

УДК: 616.33.002.4:616-002.15:616-080:615

Оценка морфологических изменений слизистой оболочки желудка при пептической язве, ассоциированной с *H. pylori* на фоне эрадикационной терапии различными режимами ингибиторов протонной помпы

В.В. Кривой

Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского, Симферополь

Ключевые слова: ингибиторы протонной помпы, Мониторинг pH, длительность кислотной супрессии, эффективность эрадикации *Helicobacter pylori*, морфологические изменения слизистой

По оценкам экспертов пептическая язва (ПЯ) являясь одним из наиболее распространенных заболеваний желудочно-кишечного тракта с преимущественным поражением пациентов молодого и трудоспособного возраста, диагностируемая у 5-10% населения [1,2,3,4,6,7].

Ее ведущим этиологическим фактором развития является инфекция *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) [1,3,7,8,10,21], распространенность которой у населения старше 20 лет достигает 70-80% [1,2,4,14].

В настоящее время во всем мире основным терапевтическим режимом эрадикационной терапии первой линии у пациентов с ПЯ утвержденным Малакстритскими консенсусами II-III (2000, 2005) остается тройная терапия ингибиторами протонной помпы (ИПП), амоксициллином и кларитромицином на протяжении 7-14 дней. Последние годы в мировой литературе все больше появляется публикаций о неудовлетворительных результатах данного терапевтического режима и необходимости применения других терапевтических стратегий [13,16,17]. Так, согласно

большим контролируемым исследованиям, проведенным в США, эффективность 7-дневной тройной терапии колебалась в пределах 57%-73%, а 10-дневной – в пределах 67-79% [13,14,16,17]. К основным причинам неудач антигеликобактерной терапии относят развитие резистентности к антибиотикам, низкий комплаинс пациентов, особенности метаболизма ИПП у разных этнических групп, недостаточная кислотосупрессия во время ле-

чения [19].

Основными задачами повышения эффективности терапии первой линии, наряду с преодолением развившейся резистентности к антибактериальным препаратам, являются создание модифицированных схем с минимальным числом побочных эффектов, позволяющих сохранить высокий уровень комплаинса пациентов [19, 20].

Одним из таких направлений является усиление кислотосупрессивного эффекта ИПП в стандартной терапии первой линии. Антисекреторные препараты являются существенной, базисной составляющей комплексной эрадикационной терапии, так как, снижая кислотность желудка, с одной стороны предотвращают деградацию антибиотиков под действием желудочного сока, а с другой - существенно уменьшают количество *H. pylori*, находящихся в стационарной фазе и увеличивают количество делящихся микрорганов, делая их уязвимыми перед антибактериальными

агентами [18,22, 23]. Barry Marshall в своем докладе (Lecture at EHSG Istanbul, 2007) сделал акцент на то, что длительность супрессии кислотной продукции напрямую связана с ожи-

даемыми клиническими эффектами (Табл. 1) и применение высоких доз ИПП в антигеликобактерной терапии будет способствовать преодолению резистентности к антибиотикам.

Исследуется стимулирующее влияние ИПП на продукцию слизистой оболочкой желудка оксида азота приводящее к снижению моторики и увеличению времени нахождения антибактериальных препаратов в желудке [15].

ИПП так же оказывают влияние на эффективность антигеликобактерной терапии за счет собственных антибактериальных свойств в отношении *H. Pylori* [21]. Минимальные ингибирующие концентрации составляют для рабепразола - 1,56 мг/мл, омепразола - 50 мг/мл, эзомепразола-35 мг/мл, пантопразола - 128 мг/мл, лансопразола - 6,25 мг/мл [21].

На течение ПЯ ассоциированной с *H. pylori* оказывает значимое влияние состояние слизистой оболочки антрального отдела и тела желудка (выраженность воспаления, наличие атрофии, метаплазии периульцерозного гастрита). При увеличении степени атрофии антрума возрастает риск развития язвы антрального отдела желудка или двенадцатиперстной кишки, снижающийся с распро-

Табл. 1

Зависимость между длительностью супрессии кислотной продукции и клиническими эффектами при кислотозависимых заболеваниях

Длительность супрессии кислотной продукции	Клинические эффекты
50%	Рубцевание язвы
75%	Заживление ГЭРБ
85%	Излечение Нр
95%	Лучшие условия для излечения Нр

