

ЕФЕКТИВНІСТЬ ФІТОЗАСОБУ ІНТЕЛЛАНУ В МЕДИЧНІЙ РЕАБІЛІТАЦІЇ ХВОРИХ НА ПЕПТИЧНУ ВИРАЗКУ ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ У СПОЛУЧЕННІ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ

С.В.Шупер

Луганський державний медичний університет

Вступ

У теперішній час кількість хворих на пептичну виразку (ПВ) шлунка та дванадцятипалої кишки (ДПК), незважаючи на застосування ерадикаційної терапії, не тільки не зменшилося, а, навпаки зростає. За останні роки відмічається тенденція до переважання більш тяжких форм ПВ, особливо у випадках поєднання з іншими хронічними захворюваннями, особливо із гіпертонічною хворобою (ГБ). При лікуванні цієї коморбідної патології (ПВ ДПК та ГБ) реєструється недостатня ефективність та резистентність до сучасних лікарських засобів [1, 2, 6, 15].

Одним із патогенетичних механізмів розвитку ПВ ДПК є порушення системи пероксидації ліпідів (ПОЛ) та антиоксидантної системи (АОС). Інтенсифікація ПОЛ мембран є універсальним фактором ушкодження та загибелі покрівно-ямкового епітелію, пригнічення резистентності слизової оболонки (СО) гастродуоденальної зони та виснаження АОС. Зниження резистентності та репаративних можливостей СО шлунка та ДПК обумовлено здібністю продуктів ПОЛ пригнічувати процеси проліферації [3, 8, 17]. Активация процесів ПОЛ відбувається як у сироватці крові, так і безпосередньо у зоні формування морфологічного субстрату (виразці), що посилюється недостатністю АОС [4, 7], із утворенням таких сполучень, як мієлопероксидаза, перекис водню, кальпротектин, дефенсини та синглетний кисень, які мають виразні бактерицидні властивості [14]. Проте *Helicobacter pylori* продукує супероксид-

дисмугазу (СОД) - фермент, завдяки якому утворюється пероксид водню, та каталазу (КТ), яка нейтралізує пероксид водню у фагоцитарних вакуолях та охороняє мікроорганізм від дії активних радикалів, які викидаються макрофагами [14, 16]. Отже, накопичення вільних радикалів у клітинах організму викликає розвиток тяжких патологічних станів, зокрема прогресування дистрофічних явищ у слизових оболонках, тобто розвиток рецидиву ПВ ДПК та прогресування ГХ [12].

Профілактикою загострення виразкового дефекту ДПК можна вважати призначення фітозасобу інтеллану, до складу якого входять сухий екстракт листя гінґго дволопатевого (*Ginkgo biloba*), центсла азіатська, херпестис монієра, коріандр посівний, ембліка лікарська, амомум шиловидний. У листах гінґго містяться терпенові трилактони, флавоноїдні глікозиди, алкалоїди та тощо. До складу препарату входять нейроактивні елементи - магній, калій, кальцій, фосфор, а також есенціальні антиоксидантні елементи (селен, марганець, мідь). Флавоноїдні глікозиди володіють широким спектром фармакологічних властивостей: антирадикальним або антиоксидантним ефектом, здібні пригнічувати гіалуронідазу, утворюють комплекси з іонами металів та попереджають окислення адреналіну, що перешкоджає руйнуванню аскорбінової кислоти. Відомі й діуретичні властивості флавоноїдів, що важливо для стабілізації АТ у хворих на ГХ. Терпеноїди, які зустрічаються лише у дереві гінґго, володіють антиоксидантною властивістю та попереджають утворення вільних радикалів [10], а також інгібують фактор активації тромбоцитів і мають протигемічну активність. Враховуючи вказані механізми дії інтеллану, цей препарат був використаний нами в комплексі медичної реабілітації хворих на ПВ ДПК у сполученні з ГХ.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана відповідно з основним планом науково-дослідних робіт (НДР) Луганського державного медичного університету і є фрагментом теми НДР кафедри пропедевтики внутрішньої медицини: "Клініко-патогенетичні особ-

ливості та оптимізація лікування пептичної виразки дванадцятипалої кишки в сполученні з гіпертонічною хворобою" (№ держреєстрації 0109U000377).

