

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ІВАНО-ФРАНКІВСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ**

ЯРМОЛА Тетяна Іванівна

УДК: 616.33-084:616.72-002.77-08

**ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ АМІЗОНУ І ЛОКАЛЬНОЇ
НАВКОЛОСУГЛОБОВОЇ ТЕРАПІЇ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ
НПЗЗ-ГАСТРОПАТІЙ У РЕВМАТОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ**

14.01.36– гастроентерологія

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Івано-Франківськ – 2004

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Українській медичній стоматологічній академії МОЗ України.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор
КАТЕРЕНЧУК Іван Петрович
Українська медична стоматологічна академія МОЗ України, кафедра
госпітальної терапії, завідувач кафедри.

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
МІЩУК Василь Григорович
Івано-Франківська державна медична академія, кафедра терапії і сі-
мейної медицини факультету післядипломної освіти, професор кафедри

доктор медичних наук, професор
СВІНЦЬКИЙ Анатолій Станіславович
Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, кафедра го-
спітальної терапії №2, завідувач кафедри

Провідна установа: Дніпропетровська державна медична академія МОЗ України, кафедра гаст-
роентерології та терапії факультету післядипломної освіти

Захист дисертації відбудеться “10” вересня 2004 р. о 13⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої
ради Д 20.601.01 Івано-Франківської державної медичної академії (76000, м. Івано-Франківськ, вул.
Галицька,2).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Івано-Франківської державної медичної академії
(76000, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька,7).

Автореферат розісланий “5” серпня 2004 р.

Вчений секретар спеціалізованої
вченої ради, доктор медичних наук, професор

ОРИНЧАК М.А.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) у всьому світі приймають понад 50 млн. чоловік і за частотою призначень вони поступаються лише антибіотикам [Г.В. Дзяк, 2002].

Найбільшу групу споживачів НПЗЗ складають хворі на ревматизм, ревматоїдний артрит (РА) та остеоартроз (ОА), оскільки завдяки унікальному поєднанню у цих ліків протизапальних, анальгетичних та жарознижуючих властивостей, вони впливають на весь спектр основних проявів захворювань ревматичного генезу [Е.Л. Насонов, 2002; S. Jordan, J. White, 2001; D.L. Scott, 2002].

Однак, навіть нетривале застосування НПЗЗ може спричинити розвиток побічних ефектів загалом у 25% випадків, а у 5% хворих можуть бути серйозною загрозою життю [Н.М. Шуба, 2001]. Перше місце серед них займають ураження травного тракту, особливо верхнього відділу – НПЗЗ-гастропатії [Е.Л. Насонов, А.Е. Каратеев, 2000; О.В. Родонежська, Н.В. Харченко, 2001]. НПЗЗ-гастропатії діагностують приблизно у 70% хворих, які систематично приймають ці засоби [П.Я. Григорьев, Э.П. Яковенко, 1997]. Частота розвитку виразкової кровотечі або перфорації НПЗЗ-асоційованої виразки складає 60%, що значно вище, ніж при виразковій хворобі [В.Н. Коваленко, 2001].

Селективні і специфічні інгібітори ЦОГ-2, які останнім часом широко застосовуються у лікуванні ревматичних захворювань, не забезпечили розв'язання проблеми НПЗЗ-гастропатій так як, з одного боку, ЦОГ-2, як і ЦОГ-1, може знаходитись у нормальній слизовій оболонці, що вказує на її фізіологічну роль [S. Iseci, 1995; K.C. Zimmerman et al., 1998], а з іншого, при відносно незначному періоді використання в медицині цих препаратів існує насторожуючий їх побічний вплив у вигляді кардіоваскулярних, ренальних ускладнень, які по негативним наслідкам не поступаються гастроінтестинальним [А.П. Викторов, 2003]. Тому, поява селективних інгібіторів ЦОГ-2 практично не похитнула позиції диклофенаку натрію як “золотого стандарту” ефективності НПЗЗ-терапії [А.С. Свінціцький та ін., 2001, О.Б. Яременко и соавт., 2001; А. Каратеев и соавт., 2002].

Це обумовлює подальший пошук шляхів обмеження несприятливого впливу НПЗЗ на слизову оболонку (СО) шлунка та дванадцятипалої кишки (ДПК).

Дослідженнями, проведеними в Україні в останні роки, вивчені окремі особливості уражень гастродуоденальної зони при застосуванні НПЗЗ у хворих на РА і ОА. З метою запобігання таких уражень запропоновано використовувати кишковорозчинні форми НПЗЗ або їх парентеральне введення хворим на ОА [О.Г. Пузанова, 2001] та поєднання прийому НПЗЗ з антисекреторними та цитопротективними засобами хворим на РА [В.І. Гриценко, 2001]. Інші шляхи обмеження несприятливого впливу НПЗЗ на слизову оболонку шлунка і ДПК залишаються не вивченими.

Враховуючи, що в Україні ревматичні захворювання за рівнем розповсюдженості займають третє місце (9512 на 100 тис населення) [В.М. Коваленко та співавт., 2001], а для їх лікування ви-

користуюють широкий спектр НПЗЗ, проблема ранньої, своєчасної діагностики, терапії і профілактики уражень слизової оболонки шлунка та ДПК набуває особливого значення.

Актуальність і практична доцільність дослідження підсилюється високою (найвищою в Україні) розповсюдженістю ревматизму на Полтавщині [В.М. Коваленко, 2002], відсутністю даних по вивченню несприятливого впливу НПЗЗ на слизову оболонку гастродуоденальної зони (ГДЗ) у хворих на ревматизм та вивчення ефективності амізону – препарату вітчизняного виробництва з вираженими протизапальними властивостями, який є високоефективним та потенційно безпечним у лікуванні хворих на ревматизм. Не висвітлена ефективність локальної терапії у хворих на РА і ОА з одночасним зменшенням перорального прийому НПЗЗ, як одного з напрямків обмеження несприятливого впливу НПЗЗ на слизову оболонку ГДЗ.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної теми “Запальні та незапальні хвороби органів і систем людини, що формуються під впливом екологічних, стресових, імунних, метаболічних та інфекційних факторів. Стан гемо- гомеостазу, гемодинаміки при застосуванні традиційних та нетрадиційних засобів лікування”, № держреєстрації 0198U000134. Пошукувач є співвиконавцем цієї теми.

Мета дослідження: Зменшення частоти та важкості уражень слизової оболонки гастродуоденальної зони, обумовлених прийомом НПЗЗ, на підставі обґрунтування призначення амізону хворим на ревматизм і локальної навколосуглобової терапії з одночасним зменшенням дози перорального прийому НПЗЗ хворим на ревматоїдний артрит та остеоартроз.

Завдання дослідження:

1. Вивчити у порівняльному аспекті структуру, частоту та особливості уражень слизової оболонки ГДЗ, індукованих НПЗЗ у хворих на ревматизм, РА та ОА.
2. Охарактеризувати ранні ендоскопічні та патоморфологічні зміни уражень слизової оболонки ГДЗ при гастродуоденопатіях, обумовлених прийомом НПЗЗ у хворих на ревматизм, РА та ОА.
3. Визначити фактори ризику розвитку та клінічні особливості перебігу НПЗЗ-гастропатій у взаємозв'язку із ступенем обсіменіння слизової оболонки гастродуоденальної зони *Helicobacter pylori* (HP) у хворих на ревматизм, РА та ОА.
4. Провести порівняльний аналіз клінічної ефективності та несприятливого впливу на слизову оболонку ГДЗ диклофенаку натрію та амізону і обґрунтувати доцільність призначення амізону хворим на ревматизм.
5. Обґрунтувати доцільність проведення локальної навколосуглобової терапії з одночасним зменшенням перорального прийому НПЗЗ у хворих на РА та ОА для зменшення негативного впливу НПЗЗ на слизову оболонку шлунка та ДПК.

