



METHOD OF CORRECTION OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION OF BLOOD VESSELS OF PATIENTS WITH PEPTIC ULCER OF STOMACH AND DUODENAL ULCERS COMBINED WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND DIABETES MELLITUS TYPE 2

Sithinska Inna

HESEU «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine

СПОСІБ КОРЕКЦІЇ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ СУДИН У ХВОРИХ НА ПЕПТИЧНУ ВИРАЗКУ ШЛУНКА ТА ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ У ПОЄДНАННІ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ І ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ТИПУ 2

Сіцінська Інна

Received 26. 6. 2017

Revised 29. 6. 2017

Published 29. 11. 2017

Violation of the functional state of the vascular endothelium to this day not lost its relevance, given the wide range of pathophysiological mechanisms that underlie the violations of the functional state of the vascular endothelium. The aim of our study is to identify vascular endothelial dysfunction in patients with peptic ulcer of stomach and duodenal ulcers combined with arterial hypertension and diabetes mellitus type 2, by investigation of disorders of the quantitative indicator of desquamating endothelial cells (DEC), changes in the content of ET-1, levels of nitrate/nitrite, and adhesion molecules (sVCAM-1) and to assess their condition after treatment. The direct influence of *Helicobacter pylori*, and especially strains it violates the condition of the vascular endothelium, metabolic exchange and stimulates the development of markers of inflammation, which are factors in the development of diclophenac, hypertension and atherosclerosis. In turn, the violation of the synthesis of ET-1 as a potent vasoconstrictor that regulates angiogenesis, sudio, leads to an increase of its release. At the same time, changes in the vascular endothelium is accompanied by the increasing in the number of desquamating endothelial cells and vascular adhesion molecules sVCAM 1, which indicate the early development of atherosclerosis in hypertension, coronary heart disease, diabetes type 2, atherosclerosis of cerebral and peripheral vessels, and the like. A lot of research attention is paid to risk factors of endothelial dysfunction (DE): arterial hypertension (AH), hypercholesterolemia, diabetes, lead to damage of the endothelium of blood vessels, (changes in the content of nitrates/nitrites, ET-1, sVCAM-1 in the blood). The use of combined probiotic "Latium" leads to the improvement of the endothelium by providing the acidic pH of the medium, suppression of growth of pathogenic and conditionally pathogenic bacteria, contributes to the action of digestive enzymes.

Keywords: gastric; ulcer; hypertensis; diabetes; *Helicobacter pylori*

*Corresponding author: Inna Sithinska, HESEU «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine,
✉ sithinska@ukr.net

Вступ

Порушення функціонального стану судинного ендотелію по сьогоднішній день не втратило своєї актуальності, враховуючи широкий спектр патофізіологічних механізмів, які лежать в основі порушень функціонального стану судинного ендотелію.

Відомо, що ендотелій бере участь у регуляції судинного тонуусу, гемостазу, імунної відповіді, міграції клітин крові в судинну стінку, синтез факторів запалення та їх інгібіторів (Schulz et al., 2011). Безпосередній вплив *Helicobacter pylori*, а особливо його штамів, порушує стан судинного ендотелію, метаболічний обмін та стимулює розвиток маркерів запалення, які є чинниками розвитку дисліпіпропротеїнемії, артеріальної гіпертензії (АГ) та атеросклерозу (АС). Під впливом *H. pylori* знижується рівень антиоксидантного потенціалу, збільшується ризик пошкодження ДНК вільними радикалами, підвищується утворення нітритів з подальшою продукцією мутагенних і канцерогенних N-нітрозосполук (Sewald et al., 2008). В свою чергу, порушення синтезу ET-1, як потужного вазоконстриктора, який регулює ангіогенез судин (Silva et al., 2012), призводить до збільшення його вивільнення (Shakya-Shrestha et al., 2016). Одночасно зміни судинного ендотелію супроводжуються підвищенням кількості десквамованих ендотеліальних клітин (ДЕК) та судинної молекули адгезії sVCAM1, що свідчать про ранній розвиток атеросклерозу судин при АГ, ішемічній хворобі серця (ІХС), цукровому діабеті типу 2 (ЦД2), атеросклерозі церебральних та периферійних судин, тощо.

Тому, метою нашого дослідження є виявлення судинно-ендотеліальної дисфункції у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2 шляхом дослідження порушень кількісного показника десквамованих ендотеліальних клітин (ДЕК), змін вмісту ET-1, рівня нітратів/нітритів та молекули адгезії (sVCAM-1) та оцінити їх стан після лікування.

