

DOI: <https://doi.org/10.32839/2304-5809/2019-10-74-89>

УДК 616.33/342-002.44-06:616.24-007.272]-036.1-08-035

Піддубна А.А., Вівсяник В.В.,

Фрунчак Д.В., Вівчар К.В., Маковійчук Х.Я.

ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»

ОБГРУНТУВАННЯ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО ЛІКУВАННЯ HELICOBACTER PYLORI-АСОЦІЙОВАНОЇ ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ ШЛУНКА ТА ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

Анотація. Проблема раціонального застосування лікарських засобів загалом та у фармакотерапії пептичної виразки (ПВ) шлунка та дванадцятипалої кишки (ДПК) зокрема є сьогодні однією з пріоритетних. У зв'язку з постійним розширенням арсеналу противиразкових засобів, що пов'язано з еволюцією лікувальної тактики при ПВ, нагально постає питання щодо раціональної систематизації та вибору оптимальних схем, які використовують у комплексній терапії хворих як з ПВ [2], так і з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ). Поширення штамів *Helicobacter pylori* (НР), резистентних до рекомендованих міжнародними згодами для ерадикації засобів (кларитроміцин, метронідазол), диктує необхідність пошуку альтернативних схем для проведення антигелікобактерної терапії [1]. С.Я. Циммерман (2006) вважає широке застосування альтернативних схем лікування є не тільки способом подолання резистентності НР до бактеріальних 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 слизової оболонки шлунку (СОШ) гелікобактером) [6]. Тим більше, що доведеним є наявність НР-інфекції при захворюваннях органів дихання (хронічний бронхіт, бронхіальна астма у дітей, бронхоектатична хвороба, туберкульоз [3; 13]. Тому застосування нових альтернативних схем терапії гелікобактерної інфекції дозволить покращити ефективність проведеного лікування.

Ключові слова: виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки, хронічне обструктивне захворювання легень, *Helicobacter pylori*, антигелікобактеріальна терапія, локсоформ, нормодипін.

Poddubna Antonina, Vivsyannik Volodymyr,

Frunchak Daryna, Vivchar Kristina, Makoviichuk Kristina

HSEI of Ukraine "Bukovyna State Medical University"

RATIONALE OF DIFFERENTIATED TREATMENT OF HELICOBACTER PYLORI-ASSOCIATED VASCULAR DISEASE IN THE PATIENTS WITH DISEASES OF PATIENTS WITH PATIENTS

Summary. The problem of the rational use of drugs in general and in the pharmacotherapy of peptic ulcer (PU) of the stomach and duodenum (duodenum) in particular is one of the priorities today. The question about the rational systematization and selection of optimal regimens used in complex therapy of patients with both PV [2] and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) arises due to the constant expansion of the anti-ulcer arsenal, which is associated with the evolution of therapeutic tactics in PU. The spread of *Helicobacter pylori* (HP) strains resistant to internationally recommended eradication agents (clarithromycin, metronidazole) dictates the need to find alternative regimens for antihelicobacter therapy [1]. S.Y. Zimmerman (2006) considers the widespread use of alternative treatment regimens not only as a way of overcoming HP resistance to bacterial agents, but also as one of the ways to improve therapy efficacy in individuals with independent predictors of eradication inefficiency (over 50 years of age, tobacco smoking, high mucosal contamination stomach (MOS) with *Helicobacter*) [6]. Therefore, the use of new alternative therapies for *Helicobacter* infection will improve the effectiveness of the treatment. It is known that the efficacy and safety of a 10-day course of triple therapy based on levofloxacin allows the eradication of HP in almost 80% of patients [7]. Moreover, levofloxacin belongs to respiratory fluoroquinolones, which is recommended for oral treatment of patients with COPD (Order of the Ministry of Health of Ukraine of March 19, 2007 No. 128). Basic therapy contributes to slight changes in the rates of free radical oxidation toward the norm [5]. Therefore, it is advisable to use third-generation calcium antagonists (amlodipine) to counteract microcirculatory disorders. Normodipine (amlodipine) is a representative of the III generation slow calcium channel antagonist group. In addition to the main effect of the drug (interaction with specific sites present in the α -subunit of potentially sensitive L-type calcium channels of smooth muscle, mainly blood vessels, and with the utilization of kinin-2 receptor, which leads to a decrease in blood pressure), amlodipine produces anti-aggregin, inhibits platelet adhesion, has antioxidant and membrane-stabilizing effects [4]. These effects of this therapeutic agent will allow it to be used as a drug to improve microcirculation.

Keywords: gastric and duodenal ulcer, chronic obstructive pulmonary disease, *Helicobacter pylori*, antigelicobacterial therapy, loxofom, Normodipine.