Об'єкт дослідження. Хворі на гастропатії, індуковані нестероїдними протизапальними засобами.

Предмет дослідження. Зміни функціонального та морфологічного стану слизової оболонки гастродуоденальної зони, показників активності запального процесу, функціональної здатності суглобів, клітинного та гуморального імунітету у хворих на ревматизм, ревматоїдний артрит, остеоартроз під впливом лікування НПЗЗ.

Методи дослідження. Для встановлення діагнозу НПЗЗ-гастропатії використовували спеціально розроблену і впроваджену анкету та ФЕГДС з біопсією слизової оболонки гастродуоденальної зони. Гістоморфологічні методи і уреазний тест використовували для оцінки змін в слизовій ГДЗ та визначення ступеня обсіменіння НР. Для встановлення діагнозу ревматизму, РА та ОА і контролю за ефективністю лікування використовували загальноприйняті клінічні методи обстеження, які включали визначення функціональної здатності суглобів: тест за Лі, індекс Річі, Стандфорську анкету здоров'я, лабораторні параметри активності процесу, біохімічне дослідження стану гуморального та клітинного імунітету, індекс НСТ-тесту.

Наукова новизна одержаних результатів. На підставі проведеного порівняльного аналізу уражень слизової оболонки гастродуоденальної зони НПЗЗ у хворих на ревматизм, РА та ОА за даними ретроспективного вивчення історій хвороби та цілеспрямованого дослідження, встановлено підвищення ефективності діагностування частоти уражень за умови анкетного опитування та проведення ФЕГДС при появі скарг гастроентерологічного характеру та по завершенні лікування НПЗЗ. Встановлено, що частота та важкість уражень шлунка та дванадцятипалої кишки, патоморфологічні зміни в них не залежать від нозологічної форми ревматичного захворювання та не мають взаємозв'язку із наявністю та ступенем обсіменіння слизової оболонки гастродуоденальної зони НР.

Встановлено, що на початкових етапах прийому НПЗЗ хворими на ревматизм, ревматоїдний артрит і остеоартроз ендоскопічними проявами уражень слизової оболонки гастродуоденальної зони є плямиста гіперемія слизової оболонки гастродуоденальної зони, ерозивні та виразкові ураження, а морфологічним субстратом - лімфоцитарна інфільтрація слизової оболонки.

Вперше запропоновано і апробовано у комплексному лікуванні хворих на ревматизм застосовувати вітчизняний протизапальний препарат – амізон, який не поступається за протизапальною ефективністю диклофенаку та не має побічної дії на слизову оболонку гастродуоденальної зони, притаманну НПЗЗ.

Вперше для зменшення негативного впливу НПЗЗ на слизову оболонку гастродуоденальної зони у терапії РА і ОА запропоновано і апробовано проводити локальну навколосуглобову терапію у вигляді примочок з диметилсульфоксидом, гепарином натрію, диклофенаком натрію та дротаверином гідрохлориду з одночасним зменшенням дози перорального прийому НПЗЗ.

Практичне значення одержаних результатів. У роботі обґрунтовано необхідність проведення ФЕГДС всім хворим, які отримують НПЗЗ, так як доведено, що за відсутності аналізу гаст-

роентерологічних скарг у ревматологічних хворих, які приймають НПЗЗ, ураження слизової ГДЗ діагностують у 11-18% хворих, а за умови детального аналізу скарг зі спеціально розробленою анкетною і проведення ФЕГДС якість діагностики НПЗЗ-гастропатій покращується – ураження ГДЗ виявляють у 52,86% хворих на ревматизм, у 53,21% хворих на ОА та у 54,54% хворих на РА.

Запропоновані нами методи дозволяють запобігти розвитку НПЗЗ-гастропатій у хворих на ревматизм та покращити переносимість НПЗЗ-терапії хворими на РА та ОА. На основі проведення порівняльного аналізу ефективності і частоти побічних ефектів з метою запобігання розвитку НПЗЗ-гастропатій запропоновано найбільш раціональні схеми лікування - використання амізону у хворих на ревматизм та застосування локальної навколосуглобової терапії з одночасним зменшенням дози перорального прийому НПЗЗ у хворих на РА і ОА, що сприяє більш швидкій ремісії клінічних синдромів захворювання у порівнянні з традиційною терапією.

Пріоритетність результатів дослідження підтверджена деклараційним патентом України № 41781А від 17.09.2001 р. Спосіб лікування хворих на остеоартроз / Ткаченко Т.І., Катеренчук І.П. (Україна) № 2001042469; заявлено 12.04.2001.

За матеріалами дисертаційної роботи запропоновано нововведення “Спосіб запобігання уражень слизової оболонки шлунка нестероїдними протизапальними засобами”, затверджене РПК “Гастроентерологія” 23.07.2002р., протокол №4, реєстр галузевих нововведень МОЗ України 2003р. №18-19.

Впровадження результатів дослідження. Результати досліджень впроваджені в клінічну практику центральних районних лікарень Полтавської області, Прилуцької міської лікарні Чернігівської області, Бердянської міської лікарні Запорізької області, ревматологічних відділень Полтавської обласної клінічної лікарні №1 та Хмельницької обласної лікарні. Матеріали дисертації використовуються у навчальному процесі на кафедрі гастроентерології Харківської медичної академії післядипломної освіти.

Особистий внесок здобувача. Дисертація є самостійною науковою працею. Особисто проведений патентний пошук. Проаналізована література по даній темі. Самостійно вибрані методи дослідження та проведено клініко-лабораторне обстеження хворих на ревматизм, РА, ОА та аналіз матеріалів обстеження. Самостійно підготовлені наукові статті до друку. Написані всі розділи дисертації, сформульовані висновки і практичні рекомендації, здійснені впровадження в заклади практичної охорони здоров'я та навчальний процес.

Апробація результатів дисертації. Основні положення роботи доповідались на науково-практичній конференції “Актуальні питання ревматоїдного артриту” (Черкаси, 2001), науково-практичній конференції “Актуальні питання клінічної медицини” (Полтава, 2000), Українській науково-практичній конференції “Сучасні проблеми кардіології та ревматології – від гіпотез до фактів” (Харків, 2001), міжнародній науково-практичній конференції “Досягнення та перспективи

фармакотерапії захворювань органів травлення” (Полтава, 2001), II Національному з’їзді фармакологів України “Фармакологія 2001-крок у майбутнє” (Дніпропетровськ, 2001), республіканській науково-практичній конференції “Роль первинної та вторинної профілактики основних терапевтичних захворювань в покращенні якості життя” (Харків, 2001), VII науково-практичній конференції гастроентерологів Військово-Повітряних Сил України (Вінниця, 2002), науково-практичній конференції молодих вчених “Сучасні проблеми гастроентерології” (Дніпропетровськ, 2003), на засіданнях Полтавського наукового товариства терапевтів та Полтавського відділення Української гастроентерологічної асоціації, науково-практичних конференціях Української медичної стоматологічної академії.

Публікації. За результатами досліджень опубліковано 8 наукових статей (2 без співавторів) у виданнях, рекомендованих ВАК України, 10 тез доповідей в збірниках наукових праць, матеріалах конгресів, з’їздів, конференцій, 1 деклараційний патент на винахід.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена українською мовою на 173 сторінках і складається з вступу, огляду літератури, матеріалу і методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій. Список використаних літературних джерел містить 388 робіт, з яких 226 кирилицею та 162 – латиницею, що склало 35 сторінок. Робота проілюстрована 58 таблицями та 15 рисунками, 3 діаграмами, містить 1 додаток, що склало 28 сторінок.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Робота базується на ретроспективному аналізі 1198 історій хвороб хворих на ревматизм, 357 хворих на РА та 926 хворих на ОА (які лікувалися у ревматологічному відділенні Полтавської обласної клінічної лікарні №1 у 1995-1999 роках), детальному обстеженні 315 хворих (з них 140 хворих на ревматизм, 66 хворих на РА, 109 хворих на ОА).