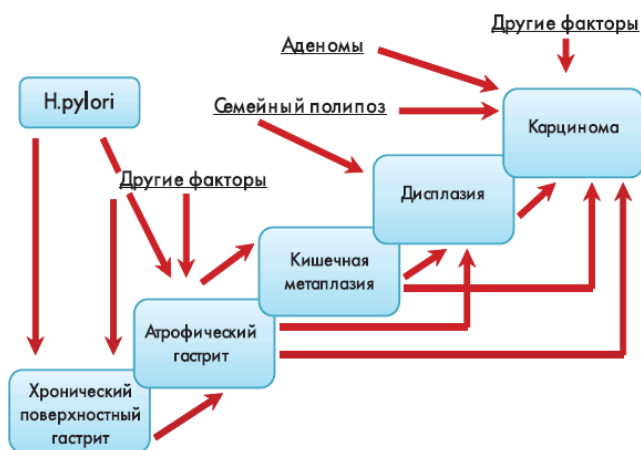


Рис. 1: Каскад желудочного канцерогенеза (Р. Correa, 1988, 1990) [11]

странением атрофии в теле желудка [2,5].

В следствии этого становится актуальной проблема раннего выявления атрофических изменений слизистой, оценки их выраженности и распространенности у пациентов с ПЯ. Атрофия является наиболее важным независимым фактором риска аденокарциномы желудка и, следо-

Обследовано 63 больных (36 мужчин и 27 женщин) с пептической язвой с локализацией язвенного дефекта в желудке (29 пациентов) и двенадцатиперстной кишке (34 пациента) ранее не получавших эрадикационной терапи. Средний возраст

ной с H. pylori компьютерной системы на аппарате после проведения "Оримэт" НАГ 1Д-02, в состав которой входили: одноканальный рН-микрозонд с активной электродом, внешний хлорид-серебряный электрод, мобильный накопитель данных и персональный компьютер с программой для обработки результатов. При проведение исследования зонд вводился трансназально, располагаясь в кислотопродуцирующей зоне «Контролок» 40 и тела желудка. Мобильный накопитель фиксировал изменения внутрижелудочного рН с интервалом 8 секунд. Сравнение эффективности эрадикации проводилась пациентам, ранее не получавшим ИПП не менее 7 дней непосредственно перед приемом первой дозы препарата и на пятые сутки от начала терапии.

Материал и методы

Для обеспечения комплаенса с больными проводили разъяснительную работу. На время лечения рекомендовалось исключить прием алкоголя и курение. В процессе лечения больные вели дневники ежедневной оценки самочувствия и использовались для оценки динамики выраженности жалоб, появления побочных эффектов.

Табл. 2

Структура исследуемой популяции

	Стандартная тройная антихеликобактерная терапия первой линии (31 пациент)		Тройная антихеликобактерная терапия первой линии с двойной дозой ИПП (32 пациента)	
	ПЯЖ	ПЯ 12-п.к	ПЯЖ	ПЯ 12-п.к
Купирование болевого синдрома	14	17	15	17
Рубцевание язвы	2-4 сутки у 31 пациентов (100%)		1-2 сутки у 32 пациентов (100%)	
Пациенты с рН менее 4,0 более 12 часов	2 ПЯЖ-2	4 ПЯ 12-п.к.-2	- ПЯЖ-2	- (ПЯ 12-п.к.)

вательно, предраковым состоянием (Рис. 1.) [11], коррелируя со степенью и топографией атрофических изменений, создавая предпосылки для развития в последующем рецидивов и осложнения ПЯ, в том числе железодефицитной анемии у пациентов без кровотечения в анамнезе [12].

Цель работы

- оценить динамику морфологических изменений в теле и антральном отделе желудка у пациентов с ПЯ желудка и двенадцатиперстной кишки ассоциирован-

больных составил 32,6 (19 – 48) лет. Диагноз установлен на основании клинических и инструментальных (видеоэзофагогастродуоденоскопия эндоскопом Fujinon 88 (Япония) с взятием биопсии из стандартных точек) данных. Диагностика инфекции H. pylori на этапах скрининга и контроля (спустя 4 недели после прекращения терапии) проводилась параллельно несколькими методами: бактериоскопически, быстрым уреазным и ¹³C-мочевинным (инфракрасный спектрометр «IRIS») тестами.

