui M.Z., Winokur A.L., Bethea J., Hamilton T.A., DiCorleto P.E., Chisolm G.M. Smooth muscle cell surface tissue factor pathway activation by oxidized low-density lipoprotein requires cellular lipid peroxidation // Blood. - 2000. - Vol. 96, № 9. - P. 3056-3063.