Предметом вивчення особливостей клінічного перебігу та уражень гастродуоденальної зони, ефективності профілактичного лікування були 123 хворих, з яких 50 чоловік - хворі на ревматизм, 29 – на РА та 44 – на ОА.

Хворі на ревматизм обох груп мали в’ялий перебіг з мінімальним ступенем активності і I стадію серцевої недостатності. Переважна більшість хворих на ревматизм першої та другої груп жінки (відповідно 82% та 92%), віком до 30 років (56% та 52%) з тривалістю захворювання від 1 до 5 років (64% та 72%).

Серед хворих на РА першої та другої груп переважали хворі з II ступенем активності (78,58% та 53,33%) та II рентгенологічною стадією (85,72% та 80%). У більшості хворих встановлений I та II ступінь функціональної недостатності суглобів. Серопозитивний ревматоїдний артрит діагносто-

вано у 64,29% хворих першої та 46,67% хворих другої групи, серонегативний відповідно у 35,71% та 53,33% хворих.

Хворі на РА першої та другої груп працездатного віку з тривалістю захворювання переважно до 5 років (відповідно 85,7% та 93,33%).

Серед хворих на ОА I рентгенологічну стадію мали 33,3% хворих першої групи та 26,08% хворих другої, II стадію відповідно 66,7% та 73,92%. Більшість хворих мали I ступінь функціональної недостатності суглобів (71,42% та 52,17%).

Вік хворих на ОА від 30 до 60 років, з тривалістю захворювання переважно від 1 до 5 років (38,1% та 65,2%).

Клінічне обстеження проводили за спеціально розробленим опитувальником, визначаючи характер, локалізацію, час появи та час припинення гастродуоденальних симптомів, їх зв'язок з вживанням їжі, прийомом НПЗЗ, особливості перебігу.

Для оцінки ефективності лікування використовували наступні методи: визначення суглобового індексу по Річі, функціональний тест Лі (Lee et all., 1973), оцінка здоров'я по модифікованій Станфордській анкеті, визначення об'єму рухів в уражених суглобах. Оцінку ефективності лікарем і пацієнтом проводили по 4-х бальній шкалі (В.Н. Коваленко, Л.Б. Шолохова, 2000).

Для оцінки впливу НПЗЗ на слизову оболонку шлунка та ДПК проводили загальноклінічне обстеження хворих, ФЕГДС з біопсією слизової оболонки, морфологічне дослідження біоптатів слизової оболонки ГДЗ, визначали наявність НР у слизовій оболонці уреазним та морфологічним методами (Конорев М.Р. та співав., 2000; Соловьева Г.А., 1999), ступінь обсіменіння НР визначали за Л.І. Аруїном та співавт. (1998). Ендоскопічне дослідження і визначення ступеню обсіменіння проводили хворим до і після курсу лікування.

Для оцінки імунного статусу хворого визначали вміст в крові лейкоцитів, лімфоцитів і їх субпопуляцій: Т-лімфоцитів, Т-хелперів, Т-супресорів, В-лімфоцитів, імуноглобулінів А, М, G, фагоцитарну активність нейтрофілів, ЦК, нульові клітини та НСТ-тест.

Для оцінки ефективності та несприятливого впливу на слизову оболонку ГДЗ амізону хворі на ревматизм були розподілені на дві групи порівняння. Хворим першої групи призначали диклофенак (диклоберл, Berlin-Chemie) в дозі 0,025 г три рази на день після їжі протягом 28 днів. Хворі другої групи приймали амізон в дозі 0,25 г три рази на день після їжі протягом 28 днів.

Для оцінки ефективності локальної навколосуглобової терапії та зменшення несприятливого впливу НПЗЗ на слизову оболонку ГДЗ хворі на РА і ОА були розподілені на 2 групи. Хворі першої групи у комплексному лікуванні отримували диклофенак (диклоберл, Berlin-Chemie) по 0,025 г тричі на день протягом 28 днів. Хворим другої групи у комплексне лікування включали диклофенак (диклоберл, Berlin-Chemie) 3 мл внутрішньом'язово через день 5 ін'єкцій, потім по 0,025 г один раз на день (вранці). Лікування доповнювали накладанням на уражені суглоби примочок з 50% диме-

тилсульфоксидом (димексидом), замінюючи денний і вечірній прийом НПЗЗ. На 1 мл димексиду добавляли 2,5 мг диклофенаку натрію, 250 МО гепарину натрію, 4 мг дротаверину гідрохлориду.

Статистична обробка матеріалу дослідження виконувалась на персональній електронно-обчислювальній машині IBM-PC Pentium III з використанням пакету прикладних програм. При оцінці результатів дослідження достовірним вважався результат при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

1. Порівняльний аналіз уражень гастродуоденальної зони, індукованих НПЗЗ, у хворих на ревматизм, ревматоїдний артрит та остеоартроз.

За даними ретроспективного аналізу ураження слизової оболонки ГДЗ, обумовлені прийомом НПЗЗ, діагностовано у 10,93% хворих на ревматизм, у 17,65% хворих на РА і у 13,61% хворих на ОА. Найбільш частою клінічною ознакою був біль у епігастральній ділянці (41-60%).

При проведенні ФЕГДС у всіх груп хворих найбільш часто зустрічалися ураження ГДЗ у вигляді гіперемії СО шлунка і ДПК (38-49%), гіперемії СО шлунка (20,6-27%), рідше – виразка шлунка та ДПК.

При цілеспрямованому обстеженні хворих з детальним вивченням скарг за допомогою спеціально розробленого опитувальника та проведенні ФЕГДС з морфологічним дослідженням біоптатів ураження СО ГДЗ виявляються частіше, ніж при проведенні ретроспективного пошуку і складають 53–55%.

Характерною клінічною ознакою, як і у хворих при ретроспективному пошуку, був біль у епігастральній ділянці (60,81-89,47%). Біль виникав протягом години після вживання НПЗЗ (42,10-64,86%) і припинявся після вживання переважно H_2 -блокаторів гістамінових рецепторів (47,30-57,89%).

Проведення ФЕГДС виявило майже однаковий відсоток ерозивного ураження СО шлунка (41,38-41,89%) і, як у хворих при ретроспективному пошуку – гіперемію СО шлунка і ДПК (16,67-27,03%).

Більшість хворих в обох дослідженнях вживала диклофенак натрію (46-59% та 61,11-72,97%), що доводить його назву “золотого стандарту” серед НПЗЗ, тому в подальшому дослідженні ми використали саме цей препарат.

Отже, проведене дослідження засвідчило, що лише детальне вивчення скарг і проведення ФЕГДС виявляють істинну частоту ураження слизової оболонки гастродуоденальної зони НПЗЗ, яка є досить вагомою, що визначає гостроту та актуальність проблеми і дає поштовх для пошуку шляхів її вирішення.

2. Порівняльний аналіз клінічної ефективності та побічних ефектів диклофенаку натрію та амізону у хворих на ревматизм.

Результати проведених досліджень засвідчили про достатню ефективність як диклофенаку, так і амізону у лікуванні хворих на ревматизм.

Після проведеного лікування у хворих контрольної групи, яким проводили лікування диклофенаком, вже у процесі лікування зменшувалася вираженість болю у суглобах, болю у серці, зменшувались прояви кардиту (зменшення числа екстрасистол та зменшення депресії сегмента ST і нормалізація зубця T на ЕКГ).

