



И.Н. Скрыпник, А.В. Вахненко

Украинская медицинская стоматологическая академия, Полтава

# Роль гипоксии в развитии заболеваний органов пищеварения и обоснование применения антигипоксантов в гастроэнтерологии

## Ключевые слова

Гипоксия, заболевания органов пищеварения, патогенез, антигипоксанты.

Одним из наиболее распространенных патологических состояний, лежащим в основе широкого спектра функционально-метаболических нарушений в гастроэнтерологии, является гипоксия, которая характеризуется наличием полиорганных, мультифункциональных и неспецифических нарушений, формирующихся на системном уровне. Их выраженность зависит от длительности и тяжести воздействия. Гипоксия запускает целый ряд биохимических процессов, направленных на стабилизацию гемостаза поврежденного органа и организма в целом.

Гипоэргоз, или энергетическая недостаточность, — это несоответствие между потребностью организма (органа-мишени) в энергии и тем ограниченным количеством аденозинтрифосфата (АТФ), которое может в данный момент использоваться для поддержания структурной целостности и функциональной активности ткани или органа [5].

Чаще всего энергодефицит развивается в результате гипоксии или недостаточного количества субстратов окисления в клетке. Дефицит энергии, лежащий в основе любого вида гипоксии, приводит к качественно однотипным метаболическим и структурным сдвигам в различных системах и органах [17]. В условиях внутриклеточной недостаточности кислорода клетка поддерживает собственные энергетические потребности за счет активизации процессов анаэробного гликолиза. В результате происходят истощение внутренних энергетических резервов,

деструкция клеточных мембран и разрушение клеток. Преобладание анаэробных путей воспроизводства энергии служит ведущим механизмом развития гипоксических и ишемических повреждений органов и тканей.

Так, нарушение митохондриального окисления приводит к угнетению сопряженного с ним фосфорилирования и вызывает прогрессирующий дефицит АТФ — универсального источника энергии в клетке. Дефицит энергии составляет суть любой формы гипоксии и обуславливает качественно однотипные метаболические и структурные сдвиги в различных органах и тканях. Уменьшение концентрации АТФ в клетке приводит к ослаблению ее ингибирующего влияния на один из ключевых ферментов гликолиза — фосфофруктокиназу. Гликолиз, активирующийся при гипоксии, частично компенсирует недостаток АТФ, однако быстро вызывает накопление лактата и развитие ацидоза с результирующим аутоингибированием гликолиза [18].

Гипоксия приводит к комплексной модификации функций биологических мембран, затрагивающей как липидный бислой, так и мембранные ферменты. В результате энергодефицита, активации на его фоне фосфолиполиза и перекисного окисления липидов (ПОЛ) повреждаются или модифицируются главные функции мембран: барьерная, рецепторная, каталитическая. Распад фосфолипидов и ингибирование их синтеза ведут к повышению концентрации ненасыщенных жирных кислот, усилению их ПОЛ за

счет подавления активности антиоксидантных систем (супероксиддисмутаза — СОД, каталаза, глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза) из-за распада и торможения синтеза их белковых компонентов [19].

Энергодефицит при гипоксии способствует накоплению  $Ca^{2+}$  в цитоплазме клетки, т. к. блокируются энергозависимые насосы, выкачивающие ионы  $Ca^{2+}$  из клетки или закачивающие его в цистерны эндоплазматического ретикулума, а накопление  $Ca^{2+}$  активирует  $Ca^{2+}$ -зависимые фосфолипазы. Один из защитных механизмов, препятствующий накоплению  $Ca^{2+}$  в цитоплазме, заключается в захвате  $Ca^{2+}$  митохондриями. При этом повышается метаболическая активность митохондрий, направленная на поддержание постоянства митохондриального заряда и перенос протонов, что сопровождается увеличением расхода АТФ. В результате развивается «порочный круг»: недостаток кислорода нарушает энергетический обмен и стимулирует ПОЛ, а активация свободно-радикальных процессов, повреждая мембраны митохондрий и лизосом, усугубляет энергодефицит и вызывает необратимые повреждения и гибель клетки.

Клинические данные и теоретические исследования убедительно свидетельствуют, что наиболее перспективным в борьбе с гипоксией является использование антигипоксантов — фармакологических средств, улучшающих утилизацию организмом циркулирующего в нем кислорода, снижающих потребность в кислороде органов и тканей и тем самым способствующих уменьшению гипоксии и повышению устойчивости организма к кислородной недостаточности [5, 17—19, 29].

Условно антигипоксанты разделяют на две группы:

1) действующие на транспортную функцию крови — соединения, повышающие кислородную емкость крови, сродство гемоглобина к кислороду, а также вазоактивные вещества эндогенной и экзогенной природы;

2) корригирующие метаболизм клетки — соединения мембранопротекторного, прямого энергизирующего действия (то есть влияющие на окислительно-восстановительный потенциал клетки, цикл Кребса и дыхательную цепь митохондрий) и препараты непосредственно антигипоксического действия.

Многие типы лекарственных средств (ноотропные и антиангинальные препараты, блокаторы ионов кальция, аденоблокаторы и др.) способствуют наилучшему усвоению кислорода тканями и/или уменьшают потребление последнего при осуществлении нормальных функций,

повышая тем самым устойчивость организма к различным кислородозависимым патологическим состояниям и обладая опосредованным антигипоксическим эффектом.

К препаратам антигипоксического действия относится «Актовегин», который производится на основе экстракта из сыворотки крови телят и является депротеинизированным гемодиализатом, получаемым путем ультрафильтрации. В состав препарата входят исключительно физиологические компоненты — электролиты и ряд важных микроэлементов (до 70 %), а также органические низкомолекулярные соединения — аминокислоты, олигопептиды, нуклеозиды и гликолипиды, обладающие высокой биологической активностью (до 30 %). Молекулярная масса органических соединений составляет менее 5000 Да.

Структурный анализ раствора «Актовегина» выявил в нем несколько основных макро- и микроэлементов (натрия, калия, кальция, фосфора и магния). Магний входит в состав «Актовегина» в качестве компонента нейропептидных фрагментов и ферментов в качестве каталитического центра, имея статус нейроседативного иона [21].

«Актовегин» производится в соответствии с требованиями безопасности в отношении прионных заболеваний.

«Актовегин» существенно повышает энергетический резерв клеток и их устойчивость к гипоксии за счет повышения поступления и утилизации кислорода и глюкозы. При применении «Актовегина» в 18 раз возрастает синтез АТФ — основного энергетического субстрата, за счет чего увеличивается время работы критической мощности при уменьшении напряженности метаболических сдвигов — рН, содержания лактата [6].

