Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ

ІВАНО-ФРАНКІВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**ВИШИВАНЮК Віра Юріївна**

**УДК** 616.243+616-08+616.33-002

**КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ ЛАНСОПРАЗОЛУ ТА ОРНІДАЗОЛУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ**

14.01.36 – гастроентерологія

**АВТОРЕФЕРАТ**

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Івано-Франківськ – 2008

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Івано-Франківському державному медичному університеті

МОЗ України.

**Науковий керівник:** академік АМН України, доктор медичних наук, професор

**НЕЙКО Євген Михайлович,**

Івано-Франківський державний медичний університет МОЗ України,

кафедра факультетської терапії, завідувач кафедри

**Офіційні опоненти:** доктор медичних наук, професор **МІЩУК Василь Григорович**,

Івано-Франківський державний медичний університет МОЗ України,

кафедра терапії і сімейної медицини факультету

післядипломної освіти, професор кафедри

доктор медичних наук, профессор **ДУТКА Роман Ярославович**,

Львівський національний медичний університет

імені Данила Галицького МОЗ України,

кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб, завідувач кафедри

Захист дисертації відбудеться 10 жовтня 2008 року о 13 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 20.601.01 при Івано-Франківському державному медичному університеті за адресою: 76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2.

Із дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Івано-Франківського державного медичного університету за адресою: 76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 7.

Автореферат розісланий “ 9 ” вересня 2008 року.

Вчений секретар спеціалізованої

вченої ради Д 20.601.01,

доктор медичних наук, професор **О.І. Дєльцова**

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Захворювання органів травлення є одними з найбільш поширених серед внутрішніх хвороб і важливе місце серед них займає виразкова хвороба (ВХ). За період 2002-2005 рр. захворюваність на неї в Україні збільшилась на 7,97%. Тривожним фактом є те, що за останні 25 років смертність при атипових та ускладнених формах ВХ незалежно від розміщення виразкового дефекту не має тенденції до зниження. Витрати на лікування ускладнень ВХ, які потребують невідкладної допомоги, за останні 3 роки зросли в 4-4,5 рази (Нейко Є.М., Скробач Н.В., 2004). А якщо врахувати, що ВХ на сучасному етапі характеризується високою поширеністю, частим дебютом захворювання в молодому віці, високим рівнем рецидивування, ускладнень та випадків втрати працездатності, то дуже важливим є удосконалення лікування для зниження захворюваності, частоти ускладнень та інвалідизації.

ВХ – мультифакторна хвороба, однак в її патогенезі, особливо при виразці дванадцятипалої кишки (ДПК), провідним етіологічним чинником є Helicobacter pylori (Нр) (Передерий В.Г., Ткач С.М., 2002, Харченко Н.В., Родонежская Е.В., 2007). Механізми патогенного впливу Нр на слизову оболонку (СО) гастродуоденальної зони (ГДЗ) до кінця не вивчені. Основними з них є безпосередній пошкоджуючий вплив бактерії на епітеліоцити, експресія факторів хемотаксису, стимуляція запалення в СО під впливом Нр (Аруин Л.И., 1999, Міщук В.Г., 2005, Щербинина М.Б., 2005). Також розглядається участь в стимуляції запалення вільнорадикального окислення та дисфункції імунної системи (Figura N., 1998, Пасиешвили Л. М., Моргулис М.В., 2004).

Ефективне лікування Нр-асоційованої ВХ ДПК має на меті також профілактику атрофічного гастриту та аденокарциноми шлунка. Особливе значення проблеми стає зрозумілим, якщо зазначити, що в країнах, які розвиваються, до 90% населення інфіковане Нр (Харченко Н.В., Черненко В.В., 2006). Досягти зменшення частоти рецидивування та уникнути ускладнень можливо шляхом пошуку нових схем лікування, які б впливали на механізми розвитку запального синдрому, оксидантного стресу, мали б імуномодулюючі та гастропротекторні властивості.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Фрагменти роботи виконано в рамках науково-дослідної роботи ”Вплив мінеральних вод Прикарпаття та використання вітчизняних лікарських препаратів при захворюваннях сполучної тканини та шлунково-кишкового тракту” №0103U0004147, що виконується в Івано-Франківському державному медичному університеті.

**Мета дослідження:** підвищення ефективності комплексного лікування Нр-асоційованої ВХ ДПК шляхом вивчення основних патогенетичних механізмів її виникнення, перебігу та рецидивування.

Для досягнення мети були поставлені такі **завдання**:

1. Провести аналіз клініко-функціональних особливостей перебігу ВХ ДПК в обстежених хворих.
2. Дослідити основні показники системного запального синдрому, інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) та визначити їх роль у патогенезі ВХ ДПК.
3. Вивчити синдром ендотоксемії у хворих на ВХ ДПК, встановити взаємозалежність його з активністю показників запалення.
4. Дослідити особливості обміну заліза і міді, роль металоферментів трансферину (Тф) і церулоплазміну (Цп) при ВХ ДПК.
5. Оцінити зміни рівня секретину при ВХ ДПК, дослідити його взаємозв'язок з інфекцією Нр.
6. Обґрунтувати доцільність включення в комплекс антихелікобактерної терапії (АХТ) лансопразолу та орнідазолу та розробити рекомендації щодо застосування оптимальних ефективних режимів лікування з їх використанням.

***Об’єкт дослідження:*** 148 хворих на ВХ ДПК.

***Предмет дослідження:*** клініко-патогенетичні особливості та ефективність лікування хворих на ВХ ДПК.

***Методи дослідження.*** У роботі використані загально-клінічне обстеження хворого, фіброезофагогастродуоденоскопія (ФЕГДС), експрес-рН-метрія, 13С-уреазний дихальний тест (13С-УДТ), визначення активності запального синдрому за показниками лейкограми периферійної крові, ШОЕ, вмістом С-реактивного протеїну (СРП), фібриногену, ІЛ-6 у сироватці крові, оцінка ендотоксемії за вмістом середньомолекулярних пептидів (СМП) двох класів – СМП254 та СМП280, характеристика обміну заліза і міді за вмістом їх в еритроцитах, вмістом сироваткового заліза, насиченістю Тф залізом та активністю Цп в плазмі крові, визначення вмісту секретину в сироватці крові, встановлення безпечності терапевтичних схем за рівнями загального білірубіну, АсТ, АлТ.

**Наукова новизна одержаних результатів.** У роботі доповнено вчення про особливості перебігу ВХ ДПК, залежність від Нр-інфікування та взаємозв'язок його з гіперацидністю, активацією запалення, розбалансуванням процесів пошкодження і захисту як місцево, так і на системному рівні, із функцією антиоксидантної системи (АОС), гіперпродукцією ІЛ-6, розвитком ендогенної інтоксикації.

Уперше досліджено рівень секретину в сироватці крові у хворих на ВХ ДПК та зміни його під впливом лікування. Доведено, що при ВХ ДПК у хворих спостерігається секретинова недостатність, уперше встановлено її взаємозв'язок із наявністю Нр та кислотопродукцією шлунка.

Встановлено, що незадовільна динаміка системних показників запалення та показників ендотоксемії підвищує ймовірність рецидиву в більш короткі терміни.