Одночасно з позитивною клінічною картиною у хворих контрольної групи статистично достовірно зменшувались ШОЕ, число паличкоядерних нейтрофілів, концентрація серомукоїдів. Після лікування в обох групах проба на присутність СРП була негативною. При аналізі протеїнограми у хворих обох груп по завершенні лікування відзначали зниження концентрації γ -глобулінів та збільшення концентрації β -глобулінів сироватки крові.

Після проведеного лікування з призначенням диклофенаку достовірно збільшилась кількість лімфоцитів ($1,92 \pm 0,03 \times 10^9/\text{л}$) за рахунок Т- і В-лімфоцитів (відповідно $56,96 \pm 0,90\%$ та $20,42 \pm 1,33\%$). Достовірно збільшився і нормалізувався вміст Т-супресорів ($19,79 \pm 0,78\%$). Фагоцитоз активувався ($62,04 \pm 2,52\%$), нормалізація якого не відповідала рівню оксидативної активності фагоцитів до меж норми. Одночасно знизилась кількість ЦІК ($92,67 \pm 0,40\%$) та рівень Ig G ($12,05 \pm 0,47\text{г/л}$).

У хворих дослідної групи, яким проводили лікування призначенням амізону, відзначали аналогічні позитивні зміни показників загального аналізу крові, серомукоїдів, протеїнограми, нормалізацію імунологічних показників. Індекс напруги більш виразно нормалізувався, порівняно з аналогічним показником у першій групі. Лікування сприяло нормалізації всіх трьох класів імуноглобулінів, достовірно знизився рівень Ig G ($11,30 \pm 0,61\text{г/л}$). Індекс НСТ-тесту також повністю нормалізувався ($0,76 \pm 0,05$).

Тобто, проведені дослідження дали підстави вважати, що за оцінкою клінічного перебігу, результатами лабораторних досліджень, клінічна ефективність диклофенаку натрію та амізону суттєво між собою не різняться, але, завдяки своїм антиоксидантним та інтерферогенним властивостям амізон одночасно нормалізував показники клітинного та гуморального імунітету.

Виходячи з поставленої мети дослідження, ми визначали побічну дію, зокрема, вплив на слизову оболонку ГДЗ як диклофенаку, так і амізону.

До розпочатого лікування хворі не мали гастроентерологічних скарг. При проведенні ФЕГДС змін слизової оболонки ГДЗ не виявлено.

Проведений порівняльний аналіз засвідчив, що амізон не викликає тих побічних ефектів, які притаманні диклофенаку.

З 25 хворих, яким проводили лікування диклофенаком, прояви уражень слизової оболонки ГДЗ відзначали у 14 (56%) хворих.

Вже на другий день після прийому препарату у 3-х (12%) хворих виник ниючий біль у епігастральній ділянці, нудота. З 6 по 8 день лікування 8 (32%) хворих та на 15-17 день терапії ще 3 (12%) хворих скаржились на помірний біль в епігастрії та метеоризм.

По завершенні лікування 24 (96%) хворим було проведено ендоскопічне дослідження СО шлунка та ДПК з морфологічним дослідженням біоптатів та проведенням цитологічних та біохімічних досліджень біоптатів на наявність НР у слизовій оболонці ГДЗ.

Проведені дослідження засвідчили, що у хворих, які мали гастроентерологічні скарги, відзначались ендоскопічні та морфологічні зміни у СО шлунка та ДПК. У всіх хворих відзначали плямисту гіперемію СО шлунка, у 6 (25%) хворих переважно у дні та тілі шлунка і у 6 (25%) – у антральному відділі шлунка та ДПК.

При гістологічному дослідженні біоптатів, взятих з ділянок найбільш вираженої гіперемії, відзначається інфільтрація поверхневого епітелію і власного шару слизової оболонки лімфоїдними і плазматичними клітинами.

При проведенні досліджень на наявність НР у слизовій оболонці шлунка, виявлено НР у слизовій оболонці у 16 (66,7%) з 24 хворих. Характерним є те, що вираженість запальних змін не залежала від ступеня обсіменіння слизової НР. НР виявили у 6 (25%) хворих, у яких не було запальних змін у СО шлунка та у 10 (41,7%) хворих, у яких відзначали запальні зміни.

Хворим, у яких відзначали запальні зміни у слизовій оболонці без наявності у ній НР призначали омепразол, а за наявності НР – потрійну терапію згідно вимог Маастріхтського консенсусу.

У хворих дослідної групи, які приймали амізон, скарг, що свідчили б про ураження СО шлунка та ДПК відзначено не було.

З метою контролю 20 хворим через 3 тижні після завершення курсу лікування була проведена ФЕГДС. У всіх хворих СО шлунка і ДПК була блідо-рожевого кольору, без ознак запального процесу. НР виявили у 14 (70%) хворих, з яких максимальний ступінь обсіменіння був у 1 (7,14%) хворого, середній – у 6 (42,86%) хворих і мінімальний – у 7 (50%) хворих.

3. Порівняльний аналіз клінічної ефективності та побічних ефектів перорального прийому диклофенаку натрію та локальної навколосуглобової терапії з одночасним зменшенням дози НПЗЗ у хворих на ревматоїдний артрит.

Встановлено, що як застосування перорального прийому диклофенаку, так і локальна навколосуглобова терапія з одночасним зменшенням перорального прийому НПЗЗ є ефективними засобами терапії ревматоїдного артрити з переважаючим суглобовим синдромом.

У хворих контрольної і дослідної груп статистично достовірно зменшувались показники тесту Лі, Стандфорської анкети здоров'я (основної та допоміжної шкал), індексу Річі (болючості та

припухлості), значно зменшувалась вранішня скрутність суглобів. Біль у суглобах зменшувався у хворих контрольної групи на $5,86 \pm 0,25$ день, тоді як у хворих дослідної групи на $4,13 \pm 0,26$ день. Покращення об'єму рухів відповідно на $8,21 \pm 0,32$ та $6,20 \pm 0,30$ день.

Після проведеного лікування у хворих контрольної і дослідної груп статистично достовірно нормалізувалось число лейкоцитів та паличкоядерних нейтрофілів, зростало число лімфоцитів, зменшувалась ШОЕ. За даними протеїнограми, у хворих обох груп по завершенні лікування відзначали статистично вірогідне зменшення концентрації у крові α_2 - і γ -глобулінів, вдвічі зменшувалась концентрація серомукоїдів, зменшувалось число хворих, у яких визначали позитивну реакцію на СРП та ступінь її виразності.

У хворих контрольної групи концентрація лейкоцитів знизилась до меж норми ($5,78 \pm 0,19 \times 10^9/\text{л}$). Нормалізувалась кількість лімфоцитів ($1,85 \pm 0,03 \times 10^9/\text{л}$): вміст Т-лімфоцитів збільшився за рахунок Т-супресорів, при зниженні до норми числа нульових клітин. Фагоцитоз значно активувався ($71,71 \pm 1,53\%$), але при цьому нормалізувався індекс НСТ – тесту ($0,64 \pm 0,06$). Помірно знизився рівень Ig A, M, G.

Лікування хворих II-ої групи сприяло аналогічним змінам: зменшилась кількість лейкоцитів ($5,85 \pm 0,23 \times 10^9/\text{л}$), нормалізувався рівень лімфоцитів ($1,89 \pm 0,02 \times 10^9/\text{л}$), зменшилась кількість нульових клітин ($21,53 \pm 1,42\%$), кількість В-лімфоцитів збільшилась. Відповідно збільшився індекс напруги ($2,13 \pm 0,15$). НСТ– тест наблизився до його значення у здорових ($0,64 \pm 0,07$).