«Актовегин» оказывает системное действие на организм и переводит процессы окисления глюкозы на аэробный путь. Для живой клетки аэробное окисление глюкозы гораздо выгоднее анаэробного (38 молекул АТФ против 2 соответственно). Кроме АТФ, увеличивается концентрация и других непосредственных переносчиков свободной энергии — АДФ, а также аминокислот — глутамата, аспартата и гамма-аминомасляной кислоты.

Активная фракция «Актовегина» оказывает инсулиноподобное действие на изолированные жировые клетки. Причем антитела против инсулина не приводят к торможению этого эффекта и не нарушают транспорт глюкозы. Не установлено влияния «Актовегина» на фосфорилирование рецептора и связи инсулина с ним. Активная фракция препарата повышает транспорт глюкозы в зависимости от дозы — до 5-кратного увеличения, а не в 10 раз по сравнению с инсулином,

что свидетельствует об отличном от инсулинового механизме действия «Актовегина» [25].

Существует несколько степеней активации транспорта глюкозы и 5 типов транспортеров субстрата. Инсулин вдвое увеличивает количество переносчиков в мембранах путем их транслокации из эндоплазмы за счет сложного и многоэтапного процесса. Следует учитывать возможность активации переносчиков, локализующихся в самой плазматической мембране за счет инозитолфосфолигосахаридов, отделяющихся с наружной поверхности мембраны за счет стимуляции фосфолипазы С. Отщепившиеся олигосахариды стимулируют транспорт и утилизацию глюкозы. Гликолипидная фракция «Актовегина» содержит инозитолфосфолигосахариды и вызывает прямую активацию переносчиков, которые расположены в мембране и не находятся в состоянии инсулиновой активности [5].

Максимально выраженный эффект препарата проявляется в условиях кислородной недостаточности, когда «Актовегин» увеличивает поступление глюкозы в клетку, усиливая ее окисление за счет активации ферментов окислительного фосфорилирования, вследствие чего улучшается энергетическое обеспечение клеток в условиях гипоксии. Влияние препарата на утилизацию глюкозы особенно велико, т. к. при артериальной недостаточности любого генеза глюкоза является единственным субстратом для производства энергии.

С помощью различных хроматографических методов доказано, что выделенная из «Актовегина» активная фракция оказывает инсулиноподобное действие на биосинтез липидов, который может увеличиваться в зависимости от дозы в 5 раз, с торможением образования внутриклеточного цАМФ. Активная фракция препарата вызывает зависящую от концентрации стимуляцию пируватдегидрогеназы. Антиоксидантный эффект препарата обусловлен высокой супероксиддисмутазной активностью [21].

Вторичным эффектом препарата является улучшение кровоснабжения. В условиях тканевой гипоксии, вызванной нарушением микроциркуляции, «Актовегин» способствует становлению капиллярной сети за счет новообразующихся сосудов. Повышение диффузии и утилизации кислорода клетками различных органов и тканей приводит к улучшению оксигенации в системе микроциркуляции. При этом улучшается анаэробный энергообмен в эндотелии сосудов, сопровождающийся высвобождением эндогенных веществ с мощными вазодилатирующими эффектами — простаглицлина и азота оксида, обуславливая улучшение перфузии органов [5, 6].

«Актовегин» способствует восстановлению кровообращения в зоне ишемии, что связано с ускорением васкуляризации и развитием коллатерального кровообращения, уменьшением вторичного отрицательного действия кислородной недостаточности на стенки сосудов, особенно эндотелия. После введения препарата активируется местный фибринолиз, повышаются щелочные резервы крови, в результате чего снижается ее вязкость. Кроме того, «Актовегин» стимулирует эритропоэз, активирует транспортную систему эритроцитов, способствует увеличению продолжительности их жизни [9].

Улучшая доставку кислорода и уменьшая выраженность ишемических повреждений тканей, «Актовегин», кроме того, опосредованно способствует стимуляции белково-синтезирующей функции клеток и оказывает иммуномодулирующее действие. Наряду с повышением транспорта и утилизации глюкозы это способствует улучшению аэробного обмена и приводит к образованию богатых энергией фосфатов.

Способность «Актовегина» активизировать обмен веществ на клеточном уровне за счет усиления транспорта и утилизации кислорода и глюкозы клетками, улучшения аэробного метаболизма и стимуляции образования энергии делает целесообразным и патогенетически оправданным его применение при заболеваниях органов пищеварения.

### Хронический гастрит

Главными целями медикаментозного лечения хронического гастрита (ХГ) с секреторной недостаточностью являются: компенсация гастритического процесса; торможение прогрессирования морфологических (атрофических) изменений в слизистой оболочке желудка (СОЖ) и секреторной недостаточности за счет воздействия на местный воспалительный процесс, а также стимуляция физиологической и репаративной регенерации, улучшение метаболических процессов в СОЖ, коррекция секреторно-моторных нарушений.

При ХГ с умеренной секреторной недостаточностью лечение должно быть направлено на стимуляцию метаболических и репаративных процессов, восстановление биоэнергетического обеспечения секреторного процесса в СОЖ. Благодаря успехам в изучении процессов кислотообразования в желудке разработаны рекомендации по использованию для стимуляции секреторной функции оставшихся главных желез желудка препаратов, способных улучшать метаболические процессы, уменьшать дефицит тканевого норадреналина, циклического аденозинмо-

нофосфата (цАМФ), гистамина, ионов кальция и рибонуклеиновой кислоты в СОЖ, улучшать микроциркуляцию и устранять тканевую гипоксию в ней [11].

Современные методы лечения хронического атрофического гастрита (ХАГ), как правило, основаны на эрадикации хеликобактерной инфекции и воздействуют на одно из звеньев патогенеза заболевания. Поэтому поиск наиболее эффективных методов лечения, основанных на применении средств, которые могут влиять на метаболические процессы в СОЖ, является чрезвычайно актуальным.

В исследованиях Н.В. Драгомирецкой [13] установлено более эффективное устранение признаков диспепсического, болевого и астенического синдромов, а также заживление эрозий в желудке и двенадцатиперстной кишке у больных ХАГ, которым на фоне стандартной антихеликобактерной терапии (АХБТ) назначали «Актовегин», по сравнению с группой больных, получавших только АХБТ. При этом атрофические изменения СОЖ сохранялись, однако отмечено уменьшение признаков выраженной метаплазии до умеренной и отсутствие дисплазии, улучшалось состояние сосудистой сети СОЖ, что свидетельствует о положительной динамике морфологических изменений в ней. Следует указать на эффективность «Актовегина» при комплексном лечении больных ХАГ при условии применения препарата 1,5 мес: 15 сут вводят внутримышечно по 5 мл (200 мг) с последующим приемом по 1 таблетке (200 мг) 3 раза в сутки в течение 30 сут.

