

УДК 616.33/.342-002.44:616.379-008.64]:616.15-08

О.Ю.Оліник, О.І.Федів, І.С.Давиденко, М.О.Гінгуляк

ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ЕНДОТЕЛІУ У ХВОРИХ НА ПЕПТИЧНУ ВИРАЗКУ ШЛУНКА ТА ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ, ПОЄДНАНУ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ

Кафедра внутрішньої медицини та ендокринології (завідувач – проф. О.І.Федів)
Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

Резюме. Проаналізовано показники функціонування ендотелію у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки, поєднану з цукровим діабетом, та встановлено виражену судинно-ендотеліальну

дисфункцію. Запропонована корекція виявлених порушень за допомогою препарату квінаприлу.

Ключові слова: дисфункція ендотелію, пептична виразка, цукровий діабет, квінаприл, лікування.

Вступ. Істотні зміни гомеостазу при цукровому діабеті (ЦД), зокрема гіперглікемія, гіперліпідемія безпосередньо модулюють експресію рецепторів ендотелію у відповідь на дію численних біологічно активних сполук. Крім того, тривалий та надмірний вплив метаболічних порушень на ендотеліальні та гладеньком'язові клітини судин може спричинити атерогенез та інші морфологічні зміни, які побічно впливають на вивільнення та дію ендотеліну-1 (ЕТ-1) на різні органи-мішені [4]. Також доведено роль Нр у виникненні ендотеліальної дисфункції у хворих на пептичну виразку (ПВ) [1]. Однак залишаються не до кінця з'ясованими механізми рецидивування та прогресування ПВ за наявності ЦД.

Мета дослідження. Дослідити функціональний стан ендотелію у хворих на ПВ, поєднану з ЦД, та розробити удосконалену методику лікування виявлених порушень.

Матеріал і методи. За допомогою набору для визначення ендотеліну-1 (Biomedica, Австрія) на імуноферментному аналізаторі (ІФА) визначено рівень ендотеліну-1 (ЕТ-1). Концентрацію метаболітів NO в сироватці крові визначали з допомогою реактиву Гріса на спектрофотометрі СФ-46 [3]. Обстежено 11 хворих на ПВ (група I), 11 хворих на ЦД (група II), 30 хворих на ПВ, поєднану з ЦД (група III), та 8 практично здорових осіб.

Також функціональний стан ендотелію судин оцінювали за результатом проби на реактивну гіперемію з допомогою кольорової доплерографії судин верхньої кінцівки. Обстежено 24 хворих на ПВ, поєднану з ЦД (група III), 8 хворих на ЦД (група II) та 8 практично здорових осіб.

Для оцінки стану ендотеліоцитів кровоносних судин використані спеціальні морфометричні критерії [2]. Обстежено 39 хворих на ПВ (група I), 39 хворих на ЦД (група II), 37 хворих на ПВ, поєднану з ЦД (група III).

Результати дослідження та їх обговорення. Аналіз результатів дослідження показав, у хворих I групи рівень ЕТ-1 вищий у 2,6 раза, в II групі – у 3,3 раза та в III групі – у 4,4 раза ($p < 0,05$) порівняно з показниками ПЗО ($0,38 \pm 0,06$ фмоль/мл). У хворих групи I спостерігалось зниження показника в 1,14 раза, у хворих групи II – підвищення в 1,1 раза, а у хворих групи III – під-

вищення в 1,2 раза ($p < 0,05$) порівняно з показниками ПЗО ($19,05 \pm 0,77$ кмоль/л).

Після проведення доплерографічного дослідження виявлено, що у хворих на ПВ, поєднану з ЦД, та у хворих на ЦД спостерігається достовірне збільшення діаметра судини в стані спокою (D0) порівняно з практично здоровими особами ($p < 0,05$), проте між цими групами достовірної різниці немає. Незважаючи на більший діаметр судини, швидкість кровотоку достовірно не відрізнялась у жодній з груп (табл. 1).