При оцінці ефективності лікування в I-ій групі лікар відзначав у 12 хворих (80%) добрий, у 2 (13,33%) – благоприємний, у 1 (6,67%) – недостатньо виражений клінічний ефект. В II-ій групі у 10 хворих (66,67%) – добрий, у 3 (20,0%) – благоприємний, у 2 (13,33%) – недостатньо виражений.

Ефект від лікування пацієнти контрольної групи відзначили як добрий – 9 хворих (64,29%), благоприємний – 4 (28,57%) та 1 (7,14%) – недостатньо виражений, відповідно у дослідній групі: 11 (78,57%), 2 (14,29%) та 1 (7,14%) хворих.

Результати проведених досліджень виявили значну різницю в ураженнях слизової оболонки ГДЗ у процесі лікування хворих контрольної і дослідної груп.

З 14 хворих контрольної групи 5 (35,71%) хворих через день після прийому препарату скаржились на біль у епігастрії, нудоту, у одного хворого було одноразове блювання. Хворі відзначали постійний ниючий біль у животі. Біль у двох хворих був чітко пов'язаний з прийомом препарату. Аналогічні зміни виникали ще у 2 (14,29%) хворих на 5-7- день лікування і 2 (14,29%) – на 7-10 день лікування.

При проведенні ФЕГДС через 3 тижні після завершення лікування у 2-х хворих відзначали ознаки гіпертрофічного гастриту – слизова оболонка шлунка була нерівною, складки її потовщенними.

У 2 (14,29%) хворих у антральному відділі шлунка були множинні ерозії, покриті темно-коричневим нальотом. Слизова оболонка набрякла, гіперемована. Місцями ерозії розміщувались на незмінній слизовій оболонці. У 2 (14,29%) хворих відзначали гастроезофагальний рефлюкс.

При гістологічному дослідженні слизової оболонки відзначали виражену інфільтрацію слизової поліморфноядерними нейтрофілами, яка залучала крім власної пластинки як поверхневий, так і ямочний епітелій.

За результатами досліджень на наявність та ступінь заселеності слизової оболонки НР у хворих цієї групи – НР виявляли у 8 (57,14%) хворих, мінімальний ступінь обсіменіння був у 6 (75%) хворих і середній – у 2 (25%) хворих. Хворих з максимальним ступенем обсіменіння НР у цій групі не було.

Аналізуючи особливості ураження СО травного тракту у хворих дослідної групи, відзначено такі зміни. З 15 хворих дослідної групи лише 3 (20,0%) хворих мали скарги, що свідчили про несприятливий вплив НПЗЗ на слизову оболонку ГДЗ. На 15-17 день лікування у цих хворих з'явилися скарги на відчуття важкості у епігастрії, відчуття переповнення шлунка, а через день виник періодичний ниючий біль у епігастрії.

При проведенні ФЕГДС у цих та ще у 2 (13,3%) хворих, у яких не було скарг, виявляли гіперемію СО тіла і антрального відділу шлунка, складки слизової були набряклими, а у одного хворого у антральному відділі відзначали поодинокі ерозії з чистим рожевим дном.

Гістологічне дослідження біоптатів, як і у хворих попередньої групи свідчило про наявність лейкоцитарної інфільтрації СО шлунка.

З 15 хворих цієї групи НР виявляли у 8 (53,3%) хворих, у 3 (20,0%) ступінь обсіменіння був мінімальним, у 4 (26,67%) – середнім і у 1 (6,67%) - максимальним. Відповідності вираженості запальних змін слизової оболонки шлунка і ДПК ступеню їх обсіменіння НР нами не відзначено.

4. Порівняльний аналіз клінічної ефективності та побічних ефектів перорального прийому диклофенаку натрію та локальної навколосуглобової терапії з одночасним зменшенням дози НПЗЗ у хворих на остеоартроз.

Результати проведених досліджень засвідчили, що, як застосування перорального прийому диклофенаку, так і застосування навколосуглобової терапії з одночасним зменшенням перорального прийому НПЗЗ здійснюють позитивний клінічний ефект. Динаміка показників суглобового синдрому свідчить, що після проведеного лікування статистично достовірно зменшуються показники тесту Лі, Станфордської анкети (основної і допоміжної шкал). Однак хворі першої групи зменшення болю у суглобах відзначали на $6,14 \pm 0,22$ день лікування, тоді як хворі другої групи – на $3,61 \pm 0,20$ день. Покращення обсягу рухів у хворих контрольної групи відбулось на $8,43 \pm 0,20$ день, а у хворих дослідної - на $5,70 \pm 0,20$ день.

При порівняльному аналізі доведено більш виразний позитивний вплив локальної навколосуглобової терапії, про що свідчило суттєве зменшення болючості та припухлості суглобів (індексу Річі) та вранішньої скутості.

Результати загального аналізу крові засвідчили, що у хворих обох груп після проведеного лікування статистично достовірно зменшується ШОЕ та число паличкоядерних нейтрофілів, зростає число лімфоцитів та моноцитів. При аналізі результатів протеїнограми відзначено зменшення концентрації α_2 - і γ -глобулінів. Статистично достовірно зменшувалась концентрація серомукоїдів та ступінь виразності позитивної реакції на СРП.

Після проведеного лікування з застосуванням диклофенаку нормалізувалось число лейкоцитів ($5,65 \pm 0,18 \times 10^9/\text{л}$), збільшилась кількість лімфоцитів ($1,89 \pm 0,02 \times 10^9/\text{л}$), знизився рівень нульових клітин ($24,14 \pm 0,92\%$). Активувався і досягнув меж норми фагоцитоз. Вміст ЦІК та Ig M також знизився, зберігаючи значення норми (відповідно $91,86 \pm 0,35\%$ та $1,70 \pm 0,08\text{г/л}$).

У хворих дослідної групи також достовірно виріс абсолютний вміст лімфоцитів ($1,85 \pm 0,05 \times 10^9/\text{л}$) в крові за рахунок Т- і В-ланок, при зниженні кількості нульових клітин ($23,22 \pm 1,58\%$). Активувався фагоцитоз ($65,00 \pm 1,83\%$), рівень НСТ – тесту залишився в межах норми. Концентрація ЦІК та Ig M знизилась (відповідно $92,65 \pm 0,43\%$ та $1,73 \pm 0,09\text{г/л}$).

При оцінці лікування лікарем в I-ій групі у 15 хворих (71,43%) та в II-ій у 18 (78,26%) відмічений добрий ефект. У 4 (19,05%) першої та у 4 (17,39%) хворих другої групи – благоприємний, відповідно у 2 (9,52%) та у 1 (4,35%) хворих - недостатньо виражений ефект від лікування.

13 пацієнтів (61,90%) контрольної та 17 (73,91%) дослідної груп відмітили добрий ефект проведеного лікування. По 5 хворих (23,81%) першої та 5 (21,74%) другої групи відмітили благоприємний ефект, та 3 (14,29%) та 1 (4,35%) відповідно – недостатньо виражений.

Порівняльний аналіз особливостей ураження травного тракту НПЗЗ у хворих першої (контрольної) та другої (дослідної) груп виявив суттєві відмінності.

Наступного після початку прийому диклофенаку дня 2 (9,52%) хворих скаржились на печію, сухість у роті, гурчання у животі, пізніше у цих хворих з'явився біль в епігастральній ділянці, що змусило у подальшому відмовитись від перорального прийому диклофенаку. З третього по п'ятий день ще 2 (9,52%) хворих скаржились на наявність непостійного болю в епігастрії, з шостого по десятий день – 2 (9,52%) хворих, а з десятого по двадцятий день – ще 5 (23,81%) хворих скаржились на печію, сухість у роті, відчуття переповнення шлунка.

По завершенні курсу лікування 20 (95,24%) хворим була проведена ФЕГДС з біопсією СО та визначенням наявності та ступеня обсіменіння її НР.