Для лечения хронического неатрофического гастрита на фоне антисекреторной терапии или АХБТ «Актовегин» можно назначать для восстановления нарушенной микроциркуляции и коррекции метаболической дисфункции по 4 мл (160 мг) внутримышечно 1–2 раза в сутки в течение 10–15 сут с последующим приемом препарата по 1 таблетке 2 раза в сутки 20–30 сут [25].

### **Хронические эрозии желудка**

При хронических эрозиях желудка полиорганическая дисфункция развивается в 40–75 % случаев. Патологию рассматривают как местный эквивалент синдрома генерализованных циркуляторно-гипоксически-метаболических расстройств на фоне измененной иммунореактивности и нарушенного обмена веществ в организме. Известно, что хронические эрозии резистентны к лечению и в 50 % случаев не удается достичь клинико-эндоскопической ремиссии [8, 22]. Поэтому при лечении хронических эрозий желудка как полиорганической сочетанной патологии органов пи-

щеварения целесообразно назначать препараты с универсальными механизмами протективного действия, которые влияли бы на все звенья патогенеза, особенно на свободно-радикальное окисление, систему антиоксидантной защиты, цитокиновые механизмы, микроциркуляцию и процессы детоксикации. С этих позиций перспективно использовать антигипоксикант и активатор метаболизма глюкозы и кислорода «Актовегин».

### **Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки**

Резистентность слизистой оболочки (СО) желудка и двенадцатиперстной кишки (СОДК) в значительной мере зависит от регионарного кровотока, умеренное снижение которого сопровождается определенными нарушениями защитного барьера. О важной роли кровоснабжения в поддержании целостности СОЖ свидетельствует то, что ее язвенное поражение возникает преимущественно в тех зонах желудка, где кровотоки невелики. Уменьшение кровотока прямо зависит от нарушения структурной целостности СОЖ и СОДК [15].

Наряду с нарушением функции желудка в патогенезе язвенной болезни (ЯБ) определенную роль играют нарушения микроциркуляции, гипоксия СОЖ и СОДК и последующая активация катаболических процессов, проявляющаяся прежде всего нарушением энергообразующих, белково-синтетических процессов и усилением перекисидации фосфолипидов клеточных и сосудистых мембран, что в конечном итоге приводит к нарушению резистентности СО гастродуоденальной зоны. В клетках ишемизированной ткани вследствие гипоксии происходит торможение цикла трикарбоновых кислот, в результате чего аэробное дыхание переключается на гликолитический путь, который не может восполнить потери энергии в результате торможения кислотозависимого пути и прежде всего окислительного фосфорилирования в дыхательной цепи митохондрий. В результате гипоксии СОЖ и СОДК происходит накопление цАМФ, опосредованное выбросом адреналина, гистамина, серотонина и др. Последние, активируя аденилатциклазу, увеличивают синтез внутриклеточного цАМФ, что сопровождается эрозивно-язвенными поражениями СО. Нарушение микроциркуляции приводит к накоплению жирных кислот, ионов кальция в митохондриях, а также к повреждению цитоплазматических мембран [11, 12].

Таким образом, при тканевой гипоксии развивается комплекс патобиохимических нарушений, наблюдаются замедление тканевого дыхания, разобщение окисления и фосфорилирова-



ния, увеличение восстановленности редокс-систем, накопление недоокисленных продуктов жирных кислот, ионов кальция, нарушение процессов ПОЛ.

Активация ПОЛ в условиях гипоксии ведет к нарушению структуры митохондриальных мембран, модификации их фосфолипидного состава и проницаемости, ингибированию митохондриальных ферментов, разобщению окисления и фосфорилирования, повышенной проницаемости субклеточных образований, в частности мембран лизосом, что сопровождается освобождением лизосомальных гидролаз, активирующих катаболические процессы [15].

Нарушение использования кислорода в дыхательной цепи митохондрий приводит к разобщению окислительного фосфорилирования и накоплению активных форм кислорода в тканях, в частности гастродуоденальной зоны, что играет определенную роль в патогенезе гиперкатаболизма в СОЖ и СОДК, наиболее тяжелым проявлением которого является образование язв. В активную фазу ЯБ снижаются уровень креатинфосфата, мембраносвязанного кальция, активность восстановленных пиридиннуклеотидов, окисленных флавопротеидов. В СО, окружающей язву, увеличено содержание восстановленных форм цитохромов, нарушены транспорт и усвоение клетками СОЖ кислорода.

Электронно-микроскопические исследования с рутениевым красным — маркером кислых гликозаминогликанов позволили сделать заключение о выраженном нарушении тонкого строения базальных клеточных и некоторых субклеточных мембран и примембранных слоев капилляров, что свидетельствует о нарушении клеточной и сосудистой проницаемости и микроциркуляции в СОЖ, особенно выраженной в венозных отделах капилляров — в большей их части наблюдалось тромбообразование или запустевание. В базальных мембранах секреторных клеток, примембранных слоях эндотелия, венозных и артериальных отделов капилляров клеток установлено, что содержание рутенийположительного компонента было значительно более рыхлым, однако менее электронноплотным. На некоторых участках примембранные слои капилляров отделялись от мембран, местами наблюдалось скопление рутенийположительного вещества в caveолах, расположенных на люминальной поверхности капилляров. Увеличивалось количество фибриллярных структур, не имеющих рутенийположительного компонента. Описанные нарушения могут обусловить изменения физико-химических свойств неклеточного вещества, ведущих к нарушению проницаемости капилляров — ди-

зории. Существует прямая зависимость между степенью поражения капилляров и изменениями, развивающимися в клетках прилегающих желез. Нарушение клеточной и сосудистой проницаемости является отражением нарушенной резистентности СО гастродуоденальной зоны, имеющей патогенетическое значение и ответственной на конечном этапе наряду с кислотно-пептической агрессией за язвообразование [11].

Приведенные данные свидетельствуют о том, что для развития нарушений в СОЖ у больных ЯБ основное патогенетическое значение имеют нарушения секреторных процессов в париетальных, главных и мукоидных клетках, нервной трофики, микроциркуляции, ведущие к гипоксии и угнетению пластических процессов (снижение синтеза и усиление катаболизма белка), что в совокупности лежит в основе нарушения резистентности — одного из факторов, ответственных за язвообразование. Это дает основание рекомендовать для применения в комплексном лечении больных ЯБ фармакологических препаратов, устраняющих тканевую гипоксию, нормализующих микроциркуляцию и слизиобразование на фоне базисной антисекреторной или АХБТ.

