

УДК 616.98:579.835.12]-085

## Особливості патогенетичного лікування виразкової хвороби на фоні супутнього цукрового діабету 2-го типу

І.М. Скрипник, Г.С. Маслоva, А.В. Вахненко

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», Полтава

**Ключові слова:** виразкова хвороба, цукровий діабет 2 типу, патогенетична терапія

**Ц**укровий діабет (ЦД) визнаний однією із найважливіших медико-соціальних проблем ВООЗ, що зумовлено його високою розповсюдженістю, щорічним зростанням захворюваності, хронічним перебігом та розвитком ускладнень з боку різних органів і систем, які призводять до інвалідизації осіб працездатного віку [1, 5, 7, 9]. ЦД за поширеністю знаходиться на третьому місці після серцево-судинних та онкологічних захворювань. В Україні зареєстровано понад 1 млн хворих на ЦД, із них 85-90% – пацієнти з 2-м типом ЦД [8]. ЦД 2-го типу розвивається в результаті генетично детермінованої секреторної недостатності β-клітин підшлункової залози, і, відповідно, дефіциту інсуліну, що супроводжується прогресуючим зниженням чутливості тканин до інсуліну [4]. ЦД 2-го типу зароджується за 5-12 років до виявлення маніфестної гіперглікемії, поступово прогресує, викликаючи низку патофізіологічних порушень з активацією продукції агресивних вільних радикалів, прозапальних цитокінів, лептину та інших. Тому у 50% хворих на ЦД 2-го типу на момент встановлення діагнозу мають місце ускладнення [3], зумовлені мікро- і макроангіопатією та полінейропатією. Безумовно ЦД 2-го типу впливає на перебіг супутніх захворювань з боку інших органів і систем. Найменш вивченою залишається поєднання виразкової хвороби (ВХ) і ЦД. У дослідженнях середини минулого століття їх вважали «взаємовиключаючими» захворюваннями із частотою поєднання не більше 0,77-2,2% [9]. На даний момент із широким введенням у клінічну практику ендоскопічних досліджень частота діагностування поєднання ЦД і ВХ зросла до 9-20% [6, 9]. Гіподіагностика ВХ у пацієнтів із ЦД 2-го типу пояснюється зміною класичної клінічної картини ВХ із зменшенням інтенсивності або зникненням больового синдрому, відсутністю типової локалізації болю. На фоні ЦД 2-го типу формується діабетична гастропатія [6], яка маскує прояви ВХ, що значно збільшує ризик розвитку ускладнень, в т.ч. і шлунково-кишкових кровотеч. Крім цього, у хворих на ЦД 2-го типу відмічається збільшення строків загоєння виразкових дефектів, схильність до хронічного рецидивуючого перебігу ВХ [9]. Таким чином, питання взаємного впливу ВХ і ЦД 2-го типу потребує додаткового вивчення з метою розробки патогенетичного лікування задля підвищення ефективності медикаментозних комплексів.

Мета – вивчити патогенетичні механізми впливу супутнього ЦД 2-го типу на стан метаболічних процесів у слизовому бар'єрі гастродуоденальної зони хворих на ВХ та розробити методи фармакологічної корекції.

### Матеріал і методи

Обстежено 110 хворих ВХ із супутнім ЦД 2-го типу, які знаходились на стаціонарному лікуванні у гастроентерологічному і ендокринологічному відділеннях Полтавської обласної клінічної лікарні ім. М.В. Скліфосовського з 2008 по 2010 роки, з них 51 чоловік і 59 жінок віком від 41 до 75 років. Хворим на ЦД 2-го типу за наявності диспепсичних скарг проводили верхню ендоскопію, за результатами якої відібрані пацієнти із супутньою ВХ дванадцятипалої кишки (ВХДК), із них у 19 (17,3%) спостерігались множинні виразкові дефекти. Пацієнтів із ЦД 2-го типу, поєднаним з ВХ шлунка, до дослідження не включали. В залежності від наявності *Helicobacter pylori* (НР)-інфекції хворі на ВХДК із супутнім ЦД 2-го типу розподілялись

