

УДК 616.15-008.1-08:[616.33/.342-002.44+616.379-008.64

*О.Ю. Оліник, М.К. Ковальчук, Х.М. Ратушняк, Ю.В. Старостка, Н.Д. Слободян,
В.С. Яковенко, О.Ю. Яцишин*

КОРЕКЦІЯ ПОРУШЕНЬ ГЕМОРЕОЛОГІЇ КРОВІ, СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ ТА ПРОТЕОЛІЗУ У ХВОРИХ НА ПЕПТИЧНУ ВИРАЗКУ ШЛУНКА ТА ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ, ПОЄДНАНУ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ІІ ТИПУ

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

Резюме. У роботі вивчено показники систем гемостазу та протеолізу. Виявлено, що у хворих на пептичну виразку, поєднану з цукровим діабетом ІІ типу, спостерігається схильність до гіперкоагуляції. Реакція системи фібринолізу та протеолізу є неадекватною щодо ступеня активності коагуляційного гемостазу, що може бути свідченням зниження компенсаторних сил

організму. Застосування на тлі антигелікобактерної терапії інгібітора ангіотензинперетворюючого ферменту квінаприлу є патогенетично обґрунтованим та допомагає усунути виявлені порушення.

Ключові слова: пептична виразка, цукровий діабет, система гемостазу, протеоліз, квінаприл.

Вступ. Виразкова хвороба і цукровий діабет – серйозні хронічні захворювання з багатьма негативними медичними та соціально-економічними наслідками. Пацієнти з цукровим діабетом знаходяться в групі ризику розвитку ускладнень виразкової хвороби (кровотеча, перфорація), перш за все. Поширеність *Helicobacter pylori* в діабетиків вища, результати ерадикації *Helicobacter pylori* часто є незадовільними [1, 6].

Цукровий діабет (ЦД) характеризується тривалим, постійно прогресуючим перебігом та поєднанням із захворюваннями інших органів та систем, що, у свою чергу, утруднює досягнення компенсації ЦД та значно погіршує якість життя пацієнтів. У 70 % випадків ЦД супроводжується захворюваннями органів травлення [2, 4]. На пептичну виразку (ПВ) страждає біля 10-15 % дорослого населення, тому поєднання цих захворювань викликає інтерес науковців та клініцистів. Якщо ПВ небезпечна, перш за все гострими ускладненнями, то ЦД – поліорганістю ураження та хронічними ускладненнями [2, 5]. Вивчення патогенезу поєданого перебігу цих захворювань має важливе значення у встановленні нових механізмів розвитку поєданної патології та удосконалення існуючих методів лікування.

Мета дослідження. Вивчити зміни реологічних властивостей еритроцитів (Ер), стану системи гемостазу та протеолізу для з'ясування їх можливого взаємозв'язку та корекції виявлених змін.

Матеріал і методи. Обстежено 115 хворих, які перебували на стаціонарному лікуванні в обласному ендокринологічному диспансері та гастроентерологічному відділенні обласної клінічної лікарні м. Чернівці. Діагноз пептичної виразки встановлювали згідно з наказом МОЗ України № 271 від 13.06.2005 р., діагноз цукрового діабету – згідно з наказом МОЗ України № 356 від 22.05.2009 р. Всім пацієнтам проводили обстеження, яке включало збір анамнезу, оцінку клінічних симптомів, лабораторно-інструментальне обсте-

ження, з обов'язковим проведенням дослідження глюкози плазми натще, перорального тесту на толерантність до глюкози, глікозильованого гемоглобіну, УЗД внутрішніх органів, фіброгастро-дуоденоскопії з прицільною біопсією та подальшим визначенням *H. pylori* гістологічним методом та з допомогою імунохроматографічної тест-системи для виявлення антигенів *H. pylori* у фекаліях (CerTest Biotec, S.L., Іспанія, "Pharmasco") [7]. У результаті скринінгу в дослідження включені 115 хворих на ПВ та ЦД віком від 25 до 65 років (у середньому 48 років). Середня тривалість ПВ становила 5 років. Середня тривалість ЦД – 5 років. Тривалість поєданого перебігу – 3 роки. Середній індекс маси тіла (ІМТ) склав $(26,07 \pm 0,66)$ кг/м². На основі вищезазначених обстежень всі пацієнти були розподілені на три групи: І група складалася з 39 хворих на Нр-асоційовану ПВ шлунка та ДПК, до ІІ групи увійшли 39 хворих на ЦД ІІ типу, субкомпенсований, ІІІ групу склали 37 хворих на Нр-асоційовану ПВ шлунка та ДПК, поєдану з ЦД ІІ типу, субкомпенсованим. Контрольна група складалася з 20 практично здорових осіб (ПЗО).

