

nant women, contributes to the trends of reducing their pregnancy duration, which went beyond the limits of the physiological norm. And this, in turn, is one of the main factors that cause many complications in offspring.

Haloperidol in doses of 0.5 mg/kg and 3 mg/kg for intraperitoneal administration, and clozapine in a dose of 10 mg/kg for intragastric administration have a damaging effect on the General condition of females and negatively affect the postnatal development of their offspring. Postnatal rat babies whose mothers were given haloperidol and clozapine during organogenesis had slower incisor formation, eye opening, sensory-motor reflexes, and delayed puberty.

Conclusion. When compared with clozapine, haloperidol has a more pronounced damaging effect on the General condition of females and the physical development of their offspring.

Key words: antipsychotics, pregnant rats, offspring.

Рецензент – проф. Скрипніков А. М.

Стаття надійшла 14.04.2020 року

DOI 10.29254/2077-4214-2020-2-156-162-166

УДК 615.322:616.1-092:[616.3-02:615.276-06:616.12-005.4]

Скрипник І. М., Пархоменко В. В., Гопко О. Ф., Акімов О. Є., Якимішина Л. І.

ВПЛИВ ЕУПАТИЛІНУ НА ПОКАЗНИКИ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ НА НПЗ3-ГАСТРОПАТІЇ З СУПУТНЬОЮ ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ

Українська медична стоматологічна академія (м. Полтава)

inskrypnyk@gmail.com

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Публікація є фрагментом планової науково-дослідницької роботи кафедри внутрішньої медицини №1 «Удосконалення діагностичних підходів та оптимізація лікування захворювань органів травлення у поєднанні з іншими хворобами систем організму (№ державної реєстрації 0117 У 000300).

Вступ. До найбільш розповсюдженої групи препаратів, які використовуються в лікарській практиці, відносяться нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), що зумовлено збільшенням кількості хворих з коморбідними станами і захворюваннями, серед яких вагоме місце займають серцево-судинні захворювання, патологія опорно-рухового апарату. Ця патологія вимагає призначення НПЗЗ, які поєднують в собі протизапальні, анагетичні та антиагрегантні властивості. Наслідком такого широкого, інколи безконтрольного прийому НПЗЗ, є висока частота НПЗЗ-гастропатій [1,2].

Механізмами пошкодження слизової оболонки шлунка (СОШ) внаслідок прийому НПЗЗ є інгібування ферменту циклооксигенази-1 (ЦОГ-1) і гастропротективних простагландинів, підвищення проникності мембран, активація продукції прозапальних медіаторів [3]. Згідно з положеннями консенсусу Маастрихт V (2016), застосування ацетилсаліцилової кислоти (АСК) і НПЗЗ підвищує ризик розвитку виразкової хвороби у осіб, інфікованих *Helicobacter pylori* (H. pylori). Відповідно пацієнтам з виразковою хворобою в анамнезі, які приймають АСК і НПЗЗ, мають проводитися попередньо тестування на H. pylori до їх призначення [4]. На сьогоднішній день вважається, що інфекція (H. pylori) і НПЗЗ є незалежними, але значно потенціюючими один одного факторами ризику ульцерогенезу [5].

Важливою складовою ендогенної системи захисту СОШ є оксид азоту (NO), який активує слизоутворення, що забезпечує відновлення СОШ при дії ушкоджуючих чинників, покращує стан мікроциркуляторного русла, знижує продукцію прозапальних цитокінів. Репаративні процеси в СОШ забезпечуються активністю ендотеліальної NO-синтази (eNOS), активація якої прискорює ангиогенез і загоєння еро-

зивно-виразкових ушкоджень СОШ [6,7]. Синтез NO в малих, «фізіологічних» концентраціях продукується за допомогою eNOS, однак надлишковий синтез NO, що утворюється внаслідок активації індукційної NO-синтази (iNOS) макрофагами, сприяє накопиченню вільних радикалів – супероксиду і пероксинітриту, які сприяють порушенню ендотеліальної вазодилатації та розвитку недостатньої перфузії органів, виявляють безпосередньо ушкоджуючу дію на клітини та їх органели, активуючи запальний процес [8].