Эрадикация проводилась согласно Мастрихтскому консенсусу терапией первой линии включавшей в себя амоксицилин 1000 мг. 2 раза в день, кларитромицин 500 мг. 2 раза в день и пантопразол (Контролок) в исследуемых дозах (40 и 80 мг. 2 раза в день за 30 минут до еды) на протяжении 10-14 дней с последующим назначением поддерживающей кислотосупрессивной терапии пантопразолом 40 мг. 2 раза в день на протяжении 2-4 недель.

Антисекреторный эффект ИПП оценивался с помощью суточного и многочасового рН-мониторинга при помощи

При оценке эффективности сравниваемых режимов дозирования пантопразола учитывались: скорость наступления кислотосупрессивного эффекта (время от момента приема препарата до подъема интрагастрального рН>4,0), эффективность кислотной супрессии препарата (продолжительность времени с интрагастральным рН>4,0 в течение периода наблюдения, средние значения рН за сутки), наличие резистентности к ИПП (рН в теле желудка ниже 4 на протяжении более 12 ч при суточном рН-мониторинге на фоне приема стандартной и двойной дозы препарата два раза в день).

Критериями эффективности проводимой терапии являлись: купирование клинических симптомов заболевания, подъем внутрижелудочного рН до рекомендуемого уровня, рубцевание язвы, эрадикация H. pylori.

Морфологическую оценку гистологических препаратов из тела и антрального отдела желудка проводили в соответствии с Сиднейской системой с помощью визуально-аналоговой шкалы [1] с количественной оценкой выраженности инфицированности H. pylori, активности

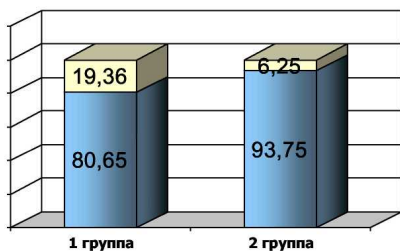


График 1: Результаты эрадикации H.pylori в сравниваемых группах (1-я группа - стандартная эрадикационная терапия, 2-я группа эрадикационная терапия с использованием двойных суточных доз ИПП)

График 2. Динамика активности воспаления после эрадикации H.pylori у пациентов с ПЯ желудка (Стандартная тройная антихеликобактерная терапия)

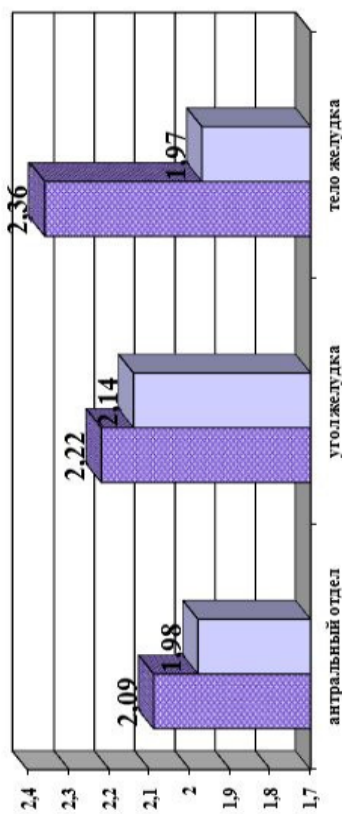


График 3. Динамика активности воспаления после эрадикации H.pylori у пациентов с ПЯ желудка (тройная антихеликобактерная терапия с двойной дозой ИПП)

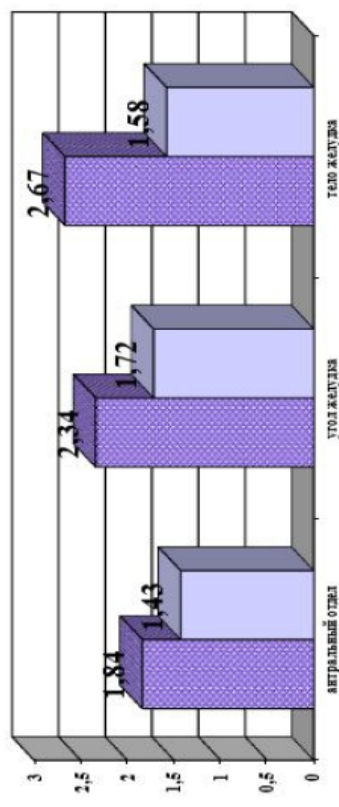


График 4. Динамика активности воспаления после эрадикации H.pylori у пациентов с ПЯ ДПК. (Стандартная тройная антихеликобактерная терапия)