Основну групу залежно від проведеного лікування розподілили на три підгрупи: ПІА – пацієнти отримували базисну терапію (рабепразол – 20 мг двічі на день, амоксицилін – 1000 мг двічі на день, кларитроміцин – 500 мг двічі на день упродовж 7 днів та пероральні цукрознижувальні препарати або інсулін у адекватній дозі); ПІБ – на тлі базисного лікування пацієнтам було призначено інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту (і-АПФ) квінаприл у дозі 2,5 мг 1 раз на добу вранці під контролем гемодинамічних показників упродовж одного тижня, з переходом на 5 мг 1 раз на добу вранці впродовж трьох тижнів.

Реологічні властивості Ер визначали за допомогою фільтраційних методів: індекс деформації Ер (ІДЕ) – за методом З.Д.Федорової, М.О.Котовщицької у модифікації М.Ю. Коломояця, В.М. Ходоровського, відносно в'язкість

Ер суспензії (ВВЕС) – за методом О. Ф. Пирогової, В.Д. Джорджикія у модифікації З.Д. Федорової, М.О. Котовщикувої.

Стан системи гемостазу вивчали за допомогою розгорнутої гемостазиограми: коагуляційний гемостаз (вміст фібриногену), антигортальний потенціал крові (активність антитромбіну ІІІ), фібринолітичний потенціал крові (активність хагеманзалежного фібринолізу (ХЗФ), потенційна активність плазміногена (ПАП), сумарну (СФА), ферментативну (ФФА) та неферментативну (НФА) фібринолітичну активність (СФА) плазми), посткоагуляційна фаза (активність XIII фактора). Крім того, визначали інтенсивність лізису азоальбуміну (АА), азоказеїну (АК) та азоколу (АКл) у крові. Для досліджень використовували набори реактивів фірми "Даниш Ltd" (Львів) за методиками Н. Тица [3].

Статистична обробка результатів дослідження проводилася за допомогою програми STATISTICA 6.0. Підраховували середнє (М), стандартну похибку середнього (m) та показник достовірності відмінності (р).

Результати дослідження та їх обговорення.

Аналіз результатів дослідження показав (табл. 1), що у хворих на ПВ шлунка та ДПК, поєднану з ЦД II типу, спостерігається активація коагуляційного гемостазу. Зокрема, вміст фібриногену достовірно (р<0,05) вищий від такого у ПЗО та у хворих на ПВ, проте не виявлено істотної різниці з групою II. Відмічено вкорочення часових харак-

теристик (протромбінового (ПЧ) та тромбoplastинового часу (ТЧ)) у всіх обстежених, проте найнижчими є показники у хворих III групи (р<0,05).

Активність антитромбіну III (АТ III) значно знижена у всіх групах: в 1,9 раза – у групі I, у 2 рази – у групі II та у 2,5 рази – у групі III порівняно з ПЗО (р<0,05), а також різниця достовірна (р<0,05) у III групі порівняно з групами I та II. Фібринолітичний потенціал крові у відповідь на виражену гіперкоагуляцію зростає у пацієнтів групи I, зменшується в осіб групи II та є достовірно меншим у пацієнтів основної групи. Наступне підтверджується показниками фібринолітичної активності: СФА та ФФА в осіб групи I підвищується (у 2,68 раза та у 1,63 раза відповідно), а в осіб групи II знижується (в 1,06 раза та в 1,23 раза відповідно), порівняно з ПЗО (р<0,05), проте найбільш виражене зниження спостерігається за поєднаного перебігу ПВ та ЦД (в 1,47 раза та в 1,38 раза відповідно).