Напруга зсуву на ендотелі в стані спокою була найвищою у ПЗО, вірогідно нижчою в інших групах. У відповідь на пробу з реактивною гіперемією у групі хворих на ЦД спостерігається недостатній приріст як діаметра, так і напруги зсуву на ендотелі, проте зберігається тенденція до вазодилатації.

Чутливість артерії до напруження зсуву (показник К) у групі I достовірно ($p < 0,05$) нижчий ($0,18 \pm 0,02$), ніж у групі ПЗО ($0,44 \pm 0,13$). Тобто спостерігається порушення ендотеліозалежної 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 в трьох хворих (18 %) спостерігалась повна відсутність реакції на пробу (повністю порушена вазорегуляція), у 6 осіб (37 %) виявлено парадоксальну реакцію (вазоконстрикцію) і в 7 осіб (45 %) встановлено позитивний приріст діаметра (очікувану вазодилатацію). Показники $\Delta \tau 1$ та K1 у групі III є найнижчими ($p < 0,05$) і складають $12,17 \pm 1,85$ та $0,11 \pm 0,03$ відповідно. Отже, у хворих на ПВ, поєднану з ЦД виявлено виражене порушення ЕЗВД.

Аналіз проби з нітрогліцерином показав, що у хворих на ЦД не виявлено порушення ендотеліозалежної вазодилатації, проте відповідь судини на нітропрепарат є меншою, ніж у ПЗО ($p < 0,05$). А саме, $\tau 2$ зменшене в 1,17 раза, $\Delta \tau 2$ – у 2 рази, показник чутливості артерії до напруження зсуву – 3,38 раза. У групі хворих на ПВ, поєднану з ЦД, встановлено виражене порушення ЕНВД.

Встановлено виражену ендотеліальну дисфункцію у хворих на ПВ, поєднану з ЦД, яка проявляється підвищенням рівня ЕТ-1 та рівня NO у крові, а також порушенням ЕЗВД та ЕНВД. Ймовірно, патогенетичними ланками виявлених порушень є

Таблиця 1

Показники чутливості плечової артерії до напруження зсуву на ендотелії у хворих на пептичну виразку, поєднану з цукровим діабетом, у період загострення (M±m)

Показники	ПЗО n=8	Група II n=8	Група III n=16
D0, см	0,33±0,02	0,39±0,01 *	0,41±0,01 *
V0	84,63±1,70	83,13±2,43	82,62±2,48
τ0 дин/см ²	52,30±2,47	43,20±2,21 *	40,61±1,72 *
D1, см	0,38±0,02	0,41±0,02	0,42±0,02
V1	134,63±2,58	123,63±4,41	112,63±3,24 *
τ1 дин/см ²	72,46±2,93	61,36±3,01 *	52,79±2,11 */**
Δ τ1	20,16±1,45	16,15±1,76	12,17±1,85 */**
K1	0,44±0,13	0,18±0,02 *	0,11±0,03 */**
Вазодилатація, %	14,78±2,51	6,36±0,49 *	0,90±0,37 */**
D2, см	0,42±0,02	0,46±0,02	0,45±0,02
V2	136,25±2,88	123,13±2,84 *	104,19±4,79 */**
τ2 дин/см ²	65,07±2,40	53,77±2,69 *	45,97±2,34 */**
Δ τ2	12,77±0,88	10,57±1,46	5,35±1,33 */**
K2	1,29±0,22	0,98±0,23	0,29±0,07 */**
Вазодилатація, %	29,26±2,96	20,17±2,08 *	9,39±3,37 */**

Примітка. * зміни достовірні порівняно з показниками у ПЗО (p<0,05); ** зміни достовірні порівняно з показниками хворих на ЦД (p<0,05)

Таблиця 2

Показники функціонування ендотелію в слизовій оболонці шлунка у хворих на пептичну виразку та цукровий діабет у період загострення (M±m)

Показники	Група I n=39	Група II n=39	Група III n=37
Коефіцієнт варіації розподілу ядерного хроматину (%) в ядрах ендотеліоцитів	12±0,8	17±0,9 *	24±1,2 */**
Об'єм ядер ендотеліоцитів (мкм ³)	28,6±1,4	18,2±0,8 *	11,8±0,7 */**
Відсоток судин з явищами десквамації ендотелію (%)	15±1,1	24±1,2 *	36±1,5 */**

