



С.В. Шупер, Л.М. Іванова

Луганський державний медичний університет

Оцінка ефективності застосування L-аргініну у хворих з пептичною виразкою дванадцятипалої кишки в поєднанні з гіпертонічною хворобою

Ключові слова

Пептична виразка дванадцятипалої кишки, гіпертонічна хвороба, ендотеліальна дисфункція, L-аргінін.

На сьогодні відомі патологічні стани, в тому числі гіпертонічна хвороба (ГХ) та пептична виразка дванадцятипалої кишки (ПВ ДПК), які супроводжуються формуванням і прогресуванням дисфункції ендотелію [1–3, 6, 8–10].

Дисфункція ендотелію (ЕДФ) виявляється порушенням балансу між вазоконстрикторними та вазодилаторними системами [4, 9–12, 15]. Ендотеліальні клітини здатні продукувати медіатори вазодилатації, в тому числі азоту [11–13]. Азоту оксид (NO) є найпотужнішим із відомих ендогенних вазодилаторів [3, 4, 9, 11, 16]. Він відіграє важливу роль у регулюванні скоротливої активності міокарда, судинного тону, згортання крові та клітинної проліферації [2, 3, 7, 15]. Синтезується шляхом ензиматичного перетворення амінокислоти L-аргініну під впливом ферменту нітрооксидсинтази [12–14, 16].

Лікування хворих з ПВ ДПК у поєднанні з ГХ — одне з актуальних питань медицини. Спільним патогенетичним механізмом при ПВ ДПК та ГХ є порушення синтезу NO [4, 5, 7]. Тому препаратами вибору можуть бути ті, що стимулюють утворення NO. До них належить субстрат синтезу NO — L-аргінін.

Метою дослідження була оцінка ефективності введення L-аргініну до лікувального комплексу хворих на ПВ ДПК у поєднанні з ГХ.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 97 хворих (чоловіків — 52,7 %, жінок — 47,3 %), у яких після детального клініко-

лабораторного дослідження за загальноприйнятими методиками та фіброгастроуденоскопії зі взяттям біоптату діагностовано ПВ ДПК.

Верифікували діагноз ГХ на підставі скарг, давних анамнезу, клінічної картини, фізикального обстеження, уніфікованих лабораторно-інструментальних досліджень, консультацій окуліста та невропатолога, згідно з рекомендаціями Європейських товариств кардіологів та гіпертензії (2007).

Вік хворих становив від 23 до 60 років. У 21,4 % хворих на ПВ ДПК діагностовано ГХ I стадії; у 78,6 % — ГХ II стадії відповідно до критеріїв ВООЗ/МТГ (1999), Української асоціації кардіологів (2005), Наказу МОЗ України № 247 (1998). У дослідження не брали хворих із вторинними формами АГ, гострими порушеннями мозкового кровообігу та інфарктом міокарда, перенесеного за останніх 6 міс, із тяжкою серцевою недостатністю, порушеннями функції нирок та печінки, цукровим діабетом, ПВ шлунка.

Функціональний стан судинного ендотелію визначали за вмістом ендотеліну в плазмі крові імуноферментним методом з хроматографічними реагентами. Вміст NO визначали за концентрацією його стабільних метаболітів — нітриту (NO₂) та нітрату (NO₃) — у цитратній крові спектрофотометричним методом з реактивом Гріса із сульфаніловою кислотою та 1 — нафтоламіном. Вміст нітрит-аніону (NO₂) у плазмі крові визначали спектрофотометричним методом Гріна з використанням реактиву Гріса.

Усім хворим проводили добове моніторування артеріального тиску (ДМАТ) з використанням системи моніторингу тиску.

Хворих розподілено на дві рандомізовані групи: основну (58 осіб) та порівняння (39 осіб). Усім пацієнтам назначали стандартну терапію, що включала антигіпертензивні препарати (за винятком калійзберігальних діуретиків), та препарати, рекомендовані Маастрихтською угодою — 3. Хворим основної групи, крім традиційної терапії, призначали L-аргінін, який має антигіпоксичну, мембраностабілізуювальну, цитопротекторну, антиоксидантну, антирадикальну, дезінтоксикаційну активність та є субстратом для NO-синтази — ферменту, що каталізує синтез NO в ендотеліоцитах. Його призначали внутрішньовенно крапельно через добу (п'ять крапельниць; спочатку по 10 крапель на 1 хв за 15 хв, потім по 30 крапель на 1 хв). Добова доза становила 100 мл розчину.

Статистичну обробку одержаних результатів здійснювали на базі обчислювального центру Східноукраїнського національного університету ім. В. Даля за допомогою багатофакторного дисперсійного аналізу з використанням пакетів ліцензійних програм Microsoft Office та Statistica.