Показник НФА підвищується в пацієнтів усіх груп, з найвищими показниками в осіб групи III (р<0,05). Потенційна активність плазміногена зменшується у всіх обстежених порівняно з ПЗО (р<0,05). Аналіз посткоагуляційної фази системи гемостазу вказує на значне (в 1,7 раза) зниження вмісту XIII фактора, порівняно з ПЗО та в 1,1 раза порівняно з групою II та III (р<0,05).

За поєднання ПВ шлунка та ДПК і ЦД спостерігалися також найістотніші (р<0,05) зміни

Таблиця 1
Показники системи гемостазу та структурно-функціональних властивостей еритроцитів у хворих на пептичну виразку та цукровий діабет II типу (M±m)

| Показники | ПЗО n=20 | Група I n=39 | Група II n=39 | Група III n=37 |
|--------------------|-------------|-----------------|------------------|-----------------------|
| Фібриноген, г/л | 3,53±0,16 | 3,94±0,10* | 4,15±0,08* | 4,26±0,08*/** |
| ПЧ, с | 23,47±0,38 | 20,10±0,17* | 18,91±0,17*/** | 18,37±0,20 */**/** |
| ТЧ, с | 17,89±0,32 | 15,30±0,14* | 14,49±0,14*/** | 13,12±0,09 */**/** |
| Антитромбін ІІІ, % | 108,06±2,85 | 57,13±4,53* | 53,51±4,15*/** | 41,54±3,67 */**/** |
| ХЗФ, хв | 29,05±0,44 | 34,10±0,55* | 39,15±0,55*/** | 43,43±1,32 */**/** |
| ПАП, хв | 15,61±0,11 | 16,00±0,10* | 16,37±0,13*/** | 17,02±0,10 */**/** |
| СФА, мл/год | 1,56±0,04 | 4,19±0,04* | 1,47±0,06** | 1,06±0,07 */**/** |
| НФА, мл/год | 0,69±0,01 | 0,98±0,02* | 1,15±0,07*/** | 1,54±0,02 */**/** |
| ФФА, мл/год | 0,8±0,01 | 1,3±0,02* | 0,65±0,02*/** | 0,58±0,07 */** |
| XIII ф-р, % | 102,82±2,86 | 67,77±1,59* | 66,87±1,78*/** | 59,92±1,54 */**/** |
| ІДЕ, % | 41,67±2 | 34,71±0,92* | 34,94±1,24* | 31,12±0,96 */**/** |
| ВВЕС, % | 1,32±0,04 | 1,45±0,03* | 1,44±0,04* | 1,58±0,03 */**/** |

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

Таблиця 2

Показники системи гемостазу та структурно-функціональних властивостей еритроцитів у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки, поєднану з цукровим діабетом II типу, у динаміці лікування (M±m)

| Показники | Група IIIa, n=12 | | Група IIIб, n=13 | |
|--------------------|------------------|-----------------|------------------|-----------------------|
| | До лікування | Після лікування | До лікування | Після лікування |
| Фібриноген, г/л | 4,18±0,19* | 4,02±0,18* | 4,29±0,13* | 4,04±0,13* |
| ПЧ, с | 18,38±0,37* | 20,13±0,34*/** | 18,35±0,34* | 22,10±0,30 */**/** |
| ТЧ, с | 13,12±0,17* | 15,21±0,15*/** | 13,11±0,16* | 15,92±0,29*/** |
| Антитромбін III, % | 41,5±6,54* | 72,5±5,64*/** | 41,20±6,23* | 74,31±4,81*/** |
| ХЗФ, хв | 43,58±2,5* | 38±2,52* | 43,38±2,21* | 35,46±2,13*/** |
| ПАП, хв | 17,15±0,20* | 16,79±0,22* | 17,07±0,14* | 15,07±0,13*/** |
| СФА, мл/год | 1,18±0,12* | 1,39±0,13 | 1,12±0,13* | 1,43±0,12 |
| НФА, мл/год | 1,52±0,02* | 0,97±0,03*/** | 1,59±0,04* | 0,87±0,08*/** |
| ФФА, мл/год | 0,62±0,16* | 0,69±0,17 | 0,54±0,12* | 0,74±0,12 |
| XIII ф-р, % | 60,33±2,85* | 80,67±2,78*/** | 60,23±2,7* | 90,23±1,85 */**/** |
| ІДЕ, % | 30,48±1,50* | 34±0,98* | 32,15±1,50* | 38,60±1,46 **/** |
| ВВЕС, % | 1,57±0,06* | 1,45±0,06 | 1,57±0,06* | 1,42±0,06 |

