

## WAYS OF INCREASING THE EFFICACY OF ERADICATION THERAPY IN PEPTIC ULCER ASSOCIATED WITH HELICOBACTER PYLORI

*O.V.Sorochan*

**Abstract.** The article deals with an evaluation of the efficacy of antiulcerous therapy employing the regimen that contains omeprazole, metronidazole, ospamox and de-nol. It has been proved that the mentioned treatment regimen is more effective than the triple antihelicobacter therapy aimed at the eradication of *Helicobacter pylori* and the healing of the ulcerous defect especially in patients with a prolonged anamnesis, often a relapsing course of the disease and a considerable colonization of the gastric mucous membrane and the duodenum by *Helicobacter pylori*.

**Key words:** peptic ulcer, eradication therapy, *Helicobacter pylori*.

State Medical Academy (Dnepropetrovsk)

*Надійшла до редакції 12.02.2002 року*

УДК 616.72-002.77]:085.272-085.35

*Т.І.Сук*

### ЕКСКРЕЦІЯ БІЛКА ТА МЕТАБОЛІТІВ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ ПІД ВПЛИВОМ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ СИСТЕМНОЇ ЕНЗИМОТЕРАПІЇ

Кафедра догляду за хворими та вищої медсестринської освіти (зав. – доц. І.А.Плещ)  
Буковинської державної медичної академії

**Резюме.** З метою вивчення впливу вобензиму на екскрецію із сечею білка і маркерів позаклітинного матриксу сполучної тканини (в умовах спонтанного 12-годинного діурезу) за різного ступеня активності запального процесу обстежено 50 хворих із вірогідним за критеріями Американської ревматологічної асоціації діагнозом ревматоїдного артриту. Встановлено, що у хворих на ревматоїдний артрит екскреція білка із сечею та концентрація метаболітів сполучної тканини значно перевищують показники здорових осіб. Довготривала системна ензимотерапія з використанням вобензиму сприяє нормалізації екскреції білка і маркерів позаклітинного матриксу, тобто, зменшує інтенсивність деструкції вуглеводно-білкових структур за одночасної стимуляції репарації сполучної тканини і покращує функціональний стан нирок, що проявляється ознаками стійкої ремісії захворювання.

**Ключові слова:** ревматоїдний артрит, позаклітинний матрикс сполучної тканини, нирки, вобензим.

**Вступ.** Проблема діагностики та лікування ревматоїдного артриту (РА) залишається однією з найбільш актуальних у сучасній ревматології. Ураження нирок за даної патології посідають особливе місце серед інших системних проявів цього захворювання, що має негативний вплив на прогноз РА [6,12]. За даними С.В.Цибулько та співавт. [7], L.Naager та співавт. [11], ниркова патологія трапляється у 20-60% випадків. При проведенні рандомізованого дослідження D.P.Symptoms та співавт. [15] виявили, що впродовж 20 років 53% хворих на РА померло, причому більша частина через поєднане ураження нирок. H.Shiga та співавт. [14] серед 184 пацієнтів з середньою тривалістю захворювання 14,3 року реєстрували впродовж п'ятирічного спостереження 46,7% летальних випадків внаслідок ураження нирок і серцево-судинної системи. Патогномонічною ознакою РА є порушення метаболізму сполучної тканини, зокрема дезорганізація її основної речовини та фібрилярних структур. Визначення вмісту оксипроліну в сечі дає інформацію про стан обміну основного білка сполучної тканини. Підвищення екскреції свідчить про посилення деградації колагенових фібрил. Виражене збільшення концентрації біл-

ковозв'язаного оксипроліну (БЗОП) може бути пов'язано з ураженням нирок. Гіперсекреція глікозаміногліканів із сечею обумовлена не тільки прогресуванням склеротичних змін, але значною мірою загальними порушеннями метаболізму, регенеративними змінами в органах і тканинах організму й характеризує активність запального процесу [3]. За результатами дослідження С. Niederstadt та співавт. [13] встановлено, що у 55% обстежених пацієнтів, хворих на ревматоїдний артрит, діагностована нефропатія, частою ознакою якої була тільки протеїнурія.

Вплив стандартного лікування, що ґрунтується на застосуванні базисних та нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) на показники позаклітинного матриксу, добре вивчений [10]. У пошуках лікувального засобу, який міг би певною мірою впливати як на перебіг РА, так і на функціональний стан нирок, нашу увагу привернула системна ензимотерапія (СЕТ), вплив якої остаточно не з'ясований [1].

