

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

На правах рукопису

ЦИГАНЕНКО Ірина Володимирівна

УДК: 616.342-002.44-085

**ШЛЯХИ ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ПРОТИРЕЦИДИВНОЇ ТЕРАПІЇ ВИРАЗКОВОЇ
ХВОРОБИ ДВАНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ**

14.01.02 – внутрішні хвороби

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Івано-Франківськ - 2001

Дисертацією є рукопис

Робота виконана на кафедрі госпітальної терапії Української медичної стоматологічної академії МОЗ України (м. Полтава)

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор **Катеренчук Іван Петрович**, Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава, завідувач кафедри госпітальної терапії.

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Нейко Василь Євгенович**, Івано-Франківська державна медична академія МОЗ України, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб

доктор медичних наук, професор **Стародуб Євген Михайлович**, Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, завідувач кафедри терапії факультету післядипломної освіти

Провідна установа: Національний медичний університет ім.О.О. Богомольця, кафедра терапії стоматологічного факультету

Захист дисертації відбудеться “ 27 ” лютого 2001 р. о 11 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д. 20.601.01 при Івано-Франківській державній медичній академії за адресою: 76000, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці Івано-Франківської державної медичної академії за адресою: 76000, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 7.

Автореферат розісланий “19” січня 2001 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради Д. 20. 601.01,

доктор медичних наук, професор

Оринчак М.А.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність проблеми. В останнє десятиріччя відбулись суттєві зміни в терапії виразкової хвороби дванадцятипалої кишки. Вітчизняні та зарубіжні вчені, практичні лікарі активно розробляють і впроваджують методи лікування і профілактики виразкової хвороби, які враховують нові наукові дані про регуляторні механізми шлункової секреції та патогенну роль *Helicobacter pylori* в розвитку та рецидивуванні виразкової хвороби (П.Я. Григорьев, Э.П.Яковенко, 1996; В.Г.Передерий и соавт., 1997; И.И.Дегтярева, 1999; Т. Vorody e.a., 1994, J.J.Misievicz e.a., 1996).

З цією метою знаходять широке впровадження в клінічну практику блокатори протонної помпи та антибактеріальні препарати з антихелікобактерною дією. Наявна ефективність дії цих препаратів дає можливість стверджувати, що виразкову хворобу в майбутньому можна буде повністювилікувати (В.Г.Передерий и соавт., 1997)

Однак ерадикація *Helicobacter pylori* буде залишатись недосяжною, якщо ступінь імунологічного захисту організму буде недостатнім. У хворих на виразкову хворобу встановлено порушення клітинного та гуморального імунітету як в процесі розвитку та клінічного перебігу захворювання, так і під час розвитку рецидивів (В.Н. Кулыга и соавт., 1998; М.В.Серебрянская,1992; Я.С. Циммерман, Е.Н. Михалева, 2000).

Порушення імунологічного захисту значною мірою визначаються станом антиоксидантного захисту, оскільки їх механізми тісно пов'язані між собою (Г.И.Литвак, 1998), а експериментальними дослідженнями встановлено, що антиоксиданти інактивують *Helicobacter pylori* (N. Krinsky.,1989; Т. Wadstrom e.a., 1999).

Зростання важливості розробки методів профілактики рецидивів виразкової хвороби пов'язано ще і з тим, що в останні роки зростає резистентність *Helicobacter pylori* до ряду препаратів, які використовують у лікуванні виразкової хвороби згідно Маастріхтської угоди, а використання метронідазолу у первинних схемах антихелікобактерної терапії у зв'язку з високим рівнем метронідазол-резистентності в Україні є недоцільним [Ткач С.М., 2000]. Тому розробка методів профілактики рецидивів виразкової хвороби дванадцятипалої кишки, завдяки яким досягалась би стійка ерадикація *Helicobacter pylori*, нормалізувались порушені ланки імунного і антиоксидантного захисту з подовженням клініко-ендоскопічної ремісії, є одним з першорядних завдань сучасної гастроентерології.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом роботи “Дисгормональні та органоспецифічні фактори впливу на гемо-, гомеостаз хворих з патологією серцево-судинної системи та шляхи корекції виявлених порушень”. Реєстраційний № 04/1790 від 10.09.1995, код 2, № держреєстрації 01950026212.

Мета дослідження. Вдосконалення методів профілактики рецидивів виразкової хвороби дванадцятипалої кишки, використовуючи антихелікобактерні препарати (бісмофальк, прополіс,

електролітичний розчин срібла) у поєднанні з імуномодуляторами (екстракт плаценти) та антиоксидантами (флакумін).

Задачі дослідження:

1. Провести клінічне обстеження хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки, визначивши стан імунологічної реактивності, показники перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та антиоксидантного захисту (АОЗ) в процесі тривалого диспансерного спостереження і профілактичного лікування.

2. З'ясувати вплив екстракту плаценти на зміни імунологічних показників, ступінь заселеності слизової оболонки *Helicobacter pylori*, зміни показників ПОЛ та АОЗ.