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 IIIa після лікування ($p<0,05$)

морфофункціональних властивостей еритроцитів (зниження ІДЕ на тлі підвищення ВВЕС).

Отже, погіршення морфофункціональних властивостей еритроцитів у хворих на ПВ, поєднану з ЦД, супроводжується розвитком синдрому гіперкоагуляції, який характеризується вкороченням часових характеристик згортання крові на тлі зниження СФА (за рахунок ФФА) та підвищення НФА (ймовірно, внаслідок наявності фібринолітичних властивостей у недоокиснених продуктів, які, як відомо, у великій кількості продукуються за наявності цукрового діабету).

За Нр-асоційованої ПВ шлунка та ДПК, поєднаної з ЦД II типу, спостерігається синдром гіперкоагуляції, що супроводжується вкороченням часових характеристик згортання крові на тлі підвищення рівня фібриногену в плазмі крові, зниження активності антитромбіну III, XIII фактора, виснаження внутрішнього механізму фібринолізу, зменшення потенційної активності плазміногена та ферментативної фібринолітичної активності крові. Однією з причин виникнення гіперкоагуляційних змін при зазначеній поєднаній патології є погіршення морфофункціональних властивостей еритроцитів, а підсилення неферментативного фібринолізу – одним із механізмів компенсації виявлених порушень.

Аналізуючи стан системи гемостазу після лікування (табл. 2), слід відзначити, що у пацієнтів, які отримували лише базисну терапію, спостерігається тенденція до покращання усіх показників, проте достовірною ($p<0,05$) є різниця лише щодо ПЧ, ТЧ, АТ III, НФА та XIII факторів (на

9 %, 16 %, 75 %, 64 % та 34 % відповідно), а також отримані дані після лікування достовірно різняться з такими у ПЗО ($p<0,05$).

У групі IIIб спостерігалось істотне покращання всіх характеристик системи гемостазу ($p<0,05$), окрім вмісту фібриногену, СФА, ФФА та ВВЕС, які змінювалися неістотно ($p>0,05$).

Отже, призначення інгібітора ангіотензиперетворюючого фермента квінаприлу призводить до істотного зменшення гемостазіологічних порушень у хворих на Нр-асоційовану ПВ шлунка та ДПК, поєднану з ЦД, ймовірно, завдяки позитивному впливу на функціональний стан ендотелію, а також сприяє усуненню порушень морфофункціональних властивостей еритроцитів з наступним покращанням мікроциркуляції в слизовій оболонці та швидшим загоєнням виразкового дефекту.

Висновки

1. При пептичній виразці, поєднаній з цукровим діабетом II типу, спостерігається схильність до гіперкоагуляції, що проявляється підвищенням рівня фібриногену, активності антитромбіну III, зниженням хагеманзалежного фібринолізу, підвищенням сумарної, неферментативної та фібринолітичної активностей, зниженням рівня XIII фактора.

2. Реакція системи фібринолізу та протеолізу є неадекватною щодо ступеня активності коагуляційного гемостазу у хворих на пептичну виразку, поєднану з цукровим діабетом II типу, що

може бути свідченням зниження компенсаторних сил організму.

3. Застосування на тлі антигелікобактерної терапії інгібітора ангіотензинперетворюючого ферменту квинаприлу є патогенетично обґрунтованим та допомагає усунути виявлені порушення.

Перспективи подальших досліджень. Вивчити особливості інших патогенетичних ланок поєданого перебігу пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки та цукрового діабету, їх взаємозв'язки з порушенням системи гемостазу та протеолізу.