**Мета дослідження.** Визначити вплив вобензиму на екскрецію білка із сечею та концентрацію метаболітів сполучної тканини хворих на ревматоїдний артрит I і II ступеня активності запального процесу.

**Матеріал і методи.** Під нашим спостереженням перебувало 25 донорів та 50 хворих на РА – діагноз вірогідний за критеріями Американської ревматологічної асоціації. Основну групу склали 17 осіб (I ступеня активності – 8 хворих, II - 9 хворих), групу порівняння - 33 (відповідно 15 і 18 пацієнтів). При обстеженні хворих ми використовували загальноприйнятті в ревматології клінічні, лабораторні та інструментальні методи дослідження. Відбір хворих проводився за відсутності клініко-лабораторних ознак порушення функцій нирок та супутньої ниркової патології.

Медикаментозне лікування хворих на РА проводилося з урахуванням ступеня активності та форми процесу згідно з рекомендаціями Інституту ревматології РАМН. Основу патогенетичної терапії становили базисні препарати: амінохінолінового ряду (плаквеніл, делагіл), метотрексат (переважно пацієнти з суглобово-вісцеральною формою РА), салазопіридазин. НПЗП (моваліс, месулід, диклофенак без натрію, індометацин, ібупрофен, напроксен, піроксикам) у середніх терапевтичних дозах отримували всі хворі на РА з урахуванням індивідуальної чутливості. Форма призначення препарату (таблетки, капсули, ін'єкції, свічки) залежала від індивідуальної переносимості та супутньої патології. За показаннями призначали глюкокортикостероїди (дипроспан, преднізолон) за загальноприйнятною схемою. Лікування хворих було максимально стандартизованим.

Хворі основної групи отримували поліензимний препарат вобензим як базисний. Для осіб, хворих на РА I ступеня активності запального процесу початкова добова доза становила 21, II ступеня – 30 драже в три прийоми з поступовим зниженням відповідно до 5-7 драже три рази на день до появи стійких ознак ремісії. Підтримуюча доза - 9 драже/добу призначалася в середньому з 9-12 міс. лікування.

Сечу збирали з 20.00 до 8.00 год (в умовах спонтанного 12-годинного діурезу) з подальшим визначенням екскреції білка, вмісту вільного (ВОП), пептидозв'язаного (ПОП), білковозв'язаного оксипроліну (БЗОП), глікозаміногліканів (ГАГ), фукози, не зв'язаної з білками (ФНЗБ) та сіалових кислот (СК) на 1 г креатиніну за 12 год.

Концентрацію білка в сечі визначали за методом А.І. Міхєєвої, І.І. Богодарової [5], екскрецію вільного та зв'язаного оксипроліну – за методикою П.Н. Шараєва та співавт. [8], глікозаміногліканів (ГАГ) – за методикою Д.В. Косягіна, Ж.Б. Василенко [4], фукоза, не зв'язана з білками (ФНЗБ) – за методикою П.Н. Шараєва та співавт. [9].

Статистичний аналіз отриманих даних проводився за методом варіаційної статистики на IBM PC Pentium II з визначенням критерію Стьюдента за допомогою програми "BioStat" [2].

**Результати дослідження та їх обговорення.** У пацієнтів, хворих на РА I ступеня активності запального процесу як за стандартного лікування, так і за СЕТ до початку лікування екскреція білка із сечею у 3,5 рази перевищувала контроль (табл.), що свідчить про ураження нефронів або клубочкового фільтра. За стандартної терапії (СТ) вірогідного зниження цього показника відносно вихідного рівня не відбувалося і через 18 міс. перевищував контроль у 3 рази. Під впливом вобензиму екскреція білка із сечею наприкінці спостереження вірогідно знижувалася і не перевищувала показники у здорових осіб. Аналогічні зміни відбувалися і в пацієнтів, хворих на РА II ступеня активності патологічного процесу.

Отже, застосування системної ензимотерапії у хворих на ревматоїдний артрит I і II ступеня активності запального процесу призводить до зниження екскреції білка, що свідчить про підвищення реабсорбції олігопептидів у проксимальних канальцях.

Динаміка змін ПОП впродовж усього періоду спостереження зазнавала вірогідних змін як у пацієнтів групи порівняння, так і в основній групі.

