

УДК 616.33-002.44-06-08:615.838.97;615.477.85

ОСОБЛИВОСТІ ПАТОГЕНЕТИЧНОГО ОБҐРУНТУВАННЯ ЛІКУВАННЯ ВИРАЗКИ ДВАНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ, АСОЦІЙОВАНОЇ З HELICOBACTER PYLORI, ЯК ПРОЯВУ ДЕСИНХРОНОЗУ**Гечко М.М., Чопей К.І., Ніколайчук М.В., Дебрецені К.О., Гойдаш І.М., Братасюк А.М., Маді Ю.І.***Ужгородський національний університет, факультет післядипломної освіти, кафедра терапії та сімейної медицини, м. Ужгород***РЕЗЮМЕ:** в роботі приведена порівняльна характеристика схем ерадикації Маастрихтського консенсусу III, а також секвенціальна терапія гелікобактеріозу. З іншого боку, розглядається виразкова хвороба як частковий прояв десинхронозу, на основі вивчення добової секреції кислотоутворюючої функції залоз шлунка.**Ключові слова:** гелікобактер, десинхроноз, ерадикація

Вступ. Хвороби органів травлення займають одне з провідних місць як за частотою інвалідизації, так і за показником смертності. Пептична виразка шлунка (ПВШ) та виразка дванадцятипалої кишки (ВДПК) займають превалююче місце в структурі захворюваності органів шлунково-кишкового тракту (ШКТ). За даними багаточислених авторів, в економічно розвинутих країнах лише на пептичну виразку (ПВ) впродовж життя хворіють від 10 до 20 відсотків всього дорослого населення [1]. В Україні число виявлених хворих на пептичну виразку перевищує 4 мільйони. Загальновідомо, що в основному на пептичну виразку хворіють люди молодого та середнього, найбільш працездатного віку, і, звичайно, інвалідизація прооперованих хворих залишається однією з самих високих.

ПВ відноситься до групи кислото залежних захворювань і тому повна і адекватна інформація про стан кислотоутворюючої функції шлунка надзвичайно важлива для розуміння патогенезу, прогнозу, вибору методу лікування та контролю за його ефективністю [2].

Комп'ютерний внутрिशлунковий моніторинг рН (КВМрН) є провідним методом діагностики ПВ, дає змогу вивчати процеси кислотопродукції та кислотонейтралізації у шлунку в динаміці. Поряд із тим, використання цього методу дозволяє оцінювати ефективність лікування хворих із ВДПК та ПВС фармакологічними препаратами, фізіотерапевтичними методами, курортологічними тощо.

Гелікобактерна інфекція – важливий етіологічний фактор майже всіх немедикаментозних шлункових та дуоденальних виразок. Більше 95 відсотків хворих на ВДПК і 90 відсотків хворих на немедикаментозну доброякісну виразку шлунка мають ці бактерії. Ерадикація Нр не приводить лише до загоєння виразок, але й попереджує загострення хвороби [3].

Але поряд із цим велику роль у виникненні цього захворювання відіграє сезонність. Деякі автори відносять виразкову хворобу до десинхроно-

зів, тим більше, що зальновідомо, що загострення найчастіше зустрічаються навесні та восени [1].

На сьогоднішній день запропоновано немало методів комплексного лікування ВДПК. Існує безліч схем протигелікобактерної терапії, але ні одну з них не можна вважати ідеальною. Мабуть у клініці внутрішніх хвороб не знайдеться подібного захворювання, при якому використовувалось би близько 700 різних посередників та способів терапії, але при тому залишалось стільки білих плям відносно тактики ведення, доцільності етапного лікування. Не зважаючи на те, що формулу “немає *Helicobacter pylori* (Нр) – немає виразки” можна вважати доведеною, багато в лікуванні Нр-асоційованої ПВ залишається незрозумілим. На сьогодні не існує схеми, яка б давала стовідсотковий результат ерадикації інфекційного агенту, проте встановлено, що прийом антисекреторних препаратів, які підтримують рН у порожнині шлунка вище 3 од. рН упродовж 18 годин за добу, забезпечує заживлення виразки впродовж 4 тижнів у 100 відсотків хворих.

