

**Ефективність комплексної терапії хронічного первинного дуоденіту,
асоційованого з гелікобактер пілорі**

Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського

Ефективність комплексної терапії хронічного первинного дуоденіту, асоційованого з гелікобактер пілорі – Обстежено і проведено лікування 125 хворих на хронічний первинний дуоденіт. Фармакотерапія проводилась відомими способами (композиціями): 1. тетрацикліном, фуразолідом, де – нолом, ранітидином; 2. амоксициліном, трихополом, де – нолом, ранітидином і запропонованими: 1. етонієм, тетрацикліном, де – нолом, ранітидином; 2. етонієм, фуразолідом, де – нолом, ранітидином. Проаналізувавши найближчі і віддалені результати лікування із застосуванням чотирьох схем фармакотерапії з використанням основних критеріїв її ефективності, ми прийшли до висновку, що найбільш ефективною є “квадротерапія” із застосуванням етонію, тетрацикліну, де – нолу та ранітидину.

эффективность комплексной терапии хронического первичного дуоденита ассоциированного с геликобактер пилори– Обследовано и проведено лечение 125 больным хроническим первичным дуоденитом. Фармакотерапия проводилась известными способами (композициями): (1. тетрациклином, фуразолидоном, де – нолом, ранитидином; 2. амоксицилином, трихополом, де – нолом, ранитидином и предложенными: 1. этонием, тетрациклином, де – нолом, ранитидином; 2. этонием, фуразолидоном, де – нолом, ранитидином). Учитывая ближайшие и отдалённые результаты лечения с применением четырёх схем фармакотерапии, с использованием основных критериев их эффективности, мы пришли к выводу, что наиболее эффективной является “квадротерапия” с применением этония, тетрациклина, де – нола и ранитидина.

Complex Therapy Efficiency in Treating Patients with Chronic Primary Duodenitis – 125 patients with chronic duodenitis were examined and treated. Common complex pharmacotherapy by tetracycline, furazolidone and de – nol; amoxicillin, ranitidin, de – nol and trichopol as well as the suggested one by aethoni, tetracycline, de – nol and ranitidin; aethoni, ranitidin, de – nol and were used. Having analysed the nearest and the distant treatment findings whilst using pharmacotherapy schemes and taking into account the treatment efficiency criteria we came to the conclusion that the most effective therapy was considered to be a quadrotherapy by aethoni, ranitidin, tetracycline and de – nol.

Ключові слова: хронічний первинний дуоденіт, етоній, тетрациклін, амоксицилін, ранітидин, де–нол, фуразолідон, трихопол.

Ключевые слова: хронический первичный дуоденит, этоний, тетрациклин, амоксицилин, ранитидин, де–нол, фуразолидон, трихопол.

Key words: chronic primary duodenitis, aethoni, tetracycline, amoxicillin, ranitidin, de–nol, furazolidone, trichopol

Вступ Незважаючи на значні досягнення у вирішенні низки питань етіології і патогенезу хронічного первинного дуоденіту (ХПД), асоційованого з гелікобактер

пілорі (Нр), лікування хворих на дану патологію залишається і на сьогоднішній день актуальною проблемою [2, 3, 6]. У кожного хворого на ХПД мають значення різні чинники [3, 6]. Тому лікування таких хворих повинно бути комплексним, індивідуальним та диференційованим [7, 8]. Однак, складний патогенез ХПД вимагає застосування лікарських засобів з різним механізмом дії [1, 9]. При цьому дія лікарських засобів спрямовується як на зниження чинників агресії шлункового соку, так і на підвищення захисних властивостей слизової оболонки (СО) дванадцятипалої кишки (ДПК) [5]. Основним у лікуванні хворих на ХПД є застосування антисекреторних засобів: інгібіторів протонної помпи (омепразол, лансапризол та ін.), блокаторів H₂ – рецепторів гістаміну (ранітидин, фамотидин, нізатидин, рексатидин), а також антигелікобактерна терапія (препарати вісмуту, антибіотики) [4, 7].

Рання діагностика ХПД, асоційованого з Нр, прогнозування його перебігу, ефективна тактика лікування, залишаються складними завданнями і вимагають подальшого їх удосконалення. Все це зумовлює пошук нових, більш ефективних медикаментів для профілактики та лікування даного захворювання [7, 8, 9].