До початку лікування екскреція ПОП із сечею у хворих на РА перевищувала контроль у 5-6 разів, залежно від ступеня активності запального процесу і наприкінці спостереження за СТ знижувалася в 1,8 і 1,5 рази відповідно, перевищуючи контрольні показники. Водночас використання СЕТ у комплексному лікуванні

сприяло зниженню концентрації ПОП у сечі до рівня здорових осіб із суттєвою міжгруповою різницею (таблиця).

Встановлено, що у хворих на РА групи порівняння впродовж 6 міс. спостерігалася тенденція до зниження екскреції БЗОП з наступним зростанням наприкінці обстеження майже до вихідного рівня.

Іншу динаміку реєстрували при застосуванні системної ензимотерапії у пацієнтів основної групи: через 1,5 та 4,5 міс. показники екскреції БЗОП зростали у 1,5-2 рази порівнянно з початковим рівнем, що свідчить про інтенсифікацію процесів біосинтезу колагену з наступною стабілізацією його метаболізму на контрольному рівні через 18 міс. лікування в усіх пацієнтів як I, так і II ступеня активності запального процесу.

У хворих на РА до початку лікування екскреція ВОП перевищувала контроль як у першій, так і в другій групах. При застосуванні стандартної терапії його екскреція знижувалася, проте контрольних величин не досягала, а через 18 міс. перевищувала останні, залежно від ступеня активності патологічного процесу (I ступеня активності – в 4,5, II – у 6 разів). У хворих на РА, які отримували вобензим, вміст у сечі ВОП був вищим за такий у пацієнтів, які перебували на звичайному лікуванні впродовж 6 міс., але через 12 міс. його рівень значно знижувався і наприкінці спостереження не відрізнявся від контролю.

Таким чином, у хворих на ревматоїдний артрит I і II ступеня активності запального процесу під впливом довготривалої СЕТ нормалізувався обмін колагену –

Таблиця

**Вплив ензимотерапії на екскрецію із сечею білка і метаболітів сполучної тканини у хворих на ревматоїдний артрит (M±m)**

Показники, що вивчалися	Вид лікування	Ступінь активності	До лікування	Через 18 міс.	Контроль, n=25
SE білка, мг/г креатиніну за 12 год	Стандартна терапія	I n=15	115,80±10,40 *	105,00±7,79 *	33,77±2,54
		II n=18	123,71±10,75 *	111,72±8,17 *	
	Системна ензимотерапія	I n=8	113,90±9,86 *	19,14±1,53 * * * * *	
		II n=9	125,43±10,03 *	29,28±2,55 * * * * *	
SE пептидозв'язаного оксипроліну, мкмоль/г креатиніну за 12 год	Стандартна терапія	I n=15	134,50±13,91 *	75,10±7,59 * * *	24,88±1,71
		II n=18	151,19±12,73 *	98,74±6,17 * * *	
	Системна ензимотерапія	I n=8	132,70±9,12 *	24,54±1,16 * * * * *	
		II n=9	154,79±13,17 *	31,14±3,05 * * * * *	
SE білковозв'язаного оксипроліну, мкмоль/г креатиніну за 12 год	Стандартна терапія	I n=15	10,49±1,14 *	8,74±0,37 *	3,97±0,17
		II n=18	12,86±1,53 *	10,34±0,98 *	
	Системна ензимотерапія	I n=8	10,00±1,33 *	3,97±0,21 * * * * *	
		II n=9	11,58±1,41 *	4,75±0,39 * * * * *	
SE вільного оксипроліну, мкмоль/г креатиніну за 12 год	Стандартна терапія	I n=15	50,60±4,14 *	29,97±2,77 * * *	6,67±0,81
		II n=18	58,07±4,78 *	40,18±2,93 * * *	
	Системна ензимотерапія	I n=8	52,09±5,23 *	6,88±0,47 * * * * *	
		II n=9	58,46±5,01 *	9,85±1,31 * * * * *	