Примітка. * зміни достовірні порівняно з показниками хворих на ПВ (p<0,05); ** зміни достовірні порівняно з показниками хворих на ЦД (p<0,05)

Таблиця 3

Показники ендотеліну-1 та NO у хворих на пептичну виразку шлунка та ДПК, поєднану з цукровим діабетом, у динаміці лікування (M±m)

Показники	ПЗО n=8	Група Ia n=10		Група Ib n=10	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ЕТ-1, фмоль/мл	0,38±0,06	1,52±0,08	1,12±0,07 */**	1,64±0,11	0,51±0,05 **/**
NO, мкмоль/л	19,05±0,77	23,01±0,34	21,64±0,52 */**	22,98±0,42	20,01±0,21 **/**

Примітка. * зміни достовірні порівняно з показниками у ПЗО (p<0,05); ** зміни достовірні порівняно з показниками у підгрупі до та після лікування (p<0,05); *** зміни достовірні порівняно з показниками у підгрупі Ia після лікування (p<0,05)

персистенція НР та дія високої концентрації глюкози на тканини, оскільки в пацієнтів з ізольованими ПВ та ЦД виявлено менш виражену ендотеліальну дисфункцію. Висока концентрація NO в плазмі крові хворих на ПВ, поєднану з ЦД, не спричи-

няє вазодилатації, а навпаки, призводить до вазоконстрикції у 37 % осіб. Беручи до уваги результати проби з нітрогліцерином, можна передбачати певне порушення ЕНВД у зазначених пацієнтів, у тому числі внаслідок розладів рецепторного апарату.

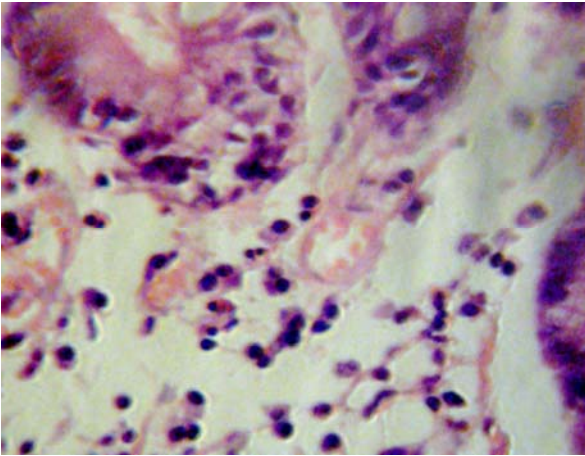


Рис. 1. Слизова оболонка шлунка у хворого на пептичну виразку, поєднану з цукровим діабетом. Повна десквамація ендотелію, помірно виражений стаз крові. Гематоксилін і еозин. Об. 40^x. Ок. 10^x

Для оцінки стану ендотелію судин слизової оболонки шлунка та ДПК використані спеціальні морфометричні критерії (табл. 3).

Встановлено, що у хворих на пептичну виразку, поєднану з цукровим діабетом, коефіцієнт варіації розподілу ядерного хроматину суттєво (у середньому у 2 рази порівняно з ПВ та в 1,4 рази порівняно з ЦД, $p < 0,05$) перевищував показники у групах порівняння, що вказує на менш активний стан хроматину ядер ендотеліоцитів (переважав гетерохроматин). Низький функціональний стан ендотеліоцитів підтверджується малим об'ємом ядер цих клітин (у середньому у 2,4 рази менший, ніж у хворих на ПВ, та в 1,5 рази менший, ніж у хворих на ЦД, $p < 0,05$). Слід вказати на те, що такі дослідження проведені на збережених ендотеліоцитах.

Крім того, проявами ендотеліального пошкодження були десквамативні процеси в кровоносних судинах. Відмічено найвищі показники в основній групі дослідження (на 12 % вище порівняно з ЦД та на 21 % вище порівняно з ПВ, $p < 0,05$) (рис. 1).