Розроблено диференційований підхід до лікування хворих на ВХ ДПК в залежності від тривалості, особливостей перебігу та характеристик недуги. Апробовані схеми лікування ВХ ДПК із застосуванням лансопразолу, орнідазолу та їх комбінації, обґрунтована доцільність її використання на основі патогенетичного впливу їх на перебіг захворювання.

**Практичне значення отриманих результатів.** Комплексне вивчення особливостей клініко-ендоскопічних змін, функціонального стану шлунка, інфікування Нр у взаємозв'язку зі змінами в системі показників запалення, ендогенної інтоксикації, в обміні заліза, міді та їх металоферментів, із вмістом ІЛ-6 та секретину можуть слугувати діагностичними критеріями прогнозування перебігу недуги і контролю за ефективністю лікування ВХ ДПК. При ерозивно-виразковому ураженні СО ГДЗ необхідною є діагностика хелікобактерної інфекції з контролем за якістю ерадикації за допомогою 13С-УДТ.

Розроблено і апробовано диференційовані підходи до комплексного лікування ВХ ДПК з використанням лансопразолу, орнідазолу та їх поєднання на основі клініко-патогенетичних особливостей перебігу хвороби.

**Впровадження результатів дослідження в практику охорони здоров'я.** Результати дослідження впроваджено в роботу гастроентерологічного відділення Івано-Франківської обласної клінічної лікарні, терапевтичного відділення №2 центральної міської лікарні, гастроентерологічного відділення міської лікарні №1, роботу поліклінік №1, 3 м. Івано-Франківська, Самбірської центральної районної лікарні, вузлової лікарні станції Самбір Львівської залізниці. Матеріали дослідження використовуються в навчальному процесі кафедр терапії Івано-Франківського державного медичного університету.

**Особистий внесок здобувача.** Кандидатська дисертація є самостійною науковою працею здобувача. Літературний та патентний пошук, відбір тематичних хворих, поділ на групи, проведення клінічного, інструментального, біохімічного, імунологічного обстеження хворих, оцінка ефективності терапії, інтерпретація і статистична обробка отриманих даних, узагальнення результатів, сформульовано висновки та рекомендації, оформлення роботи та підготовка до друку виконані самостійно автором.

**Апробація результатів роботи.** Основні результати дослідження обговорювалися на науково-практичній конференції, присвяченій 165-річчю Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця та 30-річчю Київської міської клінічної лікарні №3 ”Актуальні проблеми в клінічній медицині”, Київ (2006), на Всеукраїнській науково-практичній конференції ”Вклад молодих вчених в розвиток медичної науки і практики”, Харків (2006), на ХІ конгресі Світової Федерації Українських Лікарських Товариств, Полтава, (2006), науково-практичній конференції ”Хвороби печінки в практиці клініциста”, Харків (2007).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 8 наукових робіт, із них 4 статті (3 – одноособові) у фахових виданнях, рекомендованих ВАК України, 4 наукові праці надруковано у матеріалах науково-практичних конференцій.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертація викладена на 193 сторінках основного тексту. Робота складається зі вступу, огляду літератури, описання об’єкту і методик дослідження, 2 розділів власних досліджень, аналізу і узагальнень результатів, 6 висновків, 5 практичних рекомендацій. Робота ілюстрована 53 таблицями, 27 рисунками. Покажчик літератури включає 236 джерел, із них 169 кирилицею, 67 – латиницею.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріали і методи дослідження.** У роботі наведені результати клінічного, лабораторно-інструментального обстеження та лікування 148 хворих на ВХ ДПК, які перебували на стаціонарному лікуванні в гастроентерологічному відділенні Івано-Франківської обласної клінічної лікарні. Паралельно обстежено 20 здорових осіб.

Діагноз виставлявся згідно Наказу МОЗ України № 271 від 13.06.2005 ”Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю ”Гастроентерологія”. Згідно протоколу основним діагностичним критерієм є ендоскопічно підтверджений виразковий дефект у ДПК.

Критерії включення: вік від 18 до 75 років, наявність виразкового дефекту СО ДПК, виявлення Нр, здатність пацієнта до співпраці, наявність згоди хворого на участь у дослідженні. Критерії виключення: вагітність, лактація, уперше виявлена ВХ ДПК, захворювання інших систем у стадії декомпенсації, прийом нестероїдних протизапальних засобів, прийом антисекреторних засобів, препаратів вісмуту, антацидів менше 5 діб перед першим оглядом.

Серед обстежених хворих було 93 (62,84%) чоловіків та 55 (37,16%) жінок, вік їх коливався від 18,2 до 73,7 років, у середньому 41,63±1,12 роки. Серед пацієнтів переважали чоловіки молодого віку − 35,13% хворих, 23,64% складали чоловіки середнього віку, 17,56% – жінки молодого віку. Людей похилого віку було 9,45%. Тривалість хвороби до 5 років встановлено в 51,35% хворих, 6-10 років – у 28,38%, 11-15 років – у 12,16%, більше 15 років – 8,11% пацієнтів. Середня тривалість недуги – 7,92±1,21 року.

Пацієнти отримували лікування згідно Маастрихтського консенсусу-3 (2005) і були поділені на 4 групи. І група (контрольна щодо досліджуваних показників) – 41 хворий – отримувала базисну потрійну АХТ, в яку входили два антибактеріальних засоби протягом 7 днів (амоксицилін по 1000 мг 2 рази/добу і метронідазол по 500 мг 3 рази/добу) та інгібітор протонної помпи (ІПП) омепразол по 20 мг двічі/добу 10 днів, далі – по 20 мг 1 раз на день 3 тижні. Пацієнтам ІІ групи (41 хворий) омепразол замінювався на лансопразол (”Ланцерол”, ВАТ ”Київмедпрепарат”, Україна) по 30 мг 2 рази/добу 10 днів із переходом на прийом 30 мг 1 раз/добу 3 тижні. Хворим ІІІ групи (32 особи) метронідазол був замінений на орнідазол (”Орнізол”, ВАТ ”Київмедпрепарат”, Україна) по 500 мг 3 рази на добу 7 днів. Пацієнти ІV групи (34 хворих) отримували в складі АХТ лансопразол та орнідазол одночасно. Обстеження хворих проводили до лікування, через 10 днів, 2 та 6 міс після початку лікування.

Обстеження хворих включало збір скарг, анамнезу хвороби, життя, об’єктивний огляд, інструментальне та лабораторне обстеження. Стан СО ГДЗ оцінювався при ФЕГДС з допомогою фіброгастроскопів OLIMPUS GIF-XQ-40 і Fujinon Fiberskope FG-1Z. При ендоскопічному обстеженні проводився швидкий уреазний тест, за даними якого відбиралися хворі для участі в дослідженні. Стан кислотопродукції визначався при експрес-рН-метрії в стандартних умовах ацидогастрографом АГ 1Д-02 та двохелектродним рН-мікрозондом ПЕ-рН-2 за методикою проф. В.М.Чорнобрового (2000). Наявність Нр та ступінь обсіменіння визначали за допомогою 13С-УДТ із використанням інфрачервоного радіоізотопного аналізатора IRIS фірми Wagner, Німеччина.

