

УДК: 615.243; 616.33 – 002 – 07+616 – 018.2 – 008.6

## Морфологическое обоснование выбора тактики антихеликобактерной терапии у пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани

И.А. Вильцанюк, С.Н. Чернуха, Ю.А. Мошко

## Morphological argumentation of the *H. pylori* eradication tactics choice in patients with undifferentiated connective tissue disorders

I.A. Viltanyuk, S.N. Chernukha, Y.A. Moshko

*Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь***Ключевые слова:** цитопротекция, атрофия, гастрит, *H. pylori*

**П**о имеющимся данным, распространенность дисплазии соединительной ткани составляет около 20,9 – 48,3% [Земцовский и соавт., 2011; ВНОК, 2012]. Можно предположить, что частота выявления этого синдрома достаточно велика, а полученные данные, во многих случаях, зависят от методологических подходов при обследовании пациентов. Самостоятельное клиническое значение синдрома дисплазии соединительной ткани объединяет системные наследственные дифференцированные синдромы, в основе которых лежат хорошо известные дефекты генов (синдром Марфана, синдром Элерса-Данлоса и другие) и недифференцированные дисплазии соединительной ткани (НДСТ), при которых отмечаются разнообразные поражения сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, опорно-двигательного аппарата, почек, кожи, глаз [Земцовский и соавт., 2011; Grahame et al., 2000]. Наряду с клинически яркими симптомокомплексами встречаются неполные, стертые формы,

затрудняющих своевременную диагностику, что может иметь необратимые последствия за счет развития тяжелых, а иногда и фатальных расстройств внутренних органов.

На современном этапе выделено много фенотипических признаков НДСТ и микроаномалий, которые условно разделяют на внешние, выявляемых при физикальном обследовании, и внутренние, то есть признаки дисплазии соединительной ткани со стороны центральной нервной системы и внутренних органов. Клинические проявления НДСТ отличаются вариабельностью, поэтому комплексная оценка фенотипических маркеров позволяет не только заподозрить, но и достоверно диагностировать наличие НДСТ уже даже на этапе клинического обследования больного [Beighton et al., 1998;

*1295006, Россия, Республика Крым,  
г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7,  
e-mail office@csmu.strace.net*

Grahame et al., 2000].

Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), как один из самых богатых коллагеном органов, при НДСТ неизбежно вовлекается в патологический процесс с формированием аномалий тканевых структур, обуславливает специфику воспалительных и деструктивных поражений пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) [Кононов и соавт., 2011; Goldenring, Nam, 2010].

Литературные данные по проблеме хронических заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта, которые протекают на фоне врожденной дисплазии соединительной ткани малочисленные, отсутствует единое мнение относительно патогенетической роли данного синдрома в развитии заболеваний ЖКТ [Ткач и соавт.; 2013]. Взаимосвязь между НДСТ и особенностями морфологии и функции гастродуоденальной зоны и пищевода изучено недостаточно.

## Цель исследования

– изучить особенности морфофункциональных изменений слизистой оболочки желудка на фоне антихеликобактерной терапии с использованием коллоидного висмута субцитрата при сочетанной патологии верхних отделов ЖКТ у пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани.

## Материал и методы

С целью изучения особенностей течения и лечения сочетанной патологии верхних отделов ЖКТ проводили сравнение результатов лечения у 132 *H. pylori*-инфицированных больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) и хроническими гастритами (ХГ) со стигмами дисэмбриогенеза, характерными для НДСТ (74 человека) и без них (58 человек). Все больные, независимо от наличия признаков дисплазии соединительной ткани, были разделены на две группы, однородные по возрасту и полу: основную и контрольную. В контрольной группе пациенты получали лечение тройной антихеликобактерной терапией с использованием кларитромицина, амоксициллина и эзомепразола в стандартных дозах в течение двух недель. Основную группу составили пациенты, которые лечились по схеме: коллоидного висмута субцитрат по 120 мг четыре раза в сутки + амоксициллин по 1000 мг дважды в сутки + кларитромицин по 500 мг дважды в сутки + эзомепразол по 20 мг дважды в сутки также в течение двух недель. С целью верификации диагноза ГЭРБ и хронического гастрита особое внимание уделяли результатам таких методов инструментальной диагностики как эзофагогастродуоденоскопия, морфология и рН-метрия. Инфицированность *H. pylori* подтверждали ИФА, быстрым уреазным тестом и гистологическим методом. Морфологическую оценку гистологических препаратов