Постановка проблеми. Залежно від проведеного лікування хворих було поділено на дві групи. Основну групу склали 16 хворих на НР-асоційовану ВХШ та ДПК, поєднаної з ХОЗЛ та які на фоні базисної терапії (амоксицилін, лорсек, вентилор, беродуал, фліксотид (за потребою),

амброксол) отримували запропоновану нами схему лікування (локсоф (левофлоксацин) – по 500 мг 1 раз на добу перорально впродовж 10 днів, нормодипін (амлодипін) – по 5 мг на добу перорально впродовж 4 тижнів, мукоген (ребаміпід) – по 100 мг 3 рази на добу перорально впродовж 8 тижнів)

(1-ша група). До контрольної групи (2-гої групи) віднесені 18 хворих на НР-асоційовану ВХШ та ДПК у поєднанні з ХОЗЛ, які отримували стандартну схему лікування (амоксцилін – по 1000 мг 2 рази на добу перорально впродовж 7 днів, кларитроміцин – по 500 мг 2 рази на добу перорально впродовж 7 днів, лорсек (омепразол) – по 20 мг 2 рази на добу перорально впродовж 7 днів, вентилор (сальбутамол) по 1 інгаляції у вигляді небулайзерного введення впродовж 7 днів, беродуал по 1-2 вдиха 3-4 рази на добу впродовж 7 днів, фліксотид (за потребою), амброксол (лазолван) – по 30 мг тричі на добу перорально впродовж 14 днів). Обстежено також 12 практично здорових осіб (3-тя група).

Забір крові для досліджень проводили з ліктьової вени вранці натще після 12-15 годин голодування. Дослідження проводились у хворих на НР-асоційовану ВХШ та ДПК, поєднаної з ХОЗЛ в період рецидиву захворювання до початку лікування та після 8 тижнів після проведеної терапії.

Ефективність лікування оцінювали за наступними критеріями: покращання загального самопочуття хворих (зменшення задухи, зменшення виділення харкотиння, зниження частоти кашлю, нормалізація показників функції зовнішнього дихання (ФЗД) та пульсоксиметрії, зниження болювого та диспепсичного синдромів), зміни показників крові при біохімічних методах дослідження (визначення динаміки ендотеліальної дисфункції за показниками васкулоендотеліального фактора росту (VEGF) та монооксиду нітрогена (NO), інтенсивності процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), окиснювальної модифікації білків (ОМБ), антиоксидантного захисту (АОЗ), протеолізу, гемостазу, морфо-функціональних властивостей еритроцитів), дихальний тест на визначення НР.

Всім хворим на початку лікування проводилася езофагогастроуденофіброскопію з прицільної біопсією за загальноприйнятою методикою з використанням фіброскопів від фірми «Olimpus» (Японія) на базі Чернівецького обласного діагностичного центру. По закінченню курсу лікування (через 7-8 тижнів від початку лікування) всім хворим проводився дихальний «ХЕЛПК-тест – «АМА» («АМА» м. Санкт-Петербург) на наявність НР та частині хворих проводили езофагогастроуденофіброскопію з прицільної біопсією за загальноприйнятою методикою. Отримані біоптати використовували для експрес-діагностики *Helicobacter pylori* по уреазній активності біоптату за допомогою «ХЕЛПІЛ-тесту – «АМА» («АМА» м. Санкт-Петербург), для гістологічного та гістохімічного дослідження із забарвленням за методом Гімзи.

Результати та їхнє обговорення. Відомо, що ефективність та безпечність 10-денного курсу потрійної терапії на основі левофлосаціна, дозволяє досягти ерадикації НР майже у 80% пацієнтів [7]. Тим більше, що левофлосацін відноситься до респіраторних фторхінолонів, який рекомендований для перорального лікування хворих на ХОЗЛ (Наказ МОЗ України від 19.03.2007 р. № 128).

Базисна терапія сприяє незначним змінам показників вільнорадикального окиснення в бік норми [5]. Тому для нівелювання мікроциркуляторних розладів доцільно використовувати антагоністи кальція III-го покоління (амлодипін). Нормодипін

(амлодипін) – це представник групи антагоністів повільних кальцієвих каналів III покоління. Крім основного ефекту препарату (взаємодія з специфічними ділянками, які присутні в α -субодініці потенціал-чутливих кальцієвих каналів L-типу гладеньких м'язів переважно судин та з утилізацією рецептора кініну-2, що призводить до зниження артеріального тиску), амлодипін чинить антиагрегантну дію, гальмує адгезію тромбоцитів, має антиоксидантний та мембраностабілізуючий ефекти [4]. Зазначені впливи цього лікувального засобу дозволять використовувати його в якості препарату для покращання мікроциркуляції.

Розвиток фармацевтичної індустрії дозволяє використовувати препарати з вираженої цитопротективної та циторегуляторної дією. Ребаміпід – амінокислотою, аналогом 2(14)-квінолінону (хімічна формула – 2-(4-хлоробензоламін-3-[2-(1H)-квінолін-4-пропіонова кислота]). При використанні ребаміпиду можливі наступні механізми циторегуляції та цитопротекції: стимуляція утворення ендогенних простагландинів і, таким чином, покращання регенераторної здатності СОШ та СОДПК; збільшення секреції слизу, який накопичується у вакуолях епітеліальних клітин; збільшення глікопротеїдного компоненту слизу; збільшення товщини слизу на 160%; зменшення вивільнення прозапальних цитокінів; пригнічення міграції та активації нейтрофілів завдяки гальмуванню виділення ІЛ-6 та ІЛ-8 епітеліальними клітинами; зменшення інтенсивності процесів ПОЛ; стимуляція секреції бікарбонатів для підтримки градієнта рН; збільшення кровообігу у СО та нормалізація мікроциркуляції, що покращує загоєння ерозивно-виразкових уражень; збільшення міграції та проліферації клітин СО, забезпечуючи, таким чином, адаптативну цитопротекцію; підсилення цілісності СО шлунка та ДПК як в нормальних умовах, так і при запаленні; зменшення адгезії НР, сприяє нейтралізації активних метаболітів кисню [8–12].

Аналіз ефективності антигелікобактерної терапії показав відсутність НР у 15 з 16 хворих, що складає 93,75% (таблиця 1). Однак, у 1 пацієнта (6,25%) запропонована схема лікування виявилася неефективною щодо ерадикації НР. В контрольній групі обстежених по закінченню курсу лікування встановлено наявність гелікобактерної інфекції у 3 хворих (16,67%).

Таким чином, у хворих під впливом запропонованої схеми лікування з включенням до базисної терапії локсофу, нормодипіну та мукогену ефективність антигелікобактерної терапії сягає 93,75% порівняно з контрольним значенням (83,33%).

Аналіз показників функції ендотелію свідчить про нормалізацію рівнів VEGF та NO під впливом запропонованої схеми лікування (таблиця 2). Зокрема, у хворих на НР-асоційовану ВХШ та ДПК поєднаної з ХОЗЛ, яким призначалася базисна терапія спостерігається вірогідне зниження рівня VEGF на 16,01% ($p < 0,05$). При включенні в лікувальний комплекс локсофу, нормодипіну та мукогену встановлено істотніше зниження VEGF (на 44,79%, при $p < 0,05$). Однак, рівень VEGF залишається вірогідно більшим ($p < 0,05$) після лікування в 1-ій групі на 68,77%, а в 2-ій – на 148,53% порівняно з результатами отриманих від практично здорових осіб (ПЗО).

Таблиця 1

Ефективність антигелікобактерної терапії у хворих на *Helicobacter pylori*-асоційовану виразкову хворобу шлунка та дванадцятипалої кишки, яка перебігає на тлі хронічного обструктивного захворювання легень в динаміці лікування локсофом, нормодипіном та мукогеном

Показник	Групи обстежених				Практично здорові особи, (3-тя група) n =12
	Основна група (1-ша група) n =16		Контрольна група (2-га група) n =18		
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	
Наявність <i>Helicobacter pylori</i>	16; 100%	1; 6,25%	18; 100%	3; 16,67%	0

Таблиця 2

Вміст VEGF та NO у хворих на *Helicobacter pylori*-асоційовану виразкову хворобу шлунка та дванадцятипалої кишки, яка перебігає на тлі хронічного обструктивного захворювання легень в динаміці лікування локсофом, нормодипіном та мукогеном (M±m)

Показник	Групи обстежених				Практично здорові особи, (3-тя група) n =12
	Основна група (1-ша група) n =16		Контрольна група (2-га група) n =18		
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	
VEGF, пг/мл	233,47±17,24 *	128,91±10,03 */**	226,01±16,73 *	189,83±12,26 */**	76,38±3,21
NO, мкмоль/л	8,76±0,53 *	20,84±0,84 */**	8,81±0,47 *	16,27±0,62 */**	23,17±1,16

Примітки: * – відмінності вірогідні (p<0,05) між показниками 1-ої та 3-ої груп, 2-ої та 3-ої груп;
** – відмінності вірогідні (p<0,05) до та після лікування.

Таблиця 3

Вміст молекулярних продуктів вільнорадикального окиснення ліпідів, каталази та церулоплазміну у хворих на *Helicobacter pylori*-асоційовану виразкову хворобу шлунка та дванадцятипалої кишки, яка перебігає на тлі хронічного обструктивного захворювання легень в динаміці лікування локсофом, нормодипіном та мукогеном (M±m)

Показник	Групи обстежених				Практично здорові особи, (3-тя група) n =36
	Основна група (1-ша група) n =16		Контрольна група (2-га група) n =18		
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	
Ізольовані подвійні зв'язки, E220/мл	5,51±0,22 *	3,74±0,26 */**	5,44±0,20 *	4,23±0,21 */**	2,72±0,18
Дієнові кон'югати, E232/мл	2,89±0,19 *	1,87±0,14 */**	2,84±0,18 *	2,18±0,21 */**	1,63±0,11
Кетодієни та спряжені трієни, E278/мл	1,74±0,08 *	1,06±0,07 */**	1,79±0,09 *	1,32±0,08 */**	0,82±0,08
Малоновий альдегід в плазмі крові, мкмоль/л	4,42±0,34 *	3,16±0,31 */**	4,49±0,37 *	3,84±0,35 */**	2,7±0,24
Малоновий альдегід в еритроцитах, мкмоль/л	10,21±0,59 *	7,03±0,52 */**	10,26±0,57 *	8,32±0,53 */**	5,64±0,48
Каталаза, ммоль/г Нв·хв	13,49±0,65 *	15,26±0,67 */**	13,44±0,62 *	14,84±0,58 */**	16,78±0,96
Церулоплазмін, мг/л	137,38±4,14 *	146,69±4,24 */**	138,21±4,33 *	142,14±4,02 */**	152,56±7,69

Примітки: * – відмінності вірогідні (p<0,05) між показниками 1-ої та 3-ої груп, 2-ої та 3-ої груп;
** – відмінності вірогідні (p<0,05) до та після лікування.

В основній групі під впливом запропоновано нами лікування рівень NO вірогідно збільшувався (p<0,05) на 137,90%, а в контрольній – на 84,68% у порівнянні з ПЗО. Хоча після лікування рівень NO в 1-ій групі був нижчим на 10,06%, а в 2-ій – на 29,78% порівняно з результатами ПЗО.

Дослідження процесів ПОЛ виявило позитивний вплив запропонованої схеми лікування (таблиця 3). У хворих основної групи після проведеного лікування встановлено вірогідне зниження (p<0,05) показників ізольованих подвійних зв'язків (ІПЗ), дієнових кон'югатів (ДК),

кетодієнів та спряжених трієнів (К/СТ), малонового діальдегіду в плазмі (МДАпл) та в еритроцитах (МДАер) на 32,12%, 29,41%, 39,08%, 28,51%, 31,15% відповідно до показників, які були отримані до початку лікування. Але зазначені показники були вищими за показники ПЗО на 37,50%, 14,72%, 29,27%, 17,04%, 24,65% відповідно, при p<0,05.

У хворих контрольної групи після лікування також відзначається вірогідне зниження (p<0,05) показників ІПЗ, ДК, К/СТ, МДАпл та МДАер на 22,24%, 23,24%, 26,26%, 14,48%, 18,91% відповідно.

но до показників, які були отримані до початку лікування. Однак, зазначені показники все ж були вірогідно вищими ($p < 0,05$) за показники ПЗО на 55,51%, 33,74%, 60,98%, 42,22%, 47,52% відповідно.

Після отриманого курсу лікування спостерігається зростання активності каталази (Кт) як в основній (на 13,12%, при $p < 0,05$), так і в контрольній групах (на 10,42%, $p < 0,05$). При порівнянні з показниками ПЗО встановлено зниження рівня Кт в обох групах (на 9,06% та 11,56% відповідно, при $p < 0,05$).

Дослідження вмісту церулоплазміну (ЦП) після терапії виявило його зростання як в 1-ій (на 6,78%, при $p < 0,05$), так і в 2-ій групах (на 2,84%, при $p < 0,05$). Але порівнюючи рівень ЦП у ПЗО встановлено, що у 1-ій групі зазначений показник був меншим на 3,85%, тоді як у 2-ій – на 6,83% ($p < 0,05$).

Аналізуючи активність процесів ОМБ після запропонованого лікування встановлено істотне покращання цих показників у хворих, які отримували локсоф, нормодипін та мукоген (таблиця 4). У хворих основної групи під впливом лікування показник альдегід- та кетондинітрофенілгідрозонів нейтрального характеру (АКДНФГ НХ) вірогідно знижувався ($p < 0,05$) на 34,56%, а в контрольній групі – на 24,48%, при $p < 0,05$. Однак рівень АКДНФГ НХ в основній групі залишався вірогідно вищим ($p < 0,05$) на 50,70%, а в контрольній – на 80,28% від показників у ПЗО.

Після курсу лікування рівень альдегід- та кетондинітрофенілгідрозонів нейтрального характеру (АКДНФГ ОХ) в 1-ій групі знизився на 24,06% ($p < 0,05$), а в 2-ій – на 11,87% ($p < 0,05$). Хоча, значення АКДНФГ ОХ були вищими в 1-ій групі на 14,15% ($p < 0,05$), а в 2-ій – на 32,65% ($p < 0,05$) порівняно з показниками ПЗО. Таким чином, у обстежених пацієнтів існує часткова зворотність процесів окиснювальної модифікації білків.

Під впливом запропонованої схеми лікування відбувається інтенсифікація відновлювальних процесів, про що свідчить зростання активності глутатіонової системи (таблиця 5). У хворих 1-ої групи після курсу терапії встановлено вірогідне зростання ($p < 0,05$) глутатіону відновленого (ГВ) на 53,33%, а в 2-ій – на 12,50%, хоча ці показники були нижчими ніж у ПЗО на 5,15% та 25,77% відповідно.

Зниження рівня глутатіонпероксидази (ГП) спостерігалось як у хворих основної групи (на 30,81%, при $p < 0,05$, так і в контрольній групі (на 10,82%, при $p < 0,05$). Однак, ці показники залишалися вірогідно вищими ($p < 0,05$) на 8,93% та 35,77% відповідно до показників ПЗО.

Після лікування відзначалося вірогідне зниження рівня глутатіон-S- трансферази (ГТ) в 1-ій групі на 22,14% ($p < 0,05$), а в 2-ій – на 10,68% ($p < 0,05$), хоча вказані показники залишалися вірогідно вищими ($p < 0,05$) на 11,06% та 24,44% відповідно до значень у ПЗО.

Таблиця 4

Вміст альдегід- та кетондинітрофенілгідрозонів нейтрального та основного характеру у хворих на Helicobacter pylori-асоційовану виразкову хворобу шлунка та дванадцятипалої кишки, яка перебігає на тлі хронічного обструктивного захворювання легень в динаміці лікування локсофом, нормодипіном та мукогеном ($M \pm m$)

Показник	Групи обстежених				Практично здорові особи, (3-тя група) $n = 36$
	Основна група (1-ша група) $n = 16$		Контрольна група (2-га група) $n = 18$		
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	
АКДНФГ нейтрального характеру, ммоль/л, 370 нм	3,27±0,13 *	2,14±0,16 */**	3,39±0,14 *	2,56±0,18 */**	1,42±0,11
АКДНФГ основного характеру, о.о./г білка, 430 нм	23,48±1,13 *	17,83±1,21 */**	23,51±1,15 *	20,72±1,07 */**	15,62±0,84

Примітки: * – відмінності вірогідні ($p < 0,05$) між показниками 1-ої та 3-ої груп, 2-ої та 3-ої груп;

** – відмінності вірогідні ($p < 0,05$) до та після лікування.

Таблиця 5

Вміст глутатіону відновленого, глутатіонпероксидази та глутатіон-S-трансферази у хворих на Helicobacter pylori-асоційовану виразкову хворобу шлунка та дванадцятипалої кишки, яка перебігає на тлі хронічного обструктивного захворювання легень в динаміці лікування локсофом, нормодипіном та мукогеном ($M \pm m$)

Показник	Групи обстежених				Практично здорові особи, (3-тя група) $n = 36$
	Основна група (1-ша група) $n = 16$		Контрольна група (2-га група) $n = 18$		
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	
Глутатіон відновлений, ммоль/л	0,60±0,03 *	0,92±0,03 */**	0,64±0,04 *	0,72±0,05 */**	0,97±0,06
Глутатіонпероксидаза, ммоль ГВ / 1 г Нв за хв	252,57±6,79 *	174,76±5,63 */**	244,27±6,81 *	217,83±4,37 */**	160,44±5,42
Глутатіон-S-трансфераза, ммоль ГВ / 1 г Нв за хв	170,35±6,93 *	132,64±5,47 */**	166,39±6,74 *	148,62±5,21 */**	119,43±6,68

Примітки: * – відмінності вірогідні ($p < 0,05$) між показниками 1-ої та 3-ої груп, 2-ої та 3-ої груп;

** – відмінності вірогідні ($p < 0,05$) до та після лікування.

Згідно отриманих даних (таблиця 6) встановлено часткову зворотність рівнів лізису низько- та високомолекулярних білків та колагенолітичної активності крові. Зокрема, у хворих 1-ої групи спостерігалось вірогідне зниження ($p < 0,05$) рівнів лізису азоальбуміну на 26,32%, а в 2-ій – на 15,23%, хоча ці показники були вірогідно вищими за значення у ПЗО (на 25,09% та 41,58% відповідно, при $p < 0,05$).

У хворих основної групи рівень лізису азоказеїну знижувався на 24,58%, а в контрольній – на 13,19%, при $p < 0,05$. Однак, ці показники залишалися вірогідно вищими ($p < 0,05$) на 64,81% та 87,04% у порівнянні із значеннями ПЗО.

Встановлено, що в 1-ій групі рівень лізису азоколу вірогідно знижувався ($p < 0,05$) на 33,10%, а в 2-ій – на 24,50%, хоча вказані показники були більшими на 31,08% та 54,05% відповідно до значень у ПЗО, при $p < 0,05$.

Дослідження часових характеристик гемокоагуляції після лікування встановило лише часткове їх відновлення (таблиця 7). В основній групі спостерігалось вірогідне зростання ($p < 0,05$) часу рекальцифікації плазми (ЧРП), протромбінового часу (ПТЧ), антитромбіну III (АТ III), XIII фак-

тора згортання крові (Ф XIII) на 11,52%, 15,34%, 21,37%, 20,30% відповідно. Але при порівнянні з ПЗО, у обстежених основної групи ці показники залишалися вірогідно нижчими ($p < 0,05$) на 6,77%, 13,96%, 9,34% та 17,83% відповідно.

В контрольній групі встановлено вірогідне зростання ($p < 0,05$) показників ЧРП, ПТЧ, АТ III, Ф XIII, але на 7,54%, 4,28%, 11,11%, 12,25%. Однак, вони були нижчими від показників ПЗО на 10,92%, 22,34%, 18,37%, 24,15% відповідно, при $p < 0,05$. В основній та контрольній групах спостерігається тенденція до зростання концентрації фібриногену.

Як видно з таблиці 8, після проведеного лікування в основній групі спостерігалось вірогідне зниження ($p < 0,05$) сумарної фібринолітичної активності плазми крові (СФА) на 23,39%, неферментативної фібринолітичної активності (НФА) на 19,23% та ферментативної фібринолітичної активності ФФА на 26,88%, потенційної активності плазміногену (ПАП) на 12,99%, Хагеман-залежного фібринолізу (ХЗФ) на 15,30%, але ці показники залишалися вірогідно вищими ($p < 0,05$) від ПЗО на 3,15%, 8,62%, 1,45%, 3,96%, 3,04% відповідно.

Таблиця 6

Показники протеолітичної активності плазми крові у хворих на *Helicobacter pylori* - асоційовану виразкову хворобу шлунка та дванадцятипалої кишки, яка перебігає на тлі хронічного обструктивного захворювання легень в динаміці лікування локсофом, нормодипіном та мукогеном (M±m)

Показник	Групи обстежених				Практично здорові особи, (3-тя група) n = 36
	Основна група (1-ша група) n = 16		Контрольна група (2-га група) n = 18		
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	
Лізис азоальбуміну, Е440/мл/год	4,94±0,23 *	3,64±0,21 */**	4,86±0,22 *	4,12±0,20 */**	2,91±0,22
Лізис азоказеїну, Е440/мл/год	4,72±0,21 *	3,56±0,19 */**	4,65±0,20 *	4,04±0,15 */**	2,16±0,19
Лізис азоколу, Е440/мл/год	1,45±0,07 *	0,97±0,06 */**	1,51±0,08 *	1,14±0,07 */**	0,74±0,06

Примітки: * – відмінності вірогідні ($p < 0,05$) між показниками 1-ої та 3-ої груп, 2-ої та 3-ої груп;
** – відмінності вірогідні ($p < 0,05$) до та після лікування.

Таблиця 7

Показники загального коагуляційного потенціалу крові у хворих на *Helicobacter pylori* - асоційовану виразкову хворобу шлунка та дванадцятипалої кишки, яка перебігає на тлі хронічного обструктивного захворювання легень в динаміці лікування локсофом, нормодипіном та мукогеном (M±m)

Показник	Групи обстежених				Практично здорові особи, (3-тя група) n = 36
	Основна група (1-ша група) n = 16		Контрольна група (2-га група) n = 18		
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	
Час рекальцифікації, сек	80,47±2,66 *	89,74±2,12 */**	79,74±2,34 *	85,75±2,04 */**	96,26±2,78
Протромбіновий час, сек	17,80±1,03 *	20,53±0,94 */**	17,77±1,01 *	18,53±1,08 */**	23,86±0,89
Концентрація фібриногену в плазмі крові, г/л	3,43±0,31 *	3,65±0,27 */**	3,38±0,28 *	3,58±0,34 */**	3,87±0,33
Активність антитромбіну III, %	72,05±2,19 *	87,45±2,31 */**	70,86±2,42 *	78,73±2,14 */**	96,45±2,21
XIII фактор згортання крові	65,27±3,06 *	78,52±2,75 */**	64,57±2,89 *	72,48±2,83 */**	95,56±3,37

Примітки: * – відмінності вірогідні ($p < 0,05$) між показниками 1-ої та 3-ої груп, 2-ої та 3-ої груп;
** – відмінності вірогідні ($p < 0,05$) до та після лікування.

В контрольній групі після отриманої терапії спостерігалось вірогідне зниження СФА на 13,33%, НФА на 16,44%, ФФА на 10,87%, ПАП на 4,27%, ХЗФ на 7,24%, при $p < 0,05$. Однак, при порівнянні із значеннями від ПЗО встановлено їхнє зростання на 12,60%, 5,17%, 18,84%, 14,07%, 12,56% відповідно.

Після отриманого курсу лікування в обох групах відзначалося покращання морфо-функціональних властивостей еритроцитів (Ер) (таблиця 9). Зокрема, в основній групі спостерігалось вірогідне зростання ($p < 0,05$) індексу деформабельності еритроцитів (ІДЕ) на 62,93%, а в контрольній – на 40,18%, хоча ці показники нижче на 9,13% та на 24,52% від ПЗО, при $p < 0,05$.

Дослідження відносної в'язкості еритроцитарної суспензії (ВВЕС) виявило його вірогідне зниження ($p < 0,05$) в основній (на 30,45%) та в контрольній групах (на 23,11%). Але порівняно з ПЗО, ці показники залишалися вірогідно вищими (на 15,91% та 31,06% відповідно, при $p < 0,05$).

Аналізуючи отримані результати можна припустити, що локсоф в комбінації з мукоге-

ном призводять до потенціації власних ефектів, що проявляється успішною ерадикацією як НР, так і патогенної флори органів дихання, зокрема *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*; *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*. Зазначені зміни сприяють зростанню активності відновлювальних процесів у СОШ, СОДПК та у СО органів дихання.

Нормодипін знижує легеневу гіпертензію, покращує мікроциркуляції у СО гастродуоденальної ділянки та органів дихання шляхом нормалізації функції ендотелію кровоносних судин, гальмування адгезії та агрегації тромбоцитів, виявляючи також антиоксидантний та мембраностабілізуючий ефекти.

Мукоген, крім підсилення ерадикаційних властивостей локсофу, сприяє стимуляції синтезу ендогенних простагландинів і, як наслідок, зростання захисних властивостей у СОШ та СОДПК. Ці зміни проявляються покращанням регенераторної здатності СОШ та СОДПК; збільшенням секреції слизу, який накопичується у вакуолях епітеліальних клітин; збільшенням глікопротеїдного компоненту

Таблиця 8

Показники фібринолітичної системи крові у хворих на *Helicobacter pylori*-асоційовану виразкову хворобу шлунка та дванадцятипалої кишки, яка перебігає на тлі хронічного обструктивного захворювання легень в динаміці лікування локсофом, нормодипіном та мукогеном (M±m)

Показник	Групи обстежених				Практично здорові особи, (3-тя група) n = 36
	Основна група (1-ша група) n = 16		Контрольна група (2-га група) n = 18		
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	
Сумарна фібринолітична активність плазми крові, Е440/мл/год	1,71±0,08 *	1,31±0,06 */**	1,65±0,09 *	1,43±0,07 */**	1,27±0,08
Неферментативна фібринолітична активність плазми крові, Е440/мл/год	0,78±0,04 *	0,63±0,03 */**	0,73±0,03 *	0,61±0,03 */**	0,58±0,04
Ферментативна фібринолітична активність плазми крові, Е440/мл/год	0,93±0,03*	0,68±0,04 */**	0,92±0,03 *	0,82±0,05 */**	0,69±0,04
Потенційна активність плазміногену, хв	18,09±1,02 *	15,74±1,22 */**	18,04±0,98 *	17,27±1,06 */**	15,14±0,92
Хагеманзалежний фібриноліз, хв	34,77±1,65 *	29,45±1,46 */**	34,68±1,68 *	32,17±1,52 */**	28,58±1,35

Примітки: * – відмінності вірогідні ($p < 0,05$) між показниками 1-ої та 3-ої груп, 2-ої та 3-ої груп;

** – відмінності вірогідні ($p < 0,05$) до та після лікування.

Таблиця 9

Індекс деформабельності еритроцитів та відносна в'язкість еритроцитарної суспензії у хворих на *Helicobacter pylori*-асоційовану виразкову хворобу шлунка та дванадцятипалої кишки, яка перебігає на тлі хронічного обструктивного захворювання легень в динаміці лікування локсофом, нормодипіном та мукогеном (M±m)

Показник	Групи обстежених				Практично здорові особи, (3-тя група) n = 36
	Основна група (1-ша група) n = 16		Контрольна група (2-га група) n = 18		
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	
Індекс деформабельності еритроцитів, у.о.	1,16±0,08 *	1,89±0,06 */**	1,12±0,08 *	1,57±0,06 */**	2,08±0,07
Відносна в'язкість еритроцитарної суспензії, у.о.	2,20±0,07 *	1,53±0,05 */**	2,25±0,09 *	1,73±0,07 */**	1,32±0,09

Примітки: * – відмінності вірогідні ($p < 0,05$) між показниками 1-ої та 3-ої груп, 2-ої та 3-ої груп;

** – відмінності вірогідні ($p < 0,05$) до та після лікування.

слизу; збільшенням товщини слизу; зменшенням вивільнення прозапальних цитокінів; зниженням інтенсивності процесів ПОЛ, ОМБ, протеолізу, стабілізації часових гемокоагуляційних характеристик; збільшенням кровообігу у СО та нормалізація мікроциркуляції, що покращує загоєння ерозивно-виразкових уражень.

Таким чином, після запропонованої схеми лікування з включенням до базисної терапії локсофу, нормодипіну та мукогену у хворих відбува-

ється успішна ерадикація НР та інтенсифікація відновлювальних процесів, про що свідчить нормалізація функції ендотелію кровоносних судин, зниження в крові вмісту продуктів ПОЛ, ОМБ та активності протелізу, покращання часових гемокоагуляційних характеристик, які відбуваються на тлі зростання активності антиоксидантного захисту (Кт, ЦП, глутатионової системи) та нормалізації морфо-функціональних властивостей еритроцитів.

Список літератури:

1. Головченко О.І., Самойлов О.І., Колесник Т.І. Застосування альтернативних медикаментозних комбінацій для ерадикації *Helicobacter pylori* при гострих ерозивних ураженнях гастродуоденальної слизової оболонки. *Сучасн. гастроентерол.* 2006. № 6(32). С. 31–35.
2. Зіменковський А., Сятиня В. Стандартизований підхід до раціонального застосування лікарських засобів на прикладі вибору схеми фармакотерапії пептичної виразки. *Ліку Укр.* 2005. № 15. С. 79–81.
3. Маев И.В., Воробьев Л.П., Бусарова Г.А. Состояние органов пищеварения при хроническом бронхите, бронхиальной астме и эмфиземе легких: обзор. *Пульмонология.* 2002. № 4. С. 85–92.
4. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2 т. 14-е изд., перераб., испр. и доп. 2000. Т. 1. С. 416–417.
5. Христюк Т.М., Телекі Я.М. До питання про лікування оксидативного стресу при хронічному обструктивному захворюванні легень у поєднанні з хронічним панкреатитом. *Сучасн. гастроентерол.* 2006. № 4(30). С. 80–84.
6. Циммерман Я.С., Телянер І.І. Концепція патогенеза язвенной болезни и перспективы ее излечения. *Рос. журн. гастроентерол., гепато., колопроктол.* 1998. № 3. С. 35–39.
7. Gatta L., Zullo A., Perna F. et al. 10-дневная тройная терапия на основе левофлоксацина у пациентов с 2 неудачными эрадикации в анамнезе. *Aliment. Pharmacol. and Ther.* 2005. July.
8. Genta R.M. The role of Rebamipide in the management of inflammatory disease of the gastrointestinal tract. *Aliment. Pharmacol. at Ther.* 2003. Vol. 18, Suppl. 1. Pp. 8–13.
9. Gencer M., Ceylan E., Yildis Zeyrek F., Aksoy N. Helicobacter pylori seroprevalence in patients with chronic obstructive pulmonary disease and its relation to pulmonary function tests. *Respiration.* 2007. Vol. 74, № 2. Pp. 170–175.
10. Kanbay M., Gur G., Akcay S., Yilmaz U. Helicobacter pylori seroprevalence in patients with chronic bronchitis. *Respirat. Med.* 2005. Vol. 99, № 10. Pp. 1213–1216.
11. Jun Z.J., Lei Y., Shimizu Y. et al. High seroprevalence of Helicobacter pylori in chronic bronchitis among Chinese population. *Tohoku J. Exp. Med.* 2006. Vol. 208, № 4. Pp. 327–331.
12. Kim H.K., Kim J.L., Kim J.K. et al. Preventive effects of rebamipide on NSAID-induced gastric mucosal injury and reduction of gastric mucosal blood flow in healthy volunteers. *Dig. Dis. Sci.* 2007. Vol. 52, № 8. Pp. 1776–1782.

References:

1. Holovchenko, O.I. (2006). Zastosuvannya alternatyvnykh medykamentoznykh kombinatsiy dlya eradykatsiyi *Helicobacter pylori* pry hostrykh erozyvnykh urazhennyakh hastrroduodenalnoyi slyzovoyi oboonky [The use of alternative drug combinations for eradication of *Helicobacter pylori* in acute erosive lesions of the gastroduodenal mucosa]. *Modern gastroenterology*, no. 6(32), pp. 31–35.
2. Zimenkovsky, A., & Syatyn, V. (2005). Tandartyzovanyy pidkhid do ratsionalnoho zastosuvannya likarskykh zasobiv na prykladi vyboru skhemy farmakoterapiyi peptychnoy vyrazky [A tartarized approach to the rational use of medicines by the example of the choice of pharmacotherapy of peptic ulcer]. *Medicines Ukr*, no. 15, pp. 79–81.
3. Mayev, I.V., Vorobiev, L.P., & Busarova, G.A. (2002). The state of the digestive system in chronic bronchitis, bronchial asthma and emphysema.
4. Mashkovsky, M.D. (2000). *Lekarstvennyye sredstva* [Medicines].
5. Khristich, T.M., & Teleki, Y.M. (2006). Do pytannya pro likuvannya oksydatyvnoho stresu pry khronichnomu obstruktyvnomu zakhvoryuvanni leheniv u poyednanni z khronichnym pankreatyotom [On the treatment of oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease in combination with chronic pancreatitis].
6. Zimmerman, Ya.S., & Telyner, I.I. (1998). Kontseptsiya patogeneza yazvennoy bolezni i perspektivy yeye izlecheniya [The concept of the pathogenesis of peptic ulcer and the prospects for its cures]. *Ross. gastroentrol., hepat., coloproctol.*, no. 3, pp. 35–39.
7. Gatta, L., Zullo, A., Perna, F. et al. 10-dnevnyaya troynaya terapiya na osnove levofloksatsina u patsientov s 2 neudachnyimi eradikatsii v anamneze. *Aliment. Pharmacol. and Ther.* 2005. July.
8. Genta, R.M. The role of Rebamipide in the management of inflammatory disease of the gastrointestinal tract. *Aliment. Pharmacol. at Ther.* 2003. Vol. 18, Suppl. 1. Pp. 8–13.
9. Gencer, M., Ceylan, E., Yildis Zeyrek, F., & Aksoy N. Helicobacter pylori seroprevalence in patients with chronic obstructive pulmonary disease and its relation to pulmonary function tests. *Respiration.* 2007. Vol. 74, № 2. Pp. 170–175.
10. Kanbay, M., Gur, G., Akcay, S., & Yilmaz, U. Helicobacter pylori seroprevalence in patients with chronic bronchitis. *Respirat. Med.* 2005. Vol. 99, № 10. Pp. 1213–1216.
11. Jun, Z.J., Lei, Y., Shimizu, Y. et al. High seroprevalence of Helicobacter pylori in chronic bronchitis among Chinese population. *Tohoku J. Exp. Med.* 2006. Vol. 208, N4. Pp. 327–331.
12. Kim H.K., Kim J.L., Kim J.K. et al. Preventive effects of rebamipide on NSAID-induced gastric mucosal injury and reduction of gastric mucosal blood flow in healthy volunteers. *Dig. Dis. Sci.* 2007. Vol. 52, № 8. Pp. 1776–1782.