Мета дослідження: провести комплексне вивчення етіологічних факторів та патогенетичних механізмів розвитку ВДПК та ПВС, а саме: роль Нр-інфекції, розладів системи кислотопродукція-кислотонейтралізація у шлунку в різні фази захворювань за допомогою КВМрН, та розробити оптимальні методи етапного лікування і контролю за його ефективністю як особливого прояву десинхронозу.

Матеріали та методи дослідження. Для вирішення поставлених завдань нами було обстежено 159 тематичних хворих. Із них 125 хворих на ВДПК, у тому числі 95 у фазі загострення, 30 у фазі ремісії; 34 хворих на хронічний гастрит (ХГ) В, у тому числі 18 у фазі загострення, 16 у фазі ремісії. Дослідження 95 хворих ВДПК та 18 хворих на ХГ В у фазі загострення проводилося у терапевтичному та поліклінічному відділеннях відділкової клінічної лікарні ст.Ужгород та гастроентерологічному відділенні ЦМКЛ м.Ужгород, обстеження 30 хворих на ВДПК, 16 хворих на ХГ

В у фазі ремісії – у базовому санаторії гастроентерологічного профілю “Сонячне Закарпаття”.

Як контрольну групу досліджено 44 практично здорові особи. З іншого боку, також обстежено 33 хворих на бронхіальну астму та на хронічний бронхіт у фазі ремісії, які проходили лікування у НВО “Реабілітація” м.Ужгород, та 13 хворих на гастрит А+В.

З метою дослідження інфікованості здорового населення Нр у 32 абсолютно здорових осіб, у яких були відсутні будь-які скарги на стан здоров'я, у віці від 21 до 70 років, які впродовж шести

місяців не приймали ніякої антимікробної терапії, методом імуноферментного аналізу, з використанням набору ImmunoComb II, визначалася наявність анти-Нр Ig G та його концентрація. Крім цього, використовувався метод визначення Нр за допомогою фекального антигену.

Результати дослідження та їх обговорення. Отримані результати приведені в таблиці 1. Як бачимо, позитивна реакція спостерігалася у 12 досліджуваних осіб, що складає 37,5 відсотка. Середній показник концентрації антитіл становив 53,3 од/мл.

Таблиця 1

Рівень інфікування НР-інфекцією хворих на виразку дванадцятипалої кишки у фазі загострення, в порівнянні з контрольною групою

Метод виявлення Нр-інфекції (кількість досліджень, n)	Хворі на ВДПК, фаза загострення		Контрольна група	
	Кількість інфікованих Нр	% інфікування	Кількість інфікованих Нр	% інфікування
Гістологічний метод (20)	17	85	-	-
Уреазний метод із середовищем Закса (20)	19	95	-	-
Імуноферментний метод із визначенням анти-Нр Ig G (97)	63	97	12	37,5
Фекальний антиген	99	99	12	37,5
Середній показник інфікування (%)	-	92,3	-	37,5

Як видно з табл. 1, середній рівень інфікованості Нр-інфекцією у хворих на ВДПК у фазі загострення, з використанням чотирьох методів визначення, становив 92,3%, у той час як наявність Нр у здорових осіб з використанням найчутливішого з трьох методів – лише 37,5 %, що майже у два з половиною рази менше.

Оцінка ефективності схем ерадикаційної терапії *Helicobacter pylori*. Враховуючи велику інфікованість Нр хворих на ВДПК у фазі загострення, ми поставили за мету вивчити ефективність ряду медикаментозних схем із точки зору елімінації Нр, частоти рубцювання виразки через три тижні, а також вираженості побічних ефектів.

Дослідження цих питань проводилися на 77 НР-позитивних хворих на дуоденальну виразку у фазі загострення. Частота та характер основних скарг у процентному співвідношенні майже повністю відповідали аналогічним усієї групи досліджуваних хворих на ВДПК у фазі загострення.

Згідно з Маастрихтським консенсусом (березень, 2005), для ерадикації Нр схемою лікування першої лінії є: інгібітор протонної помпи (ІПП), амоксицилін (А), кларитроміцин (К), або ІПП+К+метронідазол. Альтернативною схемою першої лінії є квадротерапія: попереднє плюс вісмут. Терапією другої лінії є квадротерапія. І, врешті-решт, терапія відчаю проводиться трикомпонентною схемою з хінолінами та/або рифадіном.