Метою даної роботи було підвищення ефективності лікування хворих на ХПД, інфікованих Нр, шляхом включення етонію як протизапального та антибактеріального засобу.

Матеріали та методи Обстежено 125 хворих на ХПД: чоловіків було 84, жінок – 41. Вік пацієнтів коливався від 20 до 60 років. Тривалість захворювання до 1 року зазначили у 17 хворих; від 1 року до 5 – у 71, від 5 до 10 років – у 33, більше 10 років – у 4. Обстежена контрольна група (n – 25) була аналогічною за віком і статтю. Із урахуванням клінічних проявів захворювання хворі на ХПД були розподілені на групи, відповідно до варіантів перебігу даної патології: виразковоподібний – 94; гастритоподібний – 12; змішаний – 10; латентний – 9.

Хворим, крім загальноприйнятих методів обстеження проводили фракційне дослідження шлункової секреції тонким зондом. Пепсиноутворюючу функцію шлунка вивчали за В.Н. Туголуковим [11].

Рентгенологічне дослідження шлунка та дванадцятипалої кишки проводили за загальноприйнятою методикою. Моторну функцію шлунка вивчали за допомогою електрогастрографії та механогastroграфії. За показами проводили УЗД печінки, жовчного міхура, підшлункової залози, дуоденальне зондування, біохімічний аналіз крові (АлТ, АсТ, білірубін, цукор, амілазу), діастазу сечі, копрограму.

Ендоскопічне дослідження проводили за допомогою фіброгастродуоденоскопа фірми “Olympus” з прицільною біопсією шлунка та дванадцятипалої кишки і наступним морфологічним дослідженням біоптатів. Матеріал для біопсії брали із ділянок вираженої запальної реакції: 2 біоптати із тіла шлунка і 2 – із дванадцятипалої кишки. Гістологічні препарати фарбували гематоксиліном і еозином для морфологічного дослідження і за Гімзе для виявлення Нр. Підрахунок мікроорганізмів проводили в 10 полях зору, з визначенням середнього показника заселеності на 1 мм² слизової оболонки.

Для вивчення особливостей морфологічної структури ДПК проводили гістологічні, гістохімічні, морфометричні та імуноморфологічні методи дослідження.

Біоптати СО дванадцятипалої кишки фіксували в розчині 10 % нейтрального формаліну, рідинах Карнуа, Ценкера, 96 % етиловому спирті. Після відповідного проведення в етилових спиртах зростаючої концентрації, біоптати заливали парафіном. Гістологічні зрізи товщиною 5–7 мкм фарбували гематоксиліном та еозином, пікрофуксином за ван Гізон, за Самсоновим, виконували ШИК – реакцію та реакцію на ДНК за Фельгеном.

Біоптати СО дванадцятипалої кишки вивчали також імуноморфологічно. При цьому для дослідження плазматичних клітин – продуцентів Ig A, Ig M та

Ig G біоптати СО ДПК оброблялися моноспецифічними антисироватками проти вищезгаданих класів імуноглобулінів, кон'югованими з ізоціанатом флюоресцеїну, застосовуючи прямий метод Кунса з відповідними контролями [14].

Оброблені зрізи досліджувалися в люмінесцентному мікроскопі Люмам Р – 8. У люмінесцентному світлі підраховувалося кількість клітин, що давали специфічне світіння, на 1 мм² СО досліджуваного органа.

Визначення секреторного імуноглобуліну А (Slg A) в СО ДПК проводили методом радіальної імунодифузії в агарі за допомогою специфічної сироватки проти Slg A.

Отримані результати оброблені методом варіаційної статистики з визначенням середньої величини (M) та середнього статистичного відхилення (m), критерію Стюдента (t) та показника достовірності (p). Різниця показників вважалась вірогідною при P<0,05. Обчислення проводили на ПК за допомогою статистичних пакетів прикладних програм.

Результати досліджень та їх обговорення Крім антигелікобактерної терапії, основне значення в лікуванні ХПД надається зниженню секреції шлункового соку через медикаментозний вплив на периферичні нервові закінчення СО шлунка (блокатори H₂ – рецепторів гістаміну); на продукцію соляної кислоти в обкладових клітинах (інгібітори протонної помпи); на зниження імпульсів в парасимпатичній нервовій системі (гангліоблокатори); на пригнічення холінергічних і мускаринових рецепторів [8].