Вищезазначене визначає багатогранність патогенетичних механізмів ерозивно-виразкових ушкоджень у хворих на НПЗЗ-гастропатію у поєднанні з ІХС, що зумовлює розробку комплексної терапії, яка сприятиме активації захисних факторів СО гастроуденальної зони (ГДЗ).

Мета дослідження – вивчити вплив еупатиліну на показники ендотеліальної дисфункції у хворих на НПЗЗ-гастропатію з супутньою ІХС.

Об'єкт і методи дослідження. Під нашим спостереженням знаходилось 125 хворих, які перебували на лікуванні в гастроентерологічному відділенні КП «Полтавський обласний клінічний госпіталь для ветеранів війни». Критерії включення у дослідження: наявність стабільної ІХС І-II функціонального класу, діагноз якої встановлювався згідно з клінічним протоколом [9], діагностована НПЗЗ-гастропатія у відповідності до критеріїв діагнозу [10], тривалий прийом АСК 75-100 мг на добу та/або інших НПЗЗ (диклофенак натрію, мелоксикам, німесулід) у середньотерапевтичних дозах.

За наявності інфікування H. pylori пацієнти розподілені на дві групи: I (n=82) – НПЗЗ-гастропатія неасоційована з H. pylori, II (n=43) – асоційована з H. pylori. В залежності від призначених лікувальних комплексів хворі були розподілені наступним чином: I-A (n=44) – приймали інгібітори протонної помпи (ІПП) у стандартних дозах (базисна терапія) та II-A група (n=23) – отримувала антигелікобактерну терапію (АГБТ), яка проводилась згідно з рекомендаціями Маастрихт-V: інгібітори протонної помпи (ІПП) у стандартних дозах; амоксицилін 1,0 г та метронідазол 0,5

г двічі на день – 10 днів [4]. Хворим I-Б (n=38) та II-Б (n=20) груп додатково призначали 60 мг еупатиліну (препарат Стилес виробництва Республіка Корея) по 1 табл. 3 рази на добу за 20-30 хв. до вживання їжі тривалістю 28 днів.

Групу практично здорових склали 18 осіб віком 45-60 років.

Всі пацієнти отримували базисну терапію ІХС відповідно до протоколу: нітрати, β-адреноблокатори та/або блокатори кальцієвих каналів, статини, антиагрегант (АСК 75-100 мг на добу) [9].

Для встановлення наявності НПЗП-гастропатії та оцінки динаміки лікування всім пацієнтам проводилась верхня ендоскопія з супутнім проведенням внутрішньошлункової рН-метрії в ранковій годині натще на початку лікування та через 45±2 днів. Н. pylori-статус визначали за наявності антигену Н. pylori в калі до лікування та через 1-1,5 місяці після завершення АГБТ.

Стан ендотеліальної дисфункції оцінювали за концентрацією пероксинітритів із використанням реактиву Грісса-лосвая та загальної активності NOS та iNOS. Активність eNOS визначали як різницю між активностями загальної NOS та iNOS [11].

Статистичну обробку даних проводили методом варіаційної статистики за допомогою статистичної програми GraphPad Prism версії 5.00 (USA) з визначенням середніх арифметичних величин (M) та їх стандартного відхилення (SD), достовірність відмінностей розраховували за допомогою t критерію Стьюдента та U-критерію Манна-Уїтні.

Результати дослідження та їх обговорення. Одним з основних джерел NO є травна система, функція якої регулюється завдяки складній системі регуляторних механізмів, що складаються з нервово-рефлекторних і гуморальних ланок. NO відіграє вирішальну роль у кількох основних фізіологічних процесах шлунково-кишкового тракту, таких як рухливість, секреція, травлення, всмоктування та елімінація [12]. Як і в інших тканинах, синтез NO регулюється трьома NOS: нейрональною NOS (nNOS), яка є «цитокін-індукованою» формою та регулює функції гладких м'язів і вісцеральної чутливості, iNOS – індукбельною, синтез якої індукується у відповідь на ураження та пошкодження слизового бар'єру та eNOS, яка відіграє важливу роль в регуляції захисту CO від факторів агресії [13].