Продовження таблиці

Показники, що вивчалися	Вид лікування	Ступінь активності	До лікування	Через 18 міс.	Контроль, n=25
SE глікозаміногліканів, мг/г креатиніну за 12 год	Стандартна терапія	I n=15	8,43±0,80 *	6,54±0,43 ***	2,30±0,28
		II n=18	10,32±1,44 *	9,16±1,02 *	
	Системна ензимотерапія	I n=8	8,36±1,18 *	2,98±0,22 ** ****	
		II n=9	10,44±1,45 *	3,54±0,65 ** ****	
SE фукози, мг/г креатиніну за 12 год	Стандартна терапія	I n=15	184,70±20,47 *	141,20±8,39 ***	106,70±9,01
		II n=18	214,23±20,63 *	199,15±7,56 *	
	Системна ензимотерапія	I n=8	172,20±17,07 *	96,62±5,84 ****	
		II n=9	223,91±19,47 *	112,32±7,40 ****	
SE сіалових кислот, мг/г креатиніну за 12 год	Стандартна терапія	I n=15	166,70±18,57 *	136,70±8,07 ***	87,80±6,76
		II n=18	197,64±15,75 *	175,84±9,17 *	
	Системна ензимотерапія	I n=8	170,00±17,46 *	80,38±3,47 ****	
		II n=9	195,29±14,38 *	91,47±4,56 ****	

**Примітка.** 1) \* Ступінь вірогідності різниць показників відносно контролю ( $p \leq 0,05$ ); 2) \*\* Ступінь вірогідності різниць показників відносно вихідних даних ( $p \leq 0,05$ ); 3) \*\*\* Ступінь вірогідності різниць показників за стандартного лікування та ензимотерапії ( $p \leq 0,05$ ); 4) n – число спостережень.

основного білка сполучної тканини, покращувався функціональний стан нирок (за показниками БЗОП), що позитивно вплинуло на перебіг захворювання, - супроводжувалося тривалою і стійкою ремісією.

Подібних змін зазнавав вміст у сечі глікозаміногліканів. Так, до початку лікування у хворих на РА I ступеня активності запального процесу екскреція ГАГ була вищою за рівень у здорових осіб у 3,7 раза, II ступеня активності – у 4,5 раза.

За стандартного лікування у пацієнтів, хворих на РА I ступеня активності через 18 міс. концентрація у сечі ГАГ вірогідно знижувалася на 28,9 % відносно початкових даних, але перевищувала контроль у 2,9 раза. Застосування вобензиму виявило більшу ефективність. Так, у хворих на РА як I, так і II ступеня активності патологічного процесу через 18 міс. нормалізувався показник із вірогідною між-груповою різницею на користь СЕТ, що свідчить про нормалізацію стану сполучної тканини й зниження активності запального процесу.

Найменших змін зазнавали величини екскреції ФНЗБ. У хворих на РА I ступеня активності на початку спостереження рівень ФНЗБ перевищував контрольні величини в 1,7 (у групі порівняння) і в 1,6 раза (в основній групі), II ступеня активності відповідно в 2 і 2,1 раза, що вказує на прискорення деградації фукоглікопротеїдів та зруйнування клітин.

Під впливом загальноприйнятого протизапального та базисного лікування через 18 міс. від початку спостереження вірогідне зниження концентрації ФНЗБ у сечі на 30,8% ( $p < 0,05$ ) відносно вихідних даних відбувалося тільки у пацієнтів, хворих на РА I ступеня активності патологічного процесу, але перевищувало показники здорових осіб на 32,3% ( $p < 0,01$ ). У хворих на РА II ступеня активності наприкінці спостереження рівень екскреції ФНЗБ перевищував контрольні величини на 86,6%.

Включення до комплексного лікування поліензимного препарату вобензим

сприяло вірогідному зниженню цього показника через 18 міс. лікування до рівня контролю в обох підгрупах. Подібні зміни властиві вмісту в сечі сіалових кислот.

Наведене вище свідчить, що СЕТ сприяє нормалізації обміну фукозовмісних глікопротеїдів, гліколіпідів і сіалових кислот, що супроводжується клінічним покращанням і відповідало періоду стійкої ремісії захворювання.

#### **Висновки.**

1. У хворих на РА екскреція білка з сечею та концентрація метаболітів сполучної тканини значно перевищують показники у здорових осіб.

2. Довготривала системна ензимотерапія з використанням базисного поліензимного препарату wobenzim сприяє нормалізації екскреції білка і маркерів позаклітинного матриксу, тобто зменшує інтенсивність деструкції вуглеводно-білкових структур за одночасної стимуляції репарації сполучної тканини і покращує функціональний стан нирок, що проявляється ознаками стійкої ремісії захворювання.