В тканях язвы определяется повышенная активность лактатдегидрогеназы по сравнению с отдаленными участками СОЖ, что указывает на преобладание в ней анаэробных процессов при одновременном увеличении ее активности в эритроцитах на фоне снижения в них активности аденозилдезаминазы (АДА). Снижение активности АДА установлено не только в эритроцитах, но и в лимфоцитах, что отражает развитие гипоксии и снижение иммунного статуса, лежащих в основе развития язвенного дефекта. Развитие циркуляторной гипоксии и снижение иммунного статуса являются предикторами неблагоприятного течения ЯБ у людей пожилого возраста [3].

В настоящее время значительно уменьшился интерес к средствам, усиливающим репаративные и анаболические процессы («Ретаболит», метилурацил, «Солкосерил», аллантон, ликвиридон, витамин U, алоэ, аминокислотные смеси). Они считаются малоэффективными. Обоснованием к применению репаративных средств служит необходимость ускорить заживление гастродуоденальных язв путем интенсификации стадии пролиферации эпителиоцитов СО. Однако установлено, что в крае язвы пролиферация эпителия и так резко ускорена [1]. Поэтому их назначение оправдано только в качестве дополнительных средств к основной терапии при вялотекущих трофических процессах [26].

Если СОЖ у больных ЯБ реагирует на нарушение трофики тканей в условиях гипоксии од-

нонаправлено (усилення распада і замедлення синтезу білка), то в печині не тільки знижується синтез білка, але й порушується превращення амінокислот, в основному забезпечується реакціями переамінірування і гідроксилювання [12].

Проведення АХБТ і одночасне призначення «Актовегіна» 20 хворим ЯБ дванадцятипалої кишки в віці від 33 до 64 років сприяло ерадикації *H. pylori* в 95 % випадків, заживленню язвенних дефектів через 10 тижнів у 90 % хворих і покращенню якості їх життя [14].

Включення «Актовегіна» в терапію хворих ЯБ і ХГ обґрунтовано, так як дозволяє значно скоротити тривалість течія клінічних симптомів, обумовлених язвенним дефектом (строки заживлення язвенного дефекта — в середньому на 7–12 тижнів при довготривалому рубцюючому варіанті ЯБ) і знизити в 2,5 рази частоту рецидивів захворювання [27].

Назначення хворим ЯБ, ускладненого кровотечею, 250 мл 10 % інфузійного розчину «Актовегіна» в 0,9 % розчині натрію хлориду (1000 мг) внутрішньовенно крапельно зі швидкістю 2–3 мл/хв в 1 тижні в тривалості 10 тижнів на фоні протизапальної терапії дозволяє знизити ймовірність раннього рецидиву кровотечі в 1,6 рази порівняно з групою, отримувалою тільки протизапальну терапію [25].

Ускладнення течія ЯБ пов'язано зі зниженням локального кровотоку, порушеннями мікроциркуляції, змінами реологічних властивостей крові і функцій клітин крові, супроводжуваними розвитком тканинної гіпоксії, що призводить до порушень регенерації СО, активації катаболічних процесів, переважання апоптозу [3].

### **Язвенная болезнь в сочетании с сахарным диабетом и ишемической болезнью сердца**

При даній синтропії ульцерогенез і заживлення язвенного дефекта протікають на фоні суттєвого зниження енергетичного рівня за рахунок порушення мікроциркуляції при гіперліпемії, гіперглікемії і виражених запальних змінах СОДК, підтримуваних високою ступенню обсемененості *H. pylori*. При цьому визначаються висока активність вільно-радикального окислення ліпідів на фоні тенденції до зниження активності антиоксидантної системи, порушується гистоархитектоніка СО з розширенням кишечних ворсинок, ущільненням кишечних ямок, зниженням функціональної активності поверховно-язвочного епітелію, порушення капілярного лімфо- і

кровотоку і набуття власної пластинки СОДК. Лейкоцитоз з активною запальною реакцією СО найбільш виражений в периаульцерозній зоні, а різкий набуття стромы, інфільтрація її масивними скопленнями нейтрофілів місцями нагадують мікроабсцеси. У хворих з цукровим діабетом (СД) 2 типу виявлено подовження строків рубцювання язвенного дефекта свідомо 45 тижнів [24].

Як відомо, у хворих СД рівень глікозилюваного гемоглобіну відображає ступінь ускладнення віддачі кисню в тканинній капілярі, підтверджує зниження швидкості реакції деоксигенації НbO<sub>2</sub> або наявність тканинної гіпоксії. Гіперліпемія збільшує згортаємість крові, агрегацію еритроцитів, зменшує їх деформованість і проникність для O<sub>2</sub>, що в результаті зменшує доставку кисню до тканин.

Традиційне протизапальне лікування при язвенній хворобі дванадцятипалої кишки (ЯБДК), поєднане з ішемічною хворобою серця або СД, цілеспрямовано проводити, доповнюючи його засобами для усунення біоенергетичних порушень в СОДК, зменшення запально-клітинної інфільтрації, посилення кровопостачання, покращення мікроциркуляції, що в комплексі обумовлює зменшення тканинної гіпоксії [4]. Іменно таким вимогам відповідає «Актовегін».

У хворих ЯБДК, поєднане з СД, при прогнозу довготривалого рубцюючого течія язвенного дефекта лікування з використанням «Актовегіна» забезпечує повне рубцювання язви в тривалості 30 тижнів в 54,9 % випадків, а при звичайному течія ЯБ — в 100 %. В контрольній групі, яка не отримувала «Актовегін», у 100 % хворих в перші 30 тижнів не відзначено повного рубцювання язви. В строки більше 60 тижнів рубцювання язвенного дефекта спостерігалося у решти хворих ЯБДК в поєднанні з СД на фоні «Актовегіна», а в контрольній групі у 17,9 % хворих язва не зарубцювалася. Без використання «Актовегіна» використання плацебо на фоні стандартної протизапальної терапії не привело до зменшення частоти передбачуваного рецидиву захворювання: 3 рази в рік у 37,5 % хворих, 4 рази в рік — у 12,5 % [24].

Протизапальна ерадикаційна терапія, посилена «Актовегіном», викликає більш сильне протизапальне діє, ніж ерадикаційна терапія. Так, у хворих ЯБДК в поєднанні з СД або ішемічною хворобою серця зменшується в 4 рази кількість нейтрофілів гранулоцитів в стромі СО, зменшується кількість еозинофілів в периаульцерозній зо-

не более чем в 3,5 раза, увеличивается содержание нейтральных мукополисахаридов в покровно-язвенном эпителии и восстанавливается микроциркуляция в СОЖ и СОДК [25].

