

УДК 616.33-002.44:616.36]:616-005.1-08

В. М. БагріїБуковинський державний медичний
університет, м. Чернівці**ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ
ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО ЛІКУВАННЯ
HELICOBACTER PYLORI-АСОЦІЙОВАНОЇ
ПЕПТИЧНОЇ ВИРАЗКИ У ХВОРИХ
НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ
ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ****Ключові слова:** пептична виразка,
хронічне обструктивне захворю-
вання легень, лікування,
Helicobacter pylori.**Резюме.** Запропоновано використовувати альтернативну схему протихелікобактерного лікування (рабепразол, амоксицилін, левофлоксацин), як терапію першої лінії для лікування *Helicobacter pylori*-асоційованої пептичної виразки у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. При цьому доведена ефективність включення до лікувального комплексу амлодипіну та ребаміпіду (мукогену) з метою корекції виявлених порушень функціонального стану ендотелію та системної запальної відповіді.**Вступ**

Інфікування слизової оболонки шлунка (СОШ) *Helicobacter pylori* (НР) є однією з основних причин хронічного гастриту, пептичної виразки (ПВ) і раку шлунка. Невелика кількість епідеміологічних та серологічних досліджень підтверджує також збільшення розповсюдженості НР у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) [2, 10]. Водночас встановлено, що рівень НР IgG корелює з тяжкістю ХОЗЛ [6].

Незважаючи на більш ніж 20-річний період лікування гелікобактеріозу, пошук найбільш оптимального режиму ерадикації продовжується. Консенсусними угодами рекомендовано такі схеми лікування, за допомогою яких досягається вищий ніж 80% рівень виліковування зазначеної інфекції [4]. Однак, результати декількох великих клінічних досліджень і мета-аналізів свідчать, що схеми протихелікобактерної терапії першої лінії з включенням до лікувального комплексу інгібітора протонної помпи (ІПП) та двох протибактеріальних засобів, які найчастіше застосовуються (амоксициліну та кларитроміцину, кларитроміцину та метронідазолу), можуть бути неефективними у понад 20% пацієнтів [5]. У деяких випадках рівень ерадикації становить нижче 75% [11] і навіть нижче 50% [7].

Отже, застосування альтернативних схем лікування є не тільки способом подолання резистентності НР до протибактеріальних засобів, а й одним зі шляхів підвищення ефективності терапії у осіб з незалежними предикторами неефективності ерадикації (вік старше 50 років, куріння

тютюну, висока щільність контамінації СОШ гелікобактером, супутня патологія) [1, 12].

Мета дослідження

Підвищити ефективність лікування НР-асоційованої пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень.

Матеріал і методи

Робота здійснювалась шляхом проведення відкритого порівняльного проспективного дослідження з обстеженням 42 хворих на НР-асоційовану ПВ шлунка та дванадцятипалої кишки (ДПК), поєднану з ХОЗЛ, яких залежно від проведеного лікування рандомізували на три групи. До I групи були віднесені 12 пацієнтів (7 – з інфекційним та 5 – з неінфекційним загостренням ХОЗЛ), які на тлі альтернативної протигелікобактерної терапії (АПХТ) (рабепразол – по 20 мг 2 рази на добу впродовж 28 днів, амоксицилін – по 1000 мг 2 рази на добу впродовж 10 днів, левофлоксацин – по 500 мг 1 раз на добу впродовж 10 днів) отримували амлодипін – по 5 мг на добу впродовж 4 тижнів, ребаміпід (мукоген) – по 100 мг 3 рази на добу впродовж 4 тижнів. До II групи ввійшли 16 хворих (8 – з інфекційним та 8 – з неінфекційним загостренням ХОЗЛ), які отримували АПХТ без нормодипіну та мукогену. До III групи були віднесені 14 хворих (6 – з інфекційним та 8 – з неінфекційним загостренням ХОЗЛ), які отримували стандартну антигелікобактерну схему лікування згідно з Маастрихтським

консенсусом-III (рабепразол – по 20 мг 2 рази на добу впродовж 28 днів, амоксицилін – по 1000 мг 2 рази на добу впродовж 7 днів, кларитроміцин – по 500 мг 2 рази на добу впродовж 7 днів). Всі хворі отримували стандартне лікування ХОЗЛ згідно з Наказом МОЗ України №128 від 19.03.2007 року. IV групу становили 36 практично здорових осіб.