При визначенні активності NOS у сироватці крові у хворих I та II групи встановлено вірогідне зростання активності загальної NOS за рахунок iNOS на фоні зниження активності eNOS. Так, у обстежених хворих I та II групи активність iNOS була вищою у 4,4 рази (0,57±0,06 мкмоль/г-хв) та у 6,1 рази (0,79±0,12 мкмоль/г-хв) порівняно з практично здоровими особами (0,13±0,07 мкмоль/г-хв). При вивченні активності eNOS виявлено її зниження у хворих I групи у 1,5 рази (0,045±0,006 мкмоль/г-хв), II групи – у 2,3 рази (0,03±0,002 мкмоль/г-хв) у порівнянні з отриманими даними у практично здорових осіб (0,07±0,003 мкмоль/г-хв). Відповідно до отриманих результатів визначення активності ізоформ NOS у хворих I групи спостерігалось збільшення показника загальної NOS у 3,0 рази (0,61±0,11 мкмоль/г-хв), II групи – у 4,1 рази (0,82±0,23 мкмоль/г-хв) порівняно з відповідним

показником практично здорових осіб (0,20±0,04 мкмоль/г-хв). Активація iNOS сприяла накопиченню кінцевого продукту обміну NO – пероксинітриду (NOOO⁻), який у високих концентраціях виявляє токсичний ефект, сприяючи деструкції низькомолекулярних метаболітів, нуклеїнових кислот, ліпідів, активуючи цим оксидативний стрес й апоптоз клітин [14]. Так, у обстежених I та II групи концентрація NOOO⁻ у сироватці крові вірогідно перевищувала у 2,4 рази (9,82±0,53 мкмоль/л), II групи – у 3,5 рази (13,9±0,81 мкмоль/л) порівняно з практично здоровими особами (3,96±0,55 мкмоль/л) відповідно. Отже, важливим модифікуючим чинником ендотеліальної дисфункції у хворих на НПЗП-гастропатію з супутньою ІХС є інфікування Н. pylori. Отримані результати узгоджуються з даними дослідження Степанова Ю.М., Бреславець Ю.С. [15], в якому показано, що середні показники активності iNOS та eNOS у хворих на НПЗП-гастропатію перевищували контрольні в 2,2-6,8 рази, що свідчить про наявність прямопропорційного зв'язку між розвитком патологічного процесу у CO ГДЗ та активністю синтаз NO. Авторами не встановлені відмінності у активності різних форм NOS залежно від селективності, що свідчить про безпосередній вплив цих ферментів на розвиток патологічного процесу при тривалому прийомі НПЗП. Виявлена нами різноспрямована динаміка активності iNOS та eNOS, на нашу думку, зумовлена наявністю супутньої ІХС, при якій в основі розвитку ендотеліальної дисфункції лежить пригнічення активності eNOS, що, в свою чергу, обтяжує перебіг коморбідної патології.

У обстежених хворих під впливом лікування спостерігалась позитивна клінічна динаміка: зникнення больового та диспепсичного синдрому на фоні базисної терапії в середньому через (5,9 ± 0,6) доби, а у пацієнтів, яким додатково призначався еупатилін – через (4,1 ± 0,3) доби (p<0,05).

У 19 (82,6 %) хворих II-A групи та у 18 (90 %) хворих II-B групи за результатами stool-тесту через 1 міс. після завершення АГБТ досягнута ерадикація Н. pylori.

У табл. 1 наведено результати вивчення активності NOS та концентрації пероксинітриду у сироватці крові хворих I групи у динаміці лікування.

Так, у пацієнтів I-A групи через 14 днів і 1,5 міс. виявлено зменшення активності iNOS у 1,2 рази та у 1,8 рази (p<0,001), концентрації пероксинітритів у 1,15 рази та у 1,3 рази (p<0,001) відповідно на фоні тенденції до зростання активності eNOS у сироватці крові.

Таблиця 1 – Показники активності NOS та концентрації пероксинітриду у сироватці крові хворих у динаміці лікування хворих на НПЗП-гастропатію, неасоційовану з Н. pylori (M±m)

Групи обстежених		iNOS, мкмоль/г-л	eNOS, мкмоль/г-л	NOOO ⁻ , мкмоль/л
I-A група	до лікування	0,63±0,10	0,045±0,005	9,70±2,88
	через 14 днів	0,50±0,07	0,047±0,004	8,40±2,85*
	через 1,5 місяці	0,35±0,03*	0,048±0,003	7,27±2,81*
I-B група	до лікування	0,65±0,05	0,042±0,003	9,80±2,87
	через 14 днів	0,35±0,06**	0,055±0,004*	6,80±2,54**
	через 1,5 місяці	0,24±0,05**	0,057±0,005**	5,69±1,98**

Примітки: * – вірогідність результатів порівняно з показниками до лікування; ** – вірогідність відмінностей між групами порівняння.

