

THE EFFECT OF THE ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME INHIBITOR ON THE HEMOSTASIS SYSTEM IN PATIENTS WITH PEPTIC ULCER OF STOMACH AND DUODENUM, COMBINED WITH DIABETES MELLITUS

O.Ju.Olinyk

Bukovinian state medical university

ВПЛИВ ІНГІБИТОРА АНГІОТЕНЗИНПЕРЕТВОРЮЮЧОГО ФЕРМЕНТУ НА СИСТЕМУ ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ НА ПЕПТИЧНУ ВИРАЗКУ ШЛУНКА ТА ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ, ПОЄДНАНУ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ

О.Ю.Оліник

Буковинський державний медичний університет

ВЛИЯНИЕ ИНГИБИТОРА АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА НА СИСТЕМУ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ С ПЕПТИЧЕСКОЙ ЯЗВОЙ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ, СОЧЕТАННОЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

О.Ю.Олиник

Буковинский государственный медицинский университет

Резюме. У роботі вивчено зміни реологічних властивостей еритроцитів (Er) та стан системи гемостазу, а також описано їх взаємозв'язок та корекцію виявлених змін за допомогою інгібітора ангіотензинперетворюючого ферменту. Обстежено 115 хворих, які перебували на стаціонарному лікуванні в обласному ендокринологічному диспансері та гастроентерологічному відділенні обласної клінічної лікарні м.Чернівці. Всі хворі були розподілені на 3 групи: I група складалась з 39 хворих на Hp-асоційовану пептичну виразку (ПВ) шлунка та дванадцятипалої кишки (ДПК), до II групи увійшли 39 хворих на цукровий діабет (ЦД), III групу склали 37 хворих на Hp-асоційовану ПВ шлунка та ДПК, поєднану з ЦД. Контрольна група складалась з 20 практично здорових осіб (ПЗО). Основну групу, залежно від проведеного лікування, розподілили на 3 підгрупи: IIIA – хворі отримували базисну терапію; IIIB - на тлі базисного лікування хворим було призначено інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту (і-АПФ) квінаприл в дозі 2,5 мг 1 раз на добу вранці під контролем гемодинамічних показників упродовж 1 тижня, з переходом на 5 мг 1 раз на добу вранці упродовж 3 тижнів. Реологічні властивості Er визначали за допомогою фільтраційних методів, стан системи гемостазу вивчали за допомогою розгорнутої гемостазиограми.

Аналіз результатів дослідження показав, що погіршення морфофункціональних властивостей еритроцитів у хворих на ПВ, поєднану з ЦД, супроводжується розвитком синдрому гіперкоагуляції, який характеризується скороченням часових характеристик згортання крові на тлі зниження СФА (за рахунок ФФА) та підвищення НФА (ймовірно, внаслідок наявності фібринолітичних властивостей у недоокиснених продуктів, які, як відомо, у великій кількості продукуються за наявності цукрового діабету).

Аналізуючи стан системи гемостазу після лікування, слід відзначити, що у хворих, які отримували лише базисну терапію, спостерігається тенденція до покращання усіх показників, а також отримані дані після лікування достовірно відрізняються від таких же у ПЗО ($p < 0,05$). В групі IIIB спостерігалось істотне покращання всіх характеристик системи гемостазу ($p < 0,05$). Отже, призначення інгібітора ангіотензинперетворюючого фермента квінаприлу призводить до істотного зменшення гемостазіологічних порушень у хворих на Hp-асоційовану ПВ шлунка та ДПК, поєднану з ЦД, ймовірно, завдяки позитивному впливу на функціональний стан ендотелію.

Отже, при пептичній виразці, поєднаній з цукровим діабетом, спостерігається схильність до гіперкоагуляції, що проявляється підвищенням рівня фібриногену, активності АТ III, зниженням ХЗФ, підвищенням СФА, НФА, ФФА, зниженням рівня XIII фактора. Реакція системи фібринолізу та протеолізу є неадекватною щодо ступеня активності коагуляційного гемостазу у хворих на пептичну виразку, поєднану з цукровим діабетом, що може бути свідченням зниження компенсаторних сил організму. Застосування на тлі антихелікобактерної терапії і-АПФ квінаприлу є патогенетично обгрунтованим та допомагає усунути виявлені порушення.

Ключові слова. пептична виразка, цукровий діабет, гемостаз, квінаприл.