Для характеристики запального синдрому вивчалися вміст лейкоцитів у периферійній крові, їх популяційний склад, показник ШОЕ (Лебедев К.А., Понякина И.Д., 1990), рівень СРП (“CRP-Latex” (DAC-SpectroMed S.R.L., Молдова)), фібриногену (HemoStat FIBRINOGEN (фірма „Human”, Wiesbaden, Germany), ІЛ-6 у сироватці крові (методом імуноферментного аналізу (ІФА) на аналізаторі “Stat Fax 303 Plus” (США) з використанням реагентів “IL-6 ELISA test kit”, DIACLONE, Франція). Вміст СМП в плазмі крові визначався за методом Н.І.Габріелян та співав. (1981).

Концентрацію сироваткового заліза визначали колориметричним методом, вміст заліза та міді в еритроцитах – методом атомно-сорбційної спектрофотометрії, насиченість Тф залізом та активність Цп в сироватці крові – методом Г.О. Бабенка (1999).

Вмісту секретину в сироватці крові визначали методом ІФА на аналізаторі “Stat Fax 303 Plus” (США) із використанням наборів “Secretin” (Peninsula Laboratories Inc., США).

Статистичний аналіз проводився з використанням пакету програм “Microsoft Exсel”.

**Результати дослідження та їх аналіз.** Аналіз клінічних особливостей показав, що у хворих переважав больовий синдром (77,7%). Особливо характерним він був для пацієнтів молодого та середнього віку – у 75 (96,15%) та 49 (87,5%) хворих відповідно, значно рідше для хворих похилого віку – у 8 (57,14%). Локалізувався він в епігастрії, мав тупий, ниючий характер. Дуже часто спостерігалася сезонність загострень (75,67% випадків). Диспепсичний синдром зустрічався в 68,24% хворих, особливо часто – у людей похилого (85,71%) та середнього віку (76,79%), що свідчить про переважання вагусних впливів у старшому віці. На печію скаржилися 68,24% пацієнтів, а в 22 (15,54%) хворих вона була провідною скаргою при відсутності болю. Частою була відрижка кислим – 40,54% випадків. Дещо менше хворих (25,68%) турбувала відрижка гірким, яка була проявом дуоденогастрального рефлюксу (ДГР). Особливо часто це спостерігалося у чоловіків-курців, що пов’язано зі здатністю нікотину посилювати моторику шлунка, знижувати тонус пілоруса і підвищувати тиск у ДПК, що сприяє ДГР (Окороков А.Н., 2002). Хворі вказували на важкість, відчуття тиснення в епігастрії (87,16%), здуття живота (45,27% осіб). Закрепи відмічали 57,43% осіб. В 68,92% пацієнтів спостерігався астено-вегетативний синдром, найчастіше – у старшій віковій групі і серед жінок.

Пальпація виявила у двох третин хворих локальну болючість у пілородуоденальній зоні, у 30,4% – дифузну в епігастрії. При перкусії живота у 72,97% випадків симптом Менделя був позитивним, у решти пацієнтів − слабко позитивним або сумнівним.

За даними ФЕГДС у всіх хворих виявлялися ознаки активного гастродуоденіту. Гастрит переважно був вогнищевий, дуоденіт − дифузний. У порожнині шлунка у 35 (23,64%) випадках виявлялася помірна кількість жовчі, що свідчить про ДГР. На тлі активного гастродуоденіту у всіх хворих були виразкові дефекти СО ДПК різної локалізації. Найчастіше спостерігалися виразки передньої (33,11%випадків), передньо-нижньої (у 19,59%) та задньої стінки (у 15,54% осіб). У 19,59% випадків виразковий дефект поєднувався з ерозивним ураженням ГДЗ. Часто виявлялася рубцева деформація цибулини ДПК – у 63,51% хворих. Практично всі ці пацієнти хворіли більше 5 років. Незважаючи на те, що печія, яка є клінічним проявом гастроезофагального рефлюксу, турбувала 58,78% хворих, лише у 37,84% з них були ендоскопічні прояви рефлюкс-езофагіту. Очевидно, це пов’язано з порушенням нормального процесу очищення стравоходу у цих пацієнтів.

Проведення внутрішньошлункової рН-метрії виявило помірну гіперацидність у 66,89% пацієнтів, виражену гіперацидність – у 22,97%, у 9,46% хворих – нормоацидність, а у 1 (0,67%) – помірну гіпоацидність. При порівнянні секреторної функції шлунка залежно від віку кислотність була значно вищою в групі молодих людей. У 13,51% хворих дані рН-метрії вказували на закислення середовища стравоходу, що при ФЕГДС проявлялося явищами рефлюкс-езофагіту. У 10,14% випадках під час рН-метрії виявлений ДГР. Середнє значення рН у хворих 1,51±0,02.

Обстеження хворих за допомогою 13С-УДТ виявило, що Нр-позитивний статус мали всі хворі на ВХ ДПК. Концентрація 13СО2 у хворих в 9,1 рази перевищувала її в практично здорових осіб (19,39±1,18‰ проти 2,12±0,38‰ відповідно). Половина пацієнтів мали низький ступінь інфікування. Найбільше хворих із помірним та високим ступенем інфікування було серед молодих осіб, з віком ступінь хелікобактеріозу знижувався і найнижчим ставав у похилому віці.

В обстежених хворих спостерігалося достовірне підвищення загальної кількості лейкоцитів в периферійній крові до 6,34±0,15×109/л порівняно зі здоровими (5,26±0,15×109/л, р<0,001). Вивчення лейкограми виявило помірне зростання абсолютної кількості нейтрофілів на 20,50% (р<0,001) відносно здорових, що вказувало на їх участь в запальній реакції при ВХ ДПК. Кількість нейтрофілів зростала за рахунок зрілих форм, що характерно для запального процесу при хронічних персистуючих інфекціях, до яких належить і хелікобактерасоційована ВХ ДПК. У пацієнтів також виявляється вірогідне (р<0,001) підвищення ШОЕ (8,02±0,55 мм/год) щодо здорових осіб (4,85±0,22 мм/год), причому найвищі показники були серед хворих похилого віку (9,56±0,61 мм/год). Показник ШОЕ достовірно корелював із рівнем лейкоцитів (r=0,34; р<0,001).

Аналіз показників запального синдрому показав достовірне зростання рівня СРП в 1,71 рази та фібриногену в 1,69 рази відносно здорових осіб (р<0,001). У молодих людей при черговому загостренні рівень СРП піднімався до рівня 11,43±0,58мг/л (р<0,05), що оцінювалося як позитивний результат. Крім того, даний показник був значно вищий, ніж у людей середнього і, особливо, похилого віку (відповідно в 1,3 і 1,97 разів) (р<0,05). Виявлені зміни свідчать про вищу реактивність організму в молодому віці. Залежності рівня СРП від тривалості недуги, як і достовірних відмінностей рівня фібриногену залежно від віку та тривалості хвороби виявлено не було. Кореляційний аналіз встановив наявність сильного зв’язку між рівнем СРП та фібриногену в крові (r=0,94; р<0,001). Слід відзначити наявність середньої сили зв’язку між рівнем СРП і лейкоцитів (r=0,61; р<0,001) та між рівнем фібриногену і лейкоцитів (r=0,66; р<0,001).