Таблиця 2 – Показники активності NOS та концентрації пероксинітриду у сироватці крові хворих у динаміці лікування хворих на НПЗ3-гастропатію, асоційовану з *H. pylori* (M±m)

Групи обстежених	iNOS, мкмоль/г-л	eNOS, мкмоль/г-л	NOOO ⁻ , мкмоль/л
II-A група	до лікування	0,93±0,08	0,036±0,002
	через 14 днів	0,68±0,07*	0,037±0,004
	через 1,5 місяці	0,54±0,04*	0,045±0,005
II-B група	до лікування	1,02±0,21	0,038±0,005
	через 14 днів	0,58±0,10**	0,051±0,003**
	через 1,5 місяці	0,34±0,06**	0,058±0,004*

Примітки: * – вірогідність результатів порівняно з показниками до лікування; # – вірогідність відмінностей між групами порівняння.

У хворих, яким додатково призначався еупатилін на фоні базисної терапії, через 14 днів і через 1,5 міс. встановлено вірогідне зниження активності iNOS у 1,8 рази та у 2,7 рази ($p<0,001$), концентрації пероксинітриду у 1,4 рази та у 1,7 рази ($p<0,001$) відповідно на фоні зростання активності eNOS через 14 днів у 1,3 рази ($p<0,03$) у сироватці крові. Через 1,5 міс. досліджуваний показник майже не змінювався і залишався вірогідно вищим ($p<0,01$) порівняно з вихідними даними. Детальний аналіз кінцевих результатів через 14 днів та 1,5 міс. спостереження довів додатковий позитивний ефект еупатиліну в комплексному лікуванні НПЗ3-гастропатії, що підтверджувалось нижчими у 1,4 рази ($p<0,02$) показниками активності iNOS у сироватці крові, зменшенням концентрації пероксинітриду у хворих І-Б групи порівняно з І-А групою у 1,2 рази та 1,3 рази ($p<0,001$) відповідно.

У хворих II-A групи на фоні АГБТ через 14 днів встановлено вірогідне зниження активності iNOS у 1,4 рази ($p<0,001$), зменшення концентрації пероксинітриду у сироватці крові у 1,3 рази ($p<0,001$) та через 1,5 місяці – у 1,7 рази ($p<0,003$) та у 1,6 рази ($p<0,005$) порівняно з вихідними даними (табл. 2).

Більш значуща позитивна динаміка встановлена у пацієнтів II-B групи, яким призначався еупатилін на фоні ерадикаційної терапії. Так, через 14 днів та 1,5 міс. спостереження активність iNOS знизилась у 1,7 рази та 3,0 рази ($p<0,001$), концентрація NOOO⁻ у сироватці крові зменшилась у 1,4 рази та 2,0 рази ($p<0,001$) на фоні вірогідного зростання активності eNOS у 1,3 рази ($p<0,02$) та у 1,5 рази ($p<0,01$) відповідно.

Про додатковий позитивний ефект еупатиліну свідчить порівняльний аналіз досліджуваних показників у хворих обох груп. Через 14 днів лікування у хворих II-B групи порівняно з пацієнтами II-A групи встановлено вірогідно нижчі у 1,17 рази ($p<0,02$) показники активності iNOS на фоні вищих значень показників активності eNOS у 1,3 рази ($p<0,03$) та зниження вмісту пероксинітриду у 1,4 рази ($p<0,01$) у

сироватці крові. Подібні зміни встановлені через 1,5 міс., що підтверджувалось вірогідно нижчими показниками активності iNOS у 1,6 рази ($p<0,005$), вмісту NOOO⁻ у 2,0 рази ($p<0,001$) у сироватці крові хворих II-B групи порівняно з відповідними показниками II-A групи.

Виявлена позитивна динаміка показників ендотеліальної дисфункції, на нашу думку, пов'язана з антиоксидантними та протизапальними ефектами еупатиліну.