Метою роботи було вивчення ефективності інтеллану в комплексі медичної реабілітації хворих з пептичною виразкою дванадцятипалої кишки в сполученні з гіпертонічною хворобою.

Матеріали та методи дослідження

Для вивчення ефективності фітозасобу інтеллан в якості засобу медичної реабілітації нами було обстежено 120 хворих із ПВ ДПК у сполученні з ГХ, які були розділені на 2 групи. До першої групи увійшли 43 хворих, яким призначали інтеллан, зареєстрований в Україні в якості лікарського засобу та дозволений для клінічного застосування, на етапі медичної реабілітації коморбідної патології, до другої групи - 77 пацієнтів, яким вказаної медичної реабілітації не проводилося крім загальноприйнятого лікування ПВ ДПК і ГХ. Всі хворі були віком від 30 до 50 років. Обстежені групи були рандомізовані за віком і статтю хворих, тривалістю захворювання. Фітозасіб інтеллан призначався по 1 капсулі двічі на добу після їжі впродовж 3-х місяців поспіль.

Усім хворих, що знаходилися під спостереженням, крім загальноприйнятого обстеження додатково проводили визначення біохімічних показників, які характеризували активність ПОЛ: ДК та МДА; для аналізу стану АОС була вивчена активність її ферментів - каталази (КТ) [13] і СОД [16, 18] спектрофотометрично [5]. Обчислювали інтегративний індекс Ф, який характеризує співвідношення прооксидантних та антиоксидантних властивостей крові, за формулою $(СОД \cdot КТ) / МДА$ [17, 19]. Поряд з ферментативною ланкою АОС вивчали систему глутатіону за його фракціями: відновлений (ВГ) та окислений (ОГ) [11].

Диспансерне спостереження обстежених хворих тривало впродовж 1 року після завершення основного курсу медичної реабілітації (через 3 місяці), при цьому лабораторний моніторинг проводився до та після лікування, а в подальшому амбулаторно через 6 та 12 місяців після виписки із стаціонару.

Отриманий цифровий матеріал оброблявся статистично з

використанням пакетів ліцензійних програм Microsoft Office 97, Microsoft Excel 6.1/ graph та Statistica, розрахованих на обробку імунологічної інформації [9].

Отримані результати та їх обговорення

На момент закінчення лікування у частини обстежених (перша група) із досліджуваною коморбідною патологією (ПВ ДПК і ГХ) зберігалися зсуви біохімічних показників з боку про- та антиоксидантної системи. В якості контролю ефективності та перспективності використання у хворих на ПВ ДПК у сполученні з ГХ препарату рослинного походження інтеллану обрано пацієнтів із клініко-лабораторною ремісією досліджуваної хронічної патології внутрішніх органів.

У хворих першої групи із сполученою патологією мало місце зростання рівня метаболітів ПОЛ. Кратність збільшення МДА в цій групі складала 1,4 (при нормі $3,8 \pm 0,3$ мкмоль/л; $p < 0,05$), тоді як в другій групі його рівень знаходився в межах норми ($4,0 \pm 0,3$ мкмоль/л; $p > 0,1$). Рівень проміжного продукту пероксидації ліпідів (ДК) в першій групі складав у середньому $8,2 \pm 0,4$ мкмоль/мл (при нормі $6,3 \pm 0,2$ мкмоль/л; $p < 0,05$), а в другій групі - $6,4 \pm 0,4$ мкмоль/л (табл.).