У хворих на ВХ ДПК спостерігалося зростання рівня обох класів СМП − пептидних (СМП254) до 0,302±0,02 ум.од. та нуклеотидних (СМП280) до 0,378±0,028 ум.од щодо рівня їх у здорових осіб (0,223±0,01 ум.од. та 0,297±0,012 ум.од. відповідно) (р<0,05). На фоні цього виявлено зниження нуклеотидно-пептидного індексу. Ці дані вказували на наявність у хворих ендогенної інтоксикації. Аналіз отриманих показників не виявив достовірної різниці між рівнем СМП в різних за тривалістю захворювання групах, проте це не свідчить про однотипність перебігу процесів ендотоксикозу. На нашу думку, у пацієнтів, що хворіють менше 5 років, підвищений рівень СМП формується за рахунок більш активного утворення їх, а в осіб, які хворіють більше 10 років − унаслідок порушення їх елімінації.

Взаємозалежність процесів запалення та ендотоксемії підтверджувалася виявленням достовірних кореляційних зв’язків між вмістом СРП і СМП254 (r=0,95; р<0,001), СРП і СМП280 (r=0,79; р<0,001). Позитивним був зв'язок обох фракцій СМП з загальним рівнем лейкоцитів у крові: для лейкоцитів і СМП254 r=0,63; р<0,001, для лейкоцитів і СМП280 – r=0,74; р<0,001. Рівень фібриногену позитивно та достовірно корелював із вмістом СМП обох класів (з СМП254 –r=0,94; р<0,001 та з СМП280 – r=0,85; р<0,001 відповідно).

При ВХ ДПК встановлено підвищення концентрації ІЛ-6 у сироватці крові в 3,86 рази відносно здорових осіб (р<0,001). Дослідження показало, що рівень його підвищувався поступово і максимальних значень досягав у пацієнтів, які хворіли 4-5 років – в 5,36 рази перевищував рівень у здорових (р<0,001), а далі поступово знижувався, проте в осіб, які хворіли 10 років і більше, він все ж залишався підвищеним у 2,35 рази (р<0,001). Крім того, рівень ІЛ-6 корелював із рівнем лейкоцитів з r=0,67; р<0,001, між рівнями ІЛ-6 і СРП та ІЛ-6 і фібриногену коефіцієнт кореляції становив r=0,42; р<0,001 та r=0,53; р<0,001 відповідно. Також встановлено зв'язок вмісту ІЛ-6 з СМП, проте за силою вони відрізнялися за фракціями: зв’язок рівнів ІЛ-6 та СМП254 був середньої сили (r=0,39; р<0,001), ІЛ-6 та СМП280 – сильним (r=0,80; р<0,001).

У обстежених хворих виявлено достовірне (р<0,001) зниження рівня сироваткового заліза в 1,93 рази (13,18±0,48 мкмоль/л проти 25,38±1,49 мкмоль/л у здорових осіб). Цей показник хоча і знаходився в межах загальноприйнятої норми (12,5-30 мкмоль/л), проте наближався до її нижньої межі. При визначенні вмісту заліза в еритроцитах у хворих на ВХ ДПК він був у 2,5 рази меншим (2209,74±121,39 мг%), ніж у здорових осіб (5522,68±359,62 мг%) (р<0,001). Визначення насиченості Тф залізом показало його достовірне зниження у порівнянні зі здоровими (0,139±0,003 ум.од. проти 0,182±0,009 ум.од. відповідно) (р<0,001). Крім того, виявлено сильний кореляційний зв'язок між рівнем сироваткового заліза і насиченістю Тф залізом (r=0,73; р<0,001), рівнем сироваткового заліза і заліза в еритроцитах (r=0,81; р<0,001) та насиченістю Тф залізом і вмістом заліза в еритроцитах (r=0,95; р<0,001).

Вивчення показників обміну міді показало вірогідне (р<0,001) підвищення активності Цп в сироватці крові в 1,49 рази (38,48±0,72 ум.од.) та вмісту міді в еритроцитах в 1,56 разів (14,12±0,63 мг%) у хворих на ВХ ДПК порівняно зі здоровими особами (25,81±1,77 ум.од. та 9,04±0,69 мг% відповідно). Між цими показниками нами виявлено середньої сили достовірний зв'язок (r=0,33; р<0,001). Крім того, важливою є ферроксидазна активність Цп, тобто здатність окислювати Fe2+ до Fe3+ для включення Fe3+ в транспортний цикл Тф і, як наслідок, мобілізації заліза з клітинних депо. Результати свідчать про позитивний взаємозв’язок між цими показниками із r=0,36; р<0,001.

Однією з провідних причин гіперацидності ДПК є дефіцит природних злужнюючих середників, зокрема бікарбонатів підшлункової залози, основним регулятором синтезу яких є секретин. В обстежених пацієнтів виявлено зниження рівня секретину в сироватці крові в 1,73 рази до 23,91±0,83 нг/л проти 41,27±2,66 нг/л у практично здорових осіб (р<0,001), тобто у хворих на ВХ ДПК спостерігалася виражена секретинова недостатність. Залежність кислотопродукції від рівня секретину підтвердив сильний кореляційний зв'язок між ними (r=0,71; р<0,001). Також виявлено достовірний зворотний зв'язок між рівнем секретину та концентрацією міченого 13СО2 у видихуваному повітрі (r=–0,49; р<0,001), що доводить залежність між інфекцією Нр та секретином сироватки крові.

Ще однією причиною секретинової недостатності можна розглядати тривале запалення СО ГДЗ в умовах чергувань загострень та ремісій. Це припущення підтверджене встановленням достовірних взаємозв’язків між вмістом секретину та СРП (r=–0,81; р<0,001), секретину та фібриногену (r=–0,81; р<0,001), секретину та ІЛ-6 (r=–0,40; р<0,001). Взаємозалежність між продукцією секретину та синдромом ендотоксемії підтверджує його зв’язок з рівнем СМП254 (r=0,84; р<0,001) та з СМП280 (r=0,64; р<0,001).

При вивченні вікових особливостей вмісту секретину спостерігалася тенденція до його зниження в крові у пацієнтів зі збільшенням віку, що, очевидно, пов’язано з наростанням явищ атрофії СО старших пацієнтів, зменшенням кількості секретинпродукуючих клітин і ослабленням стимулюючих впливів на підшлункову залозу (Маев И.В., Самсонов А.А., 2005). Подібна тенденція спостерігалася і в групах за тривалістю хвороби, проте достовірною вона не була (р>0,05).

Спостереження за хворими І групи виявило позитивний клінічний ефект терапії лише у 78,05% хворих. У 21,95% пацієнтів через 2-6 міс мав місце синдром ”повернення клініки”. Частота ерадикації Нр – 63,41% – в даній групі була незадовільною, що, на нашу думку, пов’язано із зниженням чутливості Нр до метронідазолу.