Для клінічної оцінки ефективності запропонованого способу лікування хворі були поділені на 7 груп.

Запропоновані і відомі способи (композиції, схеми) лікування застосовувались на фоні однакових загальних умов. Ерадикацію H_p зі слизової оболонки шлунка та ДПК оцінювали за результатами уреазного експрес-тесту та мікроскопії біоптатів.

Першій групі хворих (n – 40) на ХПД із виразковоподібним варіантом захворювання фармакотерапію проводили запропонованим способом (композицією) (етоній 100 мг 3 рази на день, тетрациклін 500 мг 4 рази на день, ранітидин 150 мг 2 рази на день, де – нол 120 мг 4 рази на день). У цієї групи пацієнтів під впливом проведеної терапії суб'єктивні та об'єктивні прояви захворювання зникали на (4,2±0,1) день (p<0,01), ознаки активного дуоденіту під ендоскопічним контролем зникли на (14,0±0,1) день (p<0,01), що також підтвердили і гістологічні дослідження біоптатів СО ДПК. Частота ерадикації H_p із слизової оболонки пілороантрального відділу шлунка та ДПК через 4 тижні після закінчення курсу лікування склала 93,1 %.

У другій групі хворих ($n = 12$) на ХПД із гастритоподібним варіантом перебігу захворювання суб'єктивні та об'єктивні прояви хвороби зникли на $(4,4 \pm 0,2)$ день ($p < 0,01$). Ознаки активного дуоденіту під ендоскопічним контролем зникли на $(13,8 \pm 0,2)$ день ($p < 0,01$). Ерадикація Нр із слизової оболонки шлунка та ДПК через 4 тижні після закінчення курсу лікування склала 90,1 %.

При змішаному варіанті ХПД ($n = 10$), суб'єктивні і об'єктивні прояви захворювання зникли на $(4,7 \pm 0,1)$ день ($p < 0,05$), ознаки активного дуоденіту під ендоскопічним контролем зникли на $(14,2 \pm 0,3)$ день ($p < 0,05$), ерадикація Нр із слизової оболонки пілороантрального відділу шлунка і ДПК через 4 тижні після закінчення курсу лікування настала у 91,2 %.

При латентному перебігу ХПД ($n = 9$) суб'єктивні та об'єктивні прояви захворювання зменшились на $(3,20 \pm 1)$ день ($p < 0,01$). Ознаки активного дуоденіту під ендоскопічним контролем зникли на $(10,1 \pm 0,1)$ день ($p < 0,01$). Ерадикація Нр із слизової оболонки шлунка та ДПК склала 91,2 %.

П'ятій групі хворих ($n = 24$) на ХПД із виразковоподібним варіантом захворювання, якій проводилась фармакотерапія відомим способом: (тетрациклін 500 мг х 4 рази на день, ранітидин 150 мг х 2 рази на день, де – нол 120 мг х 4 рази на день, фуразолідон 100 мг х 4 рази на день) суб'єктивні та об'єктивні прояви захворювання значно зменшились на $(5,4 \pm 0,1)$ день ($p < 0,01$). Ознаки активного дуоденіту під ендоскопічним контролем зникли на $(13,2 \pm 0,1)$ день ($p < 0,05$). Ерадикація Нр із слизової оболонки пілороантрального відділу шлунка та ДПК настала у 92, 2 % хворих.

Шостій групі хворих ($n = 15$) на ХПД із виразковоподібним варіантом перебігу захворювання фармакотерапія проводилась запропонованим способом (етоній 100 мг 3 рази на день, ранітидин 150 мг 2 рази на день, де – нол 120 мг 4 рази на день, фуразолідон 100 мг 4 рази на день). Після проведеної фармакотерапії запропонованим способом суб'єктивні та об'єктивні прояви захворювання значно зменшились на $(3,8 \pm 0,1)$ день ($p < 0,01$), ознаки активного дуоденіту під ендоскопічним контролем зникли на $(14,2 \pm 0,1)$ день ($p < 0,05$), ерадикація Нр із слизової оболонки шлунка та ДПК настала у 86,4% хворих.