В случае длительно рубцующейся язвы желудка или двенадцатиперстной кишки для восстановления резко сниженного креатинфосфата в периульцерозной зоне и крае язвы, ускорения ее заживления возможно назначение на фоне антисекреторных средств и АХБТ «Актовегина» трансэндоскопически по 5 мл (200 мг) в край язвенного дефекта 1 раз в 3 сут (4–6 процедур), «Актовегина» по 5–10 мл (200–400 мг) внутривенно 1 раз в сутки 10 сут; затем внутримышечно по 5 мл (200 мг) 2 раза в сутки 10–15 сут с последующим переходом на пероральный прием препарата по 200 мг 4 раза в сутки в течение 30 сут [25].

При лечении больных ЯБ в сочетании с СД следует учитывать особенности патогенетических механизмов патологии, заключающиеся в локальном снижении регионарного кровотока, микроциркуляторных нарушениях, что на фоне хеликобактерной персистенции приводит к осложнению течения ЯБ.

Нами изучено влияние антигипоксанта «Актовегина» на показатели тканевой гипоксии, антиоксидантно-прооксидантного дисбаланса, клинико-эндоскопические, морфологические особенности СО гастродуоденальной зоны, длительность рубцевания и частоту рецидивирования ЯБ у больных СД 2 типа.

Обследовано 48 больных ЯБДК в сочетании с СД 2 типа, которые были распределены на 2 группы: 1-я — 23 больных ЯБ в возрасте 19–55 лет и 2-я — 25 больных ЯБ в возрасте 67–76 лет, ассоциированной с *Helicobacter pylori*. Больным проводили верхнюю эндоскопию. Язва луковицы двенадцатиперстной кишки локализовалась на передней (45,8 %) и задней (50 %) стенках, а также залуковично (4,2 %). Инфицирование *H. pylori* оценивали гистоморфологически и путем определения антигена *H. pylori* в фекалиях. Изучали активность лактатдегидрогеназы в сыворотке крови и эритроцитах — ключевого фермента гликолиза и ферментного показателя гипоксии.

Больные 1-й группы 10 сут получали АХБТ с переходом на прием пантопразола до 28 сут, 2-й группы — АХБТ и «Актовегин» по 5 мл в течение 10 сут, затем пантопризол до 28 сут.

В 1-й группе активность лактатдегидрогеназы в сыворотке крови увеличилась в среднем в 1,2 раза, а во 2-й — в 1,7 раза по сравнению с нормой. Причем максимальное увеличение активности фермента отмечалось у лиц в возрасте 67–76 лет, что свидетельствует о циркулятор-

ной гипоксии при старении. Активность фермента в эритроцитах крови достоверно не изменилась в обеих группах.

Под влиянием лечения клинико-эндоскопическая ремиссия ЯБ через 28 сут зарегистрирована у 95,6 % больных 1-й группы и у 92 % 2-й, а эрадикация *H. pylori*-инфекции — у 91,3 и 88 % больных соответственно.

АХБТ в сочетании с «Актовегином» оказывает более выраженное противовоспалительное действие, о чем свидетельствуют восстановление содержания нейтральных и уменьшение кислых гликозаминогликанов в покровно-язвенном эпителии СОЖ у больных ЯБ в сочетании с СД.

Антигипоксанта терапия, особенно у лиц пожилого возраста, способствует уменьшению частоты рецидивов заболевания. Так, у 4 (16 %) пациентов пожилого возраста из 2-й группы зарегистрировано рецидивирование ЯБ в течение года.

Таким образом, антигипоксанта терапия на фоне АХБТ у больных ЯБ в сочетании с СД способствует положительной клинико-эндоскопической динамике, снижению воспалительной реакции СОЖ, уменьшению активности лактатдегидрогеназы, что доказывает важную роль циркуляторной гипоксии и микроциркуляторных нарушений в патогенезе эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны, особенно у лиц пожилого возраста [23].

«Актовегин» показан больным с локализацией пептических язв в желудке в сочетании с СД 2 типа в связи с их медленным заживлением, рецидивированием и возникновением осложнений. В результате антигипоксического и инсулиноподобного эффекта улучшается микроциркуляция в СОЖ, создаются условия для более быстрого и эффективного заживления язвенных дефектов [28].

Лечение больных ЯБ в сочетании с ишемической болезнью сердца и СД нужно начинать как можно раньше, на этапе прогноза неблагоприятного течения заболевания, что обеспечит значительное сокращение длительности рубцевания язвенного дефекта и снижение частоты рецидивов заболевания.

### Заболевания поджелудочной железы

В патогенезе острого и хронического панкреатита ведущую роль играет активация процессов ПОЛ. Свободные радикалы, взаимодействуя с мембранами клеток, приводят к увеличению в них содержания гидроперекисей липидов, которые образуют крупные мицеллы, пронизывающие толщу мембраны, и выполняют роль транспортных каналов для органических соединений и ионов.

Для гипoferментемической фазы хронического рецидивирующего панкреатита характерна неконтролируемость липидной перекисидации, которая редко связана с аутолитическими процессами. Активация ПОЛ при этом клинически не проявляется, учитывая протекание патологического процесса на клеточном и субклеточном уровнях, а также возможное обострение заболевания при определенных условиях (гипоксия, стресс и др). Высокое содержание эндогенных катехоламинов в крови при обострении хронического рецидивирующего панкреатита вызывает генерализованные или локальные нарушения микроциркуляции в поджелудочной железе и других органах, приводя к активации ПОЛ [10].

Хронический панкреатит по праву рассматривают как заболевание, для которого ведущее значение имеют микроциркуляторные нарушения. В целях устранения микроциркуляторных и гипоксических нарушений целесообразно включать в комплекс терапии «Актовегин».

### Заболевания печени

Нарушение функций печени возникает, как правило, в условиях хронической гипоксии, при которой определяются признаки парциального или тотального нарушения ее функций: дисбаланс обмена веществ (углеводного, белкового, липидного, витаминов), снижение детоксической функции. Расстройства обмена веществ — один из ранних проявлений гипоксии. Содержание АТФ и креатинфосфата при гипоксии любого генеза прогрессивно снижается вследствие угнетения процессов биологического окисления (особенно аэробных) и сочетания их с фосфорилированием: содержание АДФ, АМФ и креатина увеличивается в результате нарушения их фосфорилирования; концентрация неорганического фосфата в тканях возрастает. Процессы тканевого дыхания в клетках угнетены вследствие дефицита кислорода, дефицита субстратов обмена веществ, угнетения активности ферментов тканевого дыхания, что также приводит к образованию активных форм кислорода. Содержание протонов  $H^+$  в клетках и биологических жидкостях прогрессирующе увеличивается и развивается ацидоз вследствие торможения окисления субстратов, особенно лактата, пирувата, кетонных тел и в меньшей мере — жирных кислот и аминокислот [20].