Інфікування *H. pylori* сприяє індукції вивільнення різноманітних хемоаттрактантів, таких як інтерлейкін-8 (IL-8) та моноцитного хемоаттрактантного білка-1 (MCP-1), які стимулюють інфільтрацію нейтрофілами і моноцитами СО, що сприяє розвитку хронічного запального процесу в ГДЗ [16]. В дослідженнях *in vitro* еупатилін дозозалежно зменшує експресію генів та продукцію туморнекротичного фактору- α , прозапальних IL-1 β та IL-6, пригнічує активність нуклеарного фактору- κ B (NF- κ B), що сприяє зменшенню активності запального процесу, індукованого тучними клітинами, які є джерелом синтезу та активації iNOS. Остання, в свою чергу, сприяє збільшенню концентрації пероксинітриду [17,18]. Іншими дослідженнями встановлено, що еупатилін пригнічує індукцію iNOS, активацію NF- κ B, ядерну транслокацію p65 та відновлює рівень I κ B α в цитоплазмі на моделях раку шлунка. Отримані результати доводять, що еупатилін виявляє протизапальні та антиапоптотичні ефекти в епітеліальних клітинах [19].

Встановлена активація eNOS на фоні прийому еупатиліну, сприяє збільшенню концентрації NO, який відіграє ключову роль у захисті СО ГДЗ від дії ушкоджуючих чинників за рахунок регуляції її перфузії, цитопротекторної дії соматостатину, адреномедуліну та холецистокініну, які частково опосередковуються ендогенним вивільненням NO [20].

Висновки. У хворих на НПЗ3-гастропатію з супутньою ІХС виявлені ознаки ендотеліальної дисфункції, які характеризуються збільшенням активності iNOS та вмісту пероксинітриду на фоні зниження активності eNOS, особливо у хворих з НПЗ3-гастропатією, асоційованою з *H. pylori*. Призначення еупатиліну на фоні базисної кислотосупресивної або АГБТ сприяло нормалізації показників ендотеліальної дисфункції за рахунок зменшення активності iNOS, яка є активатором синтезу токсичних пероксинітридів, та збільшення активності eNOS, яка сприяє збільшенню концентрації NO як важливого гастроцитопротектора.

Перспективи подальших досліджень. Актуальними залишаються питання подальшого вивчення взаємозв'язку механізмів розвитку НПЗ3-гастропатії у хворих з супутньою ІХС та оцінки впливу еупатиліну на медикаментозно-індуковані ураження інших відділів шлунково-кишкового тракту.

Література

1. Lanas A, Chan FKL. Peptic ulcer disease. Lancet. 2017 Aug 5;390(10094):613-24. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32404-7
2. Morozova TE, Ry'kova SM, Chukina MA. NPVP-gastropatii u bol'ny'kh s sochetanno patologiiej serdechno-sosudistoj sistemy i zabolevaniyami sustavov i pozvonocznika. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2015;116(4):64-70. [in Russian].
3. Maev IV, Samsonov AA, Andreev DN. Gastropatii, indutsirovannye nesteroidnymi protivovospalitel'nymi sredstvami: patogeneticheskiy obosnovannyye podkhody k profilaktike i terapii. Farmateka. 2016;2:49-54. [in Russian].
4. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht VI/ Florence Consensus Report. Gut. 2017;66(1):6-30. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312288
5. Lim YJ, Hong SJ. Helicobacter pylori infection in nonsteroidal anti-inflammatory drug users. Korean J Gastroenterol. 2014;64(2):70-5.