Функціональний стан ендотелію судин оцінювали за вмістом монооксиду нітрогена (NO) в крові за методикою Green L.C., Wagner D.A., Glogowski J. et al. (1982). Крім того, визначали рівень васкулоендотеліального фактора росту (VEGF) в цитратній плазмі за допомогою набору реактивів «Biosource» (США), вміст інтерлейкіну-1 β (ІЛ-1 β), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) та інтерлейкіну-10 (ІЛ-10) – з використанням наборів фірми «Вектор Бест» (Новосибірськ, Росія) шляхом проведення імуноферментного дослідження на аналізаторі RT-2100 С («Ray to Electronics Inc.» Китай).

НР виявляли за допомогою швидкого тесту для визначення антигену НР у фекаліях (Cito test H.pylori Ag, компанія «Фармаско», Україна). Верхню ендоскопію проводили з використанням апарату компанії «Olympus» (Японія). За допомогою комп'ютерних спірографів «Кардіо +» (м. Чернігів) та «Pneumocore» фірми Jaeger (Німеччина) визначали та аналізували криву «потік-об'єм» і показники функції зовнішнього дихання: життєва ємність легень (ЖЄЛ) в л, форсована життєва ємність легень (ФЖЄЛ) в л, об'єм форсованого видиху за 1-шу секунду (ОФВ₁) в л/с, пікову об'ємну швидкість видиху (ПОШ_{внд}) в л/с, середню об'ємну швидкість на рівні 25-75% ФЖЄЛ (СОШ_{25/75}) в л/с. Пульсоксиметрію проводили з використанням апарату „Ютасокси 201”. Частина хворих проводили лікувально-діагностичну бронхоскопію за допомогою бронхоскопа «Olympus» (Японія).

Статистична обробка отриманих даних проводилася на персональному комп'ютері за допомогою комп'ютерних програм Statistica® 7.0 (StatSoft, Inc.) та SPSS 16.0 Standart Version (SPSS Inc.). Оцінювали середнє значення, вірогідність відмінностей за t-критерієм Стьюдента. Результати представлені як $M \pm m$.

Обговорення результатів дослідження

Аналіз отриманих результатів дослідження показав відсутність НР після проведеного лікування у 11 з 12 хворих I групи (91,6%), у 14 з 16 хворих II групи (87,5%) та у 10 з 14 хворих III групи (71,4%). Таким чином, альтернативна схема протихелікобактерного лікування (рабепразол, амоксицилін та левофлоксацин) може використовуватися як терапія першої лінії при НР-асоційо-

ваній ПВ шлунка та ДПК у хворих на ХОЗЛ у зв'язку з більшою її ефективністю. Включення ж до лікувального комплексу амлодипіну та ребаміпіді (мукогену) супроводжувалося неістотним збільшенням відсотка ерадикації (з 87,5% до 91,6%). Відомо, що ребаміпід знижує активність нейтрофілів шляхом пригнічення водорозчинних токсинів, які виділяє НР, послаблює адгезію НР до епітеліальних клітин шлунка та секрецію ІЛ-6 та ІЛ-8, і, як наслідок, зменшує інфільтрацію СО макрофагами та гранулоцитами [3].