3. Вивчити вплив бісмофальку, суміші прополісу та електролітичного розчину срібла на зміни імунологічних показників, ступінь заселеності слизової оболонки *Helicobacter pylori*, зміни показників ПОЛ та АОЗ та визначити їх роль у профілактиці рецидивів виразкової хвороби дванадцятипалої кишки.

4. Вивчити вплив поєднаної терапії (бісмофальку, суміші прополісу та електролітичного розчину срібла та екстракту плаценти) на зміни імунологічних показників, ступінь заселеності слизової оболонки *Helicobacter pylori*, зміни показників ПОЛ і АОЗ та визначити їх роль у профілактиці рецидивів виразкової хвороби дванадцятипалої кишки.

5. Вивчити вплив поєднаної терапії (бісмофальку, суміші прополісу та електролітичного розчину срібла, екстракту плаценти та антиоксиданту флакуміну) на зміни імунологічних показників, ступінь заселеності слизової оболонки *Helicobacter pylori*, зміни показників ПОЛ і АОЗ та визначити їх роль у профілактиці рецидивів виразкової хвороби дванадцятипалої кишки.

6. Обґрунтувати ефективність комплексного застосування антихелікобактерних, імуномодулюючих та антиоксидантних препаратів у профілактиці рецидивів виразкової хвороби дванадцятипалої кишки.

Об'єкт дослідження. Хворі на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки.

Предмет дослідження. Механізми резидування виразкової хвороби дванадцятипалої кишки, роль нормалізації імунного та антиоксидантного захисту у попередженні рецидивів захворювання.

Методи дослідження. З метою оцінки впливу бісмофальку, суміші електролітичного розчину срібла та спиртового розчину прополісу, екстракту плаценти і флакуміну використовували загальноклінічні методи дослідження; для оцінки ступеня заселеності слизової оболонки *Helicobacter pylori* - уреазний та морфологічний методи; для оцінки ступеня імунного захисту у динаміці профілактичного протирецидивного лікування - визначення абсолютної і відносної кількості у крові Т- і В-лімфоцитів за методом імунного розеткоутворення, рівня імуноглобулінів G, A, M за методом радіальної імунодифузії; для оцінки перекисного окислення ліпідів - визначення

у крові малонового діальдегіду (МДА), дієнових кон'югат, бета- і пребеталіпопротеїдів; для оцінки антиоксидантного захисту у процесі профілактичного лікування – визначення супероксиддисмутази, каталази і церулоплазміну.

Наукова новизна одержаних результатів. Поглиблене вивчення клініко-ендоскопічних, імунологічних особливостей та інтенсивності процесів перекисного окислення ліпідів і антиоксидантних властивостей крові у хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки дозволило виявити кореляційні зв'язки між змінами слизової оболонки, клітинного та гуморального імунітету, змінами показників антиоксидантного захисту та ступенем заселеності слизової оболонки *Helicobacter pylori* у процесі тривалого диспансерного спостереження і профілактичного лікування. Рецидиви виразкової хвороби визначаються як ступенем заселеності слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки *Helicobacter pylori*, так і ступенем антиоксидантного захисту та станом імунної системи організму.

Порушення імунної рівноваги організму та механізмів антиоксидант-ного захисту сприяють колонізації *Helicobacter pylori*, завдяки чому створюються умови для розвитку рецидивів виразкової хвороби.

Доведена доцільність комплексного застосування екстракту плаценти, бісмофальку, прополісу та електролітичного розчину срібла, флакуміну в профілактиці рецидивів виразкової хвороби дванадцятипалої кишки. Поєднаний вплив цих препаратів на різні ланки патогенезу змін забезпечив відсутність рецидивів виразкової хвороби протягом 5 років спостереження у 88% пацієнтів.

Розроблена і апробована схема профілактики рецидивів виразкової хвороби дванадцятипалої кишки, яка включає застосування антигелікобактерних засобів (бісмофальк, прополіс, електролітичний розчин срібла), імуномодулятора (екстракт плаценти) та антиоксиданта (флакумін).

Практичне значення одержаних результатів. Застосування розробленої схеми профілактики рецидивів виразкової хвороби, яка включає призначення антигелікобактерних, антиоксидантних та імуномодулюючих засобів, сприяє зменшенню заселеності слизової оболонки *Helicobacter pylori*, нормалізує показники антиоксидантного захисту та імунної системи організму, завдяки чому досягається стійка і тривала клініко-ендоскопічна ремісія у 88% хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки.

Впровадження результатів дослідження. Одержано позитивне рішення про видачу патенту на винахід “Спосіб усунення болю у хворих на виразкову хворобу” (рішення від 10.03.2000 р. по заявці № 99074013 від 13.07.1999 р.) та свідоцтво на раціоналізаторську пропозицію “Спосіб профілактики рецидивів виразкової хвороби дванадцятипалої кишки” (свідоцтво № 1868 видане Українською медичною стоматологічною академією 8.12.1998 року).