Було вивчено активність ферментів системи АОС у хворих з ПВ ДПК та ГХ. При цьому встановлено, що активність КТ в цілому в першій групі до початку медичної реабілітації складала 324 ± 11 МО/мг Нб (при нормі 379 ± 10 МО/мг Нб; $P > 0,05$), тобто кратність різниці з нормою дорівнювала 1,2 рази ($p < 0,01$), у хворих другої групи - 370 ± 11 МО/мг Нб ($p > 0,05$). Аналогічна динаміка мала місце і при аналізі активності СОД. При цьому даний показник в першій групі складав в середньому $22,6 \pm 0,9$ МО/мг Нб (при нормі $27,9 \pm 1,2$ МО/мг Нб, тобто кратність різниці була 1,23 рази; $p < 0,05$), в другій - $27,3 \pm 1,1$ МО/мг Нб, що не відрізнялося від норми. При аналізі значення індексу Ф, у всіх хворих першої групи цей параметр показав виражену тенденцію до зниження (при нормі 1356 ± 45 ; $p < 0,001$), а в другій - 2525 ± 49 . Рівень ВГ, який є основним компонентом захисту клітин від токсичних продуктів ПОЛ, у хворих першої групи був знижений і складав у середньому

0,76±0,25 ммоль/л (при нормі 1,0±0,07 ммоль/л; $p<0,01$), тоді як у хворих другої групи - майже відповідав нормі ($p>0,1$). Поряд з цим встановлено, що вміст ОГ в першій групі був підвищеним удвічі (0,34±0,02 ммоль/л; $p<0,01$). У хворих другої групи його рівень достовірно не відрізнявся від показника норми ($p>0,05$). Отже, отримані дані показують, що у хворих першої групи зберігалися зсуви у про-/антиоксидантних властивостях крові.

Таблиця

Динаміка показників ПОЛ та АОС під впливом медичної реабілітації інтелланом (M±m)

Показники	Норма	Перша група (n=43)		Друга група (n=77)		p
		до медичної реабілітації	після медичної реабілітації	до медичної реабілітації	після медичної реабілітації	
МДА, мкмоль/л	3,8±0,3	5,4±0,4	4,0±0,2**	4,0±0,3	4,7±0,4*	> 0,05
ДК, мкмоль/л	6,3±0,2	8,2±0,4	6,5±0,4**	6,4±0,4	7,4±0,2*	< 0,05
КТ, МО/мг НЬ	379±10,0	324±11	370±12*	370±11	336±12*	< 0,01
СОД, МО/мгНЬ	27,9±1,2	22,6±0,9	27,4±1,0**	27,3±1,1	23,8±1,3*	< 0,05
Ф	2783±62	1356±45	2535±51***	2525±49	1701±48**	< 0,01
ВГ, ммоль/л	1,0±0,07	0,76±0,25	0,95±0,23*	0,91±0,2	0,89±0,3*	< 0,05
ОГ, ммоль/л	0,16±0,02	0,34±0,01	0,17±0,04*	0,19±0,16	0,21±0,14	> 0,05
ВГ/ОГ	6,25±0,03	2,2±0,1	5,6±0,34**	4,79±0,3	4,24±0,2**	> 0,05

Після закінчення курсу медичної реабілітації із включенням інтеллану у 40 (93,0%) хворих першої групи відбувалася нормалізація балансу між показниками ПОЛ (МДА та ДК) та активністю ферментів АОС. У хворих другої групи в цей період спостереження (через 3 місяці після закінчення лікування) у частини (28 осіб; 36,4%) обстежених відмічалася зростання

проміжних та кінцевих продуктів пероксидації ліпідів у середньому на 15-18% на тлі недостатності ферментів АОС. Так, рівень ПОЛ у хворих першої групи характеризувався наявністю позитивної динаміки - зменшенням концентрації МДА до 4,0±0,2 мкмоль/л ($p<0,01$), ДК - до 6,5±0,4 мкмоль/л ($p<0,01$). При дослідженні показників АОС також відмічена повна нормалізація активності КТ в першій групі - 370±12 МО/мг НЬ. Активність СОД підвищувалася, досягаючи у хворих першої групи межі норми - 27,4±1,0 МО/мг НЬ (при нормі 27,9±1,2 МО/мг НЬ; $p>0,1$) (див. табл.).