Ендотеліальна дисфункція в слизовій оболонці ДПК мала місце, як і в СОШ. Зокрема, в основній групі дослідження коефіцієнт варіації розподілу ядерного хроматину суттєво перевищував показники в групах порівняння (у середньому в 2,1 рази порівняно з ПВ та в 1,4 рази порівняно з ЦД), що вказує на менш активний стан хроматину. Разом з тим відмічено низький абсолютний об'єм ядер ендотеліоцитів ($12,4 \pm 1,2 \text{ мкм}^3$). Все це відбувається на фоні підсилених явищ десквамації ендотеліальних клітин кровоносних судин слизової оболонки ДПК. Вказані особливості реакції ендотелію показані на рис. 2.

Беручи до уваги зазначене вище, група III поділена на 2 підгрупи: основну та контрольну. З метою корекції виявлених змін, на тлі базисного лікування (рабепразол – 20 мг двічі на день, амоксицилін – 1000 мг двічі на день, кларитроміцин – 500 мг двічі на день протягом 14 днів) хворим основної групи призначено препарат квінаприл (торгова назва «Аккупро») у дозі 2,5 мг 1 раз на

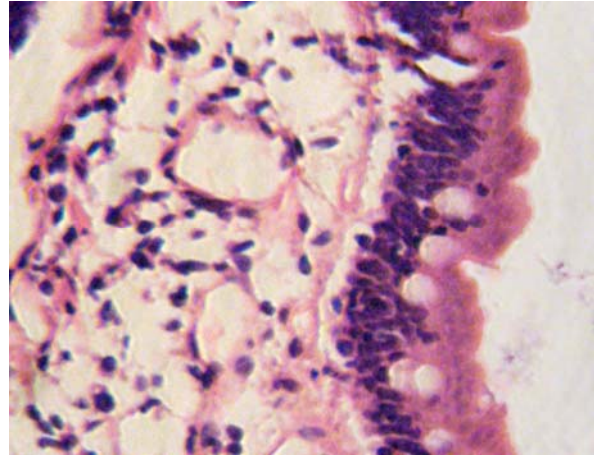


Рис. 2. Слизова оболонка ДПК у хворого на пептичну виразку, поєднану з цукровим діабетом. У полі зору група кровоносних судин із ендотелієм, в якому ядра мають ознаки зниженої функціональної активності – розміри ядер невеликі, містять переважно гетерохроматин. Гематоксилін і еозин. Об. 40^x. Ок. 10^x

добу вранці під контролем гемодинамічних показників упродовж одного тижня, з переходом на 5 мг 1 раз на добу вранці упродовж трьох тижнів. Повторне дослідження проведено через 4-6 тижнів після закінчення лікування.

Аналізуючи показники функціонального стану ендотелію у хворих на ПВ, поєднану ЦД (табл. 4), встановлено, що рівень ET-1 дещо знижувався на тлі базисного лікування (на 36 %), 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.

Після лікування за результатами доплерографії встановлено тенденцію до зменшення діаметра судини в групі IIIб ($0,40 \pm 0,02$) та незмінний діаметр у групі IIIа ($0,41 \pm 0,02$). За даними літератури, і-АПФ спричиняють вплив на діаметр судини після комплексного лікування тривалістю 6 місяців, тому отримані нами зміни зрозумілі. Також виявлено тенденцію до покращання швидкості кровотоку в стані спокою (на 3%) та напруги зсуву в стані спокою (на 8 %). Проте виявлено достовірне зростання швидкості на 11 % та напруги зсуву у відповідь на пробу з реактивною гіперемією на 13% порівняно з такими до лікування. У хворих, які приймали базисне лікування, достовірної різниці в показниках не виявлено.

Вказані зміни підтверджує і показник чутливості плечової артерії до напруження зсуву, який у хворих групи IIIб зріс на 58 %, та вазодилатація, яка зросла на 6 %.

Аналіз проби з нітрогліцерином показав, що лікування базисне та з додаванням Аккупро не викликало достовірної зміни ендотеліюнезалежної вазодилатації зі збереженням тенденції до покращання показників.

При дослідженні функції ендотелію в СОШ та СОДПК виявлено, що застосована методика лікування зменшила явища ендотеліальної дисфункції.