Introduction. Diabetes mellitus (DM) is characterized by long, continuously progressive course and combination of other organs and systems diseases, which in turn makes it difficult to achieve compensation of diabetes and significantly affects the quality of life of patients [3,4]. In 70% of cases DM is accompanied by digestive diseases [2]. 10-15% of the adult population has peptic ulcer (PU), so the combination of these diseases is of interest of scientists and clinicians [3,6]. The study of the pathogenesis of these combined diseases is important to establish new mechanisms of comorbidity and to improve existing treatment.

The aim of our research was to study the changes in the rheological properties of erythrocytes (Er), the state of the hemostasis system to determine their possible relationship and for correction of changes.

Material and methods

The study involved 115 patients who were hospitalized in the regional endocrinology clinic and gastroenterology department of Chernivtsi Regional Hospital. All patients

performed the survey, which included medical history, assessment of clinical symptoms, laboratory, instrumental examination of fasting plasma glucose, oral tolerance glucose test, glycosylated hemoglobin test (Hemoglobin A1c), ultrasound of internal organs, fibrogastroduodenoscopy (EGD) with biopsy and determination of *H. pylori* using histological methods and immunoassay kits for detection of *H. pylori* antigens in feces (CerTest Biotec, SL, Spain, "Pharmasco") [5]. Based on the above examinations, all patients were divided into 3 groups: group I consisted of 39 patients with Hp-associated peptic ulcer (PU) of stomach and duodenum, the group II included 39 patients with diabetes mellitus (DM), group III consisted of 37 patients with Hp-associated gastric and duodenal PU, combined with DM. The control group consisted of 20 healthy individuals (HI).

The main group according to the treatment were divided into 2 groups: IIIA - patients received basic therapy (rabeprazole - 20 mg twice daily, amoxicillin - 1000 mg twice daily, clarithromycin - 500 mg twice a day for 7 days and oral hypoglycemic drugs or insulin in adequate doses); IIIB - except basic treatment patients

Table 1. Indicators of hemostasis and structural and functional properties of erythrocytes in patients with peptic ulcer and diabetes mellitus (M±m)

Data	HI n=20	Group I n=39	Group II n=39	Group III n=37
Fibrinogen, g/l	3,53±0,16	3,94±0,1 *	4,15±0,08 *	4,26±0,08 */**
Prothrombin time, sec	23,47±0,38	20,10±0,17 *	18,91±0,1 7*/**	18,37±0,20 */**/**
Thrombin time, sec	17,89±0,32	15,30±0,14 *	14,49±0,1 4*/**	13,12±0,09 */**/**
Antithrombin III,%	108,06±2,85	57,13±4,53 *	53,51±4,1 5*/**	41,54±3,67 */**/**
HDF, min	29,05±0,44	34,10±0,55 *	39,15±0,5 5*/**	43,43±1,32 */**/**
Potential plasminogen activator, min	15,61±0,11	16,00±0,10*	16,37±0,1 3*/**	17,02±0,10 */**/**
TFA, ml/h	1,56±0,04	4,19±0,04 *	1,47±0,06 **	1,06±0,07 */**/**
NFA, ml/h	0,69±0,01	0,98±0,02 *	1,15±0,07 **	1,54±0,02 */**/**
EFA, ml/h	0,8±0,01	1,3±0,02 *	0,65±0,02 */**	0,58±0,07 */**
XIII factor, %	102,82±2,86	67,77±1,59 *	66,87±1,7 8*/**	59,92±1,54 */**/**
EDI, %	41,67±2	34,71±0,92 *	34,94±1,2 4*	31,12±0,96 */**/**
RVES, %	1,32±0,04	1,45±0,03 *	1,44±0,04 *	1,58±0,03 */**/**

Note. * Significant changes compared to the data in the HI (p<0,05); ** Significant changes compared to the data of the patients with PU (p<0,05); *** Significant changes compared with the data of the diabetic patients (p<0,05)

were prescribed angiotensin-converting enzyme (ACE) quinapril at a dose of 2,5 mg 1 time per day in the morning under the control of hemodynamic parameters for 1 week with the transition to 5 mg once daily in the morning for 3 weeks.

Rheological properties of erythrocytes were determined using filtration methods: erythrocyte deformability index (EDI) - method of Z.Fedorova, M.Kotovskiykova modified by M.Kolomoets, V.Khodorovskiy, relative viscosity of erythrocyte suspensions (RVES) - the method of O.Pirogov, V.Dzhordzhykiya modified by Z.Fedorova, M.Kotovskiykova [1].

The state of hemostasis was studied using expanded hemostasiogram: coagulation hemostasis (fibrinogen content) anticoagulation blood potential (antithrombin III activity), fibrinolytic blood potential (Hageman-factor-dependent fibrinolysis activity (HDF), potential activity of plasminogen (PAP), total (TFA), enzymatic (EFA) and non-enzymatic (NFA) fibrinolytic activity post coagulation phase (activity of factor XIII).