Естественное развитие хронического повреждения печени — прогрессирование фиброза, в конечном итоге приводящее к циррозу и гепатоцеллюлярной карциноме. Гепатоциты являются мишенями для большинства повреждающих агентов, включая вирусы гепатита, метаболиты алкоголя, токсичные желчные кислоты и др. При этом их

повреждение сопровождается высвобождением радикалов кислорода, фиброгенных медиаторов и активацией воспалительных клеток, что приводит к развитию тканевой гипоксии и формированию фиброза печени, сопровождаемого депозицией белков экстрацеллюлярного матрикса [28, 31, 32].

Свободные радикалы кислорода активируют звездчатые клетки Купффера и стимулируют воспалительную и фиброзную активность. Митохондрии являются важной мишенью для иницированных  $TNF-\alpha$  сигналов, приводящих клетку к гибели. Последовательное высвобождение из митохондрий активных форм кислорода, цитохромоксидазы и других факторов, индуцирующих апоптоз, в конечном итоге способствует индуцируемому разрушению клетки [32].

Одной из актуальных проблем гепатологии является неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), являющийся в 60–80 % случаев причиной развития цирроза печени неясной этиологии при несвоевременном установлении диагноза [7]. Летальность на фоне цирроза печени, формирующегося у 15–20 % больных НАСГ, составляет 30–40 % в течение последних лет, что сопоставимо с таковой при хроническом гепатите С [36].

Патогенетической основой первичного НАСГ является инсулинорезистентность, развивающаяся в результате мутации генов, регулирующих экспрессию  $TNF-\alpha$ , процессы окисления свободных жирных кислот и окислительного равновесия в клетке. Основная часть морфофункциональных изменений при НАСГ связана с эффектами ПОЛ как одного из универсальных патогенетических механизмов заболевания [31, 34].

Патогенетическая концепция двух ударов как модель патогенеза раскрывает особенности течения НАСГ: первый удар — формирование стеатоза печени за счет увеличения поступления в печень свободных жирных кислот при висцеральном ожирении, второй удар — оксидативный стресс в результате разобщения окислительных процессов и фосфорилирования под влиянием свободных жирных кислот и  $TNF-\alpha$  и других цитокинов. При этом истощаются запасы митохондриальной АТФ и перенос электролитов на молекулу кислорода с образованием его активных форм [34], что приводит к тканевой или биоэнергетической гипоксии. Устранение последней чрезвычайно важно для профилактики фиброза печени уже на ранних стадиях НАСГ. При метаболическом синдроме у больных одновременно выявляют ожирение, ишемическую болезнь сердца, артериальную гипертензию, СД 2 типа.

Лекарственные поражения печени составляют около 10 % всех побочных реакций макроорганизма, связанных с применением лекарственных



ных препаратов, и развиваются с частотой 0,3 случая на 100 000 назначений [16]. В развитии гепатотоксических реакций при приеме нестероидных противовоспалительных препаратов, которые наиболее часто назначают врачи и принимают сами пациенты, основными являются четыре механизма: повреждение митохондрий, индукция холестаза, образование активных метаболитов и угнетение активности циклооксигеназы [30], приводящие к прямому гепатотоксическому действию, нарушению микроциркуляции и развитию тканевой гипоксии.

Учитывая антиоксидантный эффект «Актовегина», обусловленный высокой супероксиддисмутазной активностью, а также его способность улучшать микроциркуляцию и устранять тканевую гипоксию, целесообразно при хронических диффузных поражениях печени назначать препарат в комплексной терапии как средство патогенетической терапии.

Установлено, что «Актовегин» дозозависимо усиливает потребление кислорода и синтез богатых энергией фосфатов клетками печени и изолированными митохондриями гепатоцитов. При аноксии гепатоцитов улучшает метаболические процессы, увеличивает выживаемость клеток и оказывает мембраностабилизирующее действие [6].

Отмечена высокая эффективность комплексного использования «Актовегина» с другими препаратами. Установлена высокая эффективность комплексного использования «Актовегина» и комбинированного активатора кровообращения и метаболизма головного мозга инстенона у больных с острыми и хроническими формами энцефалопатий различного генеза, в т. ч. и печеночной, что подтверждается клиническими данными, результатами спектрального анализа электроэнцефалографии, улучшением параметров энергетического метаболизма головного мозга [21].

Учитывая плеiotропность действия, «Актовегин» можно использовать при печеночной энцефалопатии, т. к. магний, входящий в состав препарата, оказывает нейроседативный эффект и является структурным компонентом многих нейропептидов, играет важную роль в нейротрансмиссии [33].

### **Заболелания кишечника**

Установление важной роли резистентности слизистого барьера кишечника в патогенезе неспецифического язвенного колита (НЯК) послужило основой для оптимизации лечебных комплексов с использованием цитопротекторов, антибактериальных препаратов, пробиотиков, фосфатидилхолина, препаратов желчных кислот.

При воспалительных заболеваниях кишечника протективная способность СО разрушается.

Важным направлением в реализации концепции «выздоровления слизистой оболочки» является назначение антигипоксантов для устранения тканевой гипоксии и улучшения кровообращения в слизистой оболочке кишечника. Улучшение микроциркуляции под влиянием «Актовегина» связано с улучшением аэробного обмена в эндотелии сосудов кишечника, вазодилатацией, уменьшением периферического сосудистого сопротивления [35].

Под влиянием комплексной терапии («Салофальк», «Асакол» или «Пентаса» в дозе, эквивалентной 2–3 г/сут «Салофалька»; кортикостероиды при тяжелом течении) с включением «Актовегина» у больных НЯК и болезнью Крона отмечалось улучшение самочувствия на 8–10-е сутки, а у больных хроническим колитом — на 6–8-е сутки лечения. У 82,6 % больных улучшилась функция сосудистого эндотелия по результатам изучения эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией. Кроме того, у этих больных на фоне приема «Актовегина» снижалась в крови концентрация малонового диальдегида на фоне повышения активности СОД и каталазы, что свидетельствует о повышении антиоксидантного статуса организма при снижении концентрации молекул средней массы — интегрального показателя эндотоксемии [2].