За останні роки набула популярності схема ерадикації «5+5», яка отримала назву секвенціальної терапії. Суть її в наступному: у перші 5 днів

хворі отримують ІПП (20 мг 2 рази на день)+А (1 г 2 рази на день), після чого наступні 5 днів – ІПП (20 мг 2 рази на день)+К (500 мг 2 рази на день)+Тінідазол (500 мг 2 рази на день) (схема D).

10 хворих на ВДПК у фазі загострення приймали амоксицилін по 1 г 2 рази на день, лансопразол 30 мг 2 рази на день та де-нол по 120 мг 4 рази на день упродовж 7 днів (схема А). 14 хворих приймали де-нол по 120 мг 4 рази на день, левофлораксацин по 400 мг 2 рази в день та лансопразол 30 мг 2 рази на день упродовж 7 днів (схема В). 12 хворих приймали лансопразол по 30 мг, амоксицилін 1 г по 2 рази на день, кларитроміцин 500 мг 2 рази на день упродовж 7 днів (схема С). 6 хворих отримували плацебо.

При оцінці частоти рубцювання виразки та частоти ерадикації НР інвазивними методами, нами використаний стандартизований підхід до проведення ендоскопічного дослідження. Його здійснювали через три тижні після початку активного лікування. Контроль за ефективністю ерадикації Нр-інфекції методом імуноферментного аналізу проводився хворим через 1 місяць після виписки зі стаціонару.

В результаті проведеного лікування, у більшості хворих зникла основна симптоматика. Больовий синдром залишався через три тижні після початку терапії у 10 осіб (13%), з них у 4, що отримували плацебо, відрижка кислим у 27 (35%), печія у 7 (11%) та закрепи у 23 пацієнтів (30%).

Результати щодо частоти ерадикації Нр та частоти заживлення виразки представлені в таблиці 2.

Ефективність лікування хворих на виразку дванадцятипалої кишки у фазі загострення різними схемами

Схеми лікування (кількість хворих, n)	Частота ерадикації Нр (%)	Частота рубцювання виразки через 3 тижні (%)
А. Амоксицилін по 500 мг 4 рази на день, лансопразол по 30 мг 2 рази на день та де-нол по 120 мг 4 рази на день – 7 днів (10)	80	90
В. Де-нол по 120 мг 4 рази на день, левофлорксацин по 400 мг 4 рази на день та лансопразол по 30 мг 2 рази на день – 7 днів (14)	83	95
С. лансопразол 30 мг 2 рази на день, амоксицилін 1 г по 2 рази на день, кларитроміцин 500 мг 2 рази на день упродовж 7 днів (12)	85	94,7
Д. лансопразол 20 мг 2 рази на день, амоксицилін 1 г 2 рази на день упродовж 5 днів; наступні 5 днів – лансопразол 20 мг 2 рази на день, кларитроміцин 500 мг 2 рази на день, тинідазол 500 мг 2 рази на день	92,5	98
Плацебо (6)	0	33,3

Як видно, найбільша анти-Нр ефективність була при використанні схеми D.

При вивченні стану нічної кислотопродукції тіла шлунка ми зіткнулися з проблемою кількісної характеристики величин, оскільки запис показників рН проводився кожні 16 секунд. Для вирішення цього питання ми зупинилися на представленні середньогрупових графіків. У хворих на ВДПК у фазі загострення характерне (рис. 1) деяке підвищення рівня рН, яке спостерігається приблизно з 2 години і може бути наслідком феномену полужнення шлунка у частини

хворих, що наклало свій відбиток на середньогрупові значення. Якщо взяти середній рівень показників нічного рН, то він становив 1,7076 од. рН.

Цікаво, що якщо аналізувати показники рН за окремими годинними інтервалами, то отримали такі результати: від 23.00 до 00.40 у цієї групи хворих спостерігалася виражена гіперацидність (рН 0,9-1,2), від 00.50 до 01.40 та у 06.00 – помірна гіперацидність (рН 1,3-1,5), решта часу – нормаацидність (рН 1,6-2,2), або навіть помірна гіпоацидність (рН 2,3-3,5).