Позитивний клінічний ефект у хворих ІІ групи спостерігався у 85,37% осіб, що перевищувало аналогічний показник у контрольній групі. У 14,63% хворих після закінчення курсу терапії спостерігали відновлення скарг. Хоча пригнічення секреції під дією лансопразолу було значним, все ж у частини пацієнтів відновилася помірна гіперацидність. У початковий період лікування це пов’язано з швидким метаболізмом ІПП у частини хворих (Лопина О.Д., 2002), а через 2-6 міс на перше місце виступала інфікованість Нр близько третини осіб навіть після лікування. Ефективність ерадикації склала 70,73%, що є недостатнім.

В ІІІ групі задовільний клінічний результат терапії був у 87,5% хворих. Відновлення деяких скарг відмічали лише 12,5% пацієнтів. На нашу думку, це було пов’язано з значною тривалістю хвороби, не завжди ефективним пригніченням секреції омепразолом та із наявними дисмоторними порушеннями, на які терапія з омепразолом практично не впливала (Губергриц Н.Б., Агибалов А.Н., Белоконь Т.М., 2004). Частота ерадикації становила 81,25%, тобто була значно вищою, ніж у двох попередніх групах.

Лікувальний комплекс в ІV групі мав позитивний ефект у 91,18% пацієнтів. Лише у 8,82% хворих із цієї групи спостерігалося так зване ”повернення клініки”. Менша частота цього явища пояснюється більш вираженим антисекреторним впливом лансопразолу та антихелікобактерною активністю орнідазолу. Частота ерадикації склала 88,24%, що значно перевищувало ефект комплексів І та ІІ груп і пов’язано із підсиленням антихелікобактерної дії орнідазолу лансопразолом.

Порівняння частоти ерадикації в групах хворих показало, що використання лансопразолу сприяло підвищенню ефективності АХТ порівняно з групами, де призначався омепразол. Зокрема, ефективність ерадикації в І групі перевищувала її в ІІ групі на 7,32%, а в ІV групі вона була на 6,99% більшою, ніж в ІІІ групі. Пов’язано це з наявністю у лансопразолу власних антихелікобактерних властивостей (Губергриц Н.Б., Агибалов А.Н., Белоконь Т.М., 2004).

Під впливом лікування у всіх групах спостерігалося зниження активності запалення (зниження рівня лейкоцитів, ШОЕ, СРП та фібриногену). Вираженість такого ефекту у І групі була найменшою. Зниження рівня лейкоцитів за перші 10 днів лікування достовірним було лише в ІІ та ІV групах (р<0,05). Найбільшої регресії він зазнавав протягом перших 2 міс, а через 6 міс спостереження у всіх групах залишався практично на тому ж рівні. До показника здорових він наблизився лише у ІV групі хворих. Показник ШОЕ зазнавав найбільш виражених змін також в ІV групі. На фоні базисної терапії зниження його стає достовірним лише через 6 міс, тоді як в інших групах – через 2 міс після початку лікування (р>0,05).

Аналіз змін білків гострої фази запалення встановив, що під впливом лікування рівні СРП та фібриногену в сироватці крові знижувалися. Мінімальних рівнів, найбільш близьких до здорових осіб (р>0,05), у всіх групах вони досягали через 2 міс. Проте, через 6 міс виявлено повторне їх зростання, яке відбувалося за рахунок збільшення їх вмісту у осіб з неуспішною ерадикацією. У І та ІІ групах, де ерадикація була найменшою, через 6 міс це зростання було достовірним (для СРП р<0,001 та р<0,05 відповідно, для фібриногену в обох групах р<0,05). Важливо зазначити, що через 6 міс рівень СРП та фібриногену в ІV групі найбільше наближалися до показника здорових (р>0,05), чого не було в інших групах. Пов’язано це, на нашу думку, із більш значною протизапальною дією лансопразолу та вищою частотою ерадикації під впливом орнідазолу, що особливо наочно проявлялося в пізні терміни спостереження.

Подібна динаміка виявилася при аналізі змін вмісту ІЛ-6. Хоча на фоні базисної терапії він і мав тенденцію до зниження, проте ці результати протягом всього дослідження не були вірогідними, а вміст його залишався високим. Достовірне зниження рівня ІЛ-6 спостерігалося в ІІ і ІІІ групах (р<0,05) та ІV групі хворих (р<0,001) лише через 2 міс. Через 6 міс він продовжував знижуватися, а найбільш значними ці зміни були серед хворих ІV групи (р<0,05 щодо показника через 2 міс). Зокрема, за час спостереження вміст ІЛ-6 в цій групі знизився найбільше – у 2,4 рази (у І групі – у 1,16 рази, у ІІ – у 1,51, у ІІІ – у 1,82 рази відносно початкового рівня). Тобто, найбільш виражений імуномодулюючий ефект виявила схема з призначенням орнідазолу та лансопразолу, хоча до рівня практично здорових осіб вміст ІЛ-6 не знижувався в жодній з груп спостереження. Оскільки ІЛ-6 є прозапальним цитокіном (Нейко Є.М., Александрук О.Д., Островський М.М., 2000), то підвищена концентрація його в крові виступає фактором ”агресії”, сприяє скороченню ремісії і виникненню наступного загострення.

Отже, задовільна позитивна динаміка показників запалення протягом перших 2 міс спостереження пов’язана з безпосередньою дією ІПП, яка більш ефективною була при призначенні лансопразолу. У подальшому ж провідного значення набуває наявність інфекції Нр при неуспішній ерадикації, що підтверджує її роль в індукції запалення. Базисна терапія і комплекс із призначенням лансопразолу не забезпечують стійкий протизапальний ефект лікування, а найбільш стабільним він є в ІІІ та ІV групах. Протизапальна дія орнідазолу пов'язана з якісною ерадикацією. Призначення лансопразолу сприяє посиленню антифлогістичного ефекту терапевтичної схеми через його власну плейотропну протизапальну дію.

Аналіз змін показників синдрому ендотоксемії не виявив вірогідного впливу базисної терапії на вміст СМП обох класів (р>0,05). При застосуванні лансопразолу і орнідазолу окремо тенденція до зниження СМП254 достовірною стала через 2 міс, а СМП280 – через 6 міс. При використанні їх комбінації зміни обох показників достовірними стають вже через 2 міс. Слід зазначити, що через 2 та 6 міс лише в ІV групі зниження досягало рівня у здорових. Такий ефект пов’язаний, на наш погляд, зі зниженням кислотності, що сприяло зупинці процесів пошкодження СО та зі зменшенням випадків персистенції Нр при більш ефективній ерадикації. Очевидно, значення також мали гастропротективні властивості лансопразолу, який здатний покращувати оксигенацію СО через стимуляцію синтезу бікарбонатів і сприяти репарації СО ГДЗ (Губергриц Н.Б., Агибалов А.Н., Белоконь Т.М., 2004).

У хворих на ВХ ДПК у процесі лікування відбувалося підвищення вмісту сироваткового заліза та заліза в еритроцитах, а також зниження рівня міді в еритроцитах. Проте ці ефекти практично не виявлялися у хворих, які залишилися Нр-інфікованими. Через 10 днів лікування різниці за вмістом сироваткового заліза між групами не було. Через 2 та, особливо, 6 міс він зростав, а найбільш вираженою ця динаміка була в ІV групі (рівень зріс до показника у здорових). Значних відмінностей вмісту заліза в еритроцитах залежно від отриманої схеми не спостерігалося.