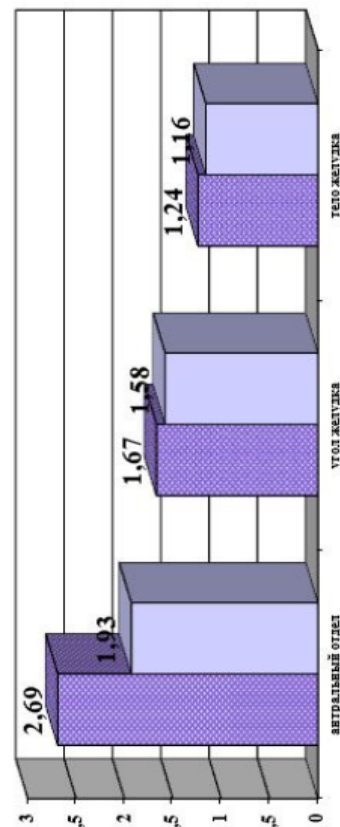


График 5. Динамика активности воспаления после эрадикации H.pylori у пациентов с ПЯ ДПК. (Тройная антихеликобактерная терапия с двойной дозой ИПП)

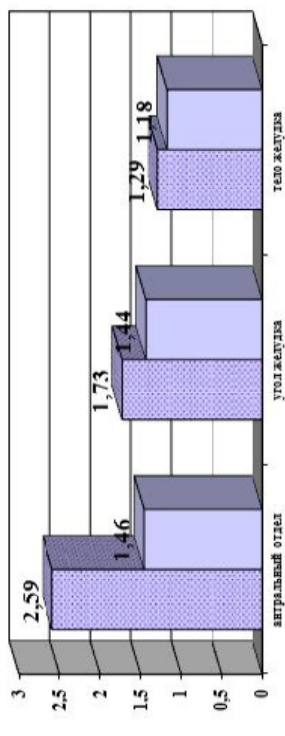


График 6. Динамика активности воспаления при неудачи эрадикации H.pylori у пациентов с ПЯ желудка.

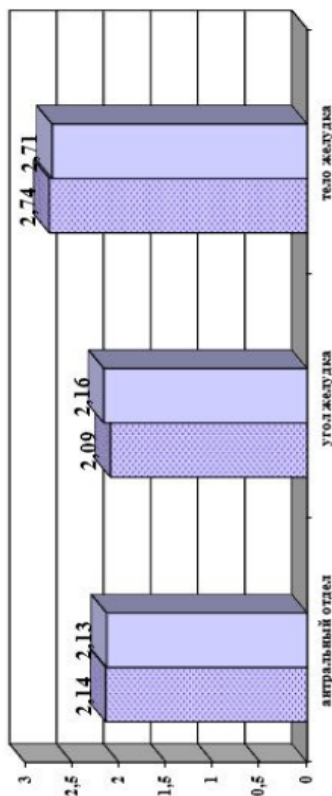
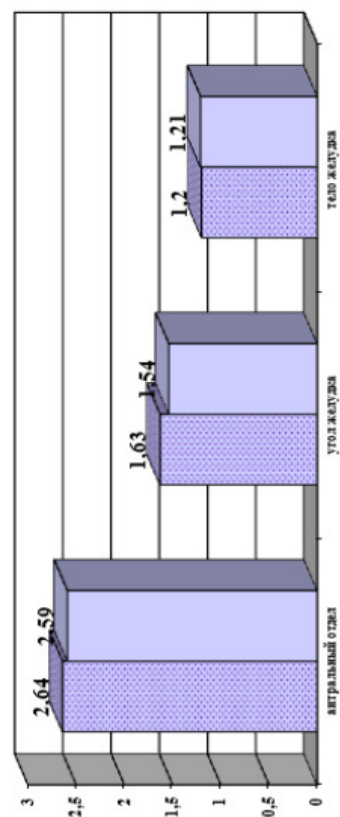


График 7. Динамика активности воспаления после эрадикации H.pylori у пациентов с ПЯ ДПК.



Частота развития побочных эффектов эрадикационной терапии

	Стандартная тройная антихеликобактерная терапия первой линии	Тройная антихеликобактерная терапия первой линии с двойной дозой ИПП
Всего пациентов	6 (19,36%)	7 (21,88%)
Метеоризм	3	3
Диарея	4	4
Головная боль	1	-
Усиление диспептических жалоб	2	1
Тошнота	1	-
Изменение вкуса	5	5

воспаления и выраженности атрофии (слабая, умеренная и выраженная).