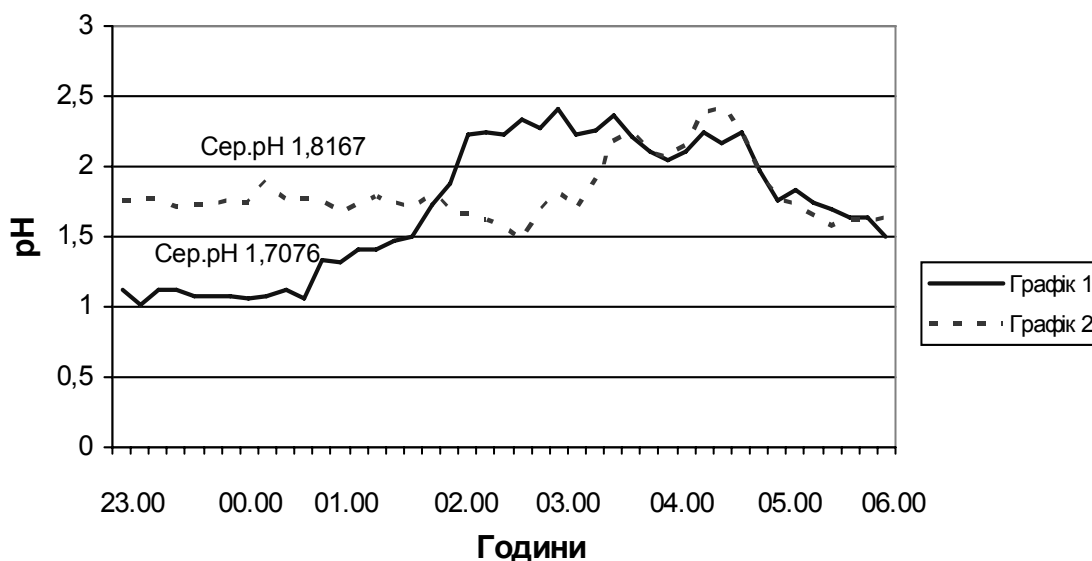


Рис.1. Хронологічні показники нічного рівня рН тіла шлунка хворих на дуоденальну виразку у фазі загострення (графік 1) та осіб контрольної групи (графік 2)

У контрольній групі осіб (див. рис.1) середні показники рН тіла шлунка за ніч становили 1,8167 од. рН. Аналізуючи результати показників рН за окремими годинними інтервалами, отримали: нормацидність спостерігається практично впродовж усієї ночі, за винятком помірної гіпоацидності у 03.40 та 04.20 – 04.40, і, навпа-

ки, гіперацидність спостерігається у 02.40 та у 05.30.

Порівнюючи хронологічні нічні показники рН тіла шлунка у хворих на ВДПК у фазі загострення та контрольній групі, встановлено, що вірогідні зміни характерні на проміжку часу від 23.00 до 00.40 ($p < 0,05$).

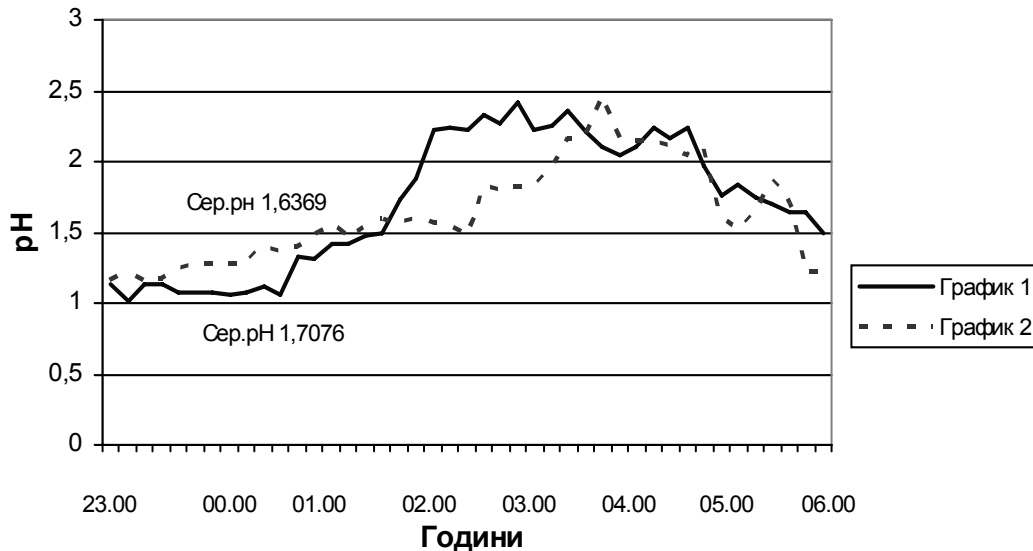


Рис. 2. Хронологічні показники нічного рівня рН тіла шлунка хворих на виразку дванадцятипалої кишки у фазі загострення (графік 1) та ремісії (графік 2)