на групи: I (n=58) – НР-позитивні, II (n=52) – НР-негативні. Розподіл пацієнтів на підгрупи проводився за принципом диференціації лікувальних комплексів:

I-A (n=26) – АГБТ згідно консенсусу Маастрихт III (2005): пантопразол (контролок) 80 мг/добу, кларитроміцин 1000 мг/добу, амоксицилін 2000 мг/добу – 10 днів, потім пантопразол (контролок) 40 мг вранці до 28 днів;

I-B (n=32) – АГБТ, аналогічна I-A підгрупі та цитопротектор ребаміпід (мукоген) 300 мг/добу – 28 днів;

II-A (n=27) – пантопразол (контролок) 80 мг/добу 10 днів з наступним переходом на 40 мг вранці до 28 днів;

II-B (n=25) – пантопразол (контролок) 80 мг/добу 10 днів з наступним переходом на 40 мг вранці до 28 днів та актовегін по 600 мг/добу перорально – 28 днів.

III група (контрольна) – 39 хворих на ВХДК, які розподілялись на дві підгрупи:

III-A (n=23) – НР-позитивні, отримували АГБТ, аналогічну I-A підгрупі;

III-B (n=16) – НР-негативні – пантопразол (контролок) 80 мг/добу 10 днів з наступним переходом на приєм препарат у дозі 40 мг вранці до 28 днів.

За відсутності досягнення ерадикації НР в результаті проведення «першої лінії» АГБТ, згідно рекомендацій консенсусу Маастрихт III (2005), призначалась «друга лінія» АГБТ – пантопразол 80 мг/добу (28 днів), вісмуту субцитрат 480 мг/добу, метронідазол 1000 мг/добу, тетрациклін 2000 мг/добу – 10 днів.

У всіх хворих на ВХ, поєднану з ЦД 2-го типу, протягом обстеження і лікування ЦД перебував у стадії субкомпенсації – концентрація глюкози у сироватці крові натще складала  $10,4 \pm 2,9$  ммоль/л, рівень глікозильованого гемоглобіну у сироватці крові був  $8,09 \pm 1,7$  ммоль/л, ацетон у сечі відсутній. З приводу медикаментозної корекції ЦД 2-го типу всі пацієнти отримували метформін. В структурі супутньої патології виявлено: ішемічну хворобу серця – у 64 (58,18%) хворих; артеріальну гіпертензію – у 68 (61,8%) хворих; неалкогольний стеатогепатит – у 48 (43,6%) хворих; хронічний холецистит – у 4 (3,6%); хронічний рецидивуючий панкреатит – у 39 (35,5%) хворих; синдром подразненого кишечника, асоційований з кишковим дисбіозом – у 6 (5,45%); сечокам'яна хвороба – у 7 (4,5%); хронічне обструктивне захворювання легень – у 11 (7%) хворих. Перебіг усіх вищенаведених захворювань був стабільним, для їх корекції призначались нітрати, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, пробіотики, ферментні засоби.

На 28-й день лікування хворим проводили контрольну фіброгастроуденоскопію. Всі хворі обстежувались на наявність НР з використанням cito-test виявлення НР Ag у фекаліях компанії «Pharmasco» та гістоморфологічно.

Зміни резистентності СОШ і СОДК оцінювали за рівнем N-ацетилнейрамінової кислоти (NANA) у сироватці крові та її екскреції із сечею, концентрацію фукози, зв'язаної з білком, у сироватці крові, рівень екскреції фукози із сечею, які об'єктивно відображають обмін неколагенових білків та активність процесів протеолізу у слизовій оболонці верхніх відділів ШКТ.

Отримані результати досліджень проаналізовані з використанням методів варіаційної статистики.