Сьомій групі хворих ($n = 15$) на ХПД із виразковоподібним варіантом перебігу захворювання під впливом відомого способу фармакотерапії (амоксицилін 500 мг 4 рази на день, ранітидин 150 мг 2 рази на день, де – нол 120 мг 4 рази на день, трихопол 250 мг 4 рази на день) суб'єктивні та об'єктивні прояви захворювання значно зменшувались на $(4,0 \pm 0,2)$ день ($p < 0,01$), ознаки активного дуоденіту під ендоскопічним контролем зникли на $(14,6 \pm 0,1)$ день ($p < 0,05$), ерадикація Нр із слизової оболонки пілороантрального відділу шлунка та ДПК настала у 72,1 % хворих.

Після проведеного основного курсу “квадротерапії” ще два тижні додатково хворі отримували ранітидин та де – нол в загальноприйнятих дозах.

В результаті проведеної фармакотерапії у всіх групах зменшувались або зникали прояви больового та диспептичного синдромів, покращувався загальний стан хворого.

Клінічні, ендоскопічні, морфологічні дослідження наші, як і інших авторів [4, 13, 14], свідчать про те, що терапевтичні заходи, направлені на ерадикацію *Hp* із слизової оболонки пілороантрального відділу шлунка і ДПК, призводять до зменшення або зникнення запальних явищ та набряку в СО ДПК. Суттєво покращується її структура, зменшується частота рецидиву та ускладнень. Гелікобактерна інфекція стимулює і підтримує перекисне окислення ліпідів, яке сприяє розвитку і підтримці запального і деструктивного процесів в СО.

До виникнення ХПД призводить персистенція *Hp* на шлунковій метаплазованій СО ДПК на фоні дискінезії даного органа, при підвищенні рН шлункового вмісту. Проведені нами дослідження, а також дані інших авторів [1, 6] доводять, що персистенція бактерії в антральному відділі шлунка призводить до активного запалення СО з посиленням моторної функції шлунка і закиду кислого шлункового вмісту в ДПК. Гіперпродукція HCl зв'язується з уреазною активністю *Hp*, уреаза розщеплює сечовину з утворенням аміаку. Останній стимулює G клітини, що продукують гастрин, який в свою чергу призводить до гіперсекреції HCl . Зміна рН ДПК супроводжується появою в ній острівків шлункової метаплазії, що доведено нашими морфологічними дослідженнями.

Проаналізувавши найближчі та віддалені результати лікування 125 хворих на ХПД із різними варіантами перебігу захворювання, ми прийшли до висновку, що найбільш ефективною є "квадро" терапія із використанням етонію, тетрацикліну і поєднання її із антисекреторними препаратами (ранітидином) і препаратами вісмуту (де – нолом). Відомо, що етоній має бактерицидні властивості, а також посилює дію антибіотиків [9].

Таке лікування у більшості випадків забезпечує санацію шлунка від *Hp*, зникнення запального процесу слизової оболонки ДПК і покращує подальший клінічний перебіг захворювання.

До сприятливих чинників ми, як і інші автори, відносимо: молодий вік хворих, жінок, відмову від куріння тютюну, підвищення рН шлунка, лікування антисекреторними препаратами та антибіотиками [1, 4].

До чинників, які сповільнюють зменшення запального процесу, за нашими клінічними спостереженнями і згідно з даними літератури віднесені: спадкова обтяжливність, чоловіки, вік хворих більше 50 років, хронічні інтоксикації алкоголем, нікотинном, порушення режиму харчування, часті стресові ситуації.

В окремих хворих проявились побічні дії запропонованих і відомих схем лікування, які ми розцінили як ускладнення дії солей вісмуту: головний біль, запаморочення, закрепи, нудота, блювання, висипка (як результат кумуляції вісмуту), випадання волосся.

Для ефективної ерадикації *Hp* при захворюваннях шлунка та ДПК доводиться вдаватись, на жаль, до медикаментів закордонного виробництва, оскільки у нас немає аналогів кларитроміцину, препаратів колоїдного вісмуту та інгібіторів протонної помпи. Слід зауважити, що закордонні препарати, які є в аптеках, в більшості випадків не доступні пацієнтам України через високу вартість. Тому ми і вирішили дослідити ефективність похідних біс – четвертинних амонієвих солей на прикладі етонію для лікування хворих на ХПД. Проведені дослідження підтвердили наші сподівання.