Результати та їхнє обговорення

У клінічній картині ПВДПК хворих із поєднаною патологією спостерігалися больовий абдомінальний та диспепсичний синдроми (95 осіб, або 98,1 %). Больовий синдром виявлявся періодичним болем тупого ниючого характеру натще в надчеревній ділянці (63 особи, або 65,2 %), праворуч від білої лінії живота (17 осіб, або 17,5 %), у правому підбер'ї (17 осіб, або 17,3 %). Іррадіював біль по всьому животу у 17 (17,4 %) хворих, у грудний відділ хребта — у 13 (13,6 %), у праву клубову ділянку — у 5 (5,1 %), у поперек — у 3 (3,0 %) хворих. У 76,8 % пацієнтів спостерігався зв'язок прийому їжі та виникнення болю. Голодний біль був у 54 (55,6 %) хворих, пізній біль — у 11 (11,4 %).

Диспепсичний синдром був представлений відрижкою у 40 (41,6 %) пацієнтів, печією за ходом стравоходу — у 30 (31,2 %), нудотою — у 27 (29,5 %) хворих. Закреп спостерігався у 48 (49,7 %) пацієнтів, які водночас скаржилися на здуття та буркотіння в животі.

Під час ФЕГДС виразковий дефект візуалізовано у 37 (38,4 %) хворих, у решти пацієнтів ви-

явлено рубцеву деформацію цибулини дванадцятипалої кишки.

Суб'єктивна симптоматика ГХ була типовою та виявлялася періодичним головним болем — у 61 (63,2 %) хворого, серцебиттям під час звичайного фізичного навантаження — у 35 (36 %) та появою кардіалгій — у 46 (47 %) хворих.

Для оцінки функціонального стану судинного ендотелію у хворих на ПВДПК у поєднанні з ГХ визначали рівень концентрації ET-1 у плазмі крові. Вміст ET-1 у плазмі крові пацієнтів з коморбідною патологією зріс у середньому в 1,5 разу (норма — $(5,96 \pm 0,34)$ пг/мл; $p < 0,05$). Рівень сумарних кінцевих метаболітів NO у плазмі крові хворих на ПВДПК у поєднанні з ГХ становив $(15,3 \pm 2,1)$ мкмоль/л при нормі $(25,6 \pm 1,8)$ мкмоль/л ($p < 0,05$) з істотнішим зменшенням вмісту NO_3 . Концентрація метаболіту NO_2 становила $(7,5 \pm 0,72)$ мкмоль/л, тобто була меншою за норму в 1,5 разу, а рівень NO_3 — $(7,8 \pm 0,32)$ мкмоль/л, тобто знизився в 1,81 разу ($p < 0,05$). Таким чином, у хворих на ПВДПК у поєднанні з ГХ спостерігалася ендотеліальна дисфункція, що свідчить про потребу в призначенні препаратів, які посилюють продукцію NO.

Унаслідок лікування у хворих на ПВДПК у поєднанні з ГХ основної групи вміст ET-1 у плазмі крові знизився порівняно з початковим в 1,4 разу ($p < 0,05$) і досяг верхньої межі норми. Водночас у хворих з групи порівняння наприкінці курсу загальноприйнятої терапії також зауважено позитивну динаміку змін функціонального стану судинного ендотелію: знизилася концентрація ET-1 у плазмі крові, однак меншою мірою, ніж в основній. Рівень ET-1 у плазмі крові також знизився, але залишався в 1,2 разу вищим за норму ($p < 0,05$).

Висновки

У хворих з коморбідною патологією (ПВДПК у поєднанні з ГХ) одним зі спільних патогенетичних механізмів є ендотеліальна дисфункція, яка супроводжується порушеннями синтезу азоту оксиду. Застосування в терапевтичному комплексі L-аргініну, що поліпшує ендотеліальну функцію, патогенетично доцільне та перспективне.

Надалі ми проаналізуємо вплив імунного стану на клінічний перебіг коморбідної патології та його взаємозв'язок зі станом ендотеліальної функції.

Список літератури

1. Агеев Ф.Т. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний // Сердечная недостаточность. — 2003. — № 1. — С. 22—25.

2. Бабак О.Я., Шапошникова Ю.Н., Немцова В.Д. Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца — эндотелиальная дисфункция: современное состояние вопроса // Укр. тер. журн. — 2004. — № 1. — С. 14—21.