### Результати досліджень та їх обговорення

Клінічна картина обстежених хворих із поєднанням ВХДК і ЦД 2-го типу характеризувалась наявністю вираженого диспепсичного синдрому: печія встановлена у 49 (44,5%) пацієнтів, нудота – у 67 (60,9%), блювота – у 26 (23,6%), відрижка кислим – у 47 (42,7%) пацієнтів. Біль низької і помірної інтенсивності спостерігався у 69 (62,5%) хворих, а відсутність больового синдрому відмічалась у 11 (10%) пацієнтів. Діагностований низький відсоток інфікованості НР, який мав місце у 58 (52,7%) хворих.

У НР-позитивних хворих на ВХ I групи, поєднану з ЦД 2-го типу, концентрація NANA у сироватці крові підвищувалась в 1,7 рази ( $p < 0,05$ ), а НР-негативних II групи – в 1,4 рази ( $p < 0,05$ ) порівняно із показниками практично здорових осіб (табл. 1). У НР-позитивних пацієнтів із вх ііі-а підгрупи вміст NANA у сироватці крові зростав в 1,5 рази, а у НР-негативних III-Б підгрупи – в 1,3 рази ( $p < 0,05$ ) порівняно з нормою (табл. 1). Таким чином, найбільш виражене підвищення концентрації NANA у сироватці крові спостерігається у хворих, інфікованих НР, що доводить роль гелікобактеріозу у патогенезі запально-деструктивних процесів СОДК [2].

Рівень екскреції NANA із сечею в I і II групах зростав в 1,5 рази, в III-A і III-Б підгрупах – в 1,3 рази ( $p < 0,05$ ) порівняно із практично здоровими (табл. 1). Максимальні зміни рівня екскреції NANA із сечею спостерігаються на фоні поєднання ВХ з ЦД 2-го типу. NANA є маркером гострої фази запалення та пептичного протеолізу захисних білків слизу. Отже, наявність супутнього ЦД 2-го типу призводить до поглиблення катаболічних процесів у СО верхніх відділів ШКТ, що знижує резистентність слизового бар'єра ГДЗ і відповідно створює передумови для виразкоутворення.

Табл. 1

Показники NANA і фукози у сироватці крові та рівень їх екскреції з сечею хворих на ВХДК у поєднанні з

ЦД до лікування,  $M \pm m$ 

Група	NANA		Фукоза	
	сироватка крові, ммоль/л	сеча, ммоль/добу	сироватка крові, ммоль/л	сеча, ммоль/добу
Практично здорові	1,82±0,14	2,17±0,11	0,59±0,08	1,58±0,12
I	3,02±0,11*	3,26±0,1*√	0,2±0,04*	0,72±0,06*√
II	2,54±0,15*	3,18±0,12*√	0,24±0,08*	0,82±0,08*√
III-A	2,73±0,19	2,91±0,12*	0,26±0,04	0,98±0,09*
III-B	2,41±0,13*	2,84±0,11*	0,32±0,07*	1,13±0,07*

Примітка: \* –  $p < 0,05$  – достовірні відмінності між показниками в групах хворих до лікування та практично здоровими. √ –  $p < 0,05$  – достовірні відмінності між I і III-A та II і III-B підгрупами до лікування.

Концентрація фукози, зв'язаної із білком, у сироватці крові хворих I групи зменшилась в 2,9 рази, II групи – в 2,4 рази ( $p < 0,001$ ) порівняно з показниками норми. В контрольній III-A підгрупі вміст фукози, зв'язаної із білком, у сироватці крові зростав в 2,3 рази, а в III-B підгрупі – в 1,8 рази ( $p < 0,001$ ) порівняно з практично здоровими (табл. 1). Рівень екскреції фукози із сечею знизився в I групі в 2,2 рази, II групі – 1,9 рази, III-A підгрупі – в 1,6 рази, III-B підгрупі – в 1,4 рази ( $p < 0,05$ ) порівняно з нормою. Пригнічення продукції фукози є одним із патогенетичних механізмів зниження резистентності слизового бар'єра при ВХ [2]. Мінімальні значення вмісту фукози у сироватці крові та сечі хворих I і II груп свідчить про вплив інфікованості НР та ЦД 2-го типу на обмін фукопротеїнів з переважання процесів розпаду над їх синтезом.