В той же час, у хворих другої групи відмічалася тенденція до погіршення показників метаболітів ПОЛ (МДА в середньому до 4,7±0,4 ммоль/л; $p<0,05$ та ДК до 7,4±0,2 ммоль/л; $p<0,05$). Поряд з цим, у 9 хворих (11,7%) відмічено незначне підвищення активності КТ, у 12 (15,6%) хворих активність ферменту залишалася в межах норми і у решти - істотно зниженою. У 14 (18,2%) хворих другої групи активність СОД дещо підвищувалася у порівнянні з початковим рівнем, у 19 (24,7%) хворих цієї групи її активність залишалася на нормальному рівні і у 44 (57,1%) осіб мала тенденцію до зниження, що свідчило про пригнічення активності АОС. Дане положення документувалось і динамікою інтегрального коефіцієнту Ф. В першій групі кратність зростання цього показника склала 1,9 рази наприкінці трьох місяців від початку курсу інтеллану (2535±51; $p>0,05$). У другій групі співвідношення про- та антиоксидантних властивостей крові знижувалося як відносно початкового рівня так й норми в 1,6 та 1,5 разів відповідно (1701±48; $p<0,01$).

Менш суттєві зміни в періоді диспансерного спостереження відмічалася в системі глутатіону. Рівень ВГ в першій групі зростав до 0,95±0,23 ммоль/л (при нормі 1,0±0,07 ммоль/л; $p<0,05$). Водночас концентрація ОГ у хворих, які використовували інтеллан в якості медичної реабілітації, знижувалася у середньому до 0,17±0,04 ммоль/л ($p>0,1$), що було в межах норми. Необхідно зазначити, що дещо вище норми вміст ОГ

спостерігався у хворих з рецидивом ПВ ДПК. Співвідношення ВГ/ОГ в цій групі мав чітку тенденцію до нормалізації - $5,6 \pm 0,34$ (при нормі $6,25 \pm 0,03$; $p < 0,05$).

Поряд з цим встановлено, що у хворих із коморбідною патологією, яким не проводили медичної реабілітації (друга група), через 3 місяці після завершення лікування вміст ОГ у крові у середньому складав $0,22 \pm 0,14$ ммоль/л ($p < 0,05$). Вміст ВГ залишався в межах норми $0,89 \pm 0,3$ ммоль/л ($p > 0,1$). Індивідуальний аналіз показав, що у 21 (27,3%) хворого другої групи рівень співвідношення ВГ/ОГ зменшувався до $3,36 \pm 0,22$ ($p < 0,05$), частіше за рахунок зменшення концентрації ВГ у крові. У решти обстежених коефіцієнт ВГ/ОГ дорівнював $4,24 \pm 0,2$, тобто мав лише тенденцію до зменшення. Отже через 3 місяці після завершення лікування у хворих на ПВ ДПК, у сполученні з ГХ відмічалось формування дисбалансу в системі глутатіону (див. табл.).

Отже, проведені лабораторні дослідження через 3 місяці після завершення лікування свідчать про достатню ефективність фітозасобу інтеллану в комплексі медичної реабілітації у хворих на ПВ ДПК у сполученні з ГХ.

Аналіз впливу проведення медичної реабілітації, яка включала інтеллан, на більшість вивчених біохімічних показників дозволив відмітити чітку позитивну динаміку. Повторне проведення біохімічних досліджень через 3 місяці після завершення курсу інтелланом (через 6 місяців після завершення основного курсу лікування) показало, що рівень метаболітів ПОЛ у 8 (9,4%) обстежених зберігався у межах норми, у решти пацієнтів - на верхній межі норми. В той же час, у 25 (32,5%) хворих другої групи відмічалася тенденція до зростання метаболітів ПОЛ. Аналогічна динаміка відмічалася щодо активності КТ та СОД, причому обидва ферменти АОС повністю нормалізувалися в першій групі обстежених, в той час як у хворих другої групи мало місце повільне зростання активності КТ і зберігався низький рівень СОД.

Таким чином, використання інтеллану в комплексі медичної реабілітації пацієнтів на ПВ ДПК у сполученні з ГХ пато-

генетично обґрунтовано, оскільки сприяє відновленню метаболічного гомеостазу та досягненню стійкої клініко-лабораторної ремісії коморбідної патології.