Матеріали та методи

Обстежено 60 хворих на ПВШ та ДПК у поєднанні з АГ і ЦД2 серед 20 практично здорових осіб (ПЗО) (група I), 24 хворих – на ПВШ та ДПК (група II) та з них 16 хворих на ПВШ та ДПК у поєднанні з АГ і ЦД2 (група III). Оцінка судинно-ендотеліальної дисфункції проводилась шляхом визначення ET-1 набором реактивів фірми Bender MedSystems GmbH, (Австрія), sVCAM-1 – Bender MedSystems GmbH, (Австрія). Вміст NO визначали за допомогою методу визначення кінцевих стабільних метаболітів за допомогою реактива Гріса. Ендотеліальні клітини визначали за допомогою методики Н.Н. Петрищева, О.А Берковича, оцінюючи кількість десквамованих ендотеліальних клітин в крові, як показник дисфункції ендотелію у хворих із різними захворюваннями.

Група хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2 після проведення попередньої лікувальної тактики раніше отримувала послідовну терапію:

- ▶ підгрупа Ia – 8 осіб – езомепразол 20 мг 2 р/д, амоксицилін 1,0 г 2 р/д 5 днів, езомепразол 20 мг 2 р/д., кларитроміцин 500 2 р/д, тінідазол 500 мг 2 р/д протягом наступних 5 днів;
- ▶ підгрупа Ib – 8 осіб – езомепразол 20 мг 2 р/д, амоксицилін 1,0 г 2 р/д 5 днів, езомепразол 20 мг 2 р/д., кларитроміцин 500 2 р/д, тінідазол 500 мг 2 р/д протягом наступних 5 днів та «Лаціум» по 1 саше 2 р/д 1 міс.

Статистичний аналіз проводили з використанням програми SPSS Statistics 17 Multilanguage. Обчислення результатів проводили шляхом параметричних та непараметричних методів дослідження (коефіцієнта Стюдента (p), коефіцієнт кореляції Пірсона (r)). Вірогідності різниці між отриманими даними оцінювали за коефіцієнтом Стюдента (t). За вірогідну приймали різницю при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Велика увага дослідників приділяється факторам ризику дисфункції ендотелію (ДЕ): артеріальній гіпертензії (АГ), гіперхолестеринемії, цукровому діабету, що ведуть до ушкодження ендотелію судин, (зміни вмісту нітратів/нітритів, ET-1, sVCAM-1в крові) (Schulz, Gori, Munzel, 2011). Використання комбінованого пробіотику «Лаціум» призводить до покращення стану ендотелію.

Він містить, живі бактерії, які є нормальною складовою природної мікрофлори кишечника і виявляють такі ефекти: забезпечують кислу рН середовища шляхом збродження лактози, пригнічують ріст патогенних і умовно-патогенних бактерій і сприяє дії травних ферментів; беруть участь в синтезі вітамінів групи В, вітаміну К, аскорбінової кислоти, підвищують резистентність організму до дії несприятливих чинників навколишнього середовища; беруть участь в метаболізмі жовчних пігментів і жовчних кислот; синтезують речовини з антибактеріальною активністю; підвищують імунну реактивність організму. Лактобактерії та біфідобактерії препарату підтримують і регулюють фізіологічну рівновагу мікрофлори кишечника, сприяють швидкій колонізації коменсальними бактеріями і одночасно перешкоджають колонізації і зростанню патогенних і умовно-патогенних бактерій, сприяють процесам репарації слизової оболонки кишечника, стимулюють регуляцію муцинів генів і секрецію дефензину. Одночасно знижує реактивність Т-хелперів 2-го типу при одночасному підвищенні реактивності Т-хелперів 1-го типу і Т-супресорів.

При дослідженні виявлено кореляційний зв'язок між вмістом ET-1 та ДЕК ($r = 0,274, p < 0,034$), між рівнем ET-1 та нітратів/нітритів ($r = 0,276, p < 0,032$). Поєднання ПВШ та ДПК із АГ і ЦД2 призводить до значного порушення функції ендотелію, що проявляється підвищенням рівнів sVCAM-1, ET-1, нітратів/нітритів та кількості ДЕК. Однак, після проведеного лікування антихелікобактерними препаратами (табл. 1) стан ендотеліальної функції покращився. Виявлено, що вміст sVCAM-1 у групах 1а, зменшився на 14,57 % ($p < 0,05$). Використання в ерадикаційній терапії пробіотику «Лаціум» сприяло достовірному зниженню даного показника у 1,69 рази ($p < 0,05$) у порівнянні з групами хворих без використання пробіотику.