Результати ФЕГДС засвідчили, що у всіх хворих, які скаржились на біль у животі відзначали підсилення блиску і вологості СО шлунка, її плямисту гіперемію, значне набухання окремих ділянок слизової. Більш значні зміни відзначались у СО тіла шлунка. У 2 (10%) хворих були наявними

ділянки темно-вишневого кольору, які свідчили про наявність підслизових крововиливів. У 4 (20%) хворих переважно у антральному відділі шлунка визначались дрібні ерозії. Слизова оболонка ДПК була набряклою, з ділянками плямистої гіперемії. У ділянках плямистої гіперемії зустрічаються дрібнокраплисті ерозії.

При гістологічному дослідженні біоптатів, взятих з ділянок плямистої гіперемії, відзначали інфільтрацію поверхневого епітелію і власного шару слизової оболонки лімфоїдними і плазматичними клітинами.

При проведенні досліджень на наявність НР у слизовій оболонці ГДЗ, наявність НР у слизовій оболонці виявлено у 16 (80%) хворих. Мінімальний ступінь обсіменіння був у 8 (50%) хворих, середній у 4 (25%) хворих та максимальний – у 4 (25%) хворих.

З 23 хворих другої дослідної групи на 14-16 день лікування 3 (13,04%) хворих пред'являли скарги на помірний біль у епігастральній ділянці, нудоту, що не стало приводом для відміни перорального прийому диклофенаку.

При проведенні ФЕГДС у цих хворих та ще у двох (8,7%) хворих, які не мали скарг, що свідчили б про ураження слизової оболонки ГДЗ, відзначали плямисту гіперемію, переважно у тілі шлунка.

При морфологічному дослідженні біоптатів, взятих з ділянок гіперемії виявлено лейкоцитарну інфільтрацію слизової оболонки. З 23 хворих НР виявляли у 11 (47,83%) хворих, мінімальний ступінь обсіменіння був у 4 (36,36%) хворих середній – у 6 (54,54%) і максимальний – у 1 (9,1%) хворого.

У хворих на ОА, як і у хворих на ревматизм та на РА, вираженість запальних змін у слизовій оболонці ГДЗ не знаходилась у відповідності з ступенем обсіменіння слизової оболонки НР.

Хворим контрольної і дослідної груп, у яких діагностували ураження слизової оболонки призначали гастропротективні засоби (омепразол, мізопростол), а за наявності НР – семиденний курс потрійної терапії.

Таким чином, запропоновані нами схеми лікування дали змогу усунути негативний вплив НПЗЗ, а саме, ураження слизової оболонки ГДЗ, шляхом призначення альтернативного препарату з протизапальними властивостями – амізону хворим на ревматизм (порівняно в першій та другій групах – 56% при застосуванні диклофенаку натрію і відсутністю уражень при призначенні амізону) та майже у два рази зменшити відсоток ураження у хворих на ревматоїдний артрит та остеоартроз, призначаючи локальну навколосуглобову терапію з одночасним зменшенням перорального прийому НПЗЗ (на 30,99% у хворих на РА та на 30,64% у хворих на ОА).

ВИСНОВКИ

1. У дисертації наведене теоретичне узагальнення та набуло подальшого розвитку розв'язання наукової задачі діагностики, профілактики та терапії уражень гастродуоденальної зони НПЗЗ у хворих на ревматизм, ревматоїдний артрит, остеоартроз.

2. За даними ретроспективного аналізу історій хвороб ураження під впливом НПЗЗ слизової оболонки гастродуоденальної зони відзначено у 10,93% хворих на ревматизм, у 17,65% хворих на ревматоїдний артрит, у 13,61% хворих на остеоартроз, однак, детальне обстеження хворих, включаючи фіброезофагогастродуоденоскопію з біопсією слизової оболонки гастродуоденальної зони і морфологічним дослідженням біоптатів, дає змогу виявити дійсну частоту гастропатій та підвищує ступінь виявлення НПЗЗ-гастропатій у 4,84 рази у хворих на ревматизм, у 3,09 рази у хворих на ревматоїдний артрит і у 3,91 рази у хворих на остеоартроз.

3. Ендоскопічними проявами уражень слизової оболонки гастродуоденальної зони на початкових етапах прийому НПЗЗ хворими на ревматизм, ревматоїдний артрит і остеоартроз є плямиста гіперемія слизової оболонки гастродуоденальної зони, ерозивні та виразкові ураження, а морфологічним субстратом - лімфоцитарна інфільтрація слизової оболонки.

4. Розвиток та клінічний перебіг НПЗЗ-гастропатій не залежить від нозологічної форми захворювання, наявності та ступеня обсіменіння слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки *Helicobacter pylori*.

5. Застосування амізону у хворих на ревматизм забезпечує усунення запального процесу, не поступаючись за протизапальним ефектом диклофенаку натрію, та не здійснює у процесі лікування пошкоджуючого впливу на слизову оболонку гастродуоденальної зони.

6. У хворих на ревматоїдний артрит та остеоартроз локальна навколосуглобова терапія у вигляді примочок, до складу яких входить диметилсульфоксид, диклофенак натрію, гепарин натрію і дротаверина гідрохлорид, з одночасним зменшенням дози перорального прийому НПЗЗ, дозволяє без зниження ефективності терапії зменшити несприятливий вплив НПЗЗ на слизову оболонку гастродуоденальної зони на 30,99% у хворих на ревматоїдний артрит та на 30,64% у хворих на остеоартроз.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Призначаючи хворим нестероїдні протизапальні засоби слід детально вивчати скарги та клінічні прояви, що вказують на ураження слизової оболонки гастродуоденальної зони та, як контрольний захід, всім хворим по завершенні лікування проводити фіброезофагогастродуоденоскопію з гістологічним дослідженням біоптатів слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки.

2. Хворим на ревматизм доцільно призначати амізон по 0,25 г три рази на день протягом 28 днів, який по протизапальній ефективності не поступається диклофенаку натрію, не здійснюючи при цьому несприятливого впливу на слизову оболонку гастродуоденальної зони.

3. З метою профілактики НПЗЗ-гастропатій у лікуванні хворих на ревматоїдний артрит і остеоартроз доцільно використовувати локальну навколосуглобову терапію у вигляді примочок (розчин для примочок: на 1 мл диметилсульфоксиду 2,5 мг диклофенаку натрію, 250 МО гепарину натрію, 4 мг дротаверина гідрохлориду) з одночасним зменшенням перорального прийому диклофенаку натрію до 0,025 г на добу .

СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЙНОЇ РОБОТИ

1. Ярмола Т., Катеренчук І. Аналіз клінічної ефективності та безпечності амізону у хворих на ревматизм // Ліки України. – 2003. - №6. – С. 51-53. Здобувачем здійснений підбір тематичних хворих, аналіз та статистична обробка одержаних результатів. Співавтор Катеренчук І.П. проводив корекцію висновків.

2. Катеренчук І.П., Ткаченко Т.І., Циганенко І.В., Тарасовський В.О. Особливості гастропротекції при виразковій хворобі дванадцятипалої кишки і НПЗП-індукованих гастропатіях // Проблеми екології та медицини. – 2000. – Т.4, №4-6. – С. 52-54. Здобувачем здійснений підбір тематичних хворих, статистичний аналіз одержаних результатів, оформлення статті до друку. Співавтори Циганенко І.В. та Тарасовський В.О. допомагали в проведенні ФЕГДС та визначенні НР. Співавтор Катеренчук І.П. надавав консультативну допомогу при проведенні роботи.