Статистическая обработка полученных данных произведена при помощи стандартного пакета программ Excel пакета Microsoft Office 2003. Достоверность различий оценивали при помощи t-критерия Стьюдента с уровнем значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

На фоне проводимой терапии купирование болевого синдрома у пациентов в группе получавшей стандартную дозу ИПП отмечалось на 2-4 сутки, в группе двойных доз ИПП на 1-2 сутки. При контрольной ФГДС на 8-й неделе у всех пациентов произошло рубцевание язвенного дефекта (Табл. 2).

Суммарный уровень эрадикации *H. pylori* после прекращения терапии в обеих группах составил 87,30% (55 из 63 пациентов). В группе получавшей стандартную антихеликобактерную терапию первой линии эрадикация *H. pylori* была достигнута в статистически значимо меньшем количестве случаев (25 из 31 пациентов - 80,65%), чем в группе пациентов с использованием двойных суточных доз пантопразола (29 из 32 пациентов - 93,75%) $P > 0,05$ (График 1).

При оценке безопасности применимых схем терапии частота побочных эффектов обоих режимов не отличалась от данных полученных ранее в других исследованиях и не имела статистического различия в сравниваемых группах ($P < 0,05$). Побочные эффекты в виде метеоризма, диареи, головной боли, усиления диспептических жалоб, тошноты как в группе получавшей пантопризол (6 пациентов) в стандартной, так и в группе получавшей двойной суточной дозировке (7 пациента) имели минимальную выраженность и не потребовали прерывания терапии (Табл. 3).

При оценке кислотной супрессии многочасовой и суточной рН-метрии отмечался статистически более выраженный и продолжительный эффект с менее продолжительным латентным периодом после приема первой дозы препарата в группе пациентов принимавших двойные суточные дозы ИПП (Табл. 4, $p > 0,05$). Анализ подгрупп пациентов с успешной эрадикацией и неудачами эрадикации показывает, что средние значения суточного рН имели статистически более низкие

значения у пациентов с неудачей эрадикации принимавших стандартные дозы ИПП, уровни рН в группе получавшей двойные суточные дозы ИПП значения рН не имели статистического различия при разных исходах эрадикации (Табл. 4, $p > 0,05$).

При микроскопическом исследовании гистологических препаратов признаки хронического гастрита имели место у 100% больных с ПЯ желудка и луковицы

группе: при ПЯ желудка – с 2,67 до 1,58, при ПЯ в двенадцатиперстной кишке – с 2,49 до 1,46, График 2-5, $P > 0,05$).

Анализ группы пациентов с неудачей эрадикации в группах стандартных и двойных доз ИПП показал высокую исходную степень активности воспаления в слизистой оболочке желудка с отсутствием существенной динамики на фоне терапии (при ПЯ желудка – с 2,74 до 2,71, при ПЯ ДПК – с 2,64 до 2,59; График 6-7, $P > 0,05$). При многочасовой, суточной рН-

Табл. 4

Результаты многочасовой рН-метрии пациентов

Показатель	1-е сутки	5-е сутки
Латентный период, мин. на фоне приема пантопразола:		
40 мг 2 раза в день	90±46,1 мин.	-
80 мг 2 раза в день	78±46,1 мин.	-
Средняя продолжительность время с рН>4,0		
40 мг 2 раза в день		
• успешная эрадикация	15,1(13,2-18,6) часов	19,3(17,2-20,7) часов
• неудача эрадикации	13,3(9,4-17,1) часов	15,8(12,5-18,9) часов
80 мг 2 раза в день		
• успешная эрадикация	18,3(15,2-21,6) часов	21,3(16,6-23,1) часов
• неудача эрадикации	17,9(13,2-18,6) часов	20,9(16,1-22,4) часов
Среднесуточные значения рН:		
пантопризол 40 мг 2 раза в день		
• успешная эрадикация	5,27	5,44
• неудача эрадикации	4,94	5,19
пантопризол 80 мг 2 раза в день		
• успешная эрадикация	6,73	6,93
• неудача эрадикации	6,34	6,86

двенадцатиперстной кишки, включенных в исследование, локализуясь преимущественно в антральном отделе желудка у пациентов с ПЯ двенадцатиперстной кишки и имея мультифокальную локализацию при ПЯ желудка. Преимущественная инфильтрация нейтрофильными гранулоцитами слизистой оболочки желудка отмечалась примерно с одинаковой частотой в обеих группах (89 % и 88 %) с преобладанием легкой и умеренной степени активности воспалительного процесса (в 1-ой - 62 %, во 2-ой - 69 %).