Аналіз результатів дослідження, наведених в табл., свідчить про зменшення інтенсивності процесів ангиогенезу та покращання функціонального стану ендотелію в динаміці лікування у всіх групах хворих. Це підтверджується зменшенням в динаміці лікування початково підвищеного в порівнянні з нормою ($261,54 \pm 38,11$ пг/мл) рівня VEGF в I групі (на 58,7%, $p < 0,05$), в II групі (на 36,8%, $p < 0,05$), в III групі (на 34,7%, $p < 0,05$). Однак, він залишається вірогідно більшим порівняно з показниками у практично здорових осіб ($p < 0,05$) на 41,5%, на 98,9%, на 127,1% відповідно. Водночас вміст NO нормалізується тільки при застосуванні на тлі альтернативної протигелікобактерної терапії нормодипіну та мукогену (табл.). А за використання традиційної схеми ерадикації після лікування він залишається нижчим від нормальних показників на 30,3% ($p < 0,05$). В II групі обстежених зберігалось зниження рівня монооксиду нітрогену на 18,6% ($p < 0,05$).

Використання альтернативної схеми лікування також призводило до істотного зниження вмісту прозапальних (ІЛ-1 β , ІЛ-6) та протизапальних (ІЛ-10) цитокінів у сироватці крові хворих на НР-асоційовану ВХШ та ДПК, яка перебігає на тлі ХОЗЛ, особливо при включенні до лікувального комплексу амлодипіну та мукогену (табл.).

У хворих I групи під впливом лікування відзначається зниження вмісту у сироватці крові ІЛ-1 β – на 57,1% ($p < 0,05$), ІЛ-6 – на 57,8% ($p > 0,05$), ІЛ-10 – на 54,1% ($p < 0,05$). При цьому рівні ІЛ-1 β та ІЛ-10 залишався неістотно вищим за відповідні показники у ПЗО. У хворих II та III груп вміст ІЛ-1 β зменшився на 39,2% та 38,3%, ІЛ-6 – на 40% та 28,2%, ІЛ-10 – на 41% та 23,3% відповідно, не досягаючи рівня показників у ПЗО.

Аналізуючи отримані результати можна припустити, що включення до лікувального комплексу респіраторного фторхінолону левофлоксацину супроводжується успішною ерадикацією як НР, так і патогеної флори органів дихання, зокрема *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*; *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* (за інфекційного загострення ХОЗЛ).

Вміст судинно-ендотеліального фактора росту (VEGF), монооксиду нітрогену NO, інтерлейкіну-1 β (ІЛ-1 β), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) та інтерлейкіну-10 (ІЛ-10) в динаміці лікування (M \pm m)

Показник	Період обстеження	Групи обстежених			
		I група (n = 7)	II група (n = 7)	III група (n = 8)	IV група (n = 9)
VEGF, пг/мл	До лікування	261,54 \pm 38,11 *	249,89 \pm 36,38 *	265,42 \pm 21,84 *	76,36 \pm 3,21
	Після лікування	108,09 \pm 13,02 **/**/**	151,92 \pm 11,57 **/**/**	173,38 \pm 13,14 **/**	
NO, мкмоль/л	До лікування	8,84 \pm 0,30 *	8,91 \pm 0,58 *	8,94 \pm 0,50 *	23,17 \pm 0,94
	Після лікування	21,00 \pm 0,98 **/**/**	18,85 \pm 1,11 **/**/**	16,15 \pm 0,51 **/**	
ІЛ-1 β , пг/мл	До лікування	4,82 \pm 0,46 *	4,54 \pm 0,39 *	5,09 \pm 0,58 *	1,57 \pm 0,13
	Після лікування	2,07 \pm 0,11 **/**/**/**/**	2,76 \pm 0,11 **/**	3,14 \pm 0,16 **/**	
ІЛ-6, пг/мл	До лікування	5,87 \pm 0,18 *	5,75 \pm 0,50 *	6,03 \pm 0,30 *	1,86 \pm 0,16
	Після лікування	2,48 \pm 0,30 **/**/**/**/**	3,45 \pm 0,13 **/**/**/**	4,33 \pm 0,20 **/**	
ІЛ-10, пг/мл	До лікування	29,55 \pm 3,58 *	30,46 \pm 1,70 *	30,71 \pm 2,07 *	8,84 \pm 0,34
	Після лікування	13,57 \pm 0,59 **/**/**/**/**	17,96 \pm 0,80 **/**/**/**	23,55 \pm 1,30 **/**	