Провівши аналіз показників комп'ютерної нічної рН грами у хворих на ВДПК у фазі ремісії (рис. 2), ми отримали такі дані: середній рівень показників рН становив 1,6369. Виражена гіперацидність спостерігалася у 23.00, 23.20-23.30, помірна гіперацидність – у 23.10, 23.40-01.30, 01.50, 02.10-02.30, 05.10, 05.50-06.00, нормацидність – у 01.40, 02.00, 02.40-05.00, 05.20-05.40, помірна гіпоацидність – у 03.50.

При порівнянні середньогрупових показників рН-

грам тіла шлунка хворих на ВДПК у фазі загострення та ремісії між собою впродовж всієї ночі (див.рис.2), ми не отримали вірогідної різниці ($p > 0,05$).

З іншого боку, як видно з рис. 3 та дод. 1, існує вірогідна різниця середньогрупових значень нічних показників рН тіла шлунка хворих на ВДПК як у фазі ремісії, так у фазі загострення, при порівнянні з контрольною групою в першій половині ночі. В фазі ремісії ця різниця спостерігається в проміжку часу від 23.00 до 00.20 ($p < 0,05$).

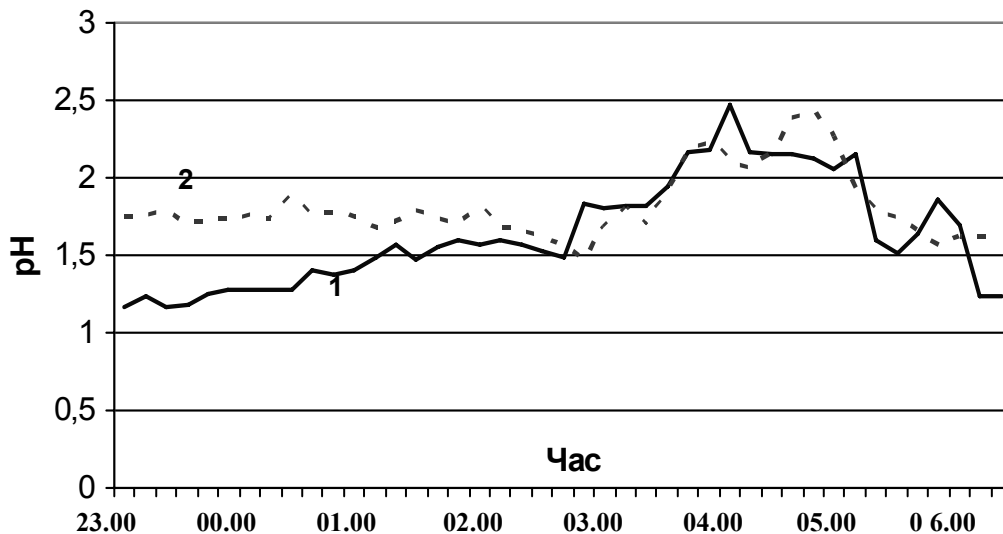


Рис. 3. Показники нічного рівня кислотопродукції хворих на дуоденальну виразку у фазі ремісії (1) та осіб контрольної групи (2)

При аналізі показників нічного рівня рН антрального відділу досліджуваних груп, які представлені в таблиці 4, видно, що середній показник нічного рівня рН антрального відділу шлунка у хворих на ВДПК у фазі загострення становив $2,4182 \pm 0,117$, у фазі ремісії – $3,562 \pm 0,2134$

од. рН, у осіб контрольної групи – $4,4333 \pm 0,24$ од. рН.

В наявності вірогідна відмінність між значеннями рН антрального відділу груп хворих на ВДПК в обох фазах та контрольною групою ($p < 0,001$ та $< 0,05$).