У хворих на ПВШ та ДПК у поєднанні із АГ і ЦД2 вміст ET-1 підвищується. Однак, при запропонованих антихелікобактерних схемах суттєве зниження даного показника відмічається у групах із використанням пробіотику «Лаціум» (зниження у 2 рази ($p < 0,05$) відповідно до груп 1б).

При використанні запропонованих схем лікування порушення функції ендотелію у хворих на ПВШ та ДПК у поєднанні з АГ і ЦД2 супроводжувалось зниженням рівня нітратів/нітритів у групах: групі 1а на 10,05 % ($p < 0,05$). У комплексному лікуванні з комбінованим пробіотиком «Лаціум» рівень нітратів/нітритів достовірно зменшився на 11,18 % ($p < 0,05$) відповідно у порівнянні із запропонованим лікуванням без пробіотику.

Ендотеліальна дисфункція у хворих на ПВШ та ДПК у поєднанні з АГ і ЦД2 характеризується наявністю в плазмі крові ДЕК. Після запропонованих схем лікування без пробіотику даний показник зменшився у 1,53 рази ($p < 0,05$). У запропонованих схемах лікування із використанням комбінованого пробіотику «Лаціум» спостерігається суттєве зниження рівня нітратів/нітритів на 19,35 % ($p < 0,05$) і порівнянні з попередньою групою.

Таблиця 1 Стан судинно-ендотеліальної дисфункції після диференційованого лікування у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2 з урахуванням токсигенних штамів, $M \pm m$

Table 1 Status of vascular endothelial dysfunction after differentiated treatment of patients with peptic ulcer of stomach and duodenal ulcers combined with arterial hypertension and diabetes mellitus type 2 including toxigenic strains, $M \pm m$

| Показники | | Групи обстежених | | | |
|-----------------------------------|--|---|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| | | група хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2, $n = 67$ | | | |
| | | sVCAM-1, нг/л | ET-1, пмоль/л | рівень нітратів/нітритів | ДЕК, к-ть |
| Практично здорові особи, $n = 30$ | | 493,87 ± 119,72 ^a | 0,04 ± 0,01 ^a | 18,92 ± 0,83 ^a | 2,4 ± 0,23 ^a |
| До лікування | | 2 618,41 ± 131,56 ^b | 0,27 ± 0,04 ^b | 25,96 ± 0,97 ^b | 14,54 ± 0,28 ^b |
| Антигелікобактерна терапія | послідовна терапія, $n = 9$ | 2 236,86 ± 74,76 ^b | 0,12 ± 0,04 ^{ab} | 23,35 ± 0,36 ^{ab} | 9,51 ± 0,16 ^{ab} |
| | послідовна терапія + «Лаціум», $n = 8$ | 1 324,64 ± 175,80 ^{abc} | 0,06 ± 0,01 ^{abc} | 20,74 ± 0,97 ^{abc} | 7,67 ± 0,22 ^{abc} |

a – достовірність відмінностей ($p < 0,05$) між показниками в 1-ї, 2-ї, 3-ї, 4-ї груп із ПЗО; b – достовірність відмінностей ($p < 0,05$) між показниками в 1-ї, 2-ї, 3-ї, 4-ї групах після лікування; c – достовірність відмінностей ($p < 0,05$) між показниками в 1-ї, 2-ї, 3-ї, та 4-ї групах з пробіотиком «Лаціум»

Висновки

Використання різних схем антигелікобактерної терапії у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2 знижує рівні sVCAM-1, ET-1, нітратів/нітритів та кількості десквамованих ендотеліальних клітин та покращує стан ендотеліальної функції. Однак комбінація пробіотика із запропонованими антигелікобактерними схемами терапії значно покращує стан ендотеліальної функції.

Література

- Sewald, X., Fischer, W., Haas, R. 2008. Sticky socks: *Helicobacter pylori* VacA takes shape. *Trends Microbiol.*, vol. 16, no 3, p. 89–92. DOI: 10.1016/j.tim.2008.01.001
- Shakya-Shrestha, S., Bhandari, M., Thapa, S., Shrestha, R. 2016. Medication Adherence Pattern and Factors affecting Adherence in *Helicobacter pylori* Eradication Therapy. *Kathmandu Univ Med J.*, vol. 14, no. 53, p. 58–64.
- Schulz, E., Gori, T., Munzel, T. 2011. Oxidative stress and endothelial dysfunction in hypertension. *Hypertens. Res.*, vol. 34, p. 665–673. DOI: 10.1038/hr.2011.39
- Silva, B., Pernomian, L., Bendhack, L. 2012. Contribution of oxidative stress to endothelial dysfunction in hypertension. *Front Physiol.*, vol. 3, p. 441. DOI: 10.3389/fphys.2012.00441