Примітка. * – відмінності вірогідні ($p < 0,05$) між показниками I та IV груп, II та IV груп та III та IV груп; ** – відмінності вірогідні ($p < 0,05$) до та після лікування; *** – відмінності вірогідні ($p < 0,05$) між показниками I та III груп, II та III груп після лікування; **** – відмінності вірогідні ($p < 0,05$) між показниками I та II груп після лікування.

У свою чергу, ребаміпід (мукоген), крім підсилення ерадикаційних властивостей левофлоксацину, сприяє стимуляції синтезу ендогених простагландинів і, як наслідок, зростанню захисних властивостей слизової оболонки шлунка, дванадцятипалої кишки та, можливо, й бронхів. Ці зміни проявляються покращенням регенераторної здатності СОШ та СОДПК; збільшенням секреції слизу, який накопичується у вакуолях епітеліальних клітин, а також синтезу глікопротеїдного компоненту слизу, товщини слизу; зменшенням вивільнення прозапальних цитокінів; підсиленням кровообігу у слизовій оболонці, що покращує загоєння ерозивно-виразкових уражень [8, 9]. Волпочас, нормодипін, ймовірно, знижує легенеvu гіпертензію, покращує мікроциркуляцію у слизовій оболонці гастродуоденальної зони та бронхів шляхом нормалізації функції ендотелію кровоносних судин, гальмування адгезії та агрегації тромбоцитів, виявляючи також антиоксидантний та мембраностабілізуючий ефекти.

Висновки

1. Застосування 10-денної альтернативної схеми протихелікобактерної терапії (рабепразол,

амоксацилін, левофлоксацин) як першої лінії лікування пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень сприяє підвищенню рівня ерадикації *Helicobacter pylori* до 87,5% (при використанні традиційної 7-денної схеми з рабепразолом, амоксициліном та кларитроміцином – 71,4%).

2. Включення до лікувального комплексу амлодипіну та ребаміпід (мукогену) на тлі альтернативної протихелікобактерної терапії призводить до покращання функціонального стану ендотелію (нормалізувався вміст монооксиду нітрогену та істотно зменшився рівень судинно-ендотеліального фактора росту – на 58,7%) та зменшення системної запальної відповіді (істотно знизився вміст ІЛ-1 β – на 57,1%, нормалізувався вміст ІЛ-6 на тлі суттєвого зниження початково компенсаторно підвищеного рівня протизапального цитокіну ІЛ-10 – на 54,1%).

Перспективи подальших досліджень

Перспективним є подальше вивчення механізмів ушкодження слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень з метою їх патогенетичної корекції.