Результати дисертаційного дослідження впроваджені в практику роботи терапевтичного відділення Гадяцької районної лікарні та Теплівської лікарні Пирятинського району Полтавської області. Теоретичні та практичні дані використовуються у педагогічному процесі на кафедрі госпітальної терапії Української медичної стоматологічної академії, кафедрі госпітальної терапії № 2 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, кафедрі гастроентерології та терапії факультету післядипломної освіти Дніпропетровської державної медичної академії, кафедрі гастроентерології Запорізького державного медичного інституту удосконалення лікарів, кафедрі поліклінічної та сімейної медицини Вінницького державного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

Особистий внесок здобувача. Дисертантом самостійно проаналізована література з проблеми виразкової хвороби дванадцятипалої кишки. Автор самостійно проводила клініко-інструментальні дослідження хворих, контроль за лікуванням хворих та диспансерне спостереження, проводила первинну обробку результатів біохімічних та ендоскопічних методів, формування груп хворих. Особисто дисертантом проведено статистичний аналіз результатів проведеного дослідження, написані всі розділи дисертації, сформульовані висновки та запропоновані практичні рекомендації.

Автор здійснювала впровадження та апробацію матеріалів дослідження.

Апробація результатів дисертації. Дисертаційна робота апробована на апробаційній раді №1 Української медичної стоматологічної академії м. Полтави (6 березня 2000 року).

Основні положення роботи доповідались на III науково-практичній конференції гастроентерологів ЗС України “Достижения современной медицины в диагностике, лечении и реабилитации гастроэнтерологических больных” (Вінниця, 1997); науково-практичній конференції “Досягнення та перспективи гастроентерології”, присвяченій 20-річчю кафедри гастроентерології Дніпропетровської державної медичної академії (Дніпропетровськ, 1999); науково-практичній конференції “Актуальні питання уражень внутрішніх органів та їх зв’язок з наслідками аварії на Чорнобильській АЕС. Особливості перебігу захворювань у працівників річкового флоту”; присвяченій 85-річчю Київської центральної басейнової клінічної лікарні МОЗ України та 65-річчю клініки внутрішніх хвороб” (Київ, 1999); засіданнях Полтавського наукового товариства терапевтів (1997-1999), науково-практичних конференціях Української медичної стоматологічної академії.

Публікації.

За матеріалами дисертації опубліковано 12 наукових праць в журналах та збірниках, серед них 4 статті у наукових виданнях, рекомендованих ВАК України, 6 тез у журналах та матеріалах конференцій, одне рішення про видачу патенту на винахід..

Обсяг і структура дисертації.

Робота написана українською мовою, викладена на 150 сторінках машинопису і складається із вступу, огляду літератури, матеріалу і методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який містить 300 робіт, серед яких 201 - українських та російськомовних джерел, 99 - іноземних джерел.

Дисертація ілюстрована 28 таблицями та 6 рисунками, містить 3 додатки.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Клінічна характеристика хворих.

Предметом вивчення ефективності методів лікування та профілактики рецидивів виразкової хвороби дванадцятипалої кишки стали 128 хворих на виразкову хворобу з локалізацією виразки в цибуліні дванадцятипалої кишки та у яких визначали наявність *Helicobacter pylori* в біоптаті слизової оболонки. З них було чоловіків – 86 (67,2%), жінок 42 (32,8%).

Досліджувані групи формували співставимими по статі, віку, тривалості захворювання, провідному клінічному синдрому, рівню кислотної продукції, діаметру виразкового дефекту.

У 25,0% хворих відзначена тривалість захворювання до 2 років, у 26,6% - від 2 до 5 років. Найбільше (32,0%) хворих було з давністю захворювання від 11 до 20 років.

Методи дослідження.

Клінічне обстеження хворих включало ретельне вивчення скарг, особливостей больового, диспептичного і астеноневротичного синдромів, особливостей розвитку і рецидивування захворювання, вивчення особливостей змін об'єктивних критеріїв хвороби.

Лабораторне дослідження включало загальні аналізи крові, сечі та калу на приховану кров, визначення групи крові, рівня цукру в крові, білірубіну крові і його фракцій, тимолової проби, індикаторних ферментів крові - аланін- і аспартатаміно-трансферази, загального білка крові та білкових фракцій, електролітів крові.

Проводили дослідження кислотності шлункового соку (базальна та стимульована секреція) та дослідження жовчі (дуоденальне зондування).

Інструментальне дослідження включало рентгенографію органів шлунково-кишкового тракту, ехолокаційне дослідження органів черевної порожнини, езофагофіброгастроуденоскопію з біопсією слизової оболонки та визначенням наявності *Helicobacter pylori* в слизовій оболонці. Для оцінки ефективності терапії у хворих визначили показники клітинного та гуморального імунітету, перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту, проводили морфологічне дослідження біоптатів слизової оболонки.

Клініко-інструментальні обстеження проводили на початку та по завершенні лікування, та через 6 місяців протягом п'яти років.

Для вивчення особливостей рецидивування та ефективності методів профілактики рецидивів виразкової хвороби хворі були розподілені на 4 групи:

I гр. – 31 хворий, яким проводили профілактичну терапію з призначенням екстракту плаценти .

II гр. – 32 хворих, яким проводили профілактичну терапію з призначенням бісмофальку, суміші електролітичного розчину срібла і спиртового розчину прополісу.

