

Роль та місце антисекреторної терапії у лікуванні та профілактиці ерозивно-виразкових уражень шлунково-кишкового тракту у хворих гемобластозами

І.М. Скрипник, Г.С. Маслова

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» (Полтава)

У хворих на гемобластози досить часто зустрічаються розлади роботи шлунково-кишкового тракту (ШКТ), які проявляються у вигляді різних диспепсичних явищ з боку стравоходу, шлунка, дванадцятипалої кишки, кишечника. Дана симптоматика зумовлена розвитком запальних, ерозивних, виразкових процесів у слизових оболонках, які можуть виникати як на фоні основного захворювання, так і бути ускладненням поліхіміотерапії (ПХТ).

Найбільш часто ураження гастродуоденальної зони (ГДЗ) спостерігались у хворих на справжню поліцитемію (СП). У 80% пацієнтів з СП при проведенні верхньої ендоскопії, були виявлені ендоскопічні ознаки гастриту та гастродуоденіту, 30% з яких мали ерозивно-виразковий характер [1]. Ураження слизової оболонки (СО) ГДЗ обумовлені переважно порушенням мікроциркуляції у СО, а також підвищенням вмісту у крові гістаміну, що стимулює секрецію хлористоводневої кислоти парієтальними клітинами слизової оболонки шлунка (СОШ). Однак, у 70% хворих на СП виявляється зниження кислотоутворюючої функції шлунка, а у 30% – нормальні її показники.

При вивченні стану системи травлення у хворих на гострі лейкозії, неходжкінські злоякісні лімфоми діагностували структурно-функціональні зміни СО у всіх відділах ШКТ [2]. Визначення рН шлункового вмісту в антральному відділі та тілі шлунка не виявило підвищення кислотоутворюючої функції, гіпоацидний стан зафіксовано у 33 (66,0%) хворих, анацидний – у

13 (26,0%), нормацидний – у 4 (8,0%) пацієнтів. Ендоскопічно хронічний гастрит діагностований у 48 (96,0%) осіб, ерозивно-виразкові зміни СО – у 3 (6,0%) хворих. Інфікованість *Helicobacter pylori* (НР) у хворих онкогематологічними захворюваннями складала 52,0%, що значно нижче ніж у пацієнтів гастроентерологічного профілю.

При обстеженні 254 хворих на хронічний мієлолейкоз (ХМЛ) у 68 (27,0%) хворих виявлені ураження різних відділів ШКТ. В хронічній фазі ХМЛ виявлялось підвищення секреторної та кислотоутворюючої функції шлунка, а в фазі акселерації та бластної кризи – гіпосекреторні та гіпоацидні стани, іноді ахлоргідрія [3].

Додатковим фактором розвитку ерозивно-виразкових уражень ШКТ у хворих на гемобластози є ПХТ. Сучасні програми ПХТ є високоефективними, але одночасно і досить токсичними. Цитостатичні препарати (циклофосфан, вінкристин, доксорубіцин, етапозид, цитозар та ін.), що входять до складу стандартних схем ПХТ, викликають загибель швидкопроліферуючих клітин епітелію СО на всьому протязі ШКТ [4, 5].

Отже, у хворих на гемобластози досить часто виникають ерозивно-виразкові ураження СО ШКТ, які можуть ускладнюватись кровотечами та загрожувати життю пацієнтів. Тому досить гостро постає питання розробки та своєчасного призначення засобів профілактики уражень СО у пацієнтів з онкогематологічними захворюваннями, особливо за умов наявності в анамнезі езофагітів, ерозивних гастритів, виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки, колітів як самостійних захворювань.

За наявності диспепсичних явищ, симптомів гастродуоденального дискомфорту, болю в епігастральній ділянці хворим на гемобластози необхідно проводити обстеження на інфікованість НР. У гелікобактер-позитивних пацієнтів необхідно проводити ерадикацію згідно Консенсусу Маастрихт-3, у гелікобактер-негативних – антисекреторну терапію з використанням сучасних інгібіторів протонної помпи (ІПП) і H₂-блокаторів гістамінових рецепторів (H₂-БГР).

Оптимальним з точки зору досягнення максимального клінічного ефекту та високого профілю безпечності є використання

пантопразолу (контролоку) – оригінального ІІІ 2-го покоління, перевагами якого є:

- висока селективність дії;
- висока хімічна стабільність, навіть при нейтральному рН;
- дистальна дія на рівні рецепторів з пригніченням як базальної, так і стимульованої секреції хлористоводневої кислоти;
- утворення стабільного ковалентного зв'язку в каналцях парієтальних клітин – циклічного сульфенаміду з цистеїнами у ферментній системі H^+/K^+ -АТФази;
- підсилення захисних властивостей слизу.

Серед H_2 -БГР сучасним вимогам до антисекреторних засобів відповідає препарат третього покоління - фамотидин (кватател), який володіє:

- високою селективністю та активністю;
- відсутністю взаємодії з системою цитохрому P_{450} ;
- не знижує активності алкогольдегідрогенази у печінці, не збільшує рівень пролактину, не викликає антиандрогенного ефекту;
- викликає мінімум побічних ефектів (незначні шлунково-кишкові розлади, головний біль, висипка на шкірі – спостерігаються у 0,43% випадків [4]);
- покращує гідролітичну функцію тонкої кишки, що важливо в лікуванні ентеропатій на фоні проведення ПХТ;
- здатність стимулювати регенераторні процеси, підвищувати захисні властивості СОШ [4];
- пригнічує синтез панкреатичних ферментів, уповільнює гідрокінетичну фазу екзокринної функції підшлункової залози (ПЗ) [5].

Отже, у хворих на гемобластози з метою корекції ерозивно-виразкових уражень СО ШКТ, особливо у осіб із супутнім хронічним панкреатитом вважаємо за доцільне проведення комбінованої антисекреторної терапії із застосуванням ІІІ та H_2 -БГР.

Мета роботи – підвищити ефективність лікування ерозивно-виразкових уражень ГДЗ як ускладнень ПХТ у хворих на гемобластози шляхом застосування комбінованої антисекреторної терапії – ІІІ і H_2 -БГР.

Нами обстежено 62 хворих на гострі і хронічні лейкоїї, з яких 24 (35,0%) хворих виявились НР-позитивні, а 38 (65,0%) хворих НР-негативні.

Для подальшого аналізу нами відібрано 38 хворих на гострі та хронічні лейкоїї (13 – гостра лімфобластна лейкоїї, 12 – гостра мієлоїдна лейкоїї, 5 – множинна мієлома, 4 – неходжкінська злоякісна лімфома, 4 – хронічна мієлоїдна лейкоїї).

Хворі на гостру мієлоїдну лейкоїї отримували курси ПХТ за схемою «5+2» і «7+3», гостру лімфобластну лейкоїї – двофазний курс індукції ремісії за Hoelzer, множинну мієлому – мелфалан, адріаміцин, дексаметазон, неходжкінську лімфому – флударабін, циклофосфан, хронічну мієлоїдну лейкоїї – гідроксисечовина.

У всіх хворих за даними внутрішньошлункової рН-метрії встановлена помірна гіперацидність.

У всіх обстежених хворих за даними верхньої ендоскопії мали місце ерозивні зміни СОШ та дванадцятипалої кишки (від 2 до 12 мм), з них у 17 (45,0%) хворих поверхневі ерозії, у 21 (55,0%) хворих глибокі ерозії. У 10 (26,0%) хворих виявлено загострення раніше діагностовано виразкової хвороби дванадцятипалої кишки, у 4 (11,0%) хворих – виразкової хвороби шлунка.

Стан інфікованості хворих НР вивчали на підставі гістологічного методу та cito-тесту «Фармаско» визначення НР у фекаліях.

У 20 (53,0%) хворих були наявні ознаки загострення хронічного рецидивуючого панкреатиту (ХРП).

Всі обстежені хворі в залежності від супутнього ХРП розподілялись на дві групи. I група – 18 хворих на гемобластози з ерозивно-виразковими ураженнями ГДЗ; II група – 20 хворих на гострі і хронічні лейкоїї з ерозивно-виразковими ураженнями ГДЗ та супутнім ХРП.

В крові та сечі визначали активність амілази по Сміт-Роу і Каравею, в крові – концентрацію продуктів розпаду фібрину/фібриногену (ПРФ) як показника попереднього виходу у кров панкреатичних протеаз, насамперед трипсину. Стан перекисного окислення ліпідів оцінювали за рівнем концентрації ТБК-реактивних, пероксиду водню – за активністю супероксиддисмутази (СОД) крові.

Хворим I групи призначали пантопразол (контролок) 40 мг 2 рази на добу 10 днів, потім 40 мг вранці 3 тижні. Хворим II групи – пантопразол (контролок) в режимі дозування та тривалістю аналогічно I групі, а також фамотидин (квamatел) 40 мг інфузійно крапельно в перші п'ять днів з наступним прийомом 40 мг на добу 10 днів з переходом на квamatел 20 мг ввечері 10 днів. При дуоденостазі 7 хворим II групи з метою покращення моторно-евакуаторної функції призначали додатково домперидон (мотіліум) 30 мг на добу в перші 5-7 днів.

В I групі больовий абдомінальний синдром різного ступеня інтенсивності мав місце у 15 (83,0%) хворих, в II групі – у 100,0% хворих. Хворі II групи крім больового синдрому в епігастрії, відмічали біль постійного характеру, переважно в нічний час з іррадіацією його в спину, нудоту після їжі, у 9 (45,0%) хворих мала місце блювота. При об'єктивному обстеженні у хворих II групи встановлено болючість при пальпації в проекції головки та тіла ПЗ, позитивні симптоми Мейо–Робсона, ультрасонографічно зареєстровано збільшення головки ПЗ та зниження її ехографічної щільності.

Під впливом лікування повне зникнення больового абдомінального синдрому зареєстровано у хворих I групи через $(3,9 \pm 0,2)$ дня та через $(4,8 \pm 0,4)$ дня у хворих II групи; інтенсивність диспепсичних скарг знижувалась повільно.

Застосовані лікувальні комплекси через 4 тижні забезпечують у 100,0% хворих рубцювання виразок та загоєння ерозій. Досягнення клінічної ремісії у хворих I групи спостерігалось через 2 тижні у 16 (89,0%), II групи – у 14 (70,0%) хворих.

Надзвичайно важливим ефектом пантопразолу (контролоку) поряд з антисекреторним є цитопротективна дія, зумовлена підсиленням функціонування слизового бар'єра ГДЗ шляхом збільшення продукції протективних простагландинів, підвищення доступності радикалів сульфгідрилу і зменшення ступеню антиоксидантного стресу СО. Пантопразол, на відміну від омепразолу, у різних режимах дозування виявив більшу ефективність щодо захисту слизового бар'єра [8].

У хворих II групи визначалось підвищення активності амілази крові в 1,5 рази, сечі – в 3,4 рази, а рівень ПРФ в 6,7 рази. Клінічна ремісія ХРП зареєстрована через $(14 \pm 1,3)$ доби. В

результаті лікування у 17 (85,0%) хворих визначались нормальні показники активності амілази крові і сечі, а у 3 (15,0%) їх зниження. Рівень ПРФ крові нормалізувався у 13 (65,0%) хворих, а у 7 (35,0%) хворих він знизився до $(15 \pm 2,8)$ мг.

Призначення комплексної терапії із застосуванням контролоку і квамателу дозволяє вже в перші дні лікування отримати виражений антисекреторний ефект, що сприяє швидкому зменшенню інтенсивності больового синдрому і є переконливою підставою для рекомендації її при даному варіанті синдропа.

У хворих I і II груп до лікування рівень ТБК-реактивних речовин порівняно з практично здоровими підвищувався в 1,9 рази та в 2,3 рази відповідно. Після лікування встановлено зниження їх рівня в 1,6 і 1,7 рази відповідно ($p < 0,01$). Аналогічна динаміка змін характерна для рівня пероксиду водню в крові. Спостерігалось зростання рівня пероксиду водню в 2,3 та 2,9 рази до лікування у хворих I та II груп і зменшення його вмісту після проведеної терапії в 1,7 та 2 рази відповідно ($p < 0,05$). Активність інтегрального ферменту антиоксидантного захисту СОД крові знижувалась до лікування у хворих I і II груп в 2,7 та 3,5 рази, порівняно з практично здоровими, а після лікування підвищувалась в 2,1 та 2,3 рази відповідно. Таким чином, у хворих на гемобластози з ерозивно-виразковими ураженнями ГДЗ, в тому числі і у поєднанні з ХРП спостерігаються значне підвищення процесів пероксидації та зниження активності антиоксидантного захисту.

Висновки.

1. З метою лікування та превенції ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони, які виникають внаслідок ускладнень поліхіміотерапії, у хворих на гемобластози доцільно проведення антисекреторної терапії.

2. Ефективним сучасним методом кислотосупресії у цієї категорії хворих, зокрема за наявності супутнього хронічного панкреатиту, є застосування комбінованої антисекреторної терапії – ІПП і H_2 -БГР, що зумовлене різними механізмами дії препаратів на секреторний цикл парієтальних клітин та панкреатити.

3. Найбільш ефективною і максимально безпечною є комбінація оригінального ІПП II покоління пантопразолу (контролоку) і H_2 -БГР III покоління фамотидину (квамателу).

1. *Лосева М.И.* Полиорганная патология у больных гемобластозами в отдаленном периоде лечения / *М.И. Лосева, Т.И. Поспелова* // Терапевт. архив. – 1999. – Т. 71, №7. – С. 39–42.
2. *Скрипник І.М.* Профілактика ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони як важлива складова комплексної супровідної терапії хворих на гемобластози / *І.М. Скрипник, Г.С. Маслова* // Новости медицины и фармации. – 2008. – №239. – С. 42–44.
3. *Бессмельцев С.С.* Сопоставление сонографических признаков поражения органов брюшной полости у больных гемобластозами с результатами патоморфологических исследований секционного материала / *С.С. Бессмельцев, К.М. Абдулкадыров* // Казанский мед. журн. – 1992. – Т. 73, №2. – С. 89–93.
4. *Скрыпник И.Н.* Современные подходы к назначению блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов для лечения заболеваний органов пищеварения / *И.Н. Скрыпник* // Сучасна гастроентерологія. – 2005. – №2. – С. 80–85.
5. *Дегтярева И.И.* Эффективность применения кваматела при заболеваниях органов пищеварения / *И.И. Дегтярева, И.Н. Скрыпник, Н.Н. Козачок* // Сучасна гастроентерологія. – 2002. – №4. – С. 70–77.
6. *Скрипник І.М.* Морфофункціональний стан органів системи травлення при онкогематологічних захворюваннях // *І.М. Скрипник, Г.С. Маслова* // Міжвідомчий збірник. Гастроентерологія. – 2007. – Вип. 38 – С. 72–75.
7. *Абдулкадыров К.М.* Хронический миелолейкоз / *К.М. Абдулкадыров, С.С. Бессмельцев, О.А. Руковицин* – СПб.: Специальная литература, 1998. – 464 с.
8. *Blandizzi C.* Gastroprotective effect of pantoprazole against experimental mucosal damage / *C. Blandizzi, G. Natale* // Fundam. Clin. Pharmacol. – 2000. – Vol. 14. – P. 89–99.

ROLE AND PLACE OF ANTISECRETION THERAPY IN
TREATMENT AND PREVENTION OF EROSIVE AND ULCER
AFFECTION OF GASTROINTESTINAL TRACT IN CASE OF
ACUTE LEUKEMIA

I.M. Skrypnyk, G.S. Maslova

Ukrainian Medical Stomatological Academy (Poltava)

Modern view on treatment of erosive and ulcer affection of gastroduodenal zone in case of acute leukemia during polychemical therapy is presented in the article. The effective method of treatment consisting of integrated proton pump inhibitor and H₂-blocketor in order to reach the maximum antisecretory effect, including existence of attendant chronic relapse pancreatitis.

УДК 616.34-008/-009[-08.246-036.8

**Клиническая эффективность Бифи-форма
комплекс при лечении больных синдромом
раздраженного кишечника с запором**

С.С. Чубенко, А.И. Дядык, Д.С. Чубенко, Н.В. Мальцева
Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Синдром раздраженного кишечника (СРК) правильнее всего рассматривать как взаимодействие биологических и психологических факторов. Нарушение моторики, висцеральная гипералгезия, нарушения регуляции ЖКТ со стороны центральной нервной системы (ЦНС), вегетативные и гормональные нарушения, генетические и средовые факторы, последствия инфекций и психологические проблемы в разной степени вносят свой вклад в патогенез СРК [1].

Как правило, СРК диагностируется у пациентов в возрасте 20-30 лет, в два раза чаще у женщин [1]. Распространенность в общей популяции составляет 10-20% [1].

Получены результаты исследования микрофлоры при СРК с использованием высокоточного молекулярного метода, основанного на изучении генов рибосомной РНК (рРНК),