Висновки

1. У хворих на ПВ ДПК у сполученні з ГХ у низці випадків після проведеного лікування зберігається надлишкове накопичення у крові метаболітів ліпопероксидації (МДА і ДК), що супроводжується достовірним зниженням активності ферментів АОС (КТ та СОД), тобто відбувається характерне порушення взаємовідносин між про- та антиоксидантними системами організму.

2. Одночасно у хворих ПВ ДПК у сполученні з ГХ відмічаються зсуви в системі глутатіону: зменшення рівня ВГ на тлі суттєвого зростання ОГ.

3. Проведення медичної реабілітації з застосуванням препарату рослинного походження інтеллану у хворих на ПВ ДПК у сполученні з ГХ сприяє позитивній динаміці вивчених показників біохімічного гомеостазу: нормалізації показників ПОЛ та АОС (ферментативної та не ферментативної ланок), що свідчить про відновлення взаємовідносин між прооксидантними та антиоксидантними властивостями крові.

4. На фоні проведеної медичної реабілітації, через один рік після завершення лікування у 94,2% хворих основної групи зберігалася стійка клінічна ремісія ПВ ДПК, а в групі зіставлення - тільки у 72,5% випадків (в 1,3 рази більше).

5. В подальшому вважаємо перспективним вивчити вплив інтеллану на інші патогенетичні ланки ПВ ДПК у сполученні з ГХ.

Література

1. Аксенов О. С. Эрадикационная терапия *Helicobacter pylori* при язвенной болезни и ее влияние на структурное состояние слизистой оболочки желудка / О. С. Аксенов, В. В. Молчанов, Л. С. Хибин // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. - 2000. - № 3. - С. 17 - 19.

2. Бабак М. О. Порівняльна ефективність потрійних схем антихелікобактерної терапії у хворих з виразкою два-

надцятипалої кишки, асоційованою з резистентними штамми *Helicobacter pylori* / М. О. Бабак, Г. Д. Фадеєнко // Сучасна гастроентерологія. - 2002. - № 1(7). - С. 39 - 41.

3. Байбеков И. М. Структурные основы барьерно-защитной функции желудка / И. М. Байбеков // Вестник АМН СССР. - 1991. - № 9. - С. 59 - 64.

4. Белова Е.В. Характеристика агрессивно-протективных факторов при эрозивном поражении слизистой оболочки гастродуоденальной зоны / Е. В. Белова, Я. М. Вахрушев // Терап. архив. - 2002. - № 2. - С. 17 - 20.

5. Гаврилов В. Б. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови / В. Б. Гаврилов, М. И. Мишкорудная // Лабораторное дело. - 1983. - № 3. - С. 33 - 36.

6. Голубчиков М. В. Статистичний огляд захворюваності населення України на хвороби органів травлення / М. В. Голубчиков // Сучасна гастроентерологія і гепатологія. - 2000. - № 1. - С. 17 - 20.

7. Єрмолаєв Д. М. Роль медіаторів запалення у розвитку виразкової хвороби дванадцятипалої кишки / Д. М. Єрмолаєв // Проблеми медичної науки та освіти. - 2002. - № 4. - С. 64 - 69.

8. Звягинцева Т. Д. Патогенетические механизмы липопероксидации и антирадикальной защиты в развитии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / Т. Д. Звягинцева, А. И. Чернобай, Джордж М. Дахер // Сучасна гастроентерологія. - 2002. - № 1 (7). - С. 49 - 51.

9. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич - Киев: Моррион, 2000. - 320 с.

10. Лікарські рослини (енциклопедичний довідник) / за ред. А. М. Гродзинського. - Київ: УРЕ, 1992. - 537 с.

11. Мальцев Г. Ю. Методы определения содержания глутатиона и активности глутатионпероксидазы в эритроцитах / Г. Ю. Мальцев, Н. В. Тышко // Гигиена и санитария. - 2002. - № 2. - С. 69 - 72.