слизистой оболочки желудка (СОЖ) проводили в соответствии с Сиднейской классификации, Хьюстонского пересмотра, по модифицированной визуально аналоговой шкале системы Operative Link for Gastritis Assessment (шкала OLGA) [Аруин и соавт., 2009; Rugge et al., 2008] с полуколичественная оценке выраженности инфицированности *H. pylori*, активности воспаления и выраженности атрофии (от 0 до 3х баллов). Оценку фенотипических признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани проводили по стандартной методике [Рекомендации ВНОК, 2012 г.]. Вероятность установленных изменений определяли параметрическими и непараметрическими методами вариационной статистики. Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью стандартного пакета программ «Statistica 6.0 for Windows».

## Результаты и обсуждение

Все больные ГЭРБ с признаками и без признаков дисплазии соединительной ткани, имели морфологически подтвержденные атрофические и неатрофический гастриты, ассоциированные с хеликобактерной инфекцией. При детальном анализе данных выявлено существенное преобладание атрофии среди пациентов с НДСТ. Так, среди 34 больных с атрофическими гастритами (45,9%) сочетание атрофии в антральном отделе и теле желудка наблюдалось у 11 человек, у 9 – атрофию обнаружили только в теле и у 14 – в антральном отделе. Среди 7 обследованных без НДСТ (12,1%) сочетание атрофии в теле и антральном отделе желудка наблюдалось лишь в 2х случаях, а в теле желудка она наблюдалась в 1 случае. Кишечная метаплазия в антральном отделе регистрировалась до лечения у 19 человек с НДСТ (25,7%), причем у двоих она сочеталась с интестинальной метаплазией в теле желудка. В другой группе больных без НДСТ интестинальная метаплазия встречалась в 3-х случаях (5,2%) и только в антральном отделе. Существенное преобладание атрофических изменений у больных с НДСТ сравнению с больными без признаков НДСТ свидетельствовало о роли дисплазии соединительной ткани в развитии и прогрессировании атрофических изменений наряду с персистенцией *H. pylori*.

Пациенты контрольной группы, которые лечились антихеликобактерной схемой, включавшей кларитромицин, амоксициллин и эзомепразол отмечали существенное снижение ряда субъективных данных. Применение препарата из группы ингибиторов протонной помпы в комплексе с антимикробными препаратами привело к исчезновению изжоги и чувства дискомфорта в верхней части живота в 93,7% случаев. Жалобы исчезли в среднем через  $3,89 \pm 0,28$  суток от начала лечения.

В контрольной группе результаты лечения оценили у 62 (96,9%) из 64 человек. Примененные терапевтические мероприятия были признаны удачными у 53 человек, что составляло подавляющее

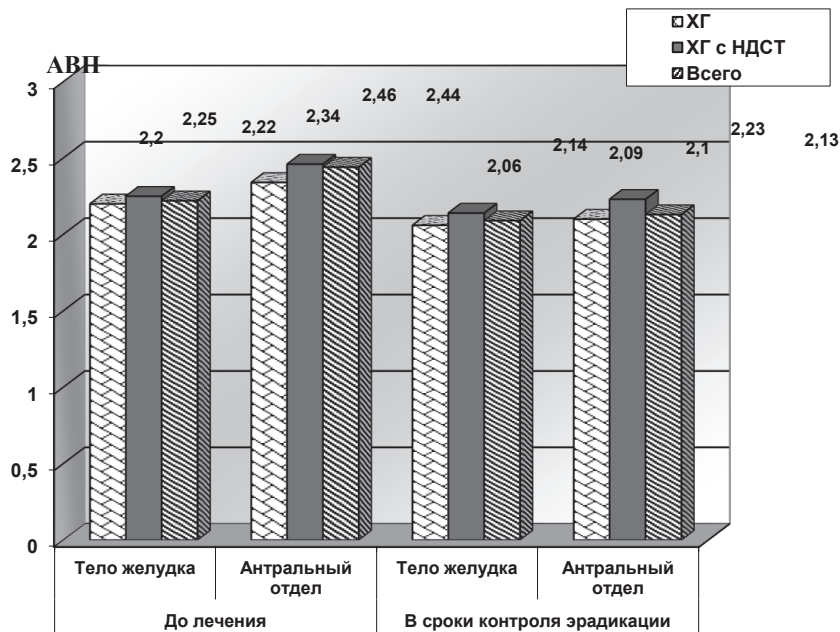


Рис. 1. Гистологические изменения слизистой оболочки желудка у пациентов с ГЭРБ и ХГ контрольной группы на фоне лечения в зависимости от наличия или отсутствия НДСТ.