Таким чином, наявність супутнього ЦД 2-го типу у хворих на ВХ призводить до більш вираженого порушення резистентності слизового бар'єра гастро дуоденальної зони, що характеризується зниженням синтезу фукоглікопротеїнів, які виконують функцію захисту СО верхніх відділів ШКТ від агресивних чинників. Створюються умови для більш вираженої протеолітичної дії ферментів шлунку на сіаломуцини дванадцятипалої кишки, призводячи до їх деполімеризації, тобто зниження бар'єрної функції з розвитком запально-деструктивних процесів у СО шлунку та дванадцятипалої кишки.

В результаті призначення лікувальних комплексів на 28-й день у НР-позитивних хворих клініко-ендоскопічна ремісія зафіксована в I-A підгрупі на фоні АГБТ у 22 (84,6%) пацієнтів, а в I-B підгрупі при додатковому призначенні ребаміпіду – у 30 (93,7%) пацієнтів. Ерадикація НР-інфекції досягнута у 21 (80,8%) хворих I-A і 29 (90,6%) хворих I-B підгруп. Отже, призначення ребаміпіду на фоні АГБТ дозволяє збільшити відсоток клініко-ендоскопічної ремісії та ерадикації гелікобактерної інфекції у НР-позитивних хворих на ВХ у поєднанні з ЦД 2-го типу.

Серед НР-негативних хворих на 28-й день лікування клініко-ендоскопічна ремісія відмічалась в II-A підгрупі на тлі застосування пантопразолу у 24 (88,8%) пацієнтів, в II-B підгрупі при додатковому призначенні актовегіну – у 24 (96%) пацієнтів. Таким чином, включення до складу лікувальних комплексів актовегіну поряд з ІПП приводить до підвищення відсотка досягнення клініко-ендоскопічної ремісії у НР-негативних пацієнтів з ВХ, поєднаною з ЦД 2-го типу.

В результаті лікування у хворих на ВХ у поєднанні з ЦД 2-го типу концентрація NANA у сироватці крові зменшилась у НР-позитивних хворих I-A підгрупі в 1,3 рази, I-B підгрупі – в 1,5 рази, у НР-негативних хворих II-A підгрупі – в 1,2 рази, II-B підгрупі – в 1,4 рази ( $p < 0,05$ ) (табл. 2), а в групі контролю на фоні АГБТ у пацієнтів III-A підгрупі – знизилась в 1,3 рази, у хворих III-B підгрупі на фоні пантопразолу – в 1,4 рази ( $p < 0,05$ ) (табл. 2).

Табл. 2

**Показники NANA у сироватці крові та рівень її екскреції з сечею хворих на ВХДК у поєднанні з ЦД у динаміці лікування,  $M \pm m$**

Групи	NANA, сироватка крові, ммоль/л		NANA, сеча, ммоль/добу	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
I-A	2,94±0,09	2,40±0,11*	3,18±0,12	2,65±0,14*
I-B	3,11±0,12	2,10±0,08*√	3,31±0,15	2,30±0,1*√
II-A	2,51±0,13	2,01±0,07*	2,99±0,09	2,3±0,07*
II-B	2,63±0,17	1,91±0,11*	3,08±0,05	2,05±0,04*√
III-A	2,73±0,19	2,16±0,14*	2,91±0,12	2,27±0,15*
III-B	2,41±0,13	1,78±0,11*	2,84±0,11	2,23±0,1*

Примітка: \* –  $p < 0,05$  – достовірні відмінності між показниками в групах хворих до і після лікування. √ –  $p < 0,05$  – достовірні відмінності між показниками в підгрупах у межах однієї групи.

Одночасно відмічалось зниження рівня екскреції NANA із сечею у НР-позитивних хворих в I-A підгрупі в 1,2 рази, в I-B підгрупі – в 1,4 рази, у НР-негативних хворих в II-A підгрупі – в 1,3 рази, в II-B підгрупі – в 1,5 рази ( $p<0,05$ ) (табл. 2). В контрольних III-A і III-B підгрупах рівень екскреції NANA із сечею в результаті проведеного лікування зменшився в 1,3 рази ( $p<0,05$ ) (табл. 2).

Концентрація фукози, зв'язаної із білком, на 28-й день лікування зросла в I-A і II-A підгрупах в 1,4 рази ( $p<0,05$ ), I-B підгрупі – в 1,8 рази, а в II-B підгрупі – в 1,6 рази ( $p<0,05$ ) (табл. 3). В підгрупах контролю вміст фукози, незв'язаної із білком, збільшився на фоні АГБТ в III-A підгрупі в 1,8 рази, а на тлі терапії пантопразолу в III-B підгрупі – в 1,6 рази ( $p<0,05$ ) (табл. 3).

Табл. 3

**Показники фукози у сироватці крові та рівень її екскреції з сечею хворих на ВХДК у поєднанні з ЦД у динаміці лікування,  $M\pm m$**

Групи	Фукоза, сироватка крові, ммоль/л		Фукоза, сеча, ммоль/добу	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
I-A	0,18±0,01	0,25±0,04	0,69±0,04	0,82±0,09
I-B	0,20±0,03	0,36±0,07*	0,72±0,07	1,15±0,05*√
II-A	0,25±0,06	0,34±0,08	0,86±0,05	1,12±0,04*
II-B	0,29±0,05	0,45±0,04*	0,81±0,03	1,21±0,08*
III-A	0,26±0,04	0,47±0,08*	0,98±0,09	1,23±0,07*
III-B	0,32±0,07	0,52±0,04*	1,13±0,07	1,54±0,02*

Примітка: \* –  $p<0,05$  – достовірні відмінності між показниками в групах хворих до і після лікування. √ –  $p<0,05$  – достовірні відмінності між показниками в підгрупах у межах однієї групи.

Рівень екскреції фукози із сечею за цих умов підвищився в I-A підгрупі в 1,2 рази, в I-B підгрупі – в 1,6 рази, II-A підгрупі – в 1,3 рази, II-B підгрупі – в 1,5 рази, а в контрольній III-A підгрупі – в 1,3 рази, в III-B підгрупі – в 1,4 рази ( $p<0,05$ ) (табл. 3). Отже, у хворих з поєднанням ВХ та ЦД 2-го типу додаткове призначення ребапіду на тлі АГБТ у НР-позитивних хворих і актовегіну на фоні пантопразолу у НР-негативних дозволяє знизити концентрацію сіалопротеїнів та покращити синтез фукопротеїнів слизу, які характеризують резистентність слизового бар'єра гастродуоденальної зони.

## Висновки

1. Максимальний ступінь вираженості катаболічних процесів у слизовому бар'єрі гастродуоденальної зони встановлено у хворих на ВХДК, асоційовану з НР, за умов поєднання з ЦД 2-го типу, що характеризується зростанням концентрації NANA у сироватці крові в 1,7 рази і рівня її екскреції із сечею в 1,5 рази поряд із зменшенням вмісту фукози, зв'язаної з білком, у сироватці крові в 2,9 рази вмісту на фоні зниження рівня екскреції фукози із сечею в 2,2 рази.

2. Застосування АГБТ у хворих на ВХДК, поєднану з ЦД 2-го типу дозволяє досягти клініко-ендоскопічної ремісії у 84,6% пацієнтів та ерадикації НР-інфекції у 80,8% хворих, а її комбінація з ребапідом підвищує відсоток клініко-ендоскопічної ремісії до 93,7% та ступінь ерадикації НР – до 90,6%. Призначення кислотосупресивної терапії із застосуванням пантопразолу у НР-негативних хворих на ВХДК, поєднану з ЦД 2-го типу, сприяє досягненню клініко-ендоскопічної ремісії у 88,8% пацієнтів, а її комбінація з актовегіном – у 96% пацієнтів.