12. Метаболизм оксида азота и интенсивность свободнорадикального окисления у лиц молодого возраста с нормальным, оптимальным нормальным и высоким нормальным артериальным давлением / Н. П. Лямина, В. Н. Сенчихин, С. В. Лямина [и др.] // Рос. кардиологический журнал. - 2004. - № 6 (50). - 2004. - С. 22 - 26.

13. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова [и др.] // Либерт. дело. - 1988. - № 1. - С. 16 - 18.

14. Мороз Г. З. Перекисне окислення ліпідів та антиоксидантна ферментна система слизової оболонки шлунку у хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки, які постійно мешкають на забруднених радіонуклідами територіях / Г. З. Мороз, О. В. Дробинська // Укр. медичний часопис. 1998. - № 1. - С. 113 - 116.

15. Переносимость и безопасность антихеликобактерных препаратов при лечении язвенной болезни / В. Е. Артамонов, А. А. Машарова, В. В. Городецкий [и др.] // Клиническая медицина. - 2001. - № 2. - С. 53 - 57.

16. Поберезкина Н. Б. Биологическая роль супероксиддисмутазы / Н. Б. Поберезкина, Л. Ф. Осинская // Украинский биохимический журнал. - 1989. - Т. 61, № 2. - С. 14 - 27.

17. Тиунов Л. А. Механизмы естественной детоксикации и антиоксидантной защиты / Л. А. Тиунов // Вестник РАМН. - 1995. - № 3. - С. 9-13.

18. Чевари С. Определение антиоксидантных параметров крови и их диагностическое значение / С. Чевари, Т. Андял, Я. Штрэнгер // Лабораторное дело. - 1991. - № 10. - С. 9 - 13.

19. Oxidants, Antioxidants and Disease Prevention // ILSI Europe Report Series. - Brussels, 2000. - P. 1 - 4.

Резюме

Шупер С.В. Ефективність інтеллану в медичній реабілітації хворих на пептичну виразку ДПК у сполученні з гіпертонічною хворобою.

Застосування в медичній реабілітації хворих на ПВ ДПК у сполученні з ГХ фітозасобу інтеллану сприяло нормалізації показників ПОЛІ

та АОС, що свідчить про відновлення взаємовідносин між прооксидантними та антиоксидантними властивостями крові та позитивно впливає на збереження стійкої клінічної ремісії.

Ключові слова: пептична виразка дванадцятицалої кишки, гіпертонічна хвороба, перекисне окислення ліпідів, система антиоксидантного захисту, інтеллан, медична реабілітація.

Резюме

Шупер С.В. *Эффективность интеллана в медицинской реабилитации больных пептической язвой ДПК в сочетании с гипертонической болезнью.*

Применение в медицинской реабилитации больных ПЯ ДПК в сочетании с ГБ фитопрепарата интеллана способствовало нормализации показателей ПОЛ и АОС, что свидетельствует о возобновлении взаимоотношений между прооксидантными и антиоксидантными свойствами крови и положительно влияет на сохранение стойкой клинической ремиссии.

Ключевые слова: пептическая язва двенадцатиперстной кишки, гипертоническая болезнь, перекисное окисление липидов, система антиоксидантной защиты, интеллан, медицинская реабилитация.

Summary

Shuper S.V. *Efficiency of intellan in the medical rehabilitation of patients with peptic duodenal ulcer in combination with arterial hypertension.*

Application in the medical rehabilitation of patients with peptic duodenal ulcer in combination with arterial hypertension of plant drug intellan was instrumental in normalization of indexes lipoperoxidation and antioxidative system that testifies to proceeding in mutual relations between oxidative and antioxidative properties of blood and positively influences on the maintenance of proof clinical remission.

Key words: peptic duodenal ulcer, arterial hypertension, lipoperoxidation, antioxidative system, intellan, medical rehabilitation.

Рецензент: д.мед.н., проф.Ю.Г.Бурмак

ЕКОЛОГІЧНІ ПРОБЛЕМИ ЕКСПЕРИМЕН- ТАЛЬНОЇ ТА КЛІНІЧНОЇ МЕДИЦИНИ