III гр. – 32 хворих, яким профілактичну терапію проводили з призначенням екстракту плаценти, бісмофальку, суміші електролітичного розчину срібла і спиртового розчину прополісу.

IV гр. – 33 хворих, яким проводили профілактичну терапію з призначенням екстракту плаценти, бісмофальку, суміші електролітичного розчину срібла та спиртового розчину прополісу і флакуміну.

Перший курс профілактичного лікування проводили по завершенні лікування виразкової хвороби і загоєння виразкового дефекту, послідувачі курси проводили весною і восени протягом п'яти років.

Для оцінки функціонального стану клітинної ланки імунітету визначали абсолютну і відносну кількість Т- і В-лімфоцитів за методикою Bach J. (1973), а для оцінки гуморальної ланки визначали рівень імуноглобулінів сироватки крові за методикою радіальної імунодифузії в гелі по Манчіні (Manchini G. e.a. 1965).

Оцінку стану перекисного окислення ліпідів і антиоксидантного захисту проводили за загальноприйнятими методиками: малоновий діальдегід (МДА) (Владимиров К.А., Арчаков А.Н.,1972), дієнові конюгати (Воскресенский О.Н.и соавт.,1982), бета-і пребеталіпопротеїди (Архипова О.Г. и соавт., 1988), супероксиддисмутаза (СОД) (Брусков О.С. и соавт., 1976), каталаза і церулоплазмін (Подільчак М.А.,1967).

Наявність *Helicobacter pylori* в біоптатах, одержаних з антрального відділу шлунка і периульцерозної зони цибулини дванадцятипалої кишки, визначали експрес-методом П.Я. Григор'єва з співавт. (1989), з уточненнями І.К.Тананаєвої з співавт. (1990).

Біоптати брали з гіперемованої ділянки слизової оболонки шлунка, антрального відділу та периульцерозної ділянки цибулини дванадцятипалої кишки.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили загальновизнаними методами варіаційної статистики з використанням критерія Ст'юдента. Статистично достовірними вважали розбіжності при $P < 0.05$. Розрахунки проводили на мікро ЕОМ "Електроніка-61" по спеціально розроблених програмах (Іванов Ю.И., Погорелюк О.И., 1990). Графічний матеріал одержали за допомогою комп'ютера "IBM PC AT" (США) за програмою "Foxgraf".

Результати дослідження та їх обговорення.

Результати проведених досліджень засвідчили, що рецидиви виразкової хвороби дванадцятипалої кишки, асоційованої з *Helicobacter pylori*, розвиваються за умови зростання колонізації слизової оболонки *Helicobacter pylori* та на фоні порушень імунного та антиоксидантного захисту. Так, максимальний ступінь заселеності *Helicobacter pylori* під час загострення спостерігається у 64,5% випадків. Найбільш вразливою у хворих на виразкову хворобу є Т-клітинна ланка імунітету. Т-клітинний імунодефіцит формується переважно за рахунок зниження рівня Т-лімфоцитів, що супроводиться помірним підвищенням вмісту сироваточних імуноглобулінів G, M. У період загострення одночасно із змінами показників гуморального та клітинного імунітету змінюються показники ПОЛ та АОЗ: зростає інтенсивність процесів ПОЛ – збільшується концентрація МДА, дієнових кон'югат, бета-і пребеталіпопротеїдів, та знижується концентрація показників АОЗ – супероксиддисмутази, каталази. Концентрація церулоплазміну не змінюється.

Належало визначити, чи веде призначення лише імуномодуючих засобів до нормалізації показників імунного та антиоксидантного захисту, здатних забезпечити надійний захист, який би унеможливив персистенцію *Helicobacter pylori* та розвиток рецидивів захворювання. З цією метою ми окремій групі хворих (перша група) проводили профілактичне лікування призначенням екстракту плаценти, який володіє імуномодуючим ефектом та стимулює регенераторні процеси у слизовій оболонці.

Екстракт плаценти призначали по 1 мл підшкірно протягом 15 днів.

Перший курс профілактичного лікування проводили безпосередньо після стаціонарного лікування та загоєння виразкового дефекту.

Після проведеного стаціонарного і першого курсу профілактичного лікування хворих цієї групи відзначено зменшення ступеня заселеності слизової оболонки *Helicobacter pylori*. Якщо до лікування *Helicobacter pylori* виявляли у всіх хворих, а у 64,5% ступінь заселеності був максимальним (+++), то після лікування у 41,9% хворих *Helicobacter pylori* у слизовій оболонці не виявляли (-), ступінь заселеності (+) визначали у 38,7% хворих, ступінь заселеності (++) – у 19,4% хворих.

Одночасно з цим після проведеного лікування у хворих відзначали статистично достовірне збільшення Т-лімфоцитів та імуноглобулінів класу А та зменшення концентрації імуноглобулінів класу G і M.

При вивченні показників ПОЛ та АОЗ відзначено статистично достовірне зменшення концентрації МДА і пребета- і беталіпопротеїдів та збільшення концентрації СОД.