Таблиця 3

Нічні показники рН антрального відділу шлунка хворих на виразку дванадцятипалої кишки в різних фазах та осіб контрольної групи

Група (кількість досліджень)	Показники рН антрального відділу шлунка	Вірогідність різниці середніх показників рН різних груп
n	M±m	p
1. Хворі на ВДПК, ф. загостр. (11)	$2,4182 \pm 0,117$	$p_{1-2} < 0,01$
2. Хворі на ВДПК, ф. ремісії (7)	$3,5620 \pm 0,213$	$p_{1-3} < 0,001$
3. Контрольна група (10)	$4,4333 \pm 0,240$	$p_{2-3} < 0,05$

Аналогічна вірогідність існує між нічними показниками рН антрального відділу хворих на ВДПК в обох фазах захворювання ($p < 0,01$).

Висновки. 1. При виразковій хворобі дванадцятипалої кишки існує підвищена інфікованість інфекцією *Helicobacter pylori* у фазі загострення (в 92,3% випадків) і у фазі ремісії (89%). З іншого боку, інфекційна теорія виникнення виразкової хвороби не може пояснити сезонність загострення, це, на нашу думку, пов'язано з проявом цього захворювання як десинхронозу.

2. Вираженість процесів порушення нічної кислотопродукції у хворих на ВДПК як у фазі загострення, так і ремісії, корелює в залежності від часу. Різке зниження рН тіла шлунка хворих спостерігається в першій половині ночі: від 23.00 до 00.40 у хворих на ВДПК у фазі загострення, від 23.00 до

00.20 у фазі ремісії. Навпаки, у другій половині ночі у хворих на дуоденальну виразку в різних фазах спостерігається значний підйом показників рН, і вони вірогідно не відрізняються від аналогічних у здорових осіб.

3. Диференційоване лікування хворих на дуоденальну виразку в фазі загострення, із включенням медикаментозних схем із лансопразолом та левофлоксацином та де-нолом (схема В); лансопразолом, амоксициліном та кларитроміцином (схема С) за ерадикаційною ефективністю практично не відрізняється одна від одної, за винятком схеми D, яка у наших хворих була найбільш ефективною.

4. Секвенціальна ерадикаційна терапія по ефективності переважає тритерапію і може бути рекомендована для використання у рутинній клінічній практиці.

ЛІТЕРАТУРА

1. Комаров Ф.И. Мелатонин: язвенная болезнь и сезоны / Раппопорт С.И., Малиновская Н.К. // Клини. медицина. – 2003. – №9.- С.17-21.
2. Циммерман Я.С. Альтернативные схемы эрадикационной терапии и пути преодоления приобретенной резистентности *Helicobacter pylori* к проводимому лечению // Клини. медицина. – 2004. – №2. – С.9-15.
3. Циммерман Я.С. Концепция взаимоотношений организма человека и *Helicobacter pylori* / Зиннатуллин М.Р. // Клини. медицина. – 1999. – №2. – С.52-56.
4. Chohey K. The role of healthy asymptomatic relatives in the course of *Helicobacter*-associated peptic ulcer. / Getchko M., Chohey I., Bratasjuk A., Madi J., Kolesnik P., Mykhalko J. // Gut International journal of gastroenterology and hepatology, 14th United European Gastroenterology Week. – 2006.
5. Debretseni K. Comparative characteristic of consecutive treatment of patients in families with *Helicobacter pylori* (H.P.) associated gastritis and peptic ulcer / Chohey I., Rubtsova E., Dobosh I., Panas S., Myhovyeh I., Turjanchyk M., Getchko M. // Gut International journal of gastroenterology and hepatology, 14th United European Gastroenterology Week, Berlin, 2006.

SUMMARY

FEATURES OF PATHOGENETIC SUBSTANTIATION OF TREATMENT OF DUODENAL ULCERS ASSOCIATED WITH *HELICOBACTER PYLORI*, AS THE MANIFESTATION OF DESYNCHRONOSIS
Hechko M.M., Chohey K.I., Nikolaychuk M.V., Debretseni K.O., Hoydash I.M., Bratasjuk A.M., Madi Y.I.

The article is devoted to comparative description of eradication schemes of Maastricht III Consensus and sequential therapy of helicobacteriosis. On the other hand, the ulcer is considered as a partial manifestation of desynchronosis, based on the study of daily secretion of gastric glands and their acidproduction function.

Key words: helicobakter, desynchronosis, eradication