У відповідь на активацію системних показників запалення в якості антиоксидантів активно реагують металоферменти. За час спостереження насиченість Тф залізом змінювалася хвилеподібно: цей показник поступово зростав, максимальних значень він досягав через 2 міс, а через 6 міс у всіх групах він знижувався. Його динаміка на фоні базисної терапії була найменшою, а зниження лише через 6 міс стало достовірним (р<0,05). Найбільш значну антиоксидантну дію виявила схема з поєднанням лансопразолу та орнідазолу. Зважаючи на подібну динаміку в ІІІ і ІV групах хворих, провідне значення для нормалізації цього показника АОС мала ефективна ерадикація, що також свідчить про зниження активності запалення.

Активність Цп у всіх групах через 2 міс досягала свого найближчого до умовної норми значення (р>0,05), а в подальшому знову зростала. Такі зміни спостерігалася в усіх групах, проте лише у хворих ІІІ та ІV груп вони не були достовірними, а залишалися лише тенденцією. Ця схильність до нормалізації показника свідчила про антиоксидантні властивості застосованих схем і була підтвердженням згасання запалення СО ГДЗ. Наступне їх підвищення, на нашу думку, може бути предиктором рецидиву хвороби.

Ще одним важливим ефектом лікування було значне зростання рівня секретину в сироватці крові в І, ІІ та ІV групах (р<0,001) уже впродовж перших 10 днів лікування. Така динаміка підтверджувала зв'язок рівня секретину і шлункової секреції, оскільки в цей час пацієнти отримували ІПП в подвійній стандартній дозі. Найбільший вплив на цей показник мало використання лансопразолу, тоді як вплив омепразолу не був настільки виразним. Далі він поступово знижувався і достовірним це зменшення в І та ІІ групах стало лише через 6 міс (р<0,01). У ІV групі пацієнтів рівень секретину був найбільш стабільним, що в пізні терміни спостереження пов’язано з більшою частотою ерадикації Нр. Призначення лікування в ІІІ групі достовірно на рівень секретину не впливало (р>0,05), що свідчить про наявність інших можливих факторів регуляції синтезу секретину в організмі.

Таким чином, динаміка показників запального синдрому, синдрому ендотоксемії, металоферментів та секретину в І та ІІ групах виявилася недостатньою. Крім того, через 6 місяців у 2 (4,88%) хворих І групи та в одного (2,44%) ІІ групи виник рецидив хвороби, тоді як в ІІІ та ІV групі, де динаміка цих показників була найбільшою, а частота ерадикації – найвищою, не було зафіксовано жодного такого випадку. Усі виявлені факти дозволяють стверджувати, що незадовільна динаміка запального, ендотоксемічного синдрому, показників обміну мікроелементів та секретину підвищує ймовірність рецидиву в ранні терміни після лікування. Результати дослідження встановили найвищу ефективність схеми з поєднаним застосуванням орнідазолу та лансопразолу серед всіх досліджуваних схем терапії.

Вивчення безпечності використаних комплексів показало наявність побічних явищ у всіх групах дослідження (гіркота в роті, металевий присмак, головокружіння, діарея). Найчастіше вони спостерігалися у хворих І (17,07%) та ІІ (14,63%) груп, де призначався метронідазол. У ІІІ та ІV групах побічні явища виявлялися практично вдвічі рідше – 7,32% та 8,82% відповідно, відміни терапії вони не вимагали і всі хворі закінчили повний курс лікування. Отже, за отриманими даними встановлено, що схеми з використанням орнізолу мали кращу переносимість. Крім того, за результатами загального і біохімічного аналізів крові всі схеми визнано безпечними для пацієнтів.

**ВИСНОВКИ**

У роботі представлено теоретичне узагальнення та нові підходи до вирішення науково-практичного завдання, яке полягало у вивченні клініко-ендоскопічних особливостей та особливостей перебігу запального синдрому, синдрому ендотоксемії, обміну мікроелементів, металоферментів та секретину у хворих на Нр-асоційовану ВХ ДПК та встановленні ефективності, переносимості та безпечності різних схем АХТ з використанням схем із застосуванням лансопразолу, орнідазолу і їх поєднання.

1. На початкових етапах розвитку ВХ ДПК спостерігається активний перебіг захворювання зі значним больовим синдромом, вираженою гіперацидністю, високим ступенем обсіменіння СО Нр. При збільшенні тривалості недуги інтенсивність больового синдрому зменшується, переважають диспепсичні явища. Найвищі рівні кислотності характерні для молодих людей на фоні помірного та високого ступеня інфікування Нр. Зі збільшенням віку хворих на ВХ зменшується кількість пацієнтів із гіперацидністю і високим ступенем інфікованості Нр.
2. У процесі загострення ВХ ДПК зафіксована активація загально-запального синдрому, про що свідчить зростання рівня лейкоцитів, ШОЕ, СРП, фібриногену та ІЛ-6. Активність запалення найвищою була в пацієнтів молодого віку. Зростання рівня ІЛ-6 виступає фактором стимуляції запалення, що підтверджується наявністю прямих кореляційних зв’язків між рівнем ІЛ-6 та лейкоцитів, СРП і фібриногену.
3. У хворих на ВХ ДПК встановлено наявність синдрому метаболічної інтоксикації, який підтверджувався зростанням рівня СМП254 на 25,2% та СМП280 на 33,2% відносно здорових осіб (р<0,05). Виявлено прямий кореляційний зв’язок сироваткового рівня СМП обох класів із рівнем СРП, фібриногену, лейкоцитів, ІЛ-6, що вказує на тісний взаємозв’язок між процесами запалення і ендотоксикозу.
4. Для обстежених пацієнтів на Нр-асоційовану ВХ ДПК характерним було зниження вмісту сироваткового заліза, заліза в еритроцитах та насиченості Тф залізом при нормальному рівні еритроцитів та гемоглобіну, що вказує на прелатентний дефіцит заліза. Зафіксовано зростання вмісту міді в еритроцитах та активності Цп, що свідчить про активацію регенерації та антиоксидантного захисту. Встановлено зменшення показників обміну заліза та міді зі збільшенням тривалості недуги.
5. Характерною для хворих на Нр-асоційовану ВХ ДПК є виражена секретинова недостатність. Зі збільшенням віку хворих та тривалості недуги вміст секретину в крові знижувався. Доведено, що в пацієнтів із низьким рівнем секретину в крові рівні рН були найнижчими (r=0,71; р<0,001). Встановлено достовірний зворотний зв'язок вмісту секретину з маркерами запального синдрому (для зв’язку з рівнем СРП і фібриногену r=–0,81; р<0,001) та з концентрацією 13СО2 у видихуваному повітрі (r=–0,49; р<0,001), що доводить залежність між інфекцією Нр та секретином сироватки крові.
6. Використання лансопразолу в комплексній терапії спричиняє швидке зменшення інтенсивності больового синдрому, із високою ефективністю блокує секрецію соляної кислоти, що сприяє швидкому заживленню виразкового дефекту і вираженій динаміці запального синдрому, особливо на початку лікування. Призначення орнідазолу значно підвищує ефективність ерадикації Нр, особливо у випадках попереднього лікування. Спільне їх використання дає можливість досягти найвищої частоти ерадикації – 88,24%, сприяє найбільш інтенсивному зниженню в крові показників запалення, ІЛ-6, покращує показники обміну мікроелементів, зменшує прояви ендогенної інтоксикації, мінімізує дисбаланс у роботі системи антиоксидантного захисту, сприяє стабілізації рівня секретину і, таким чином, зменшує ймовірність майбутнього рецидиву. Використання лансопразолу, орнідазолу та їх комбінації є безпечним для пацієнтів.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Для встановлення причини ВХ та контролю ефективності лікування обов’язковим є виявлення інфекції Нр. Бажаним є використання двох різних методик індикації (до початку лікування – інвазивний та 13С-УДТ, із метою контролю ефективності ерадикації – 13С-УДТ).
2. Із метою об’єктивізації оцінки особливостей перебігу, функціональних характеристик хвороби, контролю ефективності лікування рекомендується в комплекс обстеження хворих на ВХ ДПК включати визначення показників запалення, ендогенної інтоксикації, вмісту в сироватці крові ІЛ-6 та секретину, показників обміну мікроелементів та металоферментів.
3. Виражені антисекреторні та плейотропні (антихелікобактерна, протизапальна, імуномодулююча, гастропротекторна) властивості зумовлюють доцільність використання лансопразолу по 30 мг двічі на день 10 днів з переходом на 30 мг на добу 3 тижні у хворих на ВХ ДПК з гіперсекрецією.
4. При тривалому виразковому анамнезі в комплексі АХТ доцільно призначати орнідазол у дозі 500 мг тричі на день протягом 7 днів, який має виразну антихелікобактерну дію, задовільну безпечність та кращу переносимість, ніж метронідазол.
5. Хворим на Нр-позитивну ВХ ДПК з тривалим анамнезом хвороби на фоні вираженої гіперацидності, інтенсивного больового синдрому, активації системної запальної відповіді та ендотоксемії, зниженням вмісту секретину клінічно та економічно обґрунтованим є поєднане застосування вітчизняних препаратів лансопразолу та орнідазолу.