Statistical analysis of the research results conducted using STATISTICA 6.0.

Results and discussion

Analysis of the survey results showed (Table. 1) that there is activation of coagulation hemostasis in patients with the PU of the stomach and duodenum, combined with DM. In particular, the content of fibrinogen was significantly (p <0,05) higher than that of HI and in patients with PU, but found no significant difference with group II. Marked shortening of the time characteristics (PT and TT) in all patients, but rates are the lowest in the third group of patients (p<0,05)

AT III activity decreased significantly in all groups: in 1.9 times - group I, in 2 times - group II and in 2,5 times - group III compared to HI (p<0,05) and the difference was significant (p<0,05) in group III compared with groups I and II. Fibrinolytic blood potential in response to marked hypercoagulation increases in patients of group I and decreases in group II patients and is significantly lower in patients of the group III. The following indicators were confirmed by fibrinolytic activity: TFA and EFA in group I increased (in 2,68 times and 1,63 times) and in group II decreased (in 1,06 times and 1,23 times) compared with HI (p<0,05), but the most marked reduction observed for the combined flow of PU and DM (in 1,47 times and 1,38 times).

NFA index increased in all groups of patients, with the highest rates in patients of group III (p <0,05). The potential activity of plasminogen decreases in all surveyed compared to HI (p<0,05). Analysis of postcoagulation phase of hemostasis indicates a significant (in 1,7 times) reduction of factor XIII content

In group III (combined PU and DM) the most significant (p<0,05) changes in morphological and functional properties of erythrocytes were observed.

Thus, the deterioration of the morphological properties of red blood cells in patients with PU, combined with DM, accompanied by the development of the hypercoagulative syndrome, which is characterized by shortening of the clotting time characteristics with TFA (due to EFA) decrease and NFA increase (probably due to the presence of fibrinolytic properties in oxidized products which is known to be produced in large quantities in the presence of DM).

In patients with Hp-associated gastric and duodenal PU, combined with DM, syndrome of hypercoagulation, accompanied by shortening of the clotting time characteristics, increasing of the fibrinogen level in the blood plasma, reducing

Table 2. Indicators of hemostasis and structural and functional properties of erythrocytes in patients with peptic ulcer and diabetes mellitus, treatment dynamics (M ± m)

Data	Group IIIa, n=12		Group IIIb, n=13	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Fibrinogen, g/l	4,18±0,19*	4,02±0,18*	4,29±0,13*	4,04±0,13*
Prothrombin time, sec	18,38±0,37*	20,13±0,34 */**	18,35±0,34*	22,10±0,30 */**/**
Thrombin time, sec	13,12±0,17*	15,21±0,15 */**	13,11±0,16*	15,92±0,29 */**
Antithrombin III,%	41,5±6,54 *	72,5±5,64 */**	41,20±6,23*	74,31±4,81 */**
HDF, min	43,58±2,5 *	38±2,52*	43,38±2,21*	35,46±2,13 */**
Potential plasminogen activator, min	17,15±0,20*	16,79±0,22*	17,07±0,14*	15,07±0,13 */**
TFA, ml/h	1,18±0,12 *	1,39±0,13	1,12±0,13*	1,43±0,12
NFA, ml/h	1,52±0,02 *	0,97±0,03 */**	1,59±0,04*	0,87±0,08 */**
EFA, ml/h	0,62±0,16 *	0,69±0,17	0,54±0,12*	0,74±0,12
XIII factor, %	60,33±2,85*	80,67±2,78 */**	60,23±2,7*	90,23±1,85 */**/**
EDI, %	30,48±1,50*	34±0,98*	32,15±1,50*	38,60±1,46 */**/**
RVES, %	1,57±0,06 *	1,45±0,06	1,57±0,06*	1,42±0,06

Note. * Significant changes compared to the data in the HI (p<0,05); ** Significant changes compared with the data in the subgroup before and after treatment (p <0,05)

of the antithrombin III activity, XIII factor, depletion of the internal mechanism of fibrinolysis, plasminogen potential activity and enzymatic blood fibrinolytic activity reduction was observed. One of the causes of such changes is worsening of the morphological and functional properties of red blood cells and strengthens of non-enzymatic fibrinolysis is a mechanism of compensation of the violations.

Analyzing the state of hemostasis after treatment (Table. 2), it should be noted that in patients who received only basic therapy, there is a trend of improvement of all parameters, but significant ($p < 0,05$) difference is only for PT, TT, AT III and XIII factor, NFA (9%, 16%, 75%, 64% and 34% respectively), and the data after treatment was significantly different to HI ($p < 0,05$).