6. Pasechnikov VD. Mekhanizmy zashchity slizistoy obolochki zheludka i NO-vysvobozhdayushchiye nesteroidnyye protivovospalitel'nyye sredstva. *Lechashchii vrach*. 2014;7:77-80. [in Russian].
7. Wallace JL, Miller MJS. Nitric oxide in mucosal defense. A little goes a long-way. *Gastroenterology*. 2000;119:512-20.
8. Mel'nikova YuS, Makarova TP. Endotelial'naya disfunktsiya kak tsentral'noye zveno patogeneza khronicheskikh bolezney. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2015;96(4):659-65. [in Russian].
9. Stabila ishemichna khvoroba sertsia [Internet]. Unifikovanyi klinichniy protokol pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi) ta tretynnoi (vy-sokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy. Nakaz MOZ Ukrainy № 152 vid 02.03.2016. K.: MOZ Ukrainy; 2016 [Data zvernennia 2 lystopada 2018 r.]. Dostupno: http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2016_152_IHS/2016_152_YKPMI_IHS.pdf. [in Ukrainian].
10. Hunt R, Lazebnik L, Marakhouki Y. International consensus on guiding recommendations for management of patients with nonsteroidal antiinflammatory drugs induced gastropathy-ICON-G. *Euroasian Journal of Hepato-gastroenterology*. 2018;8(2):148-60. DOI: 10.5005/jp-journals-10018-1281
11. Akimov OYe, Kostenko VO. Functioning of nitric oxide cycle in gastric mucosa of rats under excessive combined intake of sodium nitrate and fluoride. *J. Ukr. Biochem*. 2016;88(6):70-5. DOI: 10.15407/ubj88.06.070
12. Nitin I Kochar, Anil V Chandewal, Ravindra L Bakal. Nitric Oxide and the Gastrointestinal Tract. *International Journal of Pharmacology*. 2011;7(1):31-9.
13. John LW. Nitric oxide in the gastrointestinal tract: opportunities for drug development. *British Journal of Pharmacology*. 2019;176:147-54.
14. Soloveva AG, Kuznetsova VL, Peretyagin SP. Rol oksida azota v protsessah svobodnoradikalnogo oksideniya. *Vestnik Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii*. 2016;1(53):228-33. [in Russian].
15. Stepanov YuM, Breslavets YuS. Vivchennya vmistu eNOS ta iNOS u slizoviy obolontsi gastroduodenalnoyi zoni u hvorih na NPZP-gastropatii do ta pislya likuvannya. *Suchasna gastroenterologiya*. 2012;1(63):32-8. [in Ukrainian].
16. Tsai HF, Hsu PN. Interplay between *Helicobacter pylori* and immune cells in immune pathogenesis of gastric inflammation and mucosal pathology. *Cell Mol Immunol*. 2010;7:255-9.
17. Lee S, Park H-H, Son H-Y, Ha J-H, Lee M-G, Oh T-Y, et al. DA-9601 inhibits activation of the human mast cell line HMC-1 through inhibition of NF- κ B. *Cell Biol Toxicol*. 2007;23:105-12. DOI: 10.1007/s10565-006-0103-3
18. Seo HJ, Park KK, Han SS, Chung WY, Son MW, Kim WB, et al. Inhibitory effects of the standardized extract (DA-9601) of *Artemisia asiatica* Nakai on phorbol ester-induced ornithine decarboxylase activity, papilloma formation, cyclooxygenase-2 expression, inducible nitric oxide synthase expression and nuclear transcription factor kappa B activation in mouse skin. *Int J Cancer*. 2002;100:456-62.
19. Lee JS, Kim HS, Hahm KB. Inhibitory effects of 7-carboxymethoxy-3',4',5'-trimethoxyflavone (DA-6034) on *Helicobacter pylori*-induced NF- κ B activation and iNOS expression in AGS cells. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1095:527-35.
20. West SD, Helmer KS, Chang LK. Cholecystokinin secretagogue-induced gastroprotection: Role of nitric oxide and blood flow. *Am. J. Physiol*. 2002;284:399-410.

ВПЛИВ ЕУПАТИЛІНУ НА ПОКАЗНИКИ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ НА НПЗЗ-ГАСТРОПАТІЇ З СУПУТНЬОЮ ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ

Скрипник І. М., Пархоменко В. В., Гопко О. Ф., Акімов О. Є., Якимішина Л. І.