Рецидиви захворювання протягом першого року спостереження були відзначені у 25,81% хворих, протягом 3-х років – 74,19% хворих, протягом 5 років – у 87,09% хворих.

Тобто, призначення імуномодуючого засобу екстракту плаценти сприяло нормалізації імунологічних змін, однак без призначення антихелікобактерних засобів ступінь заселеності слизової оболонки *Helicobacter pylori* протягом п'ятирічного терміну поступово зростав, що вело до розвитку рецидивів захворювання.

Хворим другої групи (32 чол.) проводили профілактичне лікування призначенням антихелікобактерних засобів - бісмофальку та суміші електролітичного розчину срібла та спиртового розчину прополісу.

Бісмофальк (бісмофальк виробництва фірми Dr Falk, Німеччина) призначали по 2 таблетки 4 рази на день за 30-60 хвилин до їжі, впродовж 4 тижнів, одночасно призначали суміш електролітичного розчину срібла і спиртового розчину прополісу (Патент на винахід № 95031000 “Засіб для профілактики рецидивів виразкової хвороби дванадцятипалої кишки”, автор Катеренчук І.П.) по 30 крапель 3 рази на день протягом 3 тижнів.

Після проведеного лікування відзначали зменшення ступеня заселеності слизової оболонки *Helicobacter pylori*. У 49% хворих *Helicobacter pylori* не визначався (-), у 28,1% ступінь заселеності був мінімальним (+) і у 25% - середнім (++).

Однак вже через рік було відзначено збільшення ступеня заселеності *Helicobacter pylori*, яке зберігалось протягом 5-річного терміну спостереження. Через 5 років у 18,7% хворих ступінь заселеності слизової оболонки *Helicobacter pylori* був максимальним (+++), у 43,8 – середнім (++) , у 21,9% - мінімальним і у 15,6% *Helicobacter pylori* не визначали (-).

Імунологічні показники як після лікування, так і протягом 5-річного терміну спостереження статистично достовірно не змінювались і були такими, як у період загострення захворювання.

По завершенні лікування спостерігали зменшення концентрації дієвих кон'югат, яке зберігалось протягом всього терміну спостереження, та зростала концентрація супероксиддисмутази, яка вже через 3 роки була такою, як у період загострення захворювання. Решта показників ПОЛ і АОЗ статистично достовірно не змінювались і були такими, як у період загострення захворювання.

Протягом першого року спостереження рецидиви захворювання були відзначені у 31,25% хворих, протягом 3 років – у 65,63% і протягом 5 років – у 75% хворих.

Тобто, за умови відсутності нормалізації імунного та антиоксидантного захисту навіть зниження ступеня заселеності *Helicobacter pylori* не сприяє зменшенню числа рецидивів захворювання.

Оскільки застосування екстракту плаценти нормалізувало імунні зрушення, а антихелікобактерна терапія сприяла зменшенню ступеня заселеності слизової оболонки

Helicobacter pylori *Helicobacter pylori.*, закономірним і логічним було вивчення поєднаного застосування екстракту плаценти та бісмофальку і суміші електролітичного розчину срібла і спиртового розчину прополісу у профілактиці рецидивів виразкової хвороби дванадцятипалої кишки.

Хворим третьої групи після стаціонарного лікування проводили профілактичну терапію, до складу якої входили екстракт плаценти, бісмофальк та суміш електролітичного розчину срібла і спиртового розчину прополісу. Препарати призначали в аналогічних дозах і у ті ж терміни, що і хворим першої та другої груп.

Після проведеного лікування відзначали суттєве зменшення заселеності слизової оболонки *Helicobacter pylori*. Одночасно з цим нормалізувались показники імунологічного захисту: зростало число Т-лімфоцитів і концентрація імуноглобулінів А та зменшувалась концентрація імуноглобулінів G і М. Нормалізація імунологічних показників зберігалась протягом п'ятирічного терміну спостереження.

По завершенні лікування санації слизової оболонки від *Helicobacter pylori* було досягнуто у 37,5% хворих, мінімального ступеня заселеності *Helicobacter pylori* – у 34,4% і середнього (++) – у 28,1% хворих.

У динаміці проведення профілактичного лікування число хворих з відсутністю *Helicobacter pylori* не зменшувалось, а навіть зростало, однак у 15,6% хворих через 5 років відзначався максимальний ступінь заселеності слизової оболонки *Helicobacter pylori*.

При вивченні показників перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту після лікування та першого курсу протирецидивної терапії відзначено статистично достовірне зменшення концентрації МДА, дієнових кон'югат, пребета- і беталіпопротеїдів та зростання концентрації СОД. Однак через рік лише концентрація МДА і СОД були такими, як у період ремісії, а через 3 і 5 років тільки концентрація МДА не змінювалась і була такою, як після лікування. Решта показників змінювалась у напрямку, характерному для загострення захворювання.

На цьому фоні значно зменшувалось число рецидивів захворювання. Так, протягом першого року спостереження рецидиви захворювання були відзначені у 9,37% хворих, через 3 роки – у 15,62% хворих і через 5 років – у 25% хворих.