In group IIIb, a significant improvement of the characteristics of hemostasis ($p < 0,05$), except for fibrinogen content, TFA, EFA, and RVES.

Thus, the angiotensin-converting enzyme (ACE) quinapril leads to a significant reduction in hemostasis disorders in patients with Hp-associated gastric and duodenal peptic ulcer, combined with diabetes mellitus which is probably due to the positive impact on the functional state of the endothelium.

Conclusions

1. In patients with Hp-associated gastric and duodenal peptic ulcer, combined with diabetes mellitus, syndrome of hypercoagulation, accompanied by shortening of the clotting time characteristics, increasing of the fibrinogen level in the blood plasma, reducing of the antithrombin III activity, XIII factor was observed.

2. The reaction of fibrinolysis system is inadequate - depletion of the internal mechanism of fibrinolysis, plasminogen potential activity and enzymatic blood fibrinolytic activity reduction was found, which can be a sign of decline in the

body's compensatory.

3. Application of angiotensin-converting enzyme (ACE) quinapril except basic treatment is pathogenetically substantiated and helps to eliminate violations.

Prospects for further research

It is advisable to study the impact of the proposed treatment on the other pathogenic links in case of peptic ulcer of the stomach and duodenum, combined with diabetes mellitus.

References

1. Тиц Н. Энциклопедия клинических лабораторных тестов: Пер. с англ. / Под ред. В. В. Меньшикова. — М.: Лабинформ, 1997. — 960 с.
2. Ткач С.М. Современные подходы к диагностике и лечению пептических язв при сахарном диабете / С.М.Ткач // Сучасна гастроентерологія. — 2010. - №1 (51). — С.71-77.
3. Kim J. H. Diabetic factors associated with gastrointestinal symptoms in patients with type 2 diabetes/ Kim J. H., H. S. Park, S. Y. Ko [et al.]// World Journal of Gastroenterology. - 2010. - vol. 16, no. 14. - P. 1782–1787.
4. Tousoulis D. Diabetes mellitus-associated vascular impairment: novel circulating biomarkers and therapeutic approaches/ Tousoulis D., Papageorgiou N., Androulakis E. [et al.]// J Am Coll Cardiol. — 2013. — 62. — P.667–676.
5. Validation of a rapid stool antigen test for diagnosis of Helicobacter pylori infection/ Joyce Matie Kinoshita da Silva, Aparecida Villares, Maria do Socorro Monteiro [et al.]// Rev.Inst.Med.Trop.Sao.Paolo. — 2010. — 52(3). — P.125-128.
6. Zojaji H. The effect of the treatment of Helicobacter pylori infection on the glycemic control in type 2 diabetes mellitus/ H. Zojaji, E. Ataei, S. J. Sherafat [et al.]// Gastroenterology and Hepatology from Bed to Bench. - 2013.- vol. 6, no. 1. - P. 36–40.

Received 23.03.2015.

УДК 616-084+616-089+616.447-008.64

ДЕЯКІ АСПЕКТИ ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ГІПОПАРАТИРЕОЗУ

А.Я. Пасько, В.Д. Скрипко, В.В. Бойко

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

ПРОФИЛАКТИКА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ГИПОПАРАТИРЕОЗ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.Я. Пасько, В.Д. Скрипко, В.В. Бойко

ГВУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет»

SOME ASPECTS OF POSTOPERATIVE HYPOPARATHYROIDISM PREVENTION AND TREATMENT

A.Ya. Pasko, V.D. Skrypko, V.V. Boiko

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

Резюме. Метою роботи було покращити результати хірургічного лікування хворих на різні захворювання ЩЗ в аспекті розвитку післяопераційного ГПТ шляхом розробки нових підходів до його профілактики.

Проведено аналіз хірургічного лікування 48 хворих на різну патологію ЩЗ у віці від 12 до 78 років, які знаходились на лікуванні в Івано-Франківському обласному онкологічному диспансері та Івано-Франківській центральній міській клінічній лікарні з 2013 по 2015 роки. Залежно від ведення післяопераційного періоду, хворі з ознаками післяопераційного гіпопаратиреозу були розподілені на 2 групи. І група хворих отримувала базову терапію в післяопераційному періоді згідно з наказом МОЗ України №574 від 05.08.2009., хворі II групи додатково до базової терапії отримували препарат Цитофлавін д/в по 10 мл на 0,9% NaCl 200 мл протягом 7 днів. Використання в післяопераційному періоді після тиреоїдектомії Цитофлавіну зменшує прояви ГПТ, сприяючи