3. Ткаченко Т.І., Катеренчук І.П. Зменшення пошкоджуючого впливу нестероїдних протизапальних засобів на слизову оболонку шлунка і дванадцятипалої кишки у хворих на ревматичні захворювання // Міжвідомчий збірник: Гастроентерологія. – Дніпропетровськ. - 2000. -Вип. 31. – С. 522-526. Здобувачем проведений збір матеріалу, проаналізовані отримані дані та підготовлені до друку. Співавтору Катеренчуку І.П. належить кінцева корекція висновків.

4. Ткаченко Т.І. Попередження НПЗП-гастропатій у хворих на запальні та дегенеративні ураження суглобів: пошуки шляхів // Міжвідомчий збірник: Гастроентерологія. – Дніпропетровськ. - 2001. - Вип. 32. – С. 75 -79.

5. Бабанина М.Ю., Ждан В.Н., Катеренчук І.П., Ткаченко Т.І., Гурина Л.І., Лебедь В.Г. Изменение клинико-гемодинамических и лабораторных показателей под влиянием комплексного лечения с использованием эналаприла малеата и амизона при активном ревматизме // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2001. – Т.1, Вип. 1-2. – С. 43-45. Здобувачем проведений аналіз одержаних результатів, написаний текст статті. Співавтори Бабанина М.Ю., Т.І., Гурина Л.І., Ле-

бедь В.Г. допомагали в зібранні матеріалу та літературному оформленні роботи. Співавторами Жданом В.М., Катеренчуком І.П. відкориговані висновки.

6. Ткаченко Т.І. Порівняльна ефективність амізону і диклофенаку натрію у хворих на ревматизм // Проблеми екології та медицини.– 2001.– Т.5, №3-4.–С. 32-34.

7. Катеренчук І.П., Циганенко І.В., Ткаченко Т.І. Фактори агресії і захисту у хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки // Галицький лікарський вісник. – 2000. – Т.7, №3. – С. 52-54. Здобувачем проведений аналіз літературних джерел, оформлення роботи до друку. Співавтору Циганенко І.В. належить збір клінічного матеріалу та оформлення отриманих результатів. Співавтору Катеренчуку І.П. належить кінцева корекція висновків.

8. Ярмола Т.І., Катеренчук І.П., Ткаченко Л.А., Гуцаленко О.А., Захарова О.Є., Бабаніна М.Ю. Порівняльний аналіз ефективності та побічних ефектів перорального прийому диклофенаку натрію та локальної навколосуглобової терапії з одночасним зменшенням дози НПЗЗ у хворих на остеоартроз // Міжвідомчий збірник: Гастроентерологія. – Дніпропетровськ. - 2003. - Вип. 34. – С. 384 - 392. Здобувачем проведений збір матеріалу, аналіз одержаних результатів, написаний текст статті. Співавтори Ткаченко Л.А., Гуцаленко О.А., Захарова О.Є., Бабаніна М.Ю. підготували роботу до друку. Співавтору Катеренчуку І.П. належить корекція висновків.

9. Ткаченко Т.І., Катеренчук І.П. Деклараційний патент на винахід “Спосіб лікування хворих на остеоартроз” № 41781 А від 17.09.2001р.

10. Катеренчук І.П., Ткаченко Т.І., Ткаченко Л.А., Худяк Ю.О. Обмеження пошкоджуючого впливу нестероїдних протизапальних засобів на слизову оболонку шлунка і дванадцятипалої кишки у ревматологічних хворих // Тези доповідей III Національного конгресу геронтологів і геріатрів України. – Київ, 2000. – С.88. Здобувачем здійснений збір матеріалу, аналіз та оформлення результатів. Співавтори Ткаченко Л.А., Худяк Ю.О. допомагали в проведенні ретроспективного пошуку історій хвороб. Співавтору Катеренчуку І.П. належить корекція проведеного дослідження.

11. Ткаченко Т.І., Катеренчук І.П., Ткаченко Л.А. Локальна терапія вольтареном та імуноглобуліном хворих на ревматоїдний артрит // Тези доповідей II Національного з'їзду фармакологів України. – Дніпропетровськ, 2001. – С. 244. Здобувачем зібраний матеріал та проведений аналіз отриманих результатів. Співавторам Катеренчуку І.П. та Ткаченко Л.А. належить ідея роботи і корекція висновків.

12. Катеренчук І.П., Худяк Ю.О., Ткаченко Т.І., Ткаченко Л.А. Ефективність оксаглюкаміну та імуномодуляторів у комплексному лікуванні хворих на остеоартроз // Матеріали III Національного конгресу ревматологів України, тези наукових доповідей. – Дніпропетровськ, 2001. – С. 57-58. Здобувачем проведений збір матеріалу та статистичний аналіз отриманих результатів. Співавторам Катеренчуку І.П., Худяку Ю.О. та Ткаченко Л.А. належить ідея роботи і корекція висновків.

13. Ткаченко Т.І., Катеренчук І.П. Локальна терапія, як засіб зменшення дози НПЗП у лікуванні хворих на ревматоїдний артрит і профілактики НПЗП-індукованих гастропатій // Тези доповідей науково-практичної конференції “Актуальні питання ревматоїдного артриту”. – Київ-Черкаси, 2001. – С. 37. Здобувачем проведений збір матеріалу, аналіз одержаних даних, оформлення роботи до друку. Співавтору Катеренчуку І.П. належить коригування проведеного дослідження.

14. Катеренчук І.П., Ткаченко Т.І., Ткаченко Л.А., Бабаніна М.Ю. Порівняльна оцінка ефективності різних методів локальної терапії у хворих на ревматоїдний артрит та деформуючий остеоартроз // Матеріали Української науково-практичної конференції “Сучасні проблеми кардіології та ревматології – від гіпотез до фактів”, тези наукових доповідей. – Київ, 2001. – С. 153. Здобувач провів підбір тематичних хворих та оформлення отриманих результатів до друку. Співавтори Ткаченко Л.А., Бабаніна М.Ю. допомагали в зборі клінічного матеріалу та аналізу результатів. Співавтору Катеренчуку І.П. належить корекція результатів дослідження.

15. Ткаченко Т.І. Профілактика гастропатії, зумовленої нестероїдними протизапальними засобами, у хворих на ревматизм // Сучасна гастроентерологія №8. Тези доповідей науково-практичної конференції “Гастроентерологія XXI століття: сучасне і майбутнє”. – 2002. – С. 105.

16. Катеренчук І.П., Ткаченко Т.І. НПЗЗ-гастропатії: особливості діагностики та профілактики // “Сучасна гастроентерологія: питання діагностики та лікування”, збірник наукових праць присвячений 80-річчю Харківської медичної академії післядипломної освіти. – Харків, 2002. – С. 57-58. Здобувачем проведений ретроспективний аналіз історій хвороб, збір клінічного матеріалу та аналіз одержаних даних. . Співавтору Катеренчуку І.П. належить кінцева корекція висновків.

17. Катеренчук І.П., Ткаченко Т.І., Тарасовський В.О., Циганенко І.В. Активація механізмів адаптації, як засіб профілактики рецидивів виразкової хвороби, асоційованої з *Helicobacter pylori* // Матеріали наукових трудов республіканської науково-практичної конференції “Роль первичної і вторичної профілактики основних терапевтичних захворювань в удосконаленні якості життя”. – Харків, 2001. – С. 55. Здобувачем здійснений статистичний аналіз отриманих результатів та оформлення роботи до друку. Співавторам Катеренчуку І.П., Тарасовському В.О., Циганенко І.В. належить ідея роботи, збір та аналіз клінічного матеріалу.

18. Ткаченко Т.І. Частота і характер та особливості уражень шлунково-кишкового тракту, викликані нестероїдними протизапальними препаратами у хворих остеоартрозом // Тези доповідей науково-практичної конференції “Актуальні питання клінічної медицини”. – Полтава, 2000. – С. 48-49.

19. Ткаченко Т.І. Диференційована локальна терапія суглобового синдрому у ревматологічних хворих // Тези доповідей науково-практичної конференції “Актуальні питання клінічної медицини”. – Полтава, 2002. – С. 48-49.

АНОТАЦІЯ

Ярмола Т.І. Ефективність застосування амізону і локальної навколосуглобової терапії для профілактики НПЗЗ-гастропатій у ревматологічних хворих. - Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.36 - гастроентерологія. - Івано-Франківська державна медична академія, Івано-Франківськ, 2004.

Дисертація присвячена питанням удосконалення діагностики та профілактики гастропатій, обумовлених прийомом нестероїдних протизапальних засобів хворим на ревматизм, ревматоїдний артрит та остеоартроз.

Доведено, що детальне обстеження хворих з проведенням гастродуоденоскопії і морфологічного дослідження біопатів підвищує виявляємість НПЗЗ-гастропатій у 4,84 рази у хворих на ревматизм, у 3,09 рази у хворих на ревматоїдний артрит і у 3,91 рази у хворих на остеоартроз.

Обґрунтована ефективність застосування амізону хворим на ревматизм та локальної навколосуглобової терапії у вигляді примочок (до складу яких входять диметилсульфоксид, диклофенак натрію, гепарин натрію і дротаверина гідрохлорид) з одночасним зменшенням перорального прийому нестероїдних протизапальних засобів хворим на ревматоїдний артрит і остеоартроз, як заходів, що без зниження ефективності лікування, зменшують несприятливий вплив НПЗЗ на слизову оболонку гастродуоденальної зони.

Ключові слова: НПЗЗ-гастропатія, амізон, локальна навколосуглобова терапія, ревматизм, ревматоїдний артрит, остеоартроз

АННОТАЦИЯ

Ярмола Т.И. Эффективность применения амизона и локальной околоуставной терапии для профилактики НПВП-гастропатий у ревматологических больных. - Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.36 - гастроентерология. - Ивано-Франковская государственная медицинская академия, Ивано-Франковск, 2004.

В работе изучены возможности диагностики и профилактики поврежденных слизистой оболочки гастродуоденальной зоны нестероидными противовоспалительными средствами у больных ревматизмом, ревматоидным артритом и остеоартрозом.

Ретроспективный анализ историй болезни пациентов, принимавших нестероидные противовоспалительные средства, засвидетельствовал, что врачами ревматологами клинические признаки НПВП-гастропатий были диагностированы у 10,93% больных ревматизмом, 17,65% больных ревматоидным артритом и 13,61% больных остеоартрозом.

При проведении фиброэзофагогастродуоденоскопии у больных наиболее часто выявляли гиперемия слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки (38-49%), изолированную гиперемия слизистой оболочки желудка (20,6-27%), реже – язвы желудка (1,59-6,1%) и двенадцатиперстной кишки (13,74-23,02%).

Тщательное целенаправленное обследование больных, включая проведение им фиброэзофагогастродуоденоскопии с морфологическим исследованием биоптатов, позволило диагностировать истинную частоту гастропатий (53–55%).

Наиболее частыми клиническими проявлениями НПВП-гастропатий были боль в эпигастральной области, тошнота, изжога. Эндоскопическими проявлениями повреждений слизистой оболочки на начальных этапах приема нестероидных противовоспалительных препаратов были пятнистая гиперемия слизистой оболочки гастродуоденальной зоны, эрозивные и язвенные повреждения, морфологическим субстратом - лимфоцитарная инфильтрация слизистой оболочки.

Развитие и клиническое течение НПВП-гастропатий определялось нестероидным противовоспалительным средством, длительностью его приема и суммарной дозой и не зависело от присутствия и степени обсемененности слизистой оболочки *Helicobacter pylori*.

Сравнительный анализ эффективности диклофенака натрия и амизона в терапии больных ревматизмом засвидетельствовал, что по противовоспалительному эффекту эти препараты не отличаются, однако амизон в течение всего курса лечения не оказывал повреждающего влияния на слизистую оболочку гастродуоденальной зоны, тогда как проявления повреждающего действия диклофенака были отмечены у 56% больных ревматизмом. В тоже время, амизон, благодаря своим иммуномодулирующим, антиоксидантным и интерферогенным свойствам нормализовал показатели клеточного и гуморального иммунитета, о чем свидетельствовали нормализация уровня в крови иммуноглобулинов классов А и М, G, НСТ-теста, показателей клеточного иммунитета.

У больных ревматоидным артритом и остеоартрозом проведен сравнительный анализ перорального приема диклофенака (по 0,025 г 3 раза в день) и локальной околосуставной терапии с одновременным уменьшением дозы перорального приема диклофенака натрия (0,025 г 1 раз на день утром).

Для локальной околосуставной терапии использовали примочки с диметилсульфоксидом, диклофенаком натрия, гепарином натрия и дротаверином гидрохлорида.

Установлено, что как диклофенак натрия, так и локальная околосуставная терапия являются эффективными средствами противовоспалительной терапии у больных ревматоидным артритом и остеоартрозом. У больных контрольных и опытных групп статистически достоверно улучшались показатели теста Ли, Станфордской анкеты здоровья (основной и вспомогательной шкал), индекса Ричи (болезненности и припухлости), нормализовались лабораторные и иммунологические показатели активности воспалительного процесса.

Результаты анализа клинических симптомов и эндоскопических исследований повреждающего влияния на слизистую оболочку гастродуоденальной зоны позволили сделать заключение, что локальная околосуставная терапия с одновременным снижением дозы перорального приема диклофенака натрия позволяет без снижения эффективности терапии (по сравнению с пероральным приемом диклофенака натрия) уменьшить повреждающее влияние НПВП на слизистую оболочку гастродуоденальной зоны на 30,99% у больных ревматоидным артритом и на 30,64% - у больных остеоартрозом.

Ключевые слова: НПВП-гастропатия, амизон, локальная околосуставная терапия, ревматизм, ревматоидный артрит, остеоартроз

ANNOTATION

T. I. Yarmola. Effectiveness of using of amizonum and local periarticular therapy to prevent NSAID - gastropathy in patients with rheumatic diseases. – Manuskript.

The dissertation to obtain the candidate degree of medicine in speciality 14.01.36- gastroenterology. – Ivano-Frankivsk state medical academy, Ivano-Frankivsk, 2004.

The thesis is devoted to the problems of the improvement of diagnosis and prevention of NSAID – gastropathy in patients sufferings from rheumatism, rheumatoid arthritis and osteoarthritis.

It was established that the examinations of patients conducted by means of gastroduodenoscopy and morphological investigations of biopats gave the possibility to reveal NSAID - gastropathy in patients with rheumatism 4,84 times as frequently, in patients with rheumatoid arthritis 3,09 times as many and in patients osteoarthritis 3,91 times as frequently.

It was proved the effectiveness of using of amizonum and local periarticular therapy in form of lotion (consisting of dimethylsulfoxide, diclofenaci natrii, heparin natrii and drotaverin hydrochloride) with simultaneous reducing of per oral taking of NSAID. This treatment decreased unfavourable influence of NSAID on the mucous membrane of the gastroduodenal zone.

Key words: gastropathy, amizonum, local periarticular therapy, rheumatism, rheumatoid arthritis and osteoarthritis

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ

ГДЗ – гастродуоденальна зона

ДПК – дванадцятипала кишка

НПВП – нестероїдні протизапальні препарати

НПЗЗ – нестероїдні протизапальні засоби

ОА – остеоартроз

РА – ревматоїдний артрит

СО – слизова оболонка

ФЕГДС – фіброзофагогастроуденоскопія

ЦОГ – циклооксигеназа

НР – *Helicobacter pylori*