Резюме. Мета – вивчити вплив еупатиліну на показники ендотеліальної дисфункції у хворих на НПЗЗ-гастропатію з супутньою ішемічною хворобою серця (ІХС). Під спостереженням знаходилось 125 хворих з діагностованою стабільною ІХС І-II функціонального класу та НПЗЗ-гастропатією. В залежності від лікувальних комплексів хворі розподілені на групи: І-А (n=44) – приймали інгібітори протонної помпи (ІПП) у стандартних дозах та ІІ-А група (n=23) – антигелікобактерну терапію (АГБТ). Хворим І-Б (n=38) та ІІ-Б (n=20) груп додатково призначали еупатилін (Стилен) по 1 табл. 3 рази на добу за 20-30 хв. до їжі тривалістю 28 днів. Стан ендотеліальної дисфункції оцінювали за концентрацією пероксинітриду та активності NO-синтаз (iNOS, eNOS). Через 14 днів та 1,5 міс. спостереження встановлений позитивний вплив еупатиліну на показники ендотеліальної дисфункції, що підтверджувалось нижчими показниками активності iNOS у сироватці крові, зменшенням концентрації пероксинітритів у хворих І-Б групи порівняно з І-А групою (p<0,001). У хворих ІІ-Б групи порівняно з пацієнтами ІІ-А групи встановлені вірогідно нижчі у 1,17 рази (p<0,02) показники активності iNOS на фоні вищих значень активності eNOS у 1,3 рази (p<0,03) та зниження вмісту пероксинітриду у 1,4 рази (p<0,01) у сироватці крові. Таким чином, призначення еупатиліну на фоні базисної терапії сприяло покращенню показників ендотеліальної дисфункції.

Ключові слова: НПЗЗ-гастропатія, ішемічна хвороба серця, еупатилін, ендотеліальна дисфункція.

ВЛИЯНИЕ ЭУПАТИЛИНА НА ПОКАЗАТЕЛИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ НПВС-ГАСТРОПАТИЕЙ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Скрипник И. Н., Пархоменко В. В., Гопко А. Ф., Акимов О. Е., Якимишина Л. И.

Резюме. Цель – изучить влияние эупатилина на показатели эндотелиальной дисфункции у больных НПВС-гастропатией с сопутствующей ишемической болезнью сердца (ИБС). Под наблюдением находилось 125 больных с диагностированной стабильной ИБС I-II функционального класса и НПВС-гастропатией. В зависимости от лечебных комплексов больные распределены на группы: I-A (n=44) – принимали ингибиторы протонной помпы (ИПП) в стандартных дозах и II-A группа (n=23) – антигеликобактерную терапию (АХБТ). Больным I-B (n=38) и II-B (n=20) групп дополнительно назначали эупатилин (Стилен) по 1 табл. 3 раза в сутки за 20-30 мин. до еды 28 дней. Состояние эндотелиальной дисфункции оценивали по концентрации пероксинитритов и активности NO-синтаз (iNOS, eNOS). Через 14 дней и 1,5 мес. наблюдения установлен положительное влияние эупатилина на показатели эндотелиальной дисфункции, что подтверждалось более низкими показателями активности iNOS в сыворотке крови, уменьшением концентрации пероксинитритов у больных I-B группы в сравнении с I группой (p<0,001). У больных II-B группы по сравнению с пациентами II-A группы установлены достоверно ниже в 1,17 раза (p<0,02) показатели активности iNOS на фоне высоких значений активности eNOS в 1,3 раза (p<0,03) и снижение содержания пероксинитритов в 1,4 раза (p<0,01) в сыворотке крови. Таким образом, назначение эупатилина на фоне базисной терапии способствовало улучшению показателей эндотелиальной дисфункции.

Ключевые слова: НПВС-гастропатия, ишемическая болезнь сердца, эупатилин, эндотелиальная дисфункция.

THE EFFECT OF EUPATILIN ON ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH NSAID-GASTROPATHY WITH CONCOMITANT ISCHEMIC HEART DISEASE**Skrypnyk I. M., Parkhomenko V. V., Gopko O. F., Akimov O. Ye., Iakimishyna L. I.**

Abstract. Mechanisms of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)-induced injury of gastric mucosa (GM) include inhibition of cyclooxygenase-1, gastroprotective prostaglandins, increased membrane permeability, activation of proinflammatory mediator products, *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection and endothelial dysfunction.

The aim – to study the effect of eupatilin on endothelial dysfunction in patients with NSAID-gastropathy with concomitant ischemic heart disease (IHD).

125 patients with diagnosed stable ischemic heart disease I-II functional class and NSAID-gastropathy were monitored. Depending on the presence of *H. pylori*, patients were divided into two groups: I (n=82) – NSAID-gastropathy, not associated with *H. pylori*, II (n=43) – associated with *H. pylori*. Additional subdivision was done according to the treatment complexes, that were prescribed to patients: I-A (n=44) – received proton pump inhibitors (PPIs) in standard doses and II-A group (n=23) – antihelicobacter therapy (AHBT). Patients of I-B (n = 38) and II-B (n = 20) groups were additionally treated with eupatiline (Stylene) 1 tablet 3 times a day 20-30 minutes before meals during 28 days. *H. pylori* status was determined in the presence of *H. pylori* antigen in the stool before treatment and 1-1.5 months after AHBT completion. The endothelial dysfunction was assessed by peroxynitrite concentration and NO-synthases activity (iNOS, eNOS).

When determining the activity of NOS in the patient's blood serum of groups I and II, a significant increase in iNOS activity in 4.4 times and 6.1 times was determined, with simultaneously decreased eNOS activity in 1.5 times and 2.3 times compared with almost healthy ($p < 0.001$), respectively. In the examined patients of groups I and II the peroxynitrite concentration exceeded in 2.4 times and 3.5 times the indicators of almost healthy individuals ($p < 0.001$).

In patients during treatment, positive clinical dynamics was observed against the background of basic therapy on average after (5.9 ± 0.6) days, and in patients who were additionally treated with eupatilin – after (4.1 ± 0.3) days ($p < 0.05$). Eradication of *H. pylori* was achieved in 19 (82.6%) patients of group II-A and in 18 (90%) of group II-B.

Final results detailed analysis of group I after 14 days and 1.5 months of observation proved an additional positive effect of eupatilin in the complex treatment of NSAID-gastropathy, which was confirmed by 1.4 times lower ($p < 0.02$) serum iNOS activity, a decreased peroxynitrites concentration in patients of group I-B compared with group I-A in 1.2 times and 1.3 times ($p < 0.001$), respectively. After 14 days of treatment, patients of group II-B compared to patients in group II-A the iNOS activity was significantly lower in 1.17 times ($p < 0.02$) while the eNOS activity was in 1.3 times higher ($p < 0.03$) and peroxynitrite content in 1.4 times lower ($p < 0.01$) in the blood serum. Similar changes were observed after 1.5 months, which was confirmed by significantly lower iNOS activity 1.6 times ($p < 0.005$), peroxynitrite content in 2.0 times ($p < 0.001$) in the serum of patients of group II-B compared with relevant indicators of group II-A.

Thus, in patients with NSAID-gastropathy with concomitant ischemic heart disease the signs of endothelial dysfunction were revealed, especially in patients with *H. pylori* infection. Administration of eupatilin on the background of basic acid-suppressive therapy or AHBT contributed to the normalization of endothelial function by reducing the activity of iNOS, the content of peroxynitrites and increasing of eNOS activity.

Key words: NSAID-gastropathy, ischemic heart disease, eupatilin, endothelial dysfunction.

Рецензент – проф. Катеренчук І. П.

Стаття надійшла 03.05.2020 року

DOI 10.29254/2077-4214-2020-2-156-166-170

УДК 616.345-007.272-036.1-073.432.19-089

Тамм Т. И., Непомнящий В. В., Бардюк А. Я.

ЗАВИСИМОСТЬ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ОСТРОЙ ТОЛСТОКИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТЬЮ ОТ РЕЗУЛЬТАТОВ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Харьковская медицинская академия последипломного образования (г. Харьков)

doktor.nep@gmail.com

Связь публикации с плановыми научно-исследовательскими работами. Работа является фрагментом НИР кафедры хирургии и проктологии Харьковской медицинской академии последипломного образования МЗ Украины «Особливості запальної реакції тканин в залежності та локалізації захворювань», № государственной регистрации 0117U000511.

Вступление. Острая толстокишечная непроходимость кишечника (ОТКН) в 20-40% случаев возникает на почве опухолей толстой кишки [1,2,3,4]. Несмотря на совершенствование хирургических технологий и медикаментозной терапии количество послеоперационных осложнений у больных с обтурационной

непроходимостью достигает 40-60% [2,4-7]. Среди них гнойно-септические осложнения составляют 50-85% [2,8]. К ним относятся несостоятельность анастомозов (6,7-17,5%), нагноение послеоперационных ран (2,7-37,8%), абсцессы брюшной полости (3,7-11%). Не уменьшаются цифры послеоперационной летальности у больных с острой обтурационной непроходимостью кишечника, достигающие 30-60% [1,7,9-11].

Неутешительные показатели хирургического лечения данной категории больных связаны с рядом факторов. Это медленное развитие обтурационной непроходимости и, как следствие, поздняя госпита-