Тобто, поєднана протирецидивна терапія, до складу якої входили імуномодулюючі та антихелікобактерні засоби, значно покращувала ефективність профілактики протягом 5-річного терміну спостереження завдяки зменшенню ступеня заселеності слизової оболонки *Helicobacter pylori* та нормалізації імунного захисту організму.

Нами було відзначено, що у хворих на виразкову хворобу нормалізація показників ПОЛ та антиоксидантного захисту відбувається під впливом імуномодулюючих та антихелікобактерних

препаратів. Однак ця нормалізація була нетривкою, що диктувало необхідність включення антиоксидантних препаратів у комплексну протирецидивну терапію.

Оскільки в наших дослідженнях були виявлені зміни процесів перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту, а імуномодуюча та антиоксидантна терапія їх не усувала, ми включили антиоксидант флакумін в схему окремії групи (четвертій) хворих. У схему лікування, яке проводили хворим третьої групи, хворим цієї групи додатково включати флакумін, який призначали по 1 табл. 3 рази на день протягом 3 тижнів.

У хворих цієї групи досягалось найбільш ефективно зменшення ступеня заселеності слизової оболонки *Helicobacter pylori*. Після проведеного стаціонарного і першого курсу протирецидивного лікування у 45,5% пацієнтів *Helicobacter pylori* у слизовій оболонці не виявляли – повна ерадикація, у 30,3% ступінь заселеності був мінімальним (-) і у 24,2% - середнім (++). З часом, протягом 5-річного терміну спостереження і протирецидивної терапії, ступінь заселеності слизової оболонки *Helicobacter pylori* продовжував зменшуватись. Через 5 років *Helicobacter pylori* не виявляли у 60,6% обстежуваних, мінімальний (-) ступінь – у 24,2% і середній – лише у 15,2%. Осіб з максимальним ступенем заселеності *Helicobacter pylori* протягом п'ятирічного терміну спостереження не було.

Після першого курсу протирецидивної терапії у хворих відзначалась нормалізація імунологічних показників (Т-лімфоцитів, імуноглобулінів G, A, M), яка зберігалась протягом всього 5-річного терміну спостереження.

Призначення флакуміну вело до статистично достовірного зниження у крові концентрації МДА, дієнових кон'югат, підвищення концентрації супероксиддисмутази, каталази ($p < 0,05$), які зберігались впродовж всього 5-річного терміну спостереження і були характерними для періоду ремісії.

У пацієнтів, протягом першого року спостереження рецидиви захворювання були відзначені у 6,06% хворих, протягом 3 років – 9,09%, 5 років 12,12% хворих. Тобто, поєднаний вплив на різні ланки патогенетичних змін забезпечив відсутність рецидивів виразкової хвороби протягом 5 років спостереження у 88% пацієнтів.

Схема комбінованої протирецидивної терапії є доступною для пацієнтів, вона не викликає побічних ефектів, практично не має протипоказань, і найбільш важливим те, що з часом її застосування ефективність проводимого лікування не лише не зменшується, а навіть зростає.

ВИСНОВКИ

1. Рецидиви виразкової хвороби дванадцятипалої кишки характеризуються збільшенням ступеня заселеності слизової оболонки антрального відділу шлунка і цибулини дванадцятипалої

кишки *Helicobacter pylori*, порушенням імунологічної рівноваги та механізмами антиоксидантного захисту.

2. Застосування екстракту плаценти для профілактики рецидивів виразкової хвороби дванадцятипалої кишки, забезпечує нормалізацію показників клітинного та гуморального імунітету, однак не сприяє зменшенню числа рецидивів цього захворювання.

3. Застосування бісмофальку та суміші електролітичного розчину срібла і спиртового розчину прополісу завдяки зменшенню ступеня заселеності слизової оболонки *Helicobacter pylori*, суттєво не впливаючи на імунологічні зміни та порушення перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту, сприяє незначному зменшенню числа рецидивів виразкової хвороби дванадцятипалої кишки.

4. Поєднане застосування екстракту плаценти та суміші електролітичного розчину срібла і спиртового розчину прополісу покращує ефективність протирецидивної терапії та зменшує число рецидивів до 25% протягом 5 років спостереження завдяки нормалізації показників клітинного та гуморального імунітету та зменшенню ступеня заселеності слизової оболонки *Helicobacter pylori*.

5. Найбільш ефективною схемою профілактики рецидивів виразкової хвороби дванадцятипалої кишки є комплексне застосування екстракту плаценти, бісмофальку, суміші електролітичного розчину срібла та спиртового розчину прополісу та флакуміну, яка завдяки впливу на ступінь заселеності слизової оболонки дванадцятипалої кишки *Helicobacter pylori*, нормалізації показників клітинного та гуморального імунітету, стану перекисного окислення ліпідів і показників антиоксидантного захисту, сприяє зменшенню числа рецидивів протягом 5 років до 12 %.