Література. 1. Головченко О.І. Застосування альтернативних медикаментозних комбінацій для ерадикації *Helicobacter pylori* при гострих ерозивних ураженнях гастроодуоденальної слизової оболонки / О.І.Головченко, О.І.Самойлов, Т.І.Колесник // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – №6 (32). – С.31-35. 2. Маев И.В. Состояние органов пищеварения при хроническом бронхите, бронхиальной астме и эмфиземе легких: обзор / И.В.Маев, Л.П.Воробьев, Г.А.Бусарова // Пульмонология. – 2002. – №4. – С.85-92. 3. Особливості гострия ерозивно-виразкових уражень слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки під впливом ребаміпіду // О.І.Федів, В.М.Багрий, В.В.Труш [та ін.] // Сучасна гастроентерологія. – 2008. – №3. – С. 53-56. 4. *Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report* / P.Malfertheiner, F.Megraud, C.O'Morain [et al.] // Gut. – 2007. – Vol. 56. – P. 772-781. 5. *Gisbert J.P. Evolution of Helicobacter pylori therapy from a meta-analytical perspective* / J.P.Gisbert, R.Pajares, J.M.Pajares // Helicobacter. – 2007. – Vol.12. – Suppl.2. – P. 50-58. 6. *Helicobacter pylori seroprevalence in patients with chronic obstructive pulmonary disease and its relation to pulmonary function tests* / M.Gencer, E.Ceylan, F.Yildiz Zeyrek [et al.] // Respiration. – 2007. – Vol.74, № 2. – P.170-175. 7. *Low eradication rate of Helicobacter pylori with triple 7-14 days and quadruple therapy in Turkey* / Y.Gumurdu, E.Serin, B.Ozer [et al.] // World Journal Gastroenterology. – 2004. – Vol. 10. – P.668-671. 8. *Preventive effects of rebamipide on NSAID-induced gastric mucosal injury and reduction of gastric mucosal blood flow in healthy volunteers* / H.K.Kim, J.L.Kim, J.K.Kim [et al.] // Dig. Dis. Sci. – 2007. – Vol.52, №8. – P.1776-1782. 9. *Rebamipide activates genes encoding angiogenic growth factors and COX2 and stimulates angiogenesis: a key to its ulcer healing action?* / A.S.Tarnawski, J.Chai, R.Pai [et al.] // Dig. Dis. Sci. – 2007. – Vol.49, №2. – P.202-209. 10. *Respiratory diseases and Helicobacter pylori infection: is there a link?* / A.Roussos, N.Philippou, G.J. Mantzaris [et al.] // Respiration. – 2006. – Vol. 73, №5. – P. 708-714. 11. *The present status and problems of Helicobacter pylori first-line eradication therapy* / K. Tokunaga, A. Tanaka, H. Sugano [et al.] // Nippon Rinsho. – 2009. – Vol. 67, № 12. – P.2291-2296. 12. *Vakil N. Antimicrobial resistance and eradication strategies for Helicobacter pylori* / N.Vakil // Rev. Gastroenterol. Disord. – 2009. – Vol. 9, № 3. – P. E78-E83.

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ
ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ
HELICOBACTER PYLORI – АССОЦИИРОВАННОЙ
ПЕПТИЧЕСКОЙ ЯЗВЫ У БОЛЬНЫХ
ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ
ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ**

В. Н. Багрий

Резюме. Предложено использовать альтернативную схему антихеликобактерного лечения (рабепразол, амоксициллин, левофлоксацин), как терапию первой линии для лечения *Helicobacter pylori*-ассоциированной пептической язвы у больных хронической обструктивной болезнью легких. При этом доказана эффективность включения в лечебный комплекс амлодипина и ребаміпіду (мукогена) с целью коррекции выявленных нарушений функционального состояния эндотелия и системного воспалительного ответа.

Ключевые слова: пептическая язва, хроническая обструктивная болезнь легких, лечение, *Helicobacter pylori*.

**PATHOGENETIC SUBSTANTIATION
OF DIFFERENTIATED TREATMENT
OF HELICOBACTER PYLORI – ASSOCIATED
PEPTIC ULCER IN PATIENTS WITH CHRONIC
OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE**

V. M. Bagrii

Abstract. An alternative of an antihelicobacter treatment regimen (rabeprazole, amoxicilline, levofloxacin) has been suggested to be used as first line therapy for the purpose of treating *Helicobacter pylori*-associated peptic ulcer in patients with chronic obstructive pulmonary disease. At the same time, the efficacy of including amlodipine and rebamipide (mucogen) has been corroborated for the purpose of correcting revealed disturbances of the functional state of the endothelium and a systemic inflammatory response.

Key words: peptic ulcer, chronic obstructive pulmonary disease, treatment, *Helicobacter pylori*.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2010. - Vol.9, №1 (31). - P.1-4.

Надійшла до редакції 25.02.2010

Рецензент - проф. О. І. Волошин

© В. М. Багрий, 2010