### **Онкология**

Следует учитывать отсутствие у «Актовегина» стимулирующего действия на опухолевый рост, что позволяет при его назначении в комплексной терапии онкологических заболеваний уменьшить степень поражения у больных СО кишечника, стриктур в области прямой кишки и мочеточников.

«Актовегин» уменьшает токсическое действие цитостатиков на печень, почки и здоровые ткани у больных, которые получали химиотерапию по поводу рака желудка и молочной железы. При этом снижается гематологическая токсичность цитостатиков, ускоряется эпителизация изъязвленных метастазов [25].

Таким образом, препаратом выбора для лечения гипоксических состояний является депротенинизированный гемодериват, который обеспечивает увеличение энергетического потенциала клеток, уменьшает воспалительно-клеточную инфильтрацию, оказывает анаболическое действие, улучшает кровоснабжение, устраняет тканевую гипоксию. Особенностью механизма действия «Актовегина» является отсутствие влия-

ния на гемодинамику (не обладает прямым хроно- и инотропным эффектами), а также как антигипоксанта и метаболита — переключение выработки энергии с окисления жирных кислот на окисление глюкозы и с образованием большого количества молекул АТФ.

Основными механизмами действия «Актовегина» по поддержанию энергетического гомеостаза являются: обеспечение транспорта глюкозы; активация глюконеогенеза и системы гликолиза; утилизация лактата и фосфолипаз; сопряжение окисления и фосфорилирования; сохранение и ресинтез энергии.

«Актовегин» имеет различные формы выпуска: ампулы в виде раствора для инъекций по 2 мл (80 мг), 5 мл (200 мг); растворы для инфузий 10 % (1000 мг) 250 мл в изотоническом растворе или с глюкозой и 20 % (2000 мг) 250 мл в изотоническом растворе и таблеток (200 мг).

Препарат можно вводить трансэндоскопически, внутривенно, внутримышечно, внутрь, что позволяет выбрать наиболее оптимальную форму приема, а при необходимости — комбинированное или поэтапное назначение различных форм выпуска.

Анализируя патогенетические механизмы развития наиболее распространенных заболеваний

в гастроэнтерологии, установлено наличие кислороддефицитных состояний практически при любой патологии, что является убедительным основанием для применения антигипоксантов метаболитического типа в комплексной антигипоксической терапии. Митохондриальные дисфункции являются базисным механизмом гипоксии, ответственным за подавление синтеза энергии, энергозависимых функций и метаболизма клетки. В этой связи особое внимание приобретает применение современных специфических антигипоксантов метаболитического типа, эффекты которых направлены на восстановление активности митохондриальных ферментных комплексов.

Улучшение микроциркуляции под влиянием «Актовегина», связанное с интенсификацией аэробного обмена в сосудистой эндотелии, вазодилатацией и уменьшением периферического сосудистого сопротивления, его универсальный механизм антигипоксического действия, разнообразие форм выпуска, практически полное отсутствие противопоказаний и побочных эффектов позволяет определить «Актовегин» препаратом выбора для лечения заболеваний, в патогенезе которых одно из ведущих мест занимает гипоксия.

## Список литературы

1. Бабак О.Я., Фадеев Г.Д. Фармакотерапия пептических язв желудка и двенадцатиперстной кишки. — Харьков: Основа, 1997. — 240 с.
2. Бойко Т.И. Актовегин в лікуванні хронічних запальних захворювань кишечника // Світ медицини та біології. — 2010. — № 2. — С. 24—29.
3. Борзенко Б.Г., Вакурова Е.М., Кухнина Т.Н., Дудин А.М. Роль ферментативной особенности гипоксии при язвенной болезни // Врачеб. дело. — 2003. — № 1. — С. 67—71.
4. Бояринов А.П. Метаболические эффекты актовегина в условиях гипоксии. Аспекты клинического применения // Кардиол. Сибири. — 2005. — № 10. — С. 33—36.
5. Бояринов А.П., Пенкнович А.А., Мухина И.В. Метаболические эффекты нейротропного действия актовегина в условиях гипоксии. — В кн: Новые аспекты клинического применения. — М., 2002. — С. 10—14.
6. Бояринов Г.А., Пенкнович А.А., Мухина И.В. Метаболические эффекты нейротропного действия актовегина в условиях гипоксии // Экспер. и клин. фармакол. — 1999. — Т. 62, № 2. — С. 61—63.
7. Буеверов А.О., Богомолов П.О. Неалкогольная жировая болезнь печени: обоснование патогенетической терапии // Клин. перспект. гастроэнтерол., гепатол. — 2009. — № 10. — С. 3—9.
8. Гаврилюк Н.С. Функціональний стан печінки при хронічних ерозивних ураженнях шлунка та вплив на нього патогенетичного лікування // Укр. мед. альманах. — 2008. — Т. 11, № 6. — С. 39—42.
9. Горобейко М.Б., Ларін О.С., Таран Є.В. Оцінка ефективності актовегіну при різних ступенях периферичної ангіопатії у хворих на цукровий діабет // Междунар. эндокрин. журн. — 2009. — № 3. — С. 10—12.
10. Губергриц Н.Б., Христин Т.Н. Клиническая панкреатология. — Донецк: ООО «Лебедь», 2000. — 416 с.
11. Дегтярёва И.И. Клиническая гастроэнтерология. — М.: Междунар. информ. агентство, 2004. — 616 с.
12. Дегтярёва И.И., Солодова Е.В. Нарушение аминокислотного фонда сыворотки крови и слизистой оболочки желудка у больных язвенной болезнью // Тер. арх. — 1984. — № 8. — С. 100—106.
13. Драгомирецкая Н.В. Применение актовегина в лечении больных хроническим атрофическим гастритом // Здоров'я України. — 2009. — № 12/1. — С. 30—31.
14. Звягинцева Т.Д., Плутенко И.М. Эффективность актовегина в лечении пептической язвы // Consilium Medicum Ukraina. — 2008. — Т. 2, № 7. — С. 28—30.
15. Ивашкин В.Т., Минасян Г.А., Уголев А.М. Теория функциональных блоков и проблемы клинической медицины. — Л.: Наука, 1990. — 303 с.
16. Ивашкин В.Т., Непомнящих Г.И., Айдагулова С.В. и др. Лекарственно-индуцированное поражение печени: универсальные структурные маркеры // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. — 2009. — Т. 19, № 2. — С. 20—29.
17. Коган А.Х. Свободнорадикальные механизмы патогенеза ишемии миокарда // Патол. физиол. и эксперим. терапия. — 1992. — № 2. — С. 5—15.
18. Лукьянова Л.Д. Роль биоэнергетических нарушений в патогенезе гипоксии // Патол. физиол. и эксперим. терапия. — 2004. — № 2. — С. 2—11.
19. Оковитый С.В. Клиническая фармакология антигипоксантов // ФАРМиндекс-Практик — 2004. — № 6. — С. 30—39.
20. Редга М.С., Любінець Л.А., Відюк М.М., Кочмарська М.О. Гіпоксія. — Львів: Сполом, 2006. — 54 с.
21. Румянцева С.А., Силина Е.В. Нейропротекция при сосудистых заболеваниях мозга. — М., 2008. — 20 с.
22. Свінціцький А.С., Ревенюк К.М., Соловійова Г.А., Бардах Л.Б. Сучасні уявлення про патогенез ерозій шлунка // Сучасна гастроентерол. — 2005. — № 4. — С. 4—8.
23. Скрыпник И.Н., Вахненко А.В. Антигипоксанта терапия в комплексном лечении больных язвенной болезнью в сочетании с сахарным диабетом // Матер. 10-го юбил. съезда НОГР (Москва, 2—5.03.10). — М.: Анахарсис, 2010. — С. 146—147.