**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Вишиванюк В.Ю. Вивчення основних та плейотропних ефектів ланцеролу в лікуванні виразкової хвороби / В.Ю. Вишиванюк // Архів клінічної медицини. – 2006. – № 2. – С. 27–31.
2. Нейко Є.М. Ефективність орнізолу в лікуванні Нelicobacter pylori-асоційованої виразкової хвороби / Є.М. Нейко, В.Ю. Вишиванюк // Сучасна гастроентерологія. – 2007. – № 1. – С.4–7. (*Здобувачем проведено аналіз літератури, збір і аналіз матеріалу, оформлення статті до друку. Науковим керівником академіком АМН України Є.М. Нейком відредаговано висновки*).
3. Вишиванюк В.Ю. Роль секретину в патогенезі виразкової хвороби / В.Ю. Вишиванюк // Галицький лікарський вісник. – 2007. – № 4. – С. 26–30.
4. Вишиванюк В.Ю. Показники обміну заліза і міді у хворих на виразкову хворобу та зміни їх в процесі лікування / В.Ю. Вишиванюк // Український медичний альманах. – 2008. – т. 11, № 1 (додаток). – С. 49–53.
5. Вишиванюк В.Ю. Показники рівня ендогенної інтоксикації та активності складових системи ПОЛ-АОЗ у хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки : матеріали наук.-практ. конф., присвяченої 165-річчю Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця та 30-річчю Київської міської клінічної лікарні № 3 [”Актуальні проблеми в клінічній медицині”], (Київ, 6 квітня 2006) / М-во охорони здоров'я України, Національний медичний ун-т ім. О. О. Богомольця. – К.,: Національний медичний ун-т ім. О. О. Богомольця, 2006. – С. 31–32.
6. Вишиванюк В.Ю. Досвід поєднаного використання ланцеролу та орнізолу в лікуванні Helicobacter pylori-асоційованої виразкової хвороби : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. [”Вклад молодих вчених в розвиток медичної науки і практики”, присвяченої пам'яті академіка Л.Т. Малої], (Харків, 12 квітня 2006) / Академія медичних наук України, М-во охорони здоров'я України, Ін-т терапії ім. Л.Т. Малої АМН України. – Х.: Ін-т терапії ім. Л.Т. Малої АМН України, 2006. – С. 21–22.
7. Вишиванюк В.Ю. Вивчення протизапальних властивостей ланцеролу у хворих на виразкові ураження гастродуоденальної зони : матеріали ХІ конгресу Світової Федерації Українських Лікарських Товариств (Полтава, 28-30 серпня 2006). – С.338.
8. Вишиванюк В.Ю. Вивчення гепатотоксичних впливів похідних 5-нітроімідазолу в лікуванні виразкової хвороби : матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю [”Хвороби печінки в практиці клініциста”], (Харків, 1-2 березня 2007) / М-во охорони здоров'я України, М-во освіти і науки, Академія медичних наук України, Харк. медична академія післядипломної освіти. – Х.: Харк. медична академія післядипломної освіти, 2007. – С.70–71.

**АНОТАЦІЯ**

**Вишиванюк В.Ю. Клініко-патогенетичне обгрунтування застосування лансопразолу та орнідазолу в комплексному лікуванні виразкової хвороби**. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.36 – гастроентерологія.

Івано-Франківський державний медичний університет, Івано-Франківськ, 2008.

Дисертація присвячена вивченню особливостей шлункової секреції, запального синдрому, синдрому ендотоксемії, обміну мікроелементів, металоферментів та секретину в 148 хворих на Нр-асоційовану ВХ ДПК. Встановлено, що незадовільна динаміка системних показників запалення та ендотоксемії підвищує ймовірність рецидивування в більш короткі терміни. Вивчено особливості вмісту секретину в сироватці крові пацієнтів та встановлено, що для хворих на ВХ ДПК характерна секретинова недостатність, уперше встановлено її взаємозв'язок із інфекцією Нр, досліджено зміни секретину під впливом лікування.

Розроблено диференційований підхід до лікування хворих на ВХ ДПК із врахуванням тривалості та особливостей недуги. Апробована схема лікування ВХ ДПК із застосуванням комбінації лансопразолу і орнідазолу та обґрунтована доцільність її використання.

**Ключові слова:** виразкова хвороба дванадцятипалої кишки, Helicobacter pylori, запалення, інтерлейкін-6, мікроелементи, секретин, ерадикація, лансопразол, орнідазол.

**АННОТАЦИЯ**

**Вышиванюк В.Ю. Клинико-патогенетическое обоснование использования лансопразола и орнидазола в комплексном лечении язвенной болезни**. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.36. – гастроэнтерология.

Ивано-Франковский государственный медицинский университет, Ивано-Франковск, 2008.