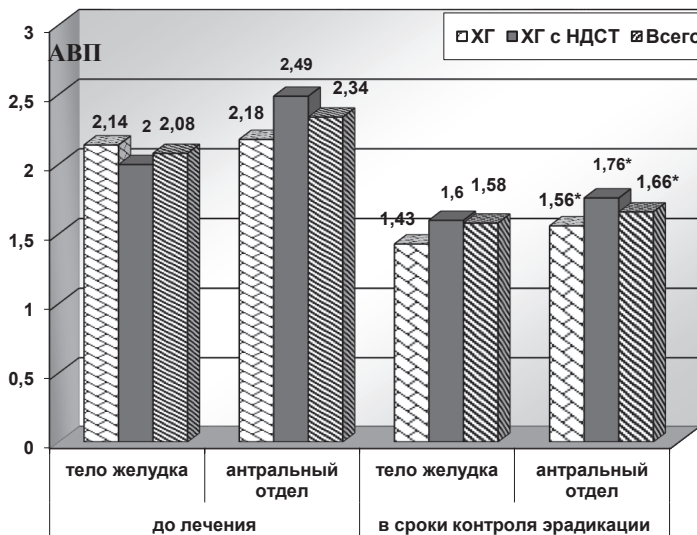


Рис. 2. Морфологические изменения слизистой оболочки желудка у пациентов основной группы на фоне антихеликобактерной терапии с препаратом коллоидного висмута в зависимости от наличия или отсутствия НДСТ. Примечание. \* – Достоверная разница с аналогичным показателем ( $p < 0,05$ ), полученным до лечения.

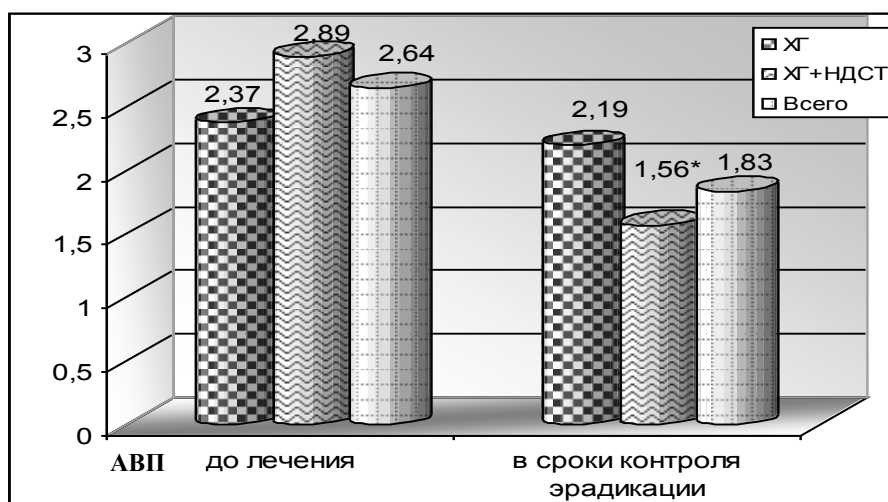
большинство от количества пациентов контрольной группы. Полученные данные свидетельствуют о том, что антихеликобактерная схема с кларитромицином, амоксициллином и эзомепразолом имеет эрадикационную эффективность 82,8%.

У всех пациентов контрольной группы до лечения наблюдались выраженные воспалительные изменения в антральном отделе. В теле желудка активность воспалительного процесса была несколько меньше, но существенно не отличалась от показателя в антральном отделе. Гистологические изменения слизистой оболочки желудка, выявленные у 64 обследованных до назначения антихеликобактерной лечения, отражены на рисунке 1. Полученные результаты демонстрируют некоторое снижение активности воспаления в обеих топографических областях как у пациентов с ХГ, так и ХГ с

НДСТ при отсутствии достоверной разницы с данными, зарегистрированными до назначения антимикробного лечения (рис. 1).