Застосування квінаприлу спричинило кращий ефект, ніж базисне лікування, а саме коефіцієнт варіації розподілу ядерного хроматину в ядрах ендотеліоцитів покращився на 11 %, об'єм ядер ендотеліоцитів збільшився в середньому у 1,5 раза, відсоток судин з явищами десквамації ендотелію зменшився на 16 %, ($p < 0,05$). Отже, встановлено, що застосування квінаприлу у комплексному лікуванні дозволяє корегувати ендотеліальну дисфункцію у СОШ хворих на ПВ, поєднану з цукровим діабетом.

Подібні закономірності корекції ендотеліальної дисфункції встановлені у слизовій оболонці ДПК.

Висновки

1. Перебіг НР-асоційованої пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки, поєднаної з цукровим діабетом, характеризується вираженою судинно-ендотеліальною дисфункцією.

2. Застосування квінаприлу на тлі базисної терапії призводить до суттєвої позитивної динаміки показників функції ендотелію, а саме зменшення рівня ендотеліну-1 та рівня NO, що також підтверджується змінами напруження зсуву та чутливості плечової артерії до напруження зсуву під час проведення проби на реактивну гіперемію та покращенням морфологічних показників ендотеліальної функції у слизовій оболонці шлунка та дванадцятипалої кишки.

ендотеліальної функції у слизовій оболонці шлунка та дванадцятипалої кишки.

Перспективи подальших досліджень. Додільно вивчити вплив запропонованого лікування на інші патогенетичні ланки поєданого перебігу пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки, поєднаної з цукровим діабетом.

Література

1. Опарин А.А. Роль *Helicobacter pylori* в механізмі ендотеліальної дисфункції при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / А.А.Опарин // Вісн. пробл. біол. і мед. – 2001. – № 1. – С. 100-103.
2. Пат. № 31190, UA, Спосіб діагностики гістопатологічних змін ендотелію судин головного мозку / Н.В.Пашковська, І.С.Давиденко, В.М.Пашковський № u200714387. – Заявл. 20.12.2007. Опубл. 25.06.2008 // Промислова власність. – 2006. – Бюл. № 3. – С. 951.
3. Analysis of nitrate, nitrite and [15N] nitrite in biological fluids / L.C.Green, D.A.Wagner, Glogowski J. [et al.] // Anal.Biochem. – 1982. – Vol. 126, № 1. – P. 131-138.
4. Lind L. Endothelium-dependent vasodilation in hypertension: a review/ L.Lind, S.-O.Granstam, J.Milliard // Blood Pressure. – 2000. – Vol. 9. – P. 4-15.

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ ПЕПТИЧЕСКОЙ ЯЗВОЙ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

О.Ю.Олиник, А.И.Федив, И.С.Давиденко, Н.А.Гингуляк

Резюме. Проанализированы показатели функционирования эндотелия у больных пептической язвой желудка и двенадцатиперстной кишки, совмещенной с сахарным диабетом. Предложена коррекция с помощью препарата квинаприла.

Ключевые слова: дисфункция эндотелия, язва, сахарный диабет, квинаприл, лечение.

THE FUNCTIONAL CONDITION OF THE ENDOTHELIUM IN PATIENTS WITH PEPTIC ULCER OF THE STOMACH AND DUODENUM, COMBINED WITH DIABETES MELLITUS

O.Ju.Olinsky, O.I.Fediv, I.S.Davydenko, M.O.Gingulyak

Abstract. The indices of the functioning of the endothelium in patients with peptic ulcer of the stomach and duodenum, combined with diabetes mellitus, have been analyzed and a marked vasculoendothelial dysfunction have been established. A correction of the revealed disturbances by means of the quinapril medication has been proposed.

Key words: endothelial dysfunction, peptic ulcer, diabetes mellitus, quinapril, treatment.

The Department of Internal Medicine and Endocrinology,
Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. О.І.Волошин

Buk. Med. Herald. – 2010. – Vol. 14, № 4 (56). – P.66-69

Надійшла до редакції 10.09.2010 року