6. Розроблена комплексна профілактика рецидивів виразкової хвороби дванадцятипалої кишки не має побічних ефектів, властивих стандартній терапії, є значно дешевшою та достатньо ефективною для використання в амбулаторно-поліклінічних умовах.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Диспансерне спостереження хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки повинно включати не лише морфологічні дослідження слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки, а і вивчення ступеня заселеності слизової оболонки *Helicobacter pylori*, характер імунологічних змін, показники перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту.

2. З метою попередження рецидивів виразкової хвороби дванадцятипалої кишки доцільно весною і восени впродовж 5 років проводити хворим комплекс профілактичних заходів, який включає застосування екстракту плаценти по 1 мл підшкірно 1 раз на день, впродовж 15 днів з одночасним прийомом бісмофальку по 2 табл. 4 рази на день впродовж 4 тижнів, суміші

електролітичного розчину срібла і спиртового розчину прополісу по 30 крапель 3 рази на день та флакуміну по 1 табл. 3 рази на день впродовж 3 тижнів.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Катеренчук І.П., Циганенко І.В. Застосування імуномодуляторів та антиоксидантів у комплексі профілактичних заходів хворим на виразкову хворобу // Гастроентерологія. - Дніпропетровськ, 1999. - Вип. 28.- С. 146-151.
2. Циганенко І.В. Профілактична терапія виразкової хвороби дванадцятипалої кишки, асоційованої з *Helicobacter pylori* //Буковинський медичний вісник. - 2000. - №1. - С. 142-148.
3. Циганенко І.В. Ефективність імунокоригуючих та антиоксидантних засобів у профілактиці рецидивів виразкової хвороби дванадцятипалої кишки //Український медичний альманах. - 2000. - № 2. - С. 169-172.
4. Катеренчук І.П., Циганенко І.В., Ткаченко Т.І. Фактори агресії і захисту у хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки //Галицький лікарський вісник. - 2000. - №3. - С. 52-54.
5. Катеренчук І.П., Циганенко І.В. Шляхи підвищення довготривалості ремісії у хворих дванадцятипалої кишки //Вісник проблем медичної реабілітації та фізіотерапії. - 1998. - № 4-5. - Вип.3. - с. 66-68.
6. Катеренчук І.П., Циганенко І.В. Шляхи підвищення ефективності профілактичного лікування осіб з виразковою хворобою дванадцятипалої кишки //Матеріали науково-практичної конференції “Актуальні питання уражень внутрішніх органів та їх зв’язок із наслідками аварії на Чорнобильській АЕС. Особливості перебігу захворювань у працівників річкового флоту”. - Київ. - 1999. - С. 55-56.
7. Катеренчук І.П., Циганенко І.В. Антихелікобактерна терапія виразкової хвороби дванадцятипалої кишки //Тези XIV з’їзду терапевтів України. – К., 1998. - С. 107-108.
8. Катеренчук І.П., Циганенко І.В., Гуцаленко О.О. Імуномодулятори в терапії виразкової хвороби, асоційованої з *H.p.* //Проблеми екології та медицини. - 1999. - № 1-2. - С. 12.
9. Циганенко І.В. Антиоксидантна терапія в комплексі заходів профілактики рецидивів виразкової хвороби //Проблеми екології та медицини. – Полтава,- 1999. - № 1-2. - С. 33.
10. Циганенко І., Ткаченко Т., Катеренчук В. Антихелікобактерні засоби у профілактиці рецидивів виразкової хвороби дванадцятипалої кишки //Міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених. – Тернопіль,1999. - С. 108-109.
11. Гуцаленко О.О., Катеренчук І.П., Фалько В.П., Циганенко І.В., Ткаченко Т.І. Застосування акупресури при лікуванні хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки //Матеріали III науково-практичної конференції. – К., 1999. - С. 34-36.

12. Катеренчук І.П., Циганенко І.В., Бажан К.В., Безпалый М.О. Нові джерела мінеральних вод на Полтавщині та перспективи їх використання у лікувально-реабілітаційних заходах //Оздоровчі ресурси Карпат і прилеглих регіонів. – Чернівці, 1999. - С. 92-93.

МПК 6 А61Н39/04. Рішення про видачу патенту на винахід від 10.03.2000. Спосіб усунення болю у хворих на виразкову хворобу./ Гуцаленко О.О., Катеренчук І.П., Фалько В.П., Циганенко І.В.

АНОТАЦІЯ.

Циганенко І.В. Шляхи підвищення ефективності протирецидивної терапії виразкової хвороби дванадцятипалої кишки. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02. – внутрішні хвороби.

Івано-Франківська державна медична академія, Івано-Франківськ, 2001.

У дисертаційній роботі представлені результати п'ятирічного дослідження ступеня заселеності слизової оболонки *Helicobacter pylori*, імунологічних показників, ПОЛ та показників антиоксидантного захисту у хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки у процесі профілактичного лікування .

Встановлено, що рецидивування виразкової хвороби дванадцятипалої кишки відзначається комплексом змін, які характеризуються зростанням ступеня заселеності слизової оболонки антрального відділу шлунка і цибулини дванадцятипалої кишки *Helicobacter pylori* на фоні зниження ступеня імунного та антиоксидантного захисту.