В основной группе, на фоне антихеликобактерного лечения с коллоидным висмутом, заметно снизился ряд субъективных данных. На вторые сутки после назначения схемы почти у всех больных исчезла изжога и ощущение дискомфорта в верхней части живота. Полное прекращение жалоб на изжогу отмечалось у пациентов в среднем через  $2,57 \pm 0,25$  суток от начала лечения.

Среди 68 человек основной группы эрадикационную эффективность антихеликобактерной схемы с коллоидным висмутом проконтролировали у 65 пациентов (95,6%). Лица, которым хеликобактерный статус оценить не удалось, расценивались как такие, у которых эрадикация не состоялась. После



**Рис. 3.** Динамика атрофии антрального отдела желудка на фоне лечения коллоидным висмутом субцитратом пациентов основной группы в зависимости от наличия или отсутствия НДСТ. Примечание. \* – Существенная разница с аналогичным показателем ( $p < 0,05$ ), полученным до лечения.



**Рис. 4.** Динамика атрофии антрального отдела желудка на фоне лечения у пациентов контрольной группы в зависимости от наличия или отсутствия НДСТ. Примечание. \* – Существенная разница с аналогичным показателем ( $p < 0,05$ ) полученным до лечения.

проведенного антихеликобактерного лечения в 91,2% случаев морфологическим и биохимическим методами было констатировано отсутствие микробного агента, что достоверно не превышало ( $p < 0,05$ ) показатель полученный при лечении тройной схемой в контрольной группе.

До назначения антимикробного лечения у всех пациентов основной группы отмечались гистологические изменения в антральном отделе, и частично – в теле желудка. При сравнении активности воспалительного процесса как у больных ХГ, так и ХГ с НДСТ наблюдалась незначительная разница между показателями тела и антрального отдела. Данные морфологических изменений слизистой оболочки желудка у пациентов основной группы в зависимости от топографического отдела и наличия стигм дисэмбриогенеза отражены на рис.2.

Активность воспалительного процесса в антральном отделе у больных ГЭРБ и ХГ с НДСТ была выше, чем у пациентов с ГЭРБ и ХГ без НДСТ. Однако, при сравнении этих данных с гистологическими изме-

нениями лиц контрольной группы по топографическим отделам и нозологии разницы не обнаружено. Общие гистологические данные также указывали на незначительное преобладание степени активности в теле по сравнению с антральным отделом у лиц основной группы.

Морфологические показатели, полученные в сроки контроля эрадикации, свидетельствовали об общем снижении активности воспалительного процесса как в теле, так и в антральном отделе у лиц обеих нозологических групп. При сравнении этих данных с данными, полученными до лечения, наблюдалось достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение степени активности в антральной области, в отличие от тела, где изменения были незначительными. Важно отметить, что у пациентов контрольной группы такой динамики не отмечалось. Этот факт дополнительно свидетельствует в пользу большей эффективности антихеликобактерной схемы с висмутом, чем схемы, примененной в контрольной группе.

Кроме активности воспалительного процесса

привлекает внимание динамика атрофических изменений (рис. 3). В целом, этот показатель имел тенденцию к несущественному снижению. Однако, при более детальной оценке, отмечаются достоверные различия ( $p < 0,05$ ) между данными полученными до лечения и в сроки контроля эрадикации. Так как в контрольной группе не наблюдается аналогичной картины, кроме общей тенденции (рис. 4), то этот факт можно объяснить с одной стороны цитопротекторным эффектом препарата коллоидного висмута в антихеликобактерной схеме, а с другой стороны – большим процентом больных с неопределенными атрофиями среди пациентов с НДСТ.

Положительные изменения гистологической картины у пациентов основной группы свидетельствуют о высокой эффективности антихеликобактерной схемы, состоящей из эзомепразола, амоксициллина, кларитромицина и коллоидного висмута субцитрата.

## Выводы и перспективы дальнейших исследований

Атрофические изменения и интестинальная метаплазия СОЖ были обнаