

– 31.30±1.16 and 27.30±0.92 years, respectively ($p=0.02$). There was no difference in the number of pregnancies in women between both groups. In the main group, 73.33% of the persons were primagravida, 10.00 % of patients had two pregnancies, and 16.67 % - three pregnancies. 56.67 % of the women in the control group were primagravida, 26.67 % had two pregnancies, 16.66 % - three pregnancies. Although primiparas predominated in both groups, the number of such women was 1.47 times higher in the main group (93.33 %) than in control (63.33 % of patients; $\chi^2=6.28$, $p=0.01$); 6.67 % and 26.67 % women had two labors respectively and 10.00 % of healthy patients - three labors. The concentration of estradiol at the 20-22 and 30-32 weeks of pregnancy in women of the main group almost corresponded to physiological parameters. However, the progesterone level in women with cervical insufficiency and a history of infertility was by 13.44 % lower than in healthy pregnant women at 20-22 weeks, and by 17.02% at 30-32 weeks ($p=0.003$). Conclusions. In pregnant women with cervical insufficiency and infertility associated with anovulation, the level of estradiol in the II and III trimesters of gestation mainly corresponds to the level of physiological pregnancy. However, they have the decrease in progesterone concentration in the III trimester of pregnancy relative to healthy pregnant women ($p<0.003$).

DOI 10.31718/2077-1096.20.2.79

УДК: 616.33-002-036.12-06:616.379-008.64-03]:615:612.015.33

Радіонова Т.О., Скрипник І.М., Акімов О.Є., Костенко В.О., Вірченко В.І.

КОРЕКЦІЯ СТАНУ СИСТЕМИ ОКСИДУ АЗОТУ У ХВОРИХ НА HELICOBACTER PYLORI-АСОЦІЙОВАНИЙ ХРОНІЧНИЙ ГАСТРИТ У ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

Існують дані, що інфекція *Helicobacter pylori* та цукровий діабет 2 типу можуть впливати на стан системи оксиду азоту, яка значною мірою визначає функціональний стан шлунку. Мета: вивчити стан системи оксиду азоту у хворих на *Helicobacter pylori*-асоційований хронічний гастрит та супутній цукровий діабет 2 типу та дослідити можливість корекції виявлених змін еупатіліном. Матеріали і методи: обстежено 172 хворих на хронічний гастрит, які були розподілені на 4 групи: I ($n=71$) – хворі на *Helicobacter pylori*-позитивний хронічний гастрит та цукровий діабет 2 типу; II ($n=21$) – на *Helicobacter pylori*-негативний хронічний гастрит та цукровий діабет 2 типу; III ($n=48$) – пацієнти з *Helicobacter pylori*-позитивним хронічним гастритом без цукрового діабету 2 типу; IV ($n=32$) – з *Helicobacter pylori*-негативним хронічним гастритом без цукрового діабету 2 типу. У залежності від призначених схем лікування пацієнти I та III груп були додатково розподілені на підгрупи: I-A ($n=35$) та III-A ($n=24$) приймали антигелікобактерну терапію, I-B ($n=36$) та III-B ($n=24$) – антигелікобактерну терапію у комплексі з еупатіліном. Антигелікобактерна терапія включала пантопразол 40 мг, амоксицилін 1000 мг та кларитроміцин 500 мг 2 рази в день протягом 10 днів. Еупатілін призначали у складі препарату «Стиллен», що містить 0,48 – 1,44 мг еупатіліну, 3 рази на день курсом 28 днів. До лікування та на 28-й день після лікування у сироватці крові визначали вміст нітритів, активність індуцибельної та конституціональної синтази оксиду азоту. Результати: у хворих I групи до лікування спостерігалось підвищення рівня нітритів у 1,4 раз, індуцибельної синтази оксиду азоту – у 1,5 раз у порівнянні з хворими II групи. У хворих на хронічний гастрит у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу не залежно від *Helicobacter pylori*-статусу відмічалось зниження у сироватці крові активності конституціональної синтази оксиду азоту у 2,3 та 2,7 рази у порівнянні з III та IV групами відповідно. Призначення еупатіліну дозволяє покращити результати антигелікобактерної терапії за рахунок зниження вмісту нітритів у хворих I-B групи у 1,5 раз, активності індуцибельної синтази оксиду азоту – у 1,2 раз та підвищення активності конституціональної синтази оксиду азоту у 1,5 раз у порівнянні з I-A групою. Комбінована антигелікобактерна терапія з еупатіліном у хворих I-B групи сприяє підвищенню ефективності ерадикації *Helicobacter pylori* на 6,2%. Висновки: розвиток *Helicobacter pylori*-асоційованого хронічного гастриту на фоні цукрового діабету 2 типу супроводжується зростанням вмісту у сироватці крові нітритів та активності індуцибельної синтази оксиду азоту на фоні зниження конституціональної синтази оксиду азоту. Призначення еупатіліну до антигелікобактерної терапії дозволяє покращити ефективність ерадикації *Helicobacter pylori* та стан системи оксиду азоту за рахунок його протизапальних, антиоксидантних та цитопротекторних властивостей.

Ключові слова: хронічний гастрит, цукровий діабет 2 типу, *Helicobacter pylori*, еупатілін, оксид азоту, синтаза оксиду азоту, нітрити.

Стаття є фрагментом НДР «Удосконалення діагностичних підходів та оптимізація лікування захворювань органів травлення у поєднанні з іншими хворобами систем організму» (№ державної реєстрації 0117 У 000300).

Вступ

Цукровий діабет 2 типу (ЦД2) є довготривалим захворюванням, що часто ускладнюється

розвитком ангіопатій та нейропатій. При цьому мають місце не лише периферичні зміни, а й автономна дисфункція, яка призводить до пору-

шення роботи різних систем організму, у тому числі шлунково-кишкового тракту (ШКТ) [1,2].

Адекватне функціонування ШКТ значною мірою забезпечується системою оксиду азоту (NO). Основним джерелом продукції NO у ШКТ є його синтез із L-аргініну за участі специфічних ферментів – синтаз оксиду азоту (NOS), що існують у трьох основних формах: нейрональній (nNOS), яка переважно синтезується у нервових волокнах, ендотеліальній (eNOS) – у ендотелії судин, та індукцибельній (iNOS) – у макрофагах [2–5]. У ШКТ кожна з ізоформ відіграє специфічну роль. Так, nNOS бере участь у регуляції скорочень гладких м'язів та формуванні больових відчуттів, iNOS – у розвитку запальної відповіді, а eNOS – у цитопротекції шляхом модуляції захисного слизового бар'єру шлунку у відповідь на пошкодження та вазодилатації [4]. Підтримка певного рівня NO є фізіологічною потребою організму для реалізації ряду його базових функцій.

Відомо, що гіперглікемія на фоні ЦД2 супроводжується зростанням вмісту кінцевих продуктів глікозилювання, активацією поліолового, протеїназного та гексозамінового шляхів обміну глюкози та, як результат, розвитком оксидативного стресу, на фоні якого утворюється велика кількість активних форм кисню. Поряд з тим, у хворих на ЦД2 спостерігається й значне підвищення у крові вмісту NO, який в умовах оксидативного стресу може швидко перетворюватися на такі токсичні для організму сполуки, як нітрити, нітрати, пероксинітрити, триоксиду діазот та ін. [2,5,6]. Встановлено, що зростання вмісту NO у сироватці крові не пов'язано з виникненням ЦД2, але є предиктором та індикатором розвитку ряду ускладнень ЦД2 [5,7]. Вірогідно, що джерелом підвищеної продукції NO на фоні ЦД2 є збільшення активності NOS [5], переважно за рахунок iNOS [2], зростання якої також пов'язують з розвитком раку шлунку [3,8]. Це може пояснювати той факт, що ЦД2 є фактором ризику раку шлунку [9].

Таким чином, між станом ШКТ, ЦД2 типу та NO існує тісний зв'язок. Відомо, що інфекція *Helicobacter pylori* (HP), яка є провідним етіологічним чинником патології шлунку, також асоціюється з посиленням експресії iNOS та індукцією оксидативного стресу [6]. Зважаючи на це, вивчення особливостей стану системи NO у хворих на HP-асоційовані захворювання на фоні ЦД2 типу є актуальним питанням. Перспективним напрямком є й розробка методів корекції дисбалансу у NO-системі у таких хворих, що може покращити як перебіг захворювань ШКТ, так і ЦД2.

Мета

Вивчити стан системи NO у хворих на HP-асоційований хронічний гастрит (ХГ) із супутнім ЦД2 та дослідити можливість корекції виявлених змін за допомогою еупатіліну.

Матеріали та методи

До дослідження було включено 172 хворих, що перебували на амбулаторному та стаціонарному лікуванні у КЗ «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради», КП «Обласна клінічна лікарня відновного лікування та діагностики з обласними центрами планування сім'ї та репродукції людини, медичної генетики Полтавської обласної ради» та санаторно-курортному лікуванні у санаторії «Березовий гай» ПрАТ СКК «Миргородкурорт». Критерієм включення до дослідження був ендоскопічно та гістологічно підтверджений діагноз антрального ХГ. 92 хворих на ХГ мали супутній ЦД2. Стан вуглеводного обміну у хворих на ЦД2 оцінювали за рівнем глюкози натще та глікозилюваного гемоглобіну (HbA1c), відповідно до показників яких та клінічної картини у дослідження не включались пацієнти з декомпенсованою формою ЦД2. Корекція глікемії у 20 (22%) випадках проводилася за допомогою дієтотерапії, у 55 (60%) – з використанням пероральних гіпоглікемічних засобів (метформін, глібенкламід, гліклазид, глімепірид), 17 (18%) хворим був призначений інсулін.

Усім пацієнтам було проведено stool-test задля виявлення антигену HP у калі. У залежності від HP-статусу та наявності супутнього ЦД2 хворі на ХГ були розподілені на 4 групи: I (n=71) – пацієнти з HP-позитивним ХГ та супутнім ЦД2; II (n=21) – з HP-негативним ХГ та супутнім ЦД2; III (n=48) – з HP-позитивним ХГ без супутнього ЦД2; IV (n=32) – з HP-негативним ХГ без супутнього ЦД2.

Лікувальна тактика обиралась з урахуванням клініко-патогенетичних механізмів розвитку ХГ у конкретній групі пацієнтів. Так, хворим II групи з HP-негативним ХГ та супутнім ЦД2 призначали прокінетик домперидон у дозі 10 мг 3 рази на день короткими курсами з 1-го по 7-й та з 15-го по 21-й дні лікування у комбінації з пантопразолом у стандартній дозі 40 мг 2 рази на день тривалістю 21 день. Хворі IV групи з HP-негативним ХГ без супутнього ЦД2 отримували монотерапію пантопразолом у стандартній дозі 2 рази на день протягом 10 днів з подальшим переходом на одноразовий прийом препарату вранці 18 днів. Хворим на HP-позитивний ХГ I та III груп у відповідності до рекомендацій Маастрихт-V було призначено стандартну потрібну антигелікобактерну терапію (АГБТ), що включала інгібітор протонної помпи (ІПП) пантопразол 40 мг, амоксицилін 1000 мг та кларитроміцин 500 мг 2 рази на день протягом 10 днів у комбінації з пробіотиком *Saccharomyces boulardii* 250 мг 2 рази на день протягом 24 днів [10]. Еупатілін призначався додатково до АГБТ частині хворих I та III груп у вигляді препарату «Стилен» (60 мг екстракту листя полину *Artemisiae Argyi*, що містить 0,48 – 1,44 мг eupatіліну) 3 рази на день впродовж 28 днів. Відповідно до призначених лікувальних комплексів, пацієнти I та III груп були додатково

розподілені на підгрупи: I-A (n=35) та III-A (n=24), які приймали лише АГБТ без додаткового призначення еупатіліну та I-B (n=36) та III-B (n=24), яким призначалась АГБТ у комплексі з еупатіліном.

Стан системи NO оцінювали до лікування та на 28-й день за вмістом у сироватці крові нітритів, та активністю NOS, що визначали на основі різниці концентрації нітритів до та після інкубації [11]. З метою встановлення параметрів показників норми було сформовано групу практично здорових (ПЗ) осіб (n=22).

Біопсійний матеріал СОШ отримували під час проведення верхньої ендоскопії та фіксували в 10% розчині нейтрального формаліну з подальшим виготовленням парафінових блоків за стандартною методикою. З парафінових блоків робили гістологічні зрізи товщиною 5 мкм, які забарвлювали гематоксиліном та еозином. Мікроскопічне дослідження гістологічних препаратів виконувалось при збільшенні x100.

Статистичний аналіз виконувався з використанням програми статистичної обробки GraphPad Prism 5.04. У групах визначали показники середніх величин та стандартного відхилення ($M \pm m$). Достовірність різниці між двома вибірками визначали за допомогою критерія Вілкоксона. Статистично достовірною вважалась різниця за умови $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Вік хворих на ХГ без супутнього ЦД2 був в межах 21-88 років, тоді як у пацієнтів з ХГ у поєднанні з ЦД2 він склав 34-81 років. Тобто категорія хворих на ХГ та супутній ЦД2 була дещо старшою, що пояснюється більш частим розвитком ЦД2 типу з віком [12]. За статевим розподілом у I, II та IV групах переважали чоловіки, що склали 68% (48/71), 71% (15/21) та 72% (23/32) відповідно, у III групі – 48% (23/48). Переважання осіб чоловічої статі серед хворих на

ХГ та ЦД2 співпадає з результатами іншого дослідження [13], у якому було встановлено, що особи чоловічої статі з такою коморбідністю схильні до розвитку більш важких форм запалення шлунку, ніж жінки.

Результати гістологічного дослідження продемонстрували, що морфологічна картина слизової оболонки шлунку (СОШ) у хворих на ХГ відрізняється як за характером, так і вираженістю запальних змін у залежності від інфікування НР та наявності ЦД2 типу. Так, найменш вираженими були зміни у пацієнтів IV групи, у яких у власній пластинці СОШ спостерігалось деяке збільшення кількості клітинних елементів, переважно лімфоплазмочитарного ряду. У хворих III групи були виявлені атрофічні зміни, що характерні для ХГ на фоні НР інфекції. У пацієнтів II групи до запальних змін у СОШ приєднувались деструктивні та дистрофічні явища, пов'язані, у першу чергу, з порушенням трофіки внаслідок судинних розладів як вияв діабетичної ангіопатії (рис. 1). Найбільш тяжкі патологічні зміни СОШ було виявлено серед хворих I групи (рис. 2), де спостерігалось поєднання запальних та деструктивно-дистрофічних змін з більш вираженими ознаками атрофії, склерозуванням та явищами метаплазії. Таким чином, наявність супутнього ЦД2 визначає перебіг НР-асоційованого ХГ та призводить до більш виражених патоморфологічних змін СОШ у хворих I групи у порівнянні з пацієнтами II, III та IV досліджуваних груп. Вважається, що ХГ у хворих на ЦД2 може обтяжуватись впливом декількох чинників: колонізацією НР, ангіопатією, полінейропатією, дисмоторними змінами, що супроводжуються дуоденогастральним рефлюксом, гіпоацидністю шлунку, тривалістю ЦД2 та старшим віком хворих [14]. Тобто розвиток уражень шлунку на фоні ЦД2 є мультифакторним процесом, що важливо враховувати при призначенні лікування.

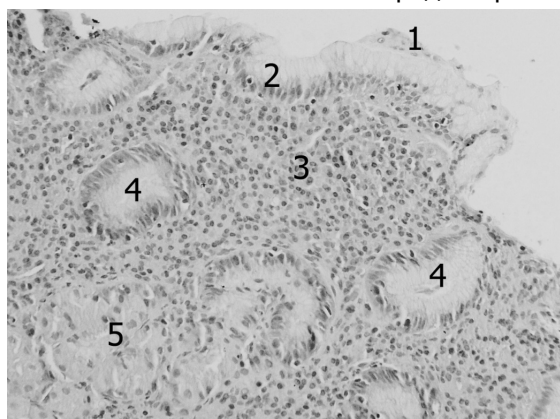


Рис. 1. Слизова оболонка пілоричного відділу шлунку на фоні хронічного НР-негативного ХГ та супутнього ЦД2. Забарвлення гематоксиліном та еозином. 1 – поверхневий шар слизу; 2 – стовпчасті епітеліоцити; 3 – запальна інфільтрація у власній пластинці слизової оболонки; 4 – шлункові ямки; 5 – залози шлунку.

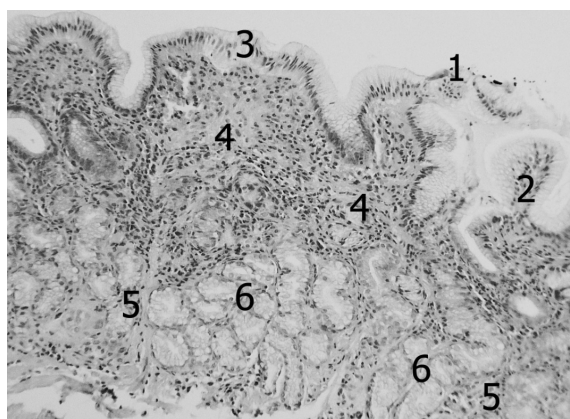


Рис. 2. Слизова оболонка пілоричного відділу шлунку на фоні хронічного НР-позитивного ХГ та супутнього ЦД2. Забарвлення гематоксиліном та еозином. 1 – поверхневий шар слизу з десквамованими клітинними комплексами; 2 – ворсинкоподібні структури; 3 – стовпчасті епітеліоцити; 4 – запальна інфільтрація у власній пластинці слизової оболонки; 5 – прошарки сполучної тканини; 6 – залози шлунку.

Таблиця 1.
Вміст нітритів та активність NOS у сироватці крові хворих на ХГ у залежності від інфікування НР та наявності супутнього ЦД2, (M±m).

Група/ Показник	Нітрити мкмоль/л	gNOS мкмоль/г·хв	cNOS мкмоль/г·хв	iNOS мкмоль/г·хв
I (n=71)	19,33±1,36 ^{1,2,3}	1,06±0,05 ^{1,2,3}	0,03±0,01 ^{1,3}	1,03±0,05 ^{1,2,3}
II (n=21)	13,56±2,20 ^{1,4}	0,71±0,09 ^{1,4}	0,03±0,01 ^{1,4}	0,67±0,08 ^{1,4}
III (n=48)	7,85±0,73 ^{1,4}	0,36±0,06 ^{1,4}	0,07±0,01 ⁴	0,29±0,06 ^{1,4}
IV (n=32)	3,90±0,56	0,21±0,05	0,08±0,01 ¹	0,13±0,05
ПЗ (n=22)	3,99±0,62	0,21±0,06	0,07±0,01	0,14±0,06

Примітка: ¹ – p<0,05 у порівнянні з ПЗ;
² – p<0,05 у порівнянні з хворими II групи;
³ – p<0,05 у порівнянні з хворими III групи;
⁴ – p<0,05 у порівнянні з хворими IV групи.

Перебіг ХГ на фоні ЦД2 супроводжується дисбалансом у NO системі (табл. 1).

Так, максимальне підвищення активності загальної NOS (gNOS) та вмісту нітритів спостерігається у хворих I групи, яке у 5,0 та 4,8 рази більше у порівнянні з ПЗ. Висока активність gNOS у хворих I групи, перш за все, пов'язана зі збільшенням iNOS, яка у 1,5 рази вища за показник II групи та у 2,9 рази вища, ніж у хворих III групи. Разом з тим, у хворих I групи відбувається статистично достовірне зростання у сироватці крові вмісту нітритів, яке перевищує показник у хворих II та III груп у 1,4 раз та 2,5 раз відповідно. Такі зміни можуть вказувати не лише на розвиток оксидативного стресу та утворення великої кількості високореактивних супероксид-аніонів (O₂⁻), а й на відсутність реалізації фізіологічних ефектів NO у зв'язку з його швидкою інактивацією [2].

Наявність позитивного НР-статусу та супутнього ЦД2 типу значно погіршують перебіг ХГ у порівнянні з хворими на НР-негативний ХГ та супутній ЦД2, а також хворими на НР-позитивний ХГ без ЦД2 за рахунок індукції активності iNOS та продукції нітритів, що вірогідно утворюються на фоні вираженої активації вільнорадикального окислення у хворих на ЦД2 [5]. Активність iNOS є важливою ланкою у реалізації антимікробного захисту проти НР, проте збільшення даного показника спостерігається й на фоні раку шлунку та MALT-лімфом, що свідчить про роль iNOS у розвитку загрозливих патологічних станів [15].

Паралельно із зростанням iNOS у хворих на ХГ та супутній ЦД2 відмічається зниження у 2,3

рази активності конституціональних форм NOS (cNOS), які включають eNOS та nNOS (табл.1). Такі зміни можуть вказувати на ендотеліальну та нейрональну дисфункції, що розвиваються на фоні ЦД2. Повертаючись до ролі cNOS у ШКТ, слід відмітити, що зменшення кількості чи активності cNOS може призводити до гіпомоторики шлунку та порушення слизового бар'єру гастроуденальної зони [3]. Дані зміни пов'язані також із вираженим зменшенням товщини СОШ у хворих на ХГ та супутній ЦД2, що спостерігалось під час морфологічного дослідження шлункових біоптатів. При цьому достовірна різниця між показниками cNOS у хворих I та II груп (p>0,05) відсутня. Таким чином, інфекція НР у хворих на ХГ та супутній ЦД2 вірогідно не впливає на активність cNOS. Проте, у хворих IV групи на фоні нормальних значень вмісту нітритів та активності iNOS, відмічене статистично достовірне зростання cNOS у 1,1 раз у порівнянні з ПЗ. Це може свідчити про активацію eNOS та посилення кровопостачання СОШ, синтез та секрецію гелю слизу як фактору захисту [3,4], що у свою чергу асоціюється з її мінімальними патоморфологічними змінами СОШ у хворих на НР-негативний ХГ без супутнього ЦД2.

Після лікування у хворих I, II та III груп спостерігалось покращення показників стану системи NO за рахунок зниження у сироватці крові рівня нітритів та активності iNOS, а у пацієнтів III-B групи, яким проведено АГБТ у комбінації з еупатіліном, показники рівня нітритів та iNOS статистично не відрізнялись від ПЗ (табл. 2).

Таблиця 2.
Вміст нітритів та активність NOS у сироватці крові хворих на ХГ після лікування, (M±m).

Група/ Показник	Нітрити мкмоль/л	gNOS мкмоль/г·хв	cNOS мкмоль/г·хв	iNOS мкмоль/г·хв
I-A (n=35)	8,49± 0,66	0,54±0,08	0,04±0,01	0,50±0,08
I-B (n=36)	5,59± 0,70 ¹	0,48±0,05 ¹	0,06±0,01 ¹	0,42±0,05 ¹
II (n=21)	5,78± 0,61	0,54±0,04	0,03±0,01	0,51±0,04
III-A (n=24)	4,22±0,54	0,25±0,02	0,07±0,01	0,17±0,02
III-B (n=24)	3,98±0,60	0,22±0,03 ¹	0,07±0,01	0,14±0,03 ¹
IV (n=32)	3,94±0,48	0,21±0,03	0,08±0,01	0,13±0,03

Примітка: ¹ – p<0,05 у порівнянні з хворими відповідної групи, що приймали АГБТ без eupatilinu.

Переваги комплексного лікування НР-позитивного ХГ з eupatilinom були виявлені й у хворих на ЦД2 I-A підгрупи у порівнянні з I-B підгрупою (табл. 2). Так, у I-A підгрупі після АГБТ досягнуто зниження рівня нітритів у 2,3 рази,

gNOS – у 2 рази за рахунок зменшення iNOS у 2,1 рази та підвищення активності cNOS у 1,3 рази у порівнянні з показниками до лікування. Призначення eupatilinu на фоні АГБТ дозволило інтенсифікувати терапію та досягти більш вира-

жених змін у I-B групі: рівень нітритів знизився у 3,5 разів, gNOS – у 2,2 рази за рахунок зниження iNOS у 2,4 рази на фоні підвищення cNOS у 2 рази порівняно з результатами до лікування. Таким чином, при лікуванні НР-позитивного ХГ на фоні ЦД2 еупатилін проявляє виражені протизапальні, антимікробні, цитопротекторні та антиоксидантні властивості, про що свідчить зниження активності iNOS, підвищення активності cNOS та зменшення рівня нітритів у крові [4].

Подібні ефекти еупатиліну вже було досліджено на фоні запальних захворювань кишечника, патології суглобів, печінки, серцево-судинної та нервової систем. Встановлено, що його протизапальні властивості є дозозалежними та реалізуються через зниження активації нейтрофілів. У експериментальних дослідженнях було також виявлено, що лікування еупатиліном дозволяє знизити експресію мієлопероксидази у СОШ, фактору некрозу пухлин- α , NO, малонового діальдегіду, підвищити вміст глутатіону, послабити мікрогліальну активацію [16]. Усі ці механізми можуть лежати в основі виявлених у даному дослідженні ефектів еупатиліну, що потребує подальшого вивчення.

Призначення еупатиліну хворим на НР-позитивний ХГ та супутній ЦД2 дозволило досягти ерадикації НР у більшій кількості хворих, що становила 77,1% (27/35) у I-A та 83,3% (30/36) у I-B підгрупах. Отримані дані вказують на потенційну здатність еупатиліну посилювати ефективність АГБТ, що особливо актуально для хворих із супутнім ЦД2, у яких спостерігається висока антибіотикорезистентність та низька ефективність стандартних схем АГБТ [17].

Висновки

НР-асоційований ХГ у хворих на ЦД2 типу асоціюється з активацією у сироватці крові gNOS у 1,5 рази та підвищенням продукції нітритів у 1,4 рази у порівнянні з хворими на НР-негативний ХГ та супутній ЦД2. Запальні зміни у СОШ на фоні НР-інфекції та супутнього ЦД2 супроводжуються зростанням активності iNOS у 1,5 рази у порівнянні з хворими на НР-негативний ХГ та ЦД2.

Наявність ЦД2 погіршує перебіг ХГ у хворих незалежно від НР-статусу за рахунок судинних та нейрональних порушень, про що свідчить зниження у сироватці крові рівня cNOS у 2,3 та 2,7 рази у порівнянні з пацієнтами, що мають НР-асоційований ХГ та НР-негативний ХГ відповідно без супутнього ЦД2.

Призначення еупатиліну на фоні стандартної потрійної АГБТ дозволяє покращити результати лікування за рахунок його протизапальних, антимікробних та антиоксидантних властивостей, про що свідчить зниження вмісту нітритів у 1,5 раз, активності iNOS у 1,2 раз та підвищення активності cNOS у 1,5 раз у порівнянні з хворими на НР-асоційований ХГ та супутній ЦД2, що приймали лише АГБТ. Комбінована АГБТ з еупатилі-

ном у хворих на НР-асоційований ХГ та супутній ЦД2 сприяє підвищенню ерадикації НР на 6,2%.

Перспективи подальших досліджень

У пацієнтів із захворюваннями шлунку та супутнім ЦД2 потребує подальшого поглибленого вивчення із включенням більшої кількості хворих зв'язок стану системи NO з моторною функцією шлунку та морфологічними характеристиками СОШ. Зважаючи на виявлені переваги лікування ХГ у хворих на ЦД2 із додаванням еупатиліну, що реалізується завдяки зниженню активності iNOS на фоні підвищення cNOS та зменшення вмісту нітритів у сироватці крові, актуальним є вивчення використання різних доз препарату, у тому числі підвищених, з метою оптимізації терапії.

Література

- Zawada AE, Moszak M, Skrzypczak D, Grzymislawski M. Gastrointestinal complications in patients with diabetes mellitus. *Adv Clin Exp Med*. 2018;27(4):567–72.
- Assmann TS, Brondani LA, Bouças AP, Rheinheimer J, de Souza BM, Canani LH, et al. Nitric oxide levels in patients with diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Nitric Oxide* [Internet]. 2016 Dec;61:1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.niox.2016.09.009>
- Tkach SM, Puchkov KS, Kuzenko YuH. Biologicheskie efekty oksidov azota v zheludochno-kishechnom trakte [Biological effects of nitrogen oxides in gastrointestinal tract]. *Suchasna gastroenterologiya*. 2013;4(72):118–28. (Russian).
- Wallace JL. Nitric oxide in the gastrointestinal tract: opportunities for drug development. *Br J Pharmacol*. 2019;176(2):147–54.
- Mandryka YaA, Maslova HS, Skrypnik IM. Porushennya systemy oksydu azota yak providnyj patogenetychnyj faktor formuvannya uskladnen' czukrovogo diabetu 2-go typu [The nitric oxide system violations as a leading pathogenetic factor of diabetes type II complications formation]. *Visnyk problem biologiyi i medycyny*. 2017;2(136):156–61. (Ukrainian).
- Butcher LD, den Hartog G, Ernst PB, Crowe SE. Oxidative stress resulting from Helicobacter pylori infection contributes to gastric carcinogenesis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2017 May;3(3):316–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcmgh.2017.02.002>
- Orno TG, Arif M, Idris I. Correlation between onset of diabetes mellitus and nitric oxide levels in patient with type 2 diabetes mellitus. *Med Lab Technol J* [Internet]. 2018 Jun 30;4(1):8. Available from: <http://ejournal-analiskesehatan.web.id/index.php/JAK/article/view/175>
- De Oliveira GA, Cheng RYS, Ridnour LA, Basudhar D, Somasundaram V, McVicar DW, et al. Inducible nitric oxide synthase in the carcinogenesis of gastrointestinal cancers. *Antioxidants Redox Signal*. 2017;26(18):1059–77.
- Wang M, Hu R-Y, Wu H-B, Pan J, Gong W-W, Guo L-H, et al. Cancer risk among patients with type 2 diabetes mellitus: a population-based prospective study in China. *Sci Rep* [Internet]. 2015 Sep 17;5(1):11503. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/srep11503>
- Malfetheriner P, Megraud F, O'Morain C, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon A, et al. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht V/Florence consensus report. *Gut*. 2017;66(1):6–30.
- Akimov OY, Kostenko VO. Functioning of nitric oxide cycle in gastric mucosa of rats under excessive combined intake of sodium nitrate and fluoride. *Ukr Biochem J*. 2016;88(6):70–5.
- Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2019 Nov;157:107843. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>
- Yang Y-J, Wu C-T, Ou H-Y, Lin C-H, Cheng H-C, Chang W-L, et al. Male non-insulin users with type 2 diabetes mellitus are predisposed to gastric corpus-predominant inflammation after H. pylori infection. *J Biomed Sci* [Internet]. 2017 Dec 30;24(1):82. Available from: <http://jbiomedsci.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12929-017-0389-x>
- Kudabayeva KI, Bazargaliev YS, Batenobna K, Agzamova RT. Peculiarities of chronic gastritis in diabetes mellitus type 2. *Eur J Phys Heal Educ* [Internet]. 2014;6(1):BM-016-14. Available from: <http://www.biomedonline.com/archives.html>
- Neumann L, Mueller M, Moos V, Heller F, Meyer TF, Loddenkemper C, et al. Mucosal Inducible NO Synthase–

- Producing IgA + Plasma Cells in Helicobacter pylori –Infected Patients . J Immunol. 2016;197(5):1801–8.
16. Nageen B, Sarfraz I, Rasul A, Hussain G, Rukhsar F, Irshad S, et al. Eupatilin: a natural pharmacologically active flavone compound with its wide range applications. J Asian Nat Prod Res [Internet]. 2020 Jan 2;22(1):1–16. Available from: <http://doi.org/10.1080/10286020.2018.1492565>
17. Yao CC, Kuo CM, Hsu CN, Yang SC, Wu CK, Ta WC, et al. First-line helicobacter pylori eradication rates are significantly lower in patients with than those without type 2 diabetes mellitus. Infect Drug Resist. 2019;12:1425–31.

Реферат

КОРРЕКЦИЯ СОСТОЯНИЯ СИСТЕМЫ ОКСИДА АЗОТА У БОЛЬНЫХ HELICOBACTER PYLORI-АССОЦИИРОВАННЫМ ХРОНИЧЕСКИМ ГАСТРИТОМ В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Радионова Т.А., Скрыпник И.Н., Акимов О.Е., Костенко В.А., Вирченко В.И.

Ключевые слова: хронический гастрит, сахарный диабет 2 типа, Helicobacter pylori, эупатилин, оксид азота, синтаза оксида азота, нитриты.

Существуют данные, что Helicobacter pylori и сахарный диабет 2 типа могут влиять на состояние системы оксида азота, которая в значительной степени определяет функциональное состояние желудка. Цель: изучить состояние системы оксида азота у больных Helicobacter pylori-ассоциированным хроническим гастритом и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа, а также исследовать возможность коррекции выявленных изменений эупатилином. Материалы и методы: обследовано 172 больных хроническим гастритом, которые были разделены на 4 группы: I (n=71) – с Helicobacter pylori-положительным хроническим гастритом и сахарным диабетом 2 типа; II (n=21) – с Helicobacter pylori-отрицательным хроническим гастритом и сахарным диабетом 2 типа; III (n=48) – с Helicobacter pylori-положительным хроническим гастритом без сахарного диабета 2 типа; IV (n=32) – с Helicobacter pylori-отрицательным хроническим гастритом без сахарного диабета 2 типа. В зависимости от назначенных схем лечения больные I и III групп были дополнительно распределены на подгруппы: I-A (n=35) и III-A (n=24) принимали антихеликобактерную терапию, I-B (n=36) и III-B (n=24) – антихеликобактерную терапию в комплексе с эупатилином. Антихеликобактерная терапия включала пантопразол 40 мг, амоксициллин 1000 мг и кларитромицин 500 мг 2 раза в день на протяжении 10 дней. Эупатилин назначали в составе препарата «Стилен», который содержит 0,48 – 1,44 мг эупатилина, 3 раза в день 28 дней. До лечения и на 28-й день после лечения в сыворотке крови определяли содержание нитритов, активность индуцибельной и конституциональной синтазы оксида азота. Результаты: у больных I группы до лечения наблюдалось повышение уровня нитритов в 1,4 раза, индуцибельной синтазы оксида азота – в 1,5 раза по сравнению с больными II группы. У больных хроническим гастритом в сочетании с сахарным диабетом 2 типа независимо от Helicobacter pylori-статуса отмечалось снижение в сыворотке крови активности конституциональной синтазы оксида азота в 2,3 и 2,7 раза по сравнению с III и IV группами соответственно. Назначение эупатилина позволяет улучшить результаты антихеликобактерной терапии путем снижения содержания нитритов у больных I-B группы в 1,5 раза, активности индуцибельной синтазы оксида азота – в 1,2 раза и повышения активности конституциональной синтазы оксида азота в 1,5 раза по сравнению с I-A группой. Комбинированная антихеликобактерная терапия с эупатилином у больных I-B группы способствует повышению эффективности эрадикации Helicobacter pylori на 6,2%. Выводы: развитие Helicobacter pylori-ассоциированного хронического гастрита на фоне сахарного диабета 2 типа сопровождается увеличением содержания в сыворотке крови нитритов и активности индуцибельной синтазы оксида азота на фоне снижения конституциональной синтазы оксида азота. Назначение эупатилина с антихеликобактерной терапией позволяет улучшить эффективность эрадикации Helicobacter pylori и состояние системы оксида азота за счет его противовоспалительных, антиоксидантных и цитопротекторных свойств.

Summary

CORRECTION OF NITRIC OXIDE SYSTEM IN PATIENTS WITH HELICOBACTER PYLORI-ASSOCIATED CHRONIC GASTRITIS AND CONCOMITANT TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Radionova T.O., Skrypnyk I.M., Akimov O.Ye., Kostenko V.O., Virchenko V.I.

Key words: chronic gastritis, type 2 diabetes mellitus, Helicobacter pylori, eupatilin, nitric oxide, nitric oxide synthase, nitrites.

The current data suggest that Helicobacter pylori infection and type 2 diabetes mellitus may affect the state of nitric oxide system, which significantly influences stomach functioning. The aim of the research was to study the state of nitric oxide system in patients with Helicobacter pylori-associated chronic gastritis and concomitant type 2 diabetes mellitus, and to investigate the potential of eupatilin in its correction. 172 patients with confirmed chronic gastritis were enrolled into the study. They were divided into 4 groups: I (n=71) included individuals with Helicobacter pylori-positive chronic gastritis and type 2 diabetes mellitus; II (n=21) included patients with Helicobacter pylori-negative chronic gastritis and type 2 diabetes mellitus; III (n=48) included patients with Helicobacter pylori-positive chronic gastritis without type 2 diabetes mellitus; IV (n=32) was made up with individuals having Helicobacter pylori-negative chronic gastritis without type 2 diabetes mellitus. According to prescribed therapeutic schemes the patients of groups I and III were additionally subdivided into the following subgroups: groups I-A (n=35) and III-A (n=24) underwent anti-Helicobacter therapy, groups I-B (n=36) and III-B (n=24) were prescribed to receive anti-Helicobacter therapy and eupatilin. Anti-Helicobacter therapy included pantoprazole 40 mg, amoxicillin 1000 mg and clarithromycin 500 mg bid for 10 days. The patients received Eupatilin as an active agent of Stilen

preparation, which contains 0.48 – 1.44 mg of eupatilin, tid for 28 days. Nitrites content and activity of inducible and constitutional nitric oxide synthases were analyzed in blood serum before the treatment and on the 28th day after the therapy completed. The patients of group I before the treatment were found to have an increase of nitrites level in 1.4 times, inducible nitric oxide synthase in 1.5 times higher in comparison to the patients of group II. An activity of constitutional nitric oxide synthase in patients with chronic gastritis and type 2 diabetes mellitus was found to be decreased regardless the Helicobacter pylori-status in 2.3 and 2.7 times in comparison to the patients of groups III and IV respectively. Eupatilin prescription promoted Helicobacter therapy eradication and treatment outcomes through nitrites decrease in 1.5 times, reduction of inducible nitric oxide synthase activity in 1.2 times, and growth of constitutional nitric oxide synthase in 1.2 times in patients of I-B group in comparison to group I-A. Combined anti-Helicobacter therapy with eupatilin promotes successful Helicobacter pylori eradication, which was 6.2% higher in patients of I-B group than in I-A group. Conclusions: Helicobacter pylori-associated chronic gastritis in patients with type 2 diabetes mellitus is followed by rise of nitrites, inducible nitric oxide synthase activity and simultaneous decline of constitutional nitric oxide synthase in blood serum. Eupatilin prescription as a component of integrated anti-Helicobacter therapy increases the efficacy of Helicobacter pylori eradication and improves the state of nitric oxide-system due to its anti-inflammatory, antioxidant and cytoprotective properties.

DOI 10.31718/2077-1096.20.2.85

УДК 616.12-005.4:616.127-005.8-036.11:616.124.2-073.43

Сідь Є.В., Соловійов О.В.

ДІАСТОЛІЧНА ФУНКЦІЯ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У ХВОРИХ НА ІХС ПРИ РОЗВИТКУ ГОСТРОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА

Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти
Міністерства охорони здоров'я України»

Проблема гострого інфаркту міокарда залишається однією з найбільш актуальних в сучасній кардіології. Порушення діастолічної функції лівого шлуночку є одним із проявів дисфункції міокарда при ішемічній хворобі серця та одним з ранніх прогностично значущих критеріїв. Тому її вивчення у цієї категорії хворих необхідно для визначення ступеня ризику розвитку можливих ускладнень і їх своєчасної корекції. Мета дослідження: оцінити діастолічну функцію лівого шлуночка у хворих на ішемічну хворобу серця при розвитку гострого інфаркту міокарда. Матеріали і методи. Результати дослідження базуються на даних комплексного обстеження 477 хворих на ішемічну хворобу серця: 280 хворих зі ST-segment elevation myocardial infarction, 91 особа з non ST-segment elevation myocardial infarction і контрольну групу склали 76 пацієнтів зі стенокардією напруги (II і III функціонального класу по 38 людині). Усі 477 обстежених були порівнянні за віком, соціальним статусом і статтю. Результати дослідження. Рівень DT достовірно був вище у групі ST-segment elevation myocardial infarction та у порівнянні з non ST-segment elevation myocardial infarction - 186,50 [173,00-242,00] мс проти 224,00 [182,00-244,00] мс відповідно, ($p < 0,05$). Аналогічними були відмінності значень IVRT між групами пацієнтів. Найбільш високий відносний ризик серед пацієнтів зі ST-segment elevation myocardial infarction достовірно визначається для псевдонормального типу, при розвитку Q-інфаркту міокарда він склав $RR = 1,52$, 95 % ДІ $RR 1,02-2,25$. Збільшення відносного ризику було для порушення мітрального потоку при розвитку Q-інфаркту міокарда склало $RR = 1,31$, 95 % ДІ $RR 1,11-1,55$. Висновки. 1. У пацієнтів з гострим інфарктом міокарда виявляється порушення діастолічної функції лівого шлуночку, з превалюванням псевдонормального типу серед хворих ST-segment elevation myocardial infarction та порушенням релаксації у пацієнтів зі non ST-segment elevation myocardial infarction. 2. Збільшення відносного ризику серед пацієнтів зі ST-segment elevation myocardial infarction достовірно визначається для псевдонормального типу.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, гострий інфаркт міокарда, діастолічна функція лівого шлуночка, мітральний потік

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана в рамках науково-дослідної роботи «Ранні маркери первинних та предиктори повторних серцево-судинних ускладнень у хворих на ішемічну хворобу серця при гострому коронарному синдромі» (номер держреєстрації 0117 У 004410) кафедри медицини невідкладних станів ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України». У рамках зазначеної теми автором проведено аналіз якості надання екстреної медичної допомоги хворим з гострим коронарним синдромом на догоспітальному етапі.

Вступ

Проблема гострого інфаркту міокарда (ГІМ) залишається однією з найбільш актуальних в сучасній кардіології. Підвищений інтерес дослідників до даної проблеми зумовлений високою медико-соціальною значимістю цього захворювання. Хворі на ІХС при розвитку гострого інфа-

ркту міокарда мають високий ризик виникнення гострої серцевої недостатності та фатальних порушень серцевого ритму, що може приводити до смерті пацієнтів [1, 2].

Термін гострий інфаркт міокарда використовують при доведеності факту пошкодження міокарда, що супроводжується клінічними проявами некрозу міокарда. Сучасні консенсуси Європей-