Розроблено і впроваджено комплекс заходів профілактики рецидивів виразкової хвороби дванадцятипалої кишки, який включає поєднане застосування антихелікобактерних (бісмофальк, суміш електролітичного розчину срібла і спиртового розчину прополісу), імунологічних (екстракт плаценти) та антиоксидантних (флакуміну) засобів.

Ключові слова: виразкова хвороба дванадцятипалої кишки, ПОЛ, антиоксиданти, імуномодулятори, *Helicobacter pylori*.

АННОТАЦИЯ.

Циганенко И.В. Пути повышения эффективности противорецидивной терапии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02. – внутренние болезни.

Ивано-Франковская государственная медицинская академия, Ивано-Франковск, 2001.

В диссертационной работе представлены результаты исследований степени обсеменения слизистой оболочки *Helicobacter pylori*, иммунных показателей, ПОЛ и показателей антиоксидантной защиты у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в динамике профилактического лечения.

Проведено обследование и профилактическое лечение 128 больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки.

Первый курс профилактического лечения проводили непосредственно по завершении стационарного лечения и заживления язвенного дефекта, последующие курсы - ежегодно весной и осенью в течение 5 лет.

Изучали эффективность профилактического лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки самостоятельным и сочетанным применением иммуномодулирующих (экстракт плаценты), антихеликобактерных (бисмофальк, смесь электролитического раствора серебра и спиртового раствора прополиса) и антиоксидантных средств (флакумин).

Установлено, что рецидивирование язвенной болезни двенадцатиперстной кишки определяется комплексом изменений, которые характеризуются повышением степени обсеменения слизистой оболочки антрального отдела желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки *Helicobacter pylori* на фоне снижения степени иммунной и антиоксидантной защиты.

Применение иммуномодулирующего средства экстракта плаценты способствует нормализации иммунных нарушений в течение всего срока наблюдения, однако не предупреждает увеличения обсемененности слизистой *Helicobacter pylori* и рецидивирования заболевания.

Сочетанное применение антихеликобактерных средств бисмофалька и смеси электролитического раствора серебра и спиртового раствора прополиса способствует уменьшению степени обсемененности слизистой оболочки *Helicobacter pylori*, но в условиях сниженной иммунной и антиоксидантной защиты не препятствует рецидивированию заболевания.

Одновременное применение экстракта плаценты, бисмофалька и смеси электролитического раствора серебра и спиртового раствора прополиса, благодаря одновременному уменьшению степени обсемененности слизистой *Helicobacter pylori* и нормализации иммунологических нарушений, препятствует развитию рецидивов заболевания у 75% больных в течение 5-летнего срока наблюдения.

Включение антиоксидантного препарата флакумина в схему профилактического лечения одновременно с антихеликобактерными и иммуномодулирующими средствами ведет к уменьшению числа рецидивов, которые отмечаются только у 12% больных в течение 5-летнего срока наблюдения и проведения профилактического лечения.

Установлено, что наиболее эффективной схемой профилактики рецидивов язвенной болезни двенадцатиперстной кишки является комплексное применение экстракта плаценты, бисмофалька,

смеси электролитического раствора серебра и спиртового раствора прополиса и флакумина, которая благодаря влиянию на степень обсемененности слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, нормализации иммунологических изменений, состояния перекисного окисления липидов и показателей антиоксидантной защиты, способствует уменьшению числа рецидивов до 12%.

Разработан и внедрен комплексный метод профилактики рецидивов язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, который включает сочетанное применение антихеликобактерных (бисмофальк, смесь электролитического раствора серебра и спиртового раствора прополиса), иммуномодулирующих (экстракт плаценты) и антиоксидантных (флакумин) средств.

Использование этого метода не имеет побочных эффектов, свойственных трехкомпонентной и квадритерапии.

Ключевые слова: язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, ПОЛ, антиоксиданты, иммуномодуляторы, *Helicobacter pylori*.

ABSTRACT

Tsyganenko I.V. The ways of increasing of effectiveness of antirecurrence therapy of the ulcerous disease of the duodenum. – Manuscript.

A thesis in search for the scientific degree of a Candidate of medical sciences on the speciality 14.01.02 – internal diseases.

The Ivano-Frankovsk state medical academy, Ivano-Francovsk, 2000.

In the thesis there were represented the results of investigations of *Helicobacter pylori* mucous membrane population degree, immuni indexes, POL and indexes of antioxidant activity in patients who were suffering from the ulcerous disease of the duodenum.

It was revealed that the recurring of the duodenum ulcerous disease is determined by the complex of alterations which are characterized by the increasing of the population degree in mucous membrane of the antral section of the stomach and the bulb of duodenum *Helicobacter pylori* on the background of the decreasing of the degree of the immuni and antioxidant protection.

There was worked out and inculcated the complex of methods of the recurrences of the duodenum ulcerous disease which include the united use of antichelicobacter (bysmophalk, mixture of the electrolytic silver and propolis spirit solutions), immune (placenta extract) and antioxidant (flacumin) preparations.

Key words: duodenum ulcerous disease, POL, antioxidant, immunomodulators, *Helicobacter pylori*.