24. Смолянинов А.Б. Лечение актовегином больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, сочетанной с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом // *Клин. мед.*— 2000.— № 6.— С. 24—27.
25. Современная метаболическая терапия при хроническом гастрите и язвенной болезни: Практик. пособие для врачей // Под ред. Бойко И.Н.— СПб: Невский Фонд, 2006.— 176 с.
26. Спиричев В.Б., Левачев М.М., Рыманенко Т.В., Якушина Л.М. Влияние приема масляного раствора бета-каротина на его уровень в сыворотке крови и антиоксидантный статус больных язвой двенадцатиперстной кишки и эрозивным гастритом // *Вопр. мед. химии.*— 1992.— Т. 38, № 6.— С. 44—47.
27. Степанов Ю.М., Будзак И.Я., Довганюк И.Э. Использование актовегина в лечении гастродуоденальной патологии // *Consilium Medicum Ukraina.*— 2008.— Т. 2, № 5.
28. Сторожаков Г.И. Патогенетические аспекты фиброгенеза при хронических заболеваниях печени // *Клин. перспект. гастроэнтерол., гепатол.*— 2009.— № 2.— С. 3—10.
29. Ткач С.М. Современные подходы к диагностике и лечению пептических язв при сахарном диабете // *Сучасна гастроэнтерол.*— 2010.— № 1.— С. 71—77.
30. Boelsterli U.A. Mechanisms of NSAID-induced hepatotoxicity. Focus on nimesulide // *Drug Saf.*— 2002.— Vol. 25.— P. 633—648.
31. Day C. The potential role of genes in nonalcoholic fatty liver disease // *Clin. Liver Dis.*— 2004.— Vol. 8.— P. 673—691.
32. Friedman S. Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury // *J. Biol. Chem.*— 2000.— Vol. 275, N 4.— P. 2247—2250.
33. Gottsater A., Achmed M., Fernlund P. Autonomic neuropathy in type II diabetic patients is associated with hyperinsulinaemia and hypertriglyceridaemia // *Diabet. Med.*— 1999.— Vol. 16.— P. 49—54.
34. Pessayre D., Mansouri A., Fromenty B. Non-alcoholic steatohepatitis: potential causes and pathogenic mechanisms // *Hepatology.*— 2000.— Falk Symposium 117.— Kluwer Academic Publishers, 2000.— P. 57—76.
35. Skrypnyk I. Diagnostic and treatment algorithms of ulcerative colitis in Ukraine // *Dig. Dis.*— 2009.— Vol. 27.— P. 550—554.
36. Tolman K.G., Dalpiaz A.S. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease // *Ther. Clin. Risk Manag.*— 2007.— Vol. 3.— P. 1153—1163.

І.М. Скрипник, А.В. Вахненко

## Роль гіпоксії у розвитку захворювань органів травлення і обґрунтування застосування антигіпоксантів у гастроентерології

У статті наведено глибокий аналіз ролі гіпоксії в патогенезі захворювань органів травлення. Продемонстровано можливість ферментативної оцінки розвитку тканинної гіпоксії як одного з головних діагностичних критеріїв патологічного стану, що є причиною широкого спектра функціонально-метаболических порушень. Викладено основні механізми дії і показання до застосування «Актовегіну» при ерозивно-виразкових ураженнях органів травлення, захворюваннях підшлункової залози, печінки, кишечнику, а також при їхньому поєднанні із цукровим діабетом та ішемічною хворобою серця. Результати власних досліджень свідчать про доцільність включення антигіпоксантів на тлі антигелікобактерної терапії хворих на виразкову хворобу у поєднанні з цукровим діабетом, про що свідчать позитивна клініко-ендоскопічна динаміка виразки, зниження запальної реакції слизової оболонки шлунка, зменшення активності лактатдегідрогенази сироватки крові. Отримані дані доводять важливу роль циркуляторної гіпоксії і мікроциркуляторних порушень у патогенезі ерозивно-виразкових уражень органів травлення, особливо у осіб літнього віку.

I.N. Skrypnyk, A.V. Vakhnenko

## The role of the hypoxia in the development of digestive organs diseases and substantiation of the use of antihypoxants in gastroenterology

The article presents the deep analysis of the role of hypoxia in the pathogenesis of digestive organs' diseases. The possibility has been shown for the enzymatic evaluation of the tissue hypoxia development as one of the basic diagnostic criteria of pathological condition which is the main reason of wide spectrum of functional and metabolic disorders. The basic mechanisms of action have been shown as well as indications for actovegin application at erosive and ulcer lesions of gastroduodenal zone, diseases of pancreas, liver and bowel and in combination of the above mentioned disorders with diabetes mellitus and ischemic heart disease. The results of own investigations testify the advisability of the antihypoxants' inclusion in the therapeutic schemes against the background of antihelicobacter therapy of patients with ulcer disease in combination with diabetes mellitus, which becomes apparent in the positive clinical and endoscopic dynamics of the ulcer, reduction of inflammatory reaction of gastric mucosa, and decrease of blood serum lactic dehydrogenase activity. The obtained data shows the important role of circulatory hypoxia and microcirculatory disorders in pathogenesis of erosive and ulcer lesions of gastroduodenal zone, especially in elderly age.

### Контактна інформація

Скрипник Ігор Миколайович, д. мед. н., проф., зав. кафедри  
36024, м. Полтава, вул. Т. Шевченка, 23. ВДНЗ УМСА. Тел. (5322) 2-43-95

Стаття надійшла до редакції 14 червня 2010 р.