**Література.** 1. *Веремеєнко К.Н., Досенко В.Е., Кизим А.И., Терзов А.И.* О механизмах лечебного действия системной энзимотерапии // Лік. справа. - 2000. - № 2. - С. 3-11. 2. *Гланц С.* Медико-біологічеська статистика. - М.: Практика, 1999. - 455 с. 3. *Коломосць М.Ю., Федів О.І.* Клінічне значення показників стану сполучної тканини при захворюваннях внутрішніх органів. - Чернівці, 1997. - 95 с. 4. *Косьян Д.В., Василенко Ж.Б.* Осаждение гликозаминогликанов мочи солями алифатических аммониевых оснований и их очистка // Лабор. дело. - 1988. - №2. - С. 57-59. 5. *Мухеева А.И., Богодарова И.А.* К методике определения общего белка в моче на ФЭК-Н-56 // Лаб. дело. - 1969. - №7. - С. 441-442. 6. *Мухин И.А., Хасабов П.И., Сура В.В. и др.* Амилондоз почки. В кн.: Нефрология / Под ред. И.Е.Тареевой. - М.: Медицина, 1995. - С. 219-257. 7. *Цыбулько С.В., Баранов А.А., Коршунов Н.И., Кирдянов С.Ю. и др.* Клинико-иммунологические аспекты поражения почек при ревматоидном артрите // Клини. мед. - 2001. - № 7. - С. 52-57. 8. *Щараев П.И., Ботникова Е.А., Иванов В.М., Зубарев О.Н. и др.* Определение свободного и связанного оксипролина в моче // Лаб. дело. - 1990. - № 12. - С. 23-25. 9. *Щараев П.И., Стрелков П.С., Кильдиярова Р.Р., Сахабутдинова Е.П. и др.* Метод определения фукозы, не связанной с белками // Клини. лаб. диагностика. - 1997. - № 4. - С. 17-18. 10. *Dingle J.T.* The effects of NSAID on the matrix of human articular cartilages // Z. Rheumatol. - 1999. - Vol. 58, № 3. - P.125-129. 11. *Harper L., Cocwell P., Howie A.J. et al.* Focal segmental necrotizing glomerulonephritis in rheumatoid arthritis // Quart. J. Med. - 1997. - № 90. - P. 125-132. 12. *Nakano M., Ueno M., Nishi S., Shimada H. et al.* Analysis of renal pathology and drug history in 158 Japanese patients with rheumatoid arthritis // Clin. nephrol. - 1998. - Vol. 50, №3. - P. 154-160. 13. *Niederstadt C., Happ T., Tatsis E., Schnabel A. et al.* Glomerular and tubular proteinuria as markers of nephropathy in rheumatoid arthritis // Rheumatologie (Oxford). - 1999. - Vol. 38, №1. - P.28-33. 14. *Shiga H., Yoshino S., Nakamura H., Nagashima M.* Long term results of Yoshino total knee arthroplasties in rheumatoid arthritis // Arch. Orthop. Trauma. Surg. - 1998. - Vol. 117, №1-2. - P.15-17. 15. *Symmons D.P., Jones M.A., Scott D.L., Prior P.* Longterm mortality outcome in patients with rheumatoid arthritis: early presenters continue to do well // J.Rheumatol. - 1998. - Vol. 25, №6. - P. 1072-1077.

### **EXCRETION OF PROTEIN AND METABOLITES OF THE CONNECTIVE TISSUE IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS UNDER THE INFLUENCE OF MULTIMODALITY TREATMENT EMPLOYING SYSTEMIC ENZYMOTHERAPY**

*T.I.Suk*

**Abstract.** 50 patients with an accurate diagnosis of rheumatoid arthritis in accordance with the criteria of the American Rheumatological Association were examined for the purpose of studying the effect of wobenzim on the urinary excretion of protein and markers of the connective tissue extracellular matrix (under conditions of spontaneous 12-hour diuresis) with a varying degree of the inflammatory process activity. It has been established, that the urinary excretion of protein and the concentration of metabolites of the connective tissue in patients with rheumatoid arthritis considerably exceed the indices of healthy persons. Long-term systemic enzymotherapy with the use of wobenzim facilitates the normalization of the protein excretion and extracellular matrix markers, that is decreases the intensity of the destruction of carbohydrate-protein structures with a simultaneous stimulation of the resoration of the connective tissue and improves the functional state of the kidneys that is characterized by signs of a stable remission of the disease.

**Key words:** rheumatoid arthritis, extracellular matrix of the connective tissue, kidneys, wobenzim.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)

Надійшла до редакції 22.05.2002 року