Диссертационная работа посвящена изучению особенностей секреции, воспалительного синдрома, синдрома эндогенной интоксикации, обмена микроэлементов, металлоферментов и секретина у больных язвенной болезнью (ЯБ) двенадцатиперстной кишки (ДПК), ассоциированной с Helicobacter pylori (Hp).

Нами обследовано 148 больных ЯБ ДПК и 20 практически здоровых людей.

Установлено, что в клинической картине у молодых людей на первый план выходит болевой синдром, тогда как у пожилых основное значение имеют проявления диспепсии. Более высокий уровень кислотопродукции также наблюдался у молодых людей на фоне средней и высокой степени инфицирования Нр. С увеличением возраста среди больных уменьшается количество пациентов с гиперацидностью и высокой степенью инфицирования Нр.

У больных ЯБ ДПК происходит активизация воспалительного синдрома, о которой свидетельствует повышение в крови уровней лейкоцитов, скорости оседания эритроцитов, С-реактивного протеина, фибриногена. Более высокие показатели наблюдались у молодых людей и людей среднего возраста, в дальнейшем их уровни постепенно уменьшаются. Кроме того, провоспалительный эффект обнаружено у интерлейкина-6, что подтверждалось наличием корреляционных связей его уровня и лейкоцитов (r=0,67; р<0,001), С-реактивного протеина (r=0,42; р<0,001), фибриногена (r=0,53; р<0,001). Установлено, что неудовлетворительная динамика маркеров воспаления и эндотоксемии повышают вероятность рецидива в ранние сроки.

У больных ЯБ ДПК диагностировано наличие синдрома эндогенной интоксикации и установлено наличие прямой корреляционной связи между содержанием среднемолекулярных полипептидов обеих классов и уровня С-реактивного протеина, фибриногена, интерлейкина-6 в сыворотке крови, что свидетельствует о взаимосвязи между синдромами воспаления и эндотоксемии. Изучение показателей обмена железа у обследованных больных обнаружило снижения уровня сывороточного железа, содержания железа в эритроцитах и насыщенности Тф железом при нормальных уровнях гемоглобина и эритроцитов, что указывает на прелатентный дефицит железа. Обнаружено повышение содержания меди в эритроцитах и повышение активности Цп, что свидетельствует о значительной активации регенерации и антиоксидантной защиты. Установлено уменьшение показателей обмена меди и железа с увеличением длительности заболевания.

Исследование показало, что для больных ЯБ ДПК характерна недостаточность секретина в сыворотке крови (p<0,001). У пациентов с самыми низкими уровнями секретина показатели кислотности желудочной среды были наивысшими, что подтверждалось наличием корреляционной связи с r=0,71 (p<0,001). Установлено, что выраженность недостаточности этого гормона обратно коррелировала с концентрацией 13СО2 в выдыхаемом воздухе – r=–0,49 (p<0,001), а также с показателями воспалительного синдрома (уровнем СРП и фибриногена) с r=–0,81 (p<0,001).

Разработаны и апробированы схемы лечения больных ЯБ ДПК с использованием лансопразола, орнидазола и их комбинации. Включение в схему лечения лансопразола оказывает более выраженный антисекреторный эффект, чем использование омепразола, наблюдается более быстрое купирование болевого синдрома и субъективное улучшение состояние пациентов, а также более выраженная динамика показателей воспаления, чем в группе базисной терапии, особенно в первые 2 мес с начала лечения. Назначение орнидазола значительно повышает эффективность эрадикации Нр по сравнению с комплексом базисной терапии. Совместное использование лансопразола и орнидазола увеличивает частоту эрадикации до 88,24%, обеспечивает быстрое купирование болевого синдрома, эффективное заживление язвенного дефекта, выраженную динамику показателей системного воспаления, регрессию синдрома эндогенной интоксикации, улучшение состояния системы микроэлементов, металлоферментов, наиболее положительно влияет на содержание секретина в крови.

Установлено, что динамика показателей воспаления, эндогенной интоксикации, обмена микроэлементов и металлоферментов в группах с использованием традиционных средств базисной терапии и при включении в лечебный комплекс лансопразола нельзя считать удовлетворительной. Кроме того, у 2 (4,88%) и у одного (2,44%) больных І и ІІ группах соответственно через 6 мес обнаружено повторное обострение болезни. Наиболее значительная динамика указанных величин наблюдалась в ІІІ и ІV группах исследования и случаев рецидивирования ЯБ не зафиксировано.

Таким образом, по результатам исследования наиболее эффективным признан комплекс лечения с одновременным использованием лансопразола и орнидазола. Все схемы, использованные в исследовании, признаны безопасными для пациентов.

**Ключевые слова:** язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, Helicobacter pylori, воспаление, интерлейкин-6, микроэлементы, секретин, эрадикация, лансопразол, орнидазол.

**ANNOTATION**

**Vyshyvanyuk V.Yu. Clinical and pathogenetical substantiation of application of Lansoprazolum and Ornidazolum in complex treatment of ulcer disease.** – A manuscript.

Thesis for the scientific degree of a Candidate of Medical Sciences in speciality 14.01.36 – Gastroenterology.

Ivano-Frankivsk State Medical University, Ivano-Frankivsk. 2008.

The features of gastric secretion, syndrome of inflammation and endogen intoxication, change of microelements, metaloenzymes and secretin at Helicobacter pylori-associate peptic ulcer disease is investigate in the dissertation.

We established that at use of Lansoprazolum has more expressed positive dynamics the parameters of secretion and inflammation. The inclusion of Ornidazolum in the treatment increase effectiveness of Helicobacter pylori eradication. The combination of Lansoprazolum and Ornidazolum have a faster clinical effect, more expressed anti-inflammatory, immunomodulate and antihelicobacter effect then the basis therapy. It increases a frequency of eradication to 88.24%, have more positive influence to parameters of microelements change and secretin then other treatment complexes.

**Key words:** ulcer disease, Helicobacter pylori, inflammation, interleukin-6, microelements, secretin, eradication, Lansoprazolum, Ornidazolum.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

|  |  |
| --- | --- |
| АОС | – антиоксидантна система |
| АХТ | – антихелікобактерна терапія |
| ВХ | – виразкова хвороба |
| ДПК | – дванадцятипала кишка |
| ГДЗ | – гастродуоденальна зона |
| ІЛ | – інтерлейкін |
| СМП | – середньомолекулярні пептиди |
| СО | – слизова оболонка |
| СРП | – С-реактивний протеїн |
| Тф | – трансферин |
| ФЕГДС | – фіброезофагогастродуоденоскопія |
| Цп | – церулоплазмін |
| ШОЕ | – швидкість осідання еритроцитів |
| 13С-УДТ | – 13С-уреазний дихальний тест |
| Нр | – Helicobacter pylori |

Підписано до друку 03.09.2008 р. Формат 60х84/16.

Папір офсетний. Умовн. друк. арк. 0,9. Тираж 100 прим. Зам. №39.

Тираж здійснено у видавництві Івано-Франківського

державного медичного університету.

Свідоцтво про внесення суб’єкта видавничої справи до Державного реєстру

видавців, виготівників і розповсюджувачів видавничої продукції.

ДК №2361 від 05.12.2005 р.

76018. м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2.

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>