Оценка активности воспаления слизистой желудка при контрольном взятии биопсии, после успешно проведенной эрадикации, показала статистически значимое снижение выраженности воспаления в обеих группах наблюдения с более выраженным снижением воспаления в группе принимавшей ИПП в двойной суточной дозе (в 1-ой группе: при ПЯ желудка – с 2,36 до 1,97, при ПЯ в двенадцатиперстной кишке – с 2,69 до 1,93; во 2-й

метрии в группе пациентов, принимавших стандартные дозы ИПП, с неудачей эрадикации *H. pylori* отмечается более высокий статистически значимый исходный уровень среднесуточного рН до начала терапии (4,94 против 5,27; рН>4,0: 1-е сутки - 13,3(9,4-17,1) часов, 5-е сутки - 15,8(12,5-18,9) часов, $P > 0,05$). В группе пациентов, принимавших двойные дозы ИПП при неудаче эрадикации *H. pylori* статистически значимого различия не наблюдается (6, 34 против 6,34; 1-е сутки - 17,9(13,2-18,6) часов, 5-е сутки - 20,9(16,1-22,4) часов, $P > 0,05$).

При гистологической оценке слизистой оболочки желудка обнаружено преобладание минимальных проявлений атрофии (легкой и средней степени) у пациентов с ПЯ двенадцатиперстной кишки – 18,7 % и 5,9 % соответственно. У пациентов с ПЯ желудка частота атрофических изменений была более высокой и составила 29 % легкой и 37 % умеренной степени с достоверной разницей в сравнении с 1-ой

группой ($p < 0,008$). В связи с коротким периодом наблюдения динамика оценка динамики атрофических изменений слизистой желудка не проводилась.

Выводы

1. Стандартная антихеликобактерная терапия первой линии (ИППП+Кларитромицин+Амоксициллин) у пациентов с пептической язвой желудка и двенадцатиперстной кишки с применением стандартных доз ИППП имеет тенденцию к снижению уровня эрадикации как из-за роста резистентности к кларитромицину, так и из-за недостаточной кислотосупрессии.

2. Применение двойных доз ИППП (пантопразол 80 мг. 2 раза в день) дважды в сутки в схемах эрадикационной терапии позволяет повысить уровень эрадикации *H. pylori* до 93,75%.

3. Эрадикация *H. pylori* при контрольной биопсии на 8-й недели в группе пациентов принимавших двойные дозы ИППП приводит к более выраженному снижению лимфоцитарно-лейкоцитарной инфильтрации по сравнению с группой пациентов принимавших стандартные дозы пантопразола.

4. Неудачи эрадикации в обеих группах сопровождаются выраженной лейкоцитарной инфильтрацией и уровнями pH статистически более высокими, чем в группе пациентов с успешной эрадикацией.

Литература

1. Аруин Л.П. Из 100 инфицированных *H. pylori*

рак желудка возникает у двоих. Кто они? // *Эксп. клин. гастроэнтерол.* – 2004. – № 1. – С. 12-18.

2. Аруин Л.П. *Helicobacter pylori*: каким образом один возбудитель вызывает разные болезни // *Эксперим. и клин. гастроэнтерол.* – 2004. – № 1. – С. 36-41.

3. Аруин Л.П., Капуллер Л.А., Псаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. - М.: Трида-Х. 1998. - С. 80-85, 272.

4. Аруин Л.П. Следует ли врачу возобновлять в памяти классификацию хронического гастрита? // *Матер. симпозиума «Хронический гастрит. Лечение банального заболевания или путь канцерпревенции?»* — М., 2008 — С. 3—4.

5. Пшавский В.Т. Современная гастроэнтерология и предопухольные заболевания пищеварительной системы // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* — 2002. — Т. 12, № 3. — С. 3—7.

6. Кудрявцева А.В., Щербakov П.А., Пшавский И.О., Говорун В.М. *Helicobacter pylori*-инфекция: современные аспекты диагностики и терапии. Пособие для врачей. - М., 2004.

7. Кудрявцева А.В., Псаков В.А., Пшавский И.О. и др. Резистентность *H. pylori* к метронидазолу, кларитромицину и амоксициллину в Москве, Санкт-Петербурге и Абакане в 2001г. - *Педиатрия*, 2002, №2 (приложение), с.61-63.

Ткач С.М. Ведение больных с язвами желудка // *Therapia*. 2008 № 9. С. 2-3.

8. Burget D.W., Chiverton K.D., Hunt R.H. Is there an optimal degree of acid suppression for healing of duodenal ulcers? A model of the relationship between ulcer healing and acid suppression. *Gastroenterology* 1990; 99: 345-51.

9. Bazzoli F. Choice of first line treatments to optimise eradication. If *pylori* resistance and management strategies. *World Congress of Gastroenterology*. Montreal; 2005.

10. Byanova L., Mentis A., Gubina M et al. Status of antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in Eastern Europe *Clin Microbiol Infect* 2002 ; N 8 : 388 – 96

11. Correa P. A human model of gastric carcinogenesis // *Cancer Res.* - 1998. - Vol. 48. - P. 3554-3560.

12. Ender Serin et al. Impact of *Helicobacter pylori* on the development of vitamin B12 deficiency in the absence of gastric atrophy. *Helicobacter* 2002 N 7 p. 337-341

13. Ford, A.C., Delaney, B.C., Forman, D, Moayyedi,

P. Eradication therapy for peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori* positive patients / A.C. Ford, B.C. Delaney, D. Forman, P. Moayyedi // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006. Vol. 19. № 2. CD003840.

14. Koivisto T.T., Rautelin H.I., Voutilainen M.E. et al. First-line eradication therapy for *Helicobacter pylori* in primary health care based on antibiotic resistance: results of three eradication regimens // *Aliment. Pharmacol. Ther.* - 2005. - Vol.21, №6. - P. 773-82.

15. Masaki Sanaka Takatsugu Yamamoto. Does Rabeprazole Enhance Distension-Induced Gastric Accommodation? Received: 29 January 2008 / Accepted: 13 May 2008 / Published online: 2 July 2008 Springer Science+Business Media, LLC 2008

16. Megraud F. *H. pylori* antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing *Gut* 2004 ; 53 : 1374 – 1384

17. Megraud F. Epidemiology of antimicrobial resistance implications for treatment failure. II. *pylori* resistance and management strategies. *World Congress of Gastroenterology*. Montreal; 2005.

18. Mitsushige Sugimoto, David Y Graham. High-dose versus standard-dose PPI in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Nature clinical practice gastroenterology & hepatology*, march 2009 vol 6 N 3, 138-139

19. Theodore oRkeas, Panos Sechopoulos et al., Cumulative *H. pylori* Eradication Rates in Clinical Practice by Adopting First and Second-Line Regimens Proposed by the Maastricht III Consensus and a Third-Line Empirical Regimen. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:21 – 25;

20. Suzuki, H T, Hibi, B.J, Marshall. *Helicobacter pylori*: present status and future prospects in Japan / H. Suzuki, // *J. Gastroenterol.* 2007. Vol. 42. P. 1 – 15.

21. Sugimoto M et al. Evidence that the degree and duration of acid suppression are related to *Helicobacter pylori* eradication by triple therapy. 2007 *Helicobacter* 12: 317–323

22. Villoria A et al. Meta-analysis: high-dose proton pump inhibitors vs. standard dose in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2008 N 28: 868–877

23. Vallve M et al. Single vs. double dose of a proton pump inhibitor in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002 N16: 1149–1156

Оцінка вираженості змін слизової оболонки шлунку у пацієнтів з пептичною язвою асоційованою з *Helicobacter pylori* на фоні проводимої антихеликобактерної терапії з використанням різних добових доз інгібіторів протонної помпи.

В.В. Кривий

У статті оцінений вплив різних добових доз інгібіторів протонної помпи на рівень ерадикації *Helicobacter pylori*, вираженість запалення слизової оболонки шлунку у пацієнтів з пептичною виразкою шлунка і дванадцятипалої кишки.

Appreciate of mucous stomach influence changes at patients with *Helicobacter pylori* associate peptic ulcer against a background therapy with use of various daily doses proton pump inhibitors.

V.V. Kryvyi

In article influence of various daily doses of proton pump inhibitors on level eradication *Helicobacter pylori*, expression of inflammation in mucosa stomach at patients with a stomach and duodenum peptic ulcer is estimated