3. Призначення комбінації АГБТ із ребапідом НР-позитивним хворим, а НР-негативним – пантопразолу з актовегіном за умов наявності супутнього ЦД 2-го типу дозволяє найбільш ефективно підвищити захисні властивості слизового бар'єра гастродуоденальної зони.

## Література

1. Вдовиченко В.І. Пептична виразка у хворих на цукровий діабет / В.І. Вдовиченко, Н.В. Гутаїрт // *Сучасна гастроентерологія*. – 2009. – №5. – С.107-110.
2. Дегтярева І.П. Клиническая гастроэнтерология / И.П. Дегтярева. – М.: МПА, 2004. – 616 с.
3. Каминский А.В. Применение комбинированной терапии в коррекции углеводного обмена при сахарном диабете 2-го типа / А.В. Каминский // *Міжнародний ендокринологічний журнал*. – 2006. – №4. – С. 36-40.
4. Маньковський Б.М. Секрети інсуліну за цукрового діабету 2-го типу: новий погляд на «стару проблему» / Б.М. Маньковський, О.Я. Гиряченко // *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. – 2007. – №3. – С. 75-80.
5. Паньків В.І. Клинически значимые различия между препаратами сульфаниламочевинь: шаг вперед в профилактике сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД 2-го типа / В.І. Паньків // *Міжнародний ендокринологічний журнал*. – 2006. – №4. – С. 49-55.
6. Перевертій В.Г. <sup>13</sup>C-октановий дихальний тест у діагностиці діабетичної гастропатії / В.Г. Перевертій, О.С. Ларін, С.М. Ткач, О.М. Кожевнікова, В.В. Чернявський // *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. – 2006. – №2. – С. 10-16.
7. Сергієнко В.О. ω-3 поліненасичені жирні кислоти у лікуванні ішемічної хвороби серця у хворих на цукровий діабет 2-го типу / В.О. Сергієнко, О.О. Сергієнко // *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. – 2006. – №2. – С. 3-9.
8. Урбанович А.М. Неалкогольний стеатогепатит у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу: сучасний погляд на проблему / А.М. Урбанович // *Міжнародний ендокринологічний журнал*. – 2009. – №2. – С. 38-42.

## Особенности патогенетического лечения язвенной болезни на фоне сопутствующего сахарного диабета 2-го типа

*И.Н. Скрытник, А.С. Маслова, А.В. Вахненко*

В статье приведены результаты собственных исследований, отражающих состояние метаболических процессов в слизистом барьере гастродуоденальной зоны у больных язвенной болезнью в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа. Установлено, что на фоне сахарного диабета 2-го типа отмечается усугубление изменений качественного состава защитного геля, которые характеризуются ростом концентрации сиалопroteинов при одновременном уменьшении фукопротеинов, что способствует поддержке воспалительно-деструктивных процессов в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки. При наличии сопутствующего сахарного диабета 2-го типа у больных язвенной болезнью доказана целесообразность дополнительного назначения в составе лечебных комплексов геликобактер-позитивным пациентам ребемипида на фоне антигеликобактерной терапии и геликобактер-негативным пациентам - актовегина на фоне ингибиторов протонной помпы.

## Special features of pathogenetical treatment of ulcer disease on the background of concomitant diabetes mellitus of the 2 type

*I.M. Skrypnyk, A.S. Maslova, A.V. Vakhnenko*

The results of own researches of the condition of metabolic processes in the mucous barrier of gastroduodenal area in patients with ulcer disease in combination with the diabetes mellitus of the 2 type are given in the article. It is set that on the background of the diabetes mellitus of the 2 type the deepening of changes of quality composition of protective gel is marked, which are characterized by the growth of concentration of sialoproteins at the simultaneous diminishing of fucoproteins, that promotes the support of inflammatory-destructive processes in the mucous membrane of stomach and duodenum. At presence of concomitant diabetes mellitus of the 2 type in patients with ulcer disease expediency of the additional setting of rebemipid is proven in composition of treatment complexes to the helicobacter-positive patients on the background of anti-helicobacter therapy and to the helicobacter-negative patients - actovegin on the background of the inhibitors of proton pump prescription.