Література

1. Вдовиченко В.І. Ураження травного каналу у хворих на цукровий діабет II типу / В.І. Вдовиченко, М.А. Бичков, А.В. Острогляд // Сім. мед. – 2014. – № 6. – С. 92-95.
2. Особенности поражения органов пищеварения при сахарном диабете / Л.А. Песоцкая, А.А. Лукьяненко,

Е.А. Кулькина [и др.] // Вісн. пробл. біол. і мед. – 2013. – Вип. 1, Т. 2. – С. 149-152.

3. Тиц Н. Энциклопедия клинических лабораторных тестов: Пер. с англ. Под ред. В.В. Меньшикова / Н. Тиц. – М.: Лабинформ, 1997. – 960 с.
4. Diabetes Is an Independent Risk Factor for Peptic Ulcer Bleeding/ Yen-Ling Peng, Hsin-Bang Leu, Jiing-Chyuan Luo [et al.] // J. of Gastroenterology and Hepatology. – 2013. – № 28 (8). – P. 1295-1299.
5. Helicobacter pylori infection and endocrine disorders: Is there a link?/ Konstantinos X Papamichael, Garyphallia Papaioannou, Helen Karga [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 15 (22). – P. 2701-2707.
6. Tacheci I. Peptic ulcer disease in patients with diabetes mellitus/ I. Tacheci, J. Bures // Vnitr Lek. – 2011. – № 57 (4). – P. 347-350.
7. Validation of a rapid stool antigen test for diagnosis of Helicobacter pylori infection/ Joyce Matie Kinoshita da Silva, Aparecida Villares, Maria do Socorro Monteiro [et al.] // Rev. Inst. Med. Trop. Sao. Paolo. – 2010. – Vol. 52 (3). – P. 125-128.

КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ ГЕМОРЕОЛОГИИ КРОВИ, СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА И ПРОТЕОЛИЗА У БОЛЬНЫХ ПЕПТИЧЕСКОЙ ЯЗВОЙ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ, СОЧЕТАННОЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ II ТИПА

О.Ю. Олиник, М.К. Ковальчук, Х.М. Ратушняк, Ю.В. Старостка, Н.Д. Слободян, В.С. Яковенко, О.Ю. Яцишин

Резюме. В работе изучены показатели систем гемостаза и протеолиза. Выявлено, что у больных пептической язвой, сочетанной с сахарным диабетом, наблюдается склонность к гиперкоагуляции. Реакция системы фибринолиза и протеолиза является неадекватной по степени активности коагуляционного гемостаза, что может быть свидетельством снижения компенсаторных сил организма. Применение на фоне антигелікобактерной терапії інгібітора ангіотензинпревращающего фермента квинаприла патогенетически обосновано и помогает устранить выявленные нарушения.

Ключевые слова: язвенная болезнь, сахарный диабет, система гемостаза, протеолиз, квинаприл.

CORRECTION OF HEMORHEOLOGY BLOOD AND PROTEOLYSIS OF HEMOSTASIS IN PATIENTS WITH PEPTIC ULCERS OF THE STOMACH AND DUODENUM, DIABETES MELLITUS II TYPE

O.Yu. Olinyk, M.K. Kovalchuk, H.M. Ratushnyak, Yu.V. Starostka, N.D. Slobodyan, V.S. Yakovenko, O.Yu. Yatsyshyn

Abstract. In the research the hemostasis and proteolysis systems have been studied. The hypercoagulation syndrome in the patients with peptic ulcer, combined with diabetes mellitus has been established. The reaction of fibrinolysis and proteolysis systems has been inadequate to the degree of hemostasis coagulation activity, which may be the evidence of body's compensatory mechanisms reduction. Application of the angiotensin-converting enzyme inhibitor quinapril on the background of the Helicobacter therapy is pathogenetically reasonable and helps to eliminate violations.

Key words: peptic ulcer, diabetes mellitus, hemostasis system, proteolysis, quinapril.

Higher State Educational Institution of Ukraine "Bukovinian State Medical University" (Chernivtsi)

Рецензент – проф. О.І. Волошин

Buk. Med. Herald. – 2016. – Vol. 20, № 4 (80). – P. 122-125

Надійшла до редакції 31.10.2016 року