За даними вивченої літератури, доцільність застосування комплексної терапії, направленої на ерадикацію Нр при ХПД не викликає сумніву. Однак дослідження Нр і генетичний аналіз поки що не дали відповіді на запитання у кого, у яких хворих необхідно проводити фармакотерапію для знищення Нр (тобто, який вид, який штам Нр). Покладатися тільки на *vac A* і на *saq A* – позитивний генотип на сьогоднішній день не достатньо. За даними літератури існує генетична обумовленість можливого інфікування Нр. Існують також інші думки вчених щодо розширення показів для фармакотерапії Нр, оскільки ця інфекція еволюційно тісно пов'язана з людиною і не можна повністю відкинути розвиток взаємної адаптації Нр і людського організму (господаря).

Висновки 1. Ерадикація Нр із слизової оболонки пілородуоденальної зони запропонованими способами (композиції) (1. тетрациклін, етоній, ранітидин, де – нол; 2. фуразолідон, етоній, ранітидин, де – нол) є ефективнішою, ніж відомі (1. тетрациклін, фуразолідон, ранітидин, де – нол; 2. амоксицилін, трихопол, ранітидин, де – нол). 2. Ефективність медикаментозного лікування хворих на хронічний первинний дуоденіт залежить від ступеня ерадикації Нр із слизової оболонки і від особливостей його клініки.

1. Библиотека врача общей практики. Том 1 / Под общей редакцией заслуженного деятеля науки Российской Федерации Г.Б. Федосеева. Заболевания органов пищеварения. Часть 1 / Под редакцией проф. Е.С. Рысса // Медицинское информационное агентство; Санкт – Петербург. – 1995. – 400 с.

2. Богачёв Р.С. Зависимость клинического течения и исходов хронического дуоденита от некоторых особенностей патогенеза // Клин. мед. – 1996. – №3. – С. 44 – 45.

3. Волошин О.І., Никула Т.Я. Хронічний гастродуоденіт // Лік. справа. Врач. дело. – 1997. – №6. – С.8 – 13.

4. Григорьев П.Я., Яковенко А.В. Справочное руководство по гастроэнтерологии. – М.: Мед. информац. агентство, 1997. – 460 с.

5. Дударь Л.В., Бычкова Н.Т. Оценка состояния местной иммунной реакции слизистой оболочки у больных неспецифическим язвенным колитом // Лікарська справа. – Верач.дело. – 1994. – №1. – С. 81 – 83.

6. Конорев М.Р. Этиология, патогенез, классификация, клиника и диагностика дуоденита // Клин. мед. – 1998. – №4. – С.12 – 14.

7. Нейко Є.М., Нейко В.Є., Струтинський Г.М., Сарапуп І.В. Фармакотерапія виразкової хвороби з використанням H₂ – блокаторів гістаміну // Методичні рекомендації. – Івано – Франківськ, 1998. – 14с.

8. Ногаллер А.М., Рябинина Л.Ф. Эффективность амбулаторного лечения больных первичным гастродуоденитом // Тер.арх. – 1991. – Т.63, №2. – С. 129 – 133.

9. Писько Г. Т., Коломиец М. Ю., Мещишин И. Ф., Василюк В. Н. Перекисное окисление липидов и роль некоторых четвертичных амониевых соединений в норме этого процесса // Лікарська справа. – Врач. дело. – 1998. – №3. – С. 52–54.

10. Саркисов Д.С. Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций. – М.: Медицина, 1989. – 448с.
11. Туголуков В.Н. Современные методы функциональной диагностики состояния слизистой оболочки желудка и их клиническое значение. М.: Медицина, 1965. – 211с.
12. Axon F. T.R. Helicobacter pylori therapy: Effect on peptic ulcer disease // J. Gastroenterol., Hepatol. 1991. – №6. – P. 131 – 137.
13. Borody T.I., Brandl. S., Andrews P. Use of High Efficacy, Higher Dose Triple Therapy to Reduce side Effects of Eradication Helicobacter pylori // Am. J. Gastroenterol. – 1995. – № 7. – P. 167 – 170.
14. Coons A.H., Kaplan M.H Localization of gutigen in tissue celes. Improvement in a method for the defect of antigen by means of fluorescent antibody // J.exp.Med. – 1950. – vol.91. №1. – P. 1 – 13.