3. Визир В.А., Березин А.Е. Роль эндотелиальной дисфункции в формировании и прогрессировании артериальной гипертензии. Прогностическое значение и перспективы лечения // Укр. мед. часопис.— 2000.— № 4.— С. 23—33.
4. Гоженко А.И., Котюжинская С.Г., Котюжинский А.И. Роль оксида азота в регуляции микроциркуляции и агрегантного состояния крови // Укр. мед. альманах.— 2000.— № 1.— С. 13—17.
5. Гріднева С.В. Роль оксиду азоту і процесів ліпопероксидації у розвитку хронічного невиразкового коліту // Сучасна гастроентерологія.— 2003.— № 2.— С. 43—46.
6. Коркушко О.В., Лишневская В.Ю. Эндотелиальная дисфункция // Кровообіг та гемостаз.— 2003.— № 2.— С. 4—15.
7. Котюжинская С.Г., Котюжинский А.И. Влияние оксида азота на фибринолитическую систему // Физиол. журн.— 2000.— № 2.— С. 8—9.
8. Малая Л.Т., Корж А.Н., Балкова Л.Б. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы.— Харьков: Торсинг, 2000.— 432 с.
9. Намаканов Б.А., Расулов М.М. Эндотелиальная дисфункция при артериальной гипертензии — фактор риска сердечно-сосудистых осложнений // Кардиоваскулярная терапия и профилактика.— 2005.— № 6.— С. 98—101.
10. Черепок А.А. Клинико-прогностическое значение эндотелиальной дисфункции у больных гипертонической болезнью // Укр. мед. альманах.— 2003.— Т. 6, № 3.— С. 177—180.
11. Brzozowska I., Konturek P.C., Brzozowski T. et al. Role of prostaglandins, nitric oxide, sensory nerves and gastrin in acceleration of ulcer healing by melatonin and its precursor, L-tryptophan // J. Pineal. Res.— 2002.— 32.— P. 149—162.
12. Kumar P., Goyal M., Agarwal J.L. Effect of L-arginine on electrocardiographic changes induced by hypercholesterolemia and isoproterenol in rabbits // Ind. Pacing Electrophysiol. J.— 2009.— 9 (1).— P. 45—52.
13. Stamler J.S., Loh E., Robby M.A. et al. Nitric oxide regulates basal systemic and pulmonary vascular resistance in healthy humans // Circulation.— 2004.— 89.— P. 2035—2040.
14. Takeuchi K., Kagawa S., Mimaki H. et al. COX and NOS isoforms involved in acid-induced duodenal bicarbonate secretion in rats // Dig. Dis. Sci.— 2002.— 47.— P. 2116—2124.
15. Vallance P., Chan N. Endothelial function and nitric oxide: clinical relevance // Heart.— 2001.— 85 (3).— P. 342—350.
16. Wu G., Meininger C.J. Arginine nutrition and cardiovascular function // J. Nutr.— 2000.— 130 (11).— P. 2626—2629.

С.В. Шупер, Л.Н. Иванова

Оценка эффективности применения L-аргинина у больных с пептической язвой двенадцатиперстной кишки в сочетании с гипертонической болезнью

У больных с сочетанной патологией (пептическая язва двенадцатиперстной кишки и гипертоническая болезнь) в клинической картине определялись болевой абдоминальный, диспепсический, цефалгический и кардиальный синдромы. При ФЭГДС язвенный дефект определили у 38,4 % больных, у остальных — рубцовую деформацию луковицы двенадцатиперстной кишки.

Выявлен один из общих патогенетических механизмов рассматриваемой сочетанной патологии — эндотелиальная дисфункция, которая сопровождалась нарушениями синтеза азота оксида, что требовало назначения препаратов, усиливающих его продукцию. Применение в комплексной терапии больных с пептической язвой двенадцатиперстной кишки в сочетании с гипертонической болезнью отечественного препарата «Тивортин» способствовало улучшению состояния эндотелиальной функции, то есть являлось целесообразным и перспективным.

S.V. Shuper, L.N. Ivanova

Efficacy assessment of L-arginine in patients with peptic duodenal ulcer in combination with arterial hypertension

The study has been held on patients with the combined pathology (peptic duodenal ulcer and arterial hypertension) for clinical determination of the pain abdominal, dyspeptic, cephalgic and cardiac syndromes. The results of EGDS showed the ulcerous defect in 38.4 % of patients, and scar deformation of bulb of duodenum in the rest of the patients.

It has been revealed that endothelial dysfunction is one of the common pathogenetic mechanisms of the examined combined pathology. Endothelial dysfunction was accompanied by violations of nitrogen oxide synthesis that required administration of medications stimulating the producing of nitrogen oxide. Application of the modern Ukrainian medication Tivortin in the complex therapy of patients with peptic duodenal ulcer in combination with arterial hypertension promoted the improvement of the endothelial function state thus its using at this pathology is expedient and perspective.

Контактна інформація

Шупер Сергій Вікторович, асистент кафедри
91055, м. Луганськ, вул. Коцюбинського, 19-а, кв. 108

Стаття надійшла до редакції 2 квітня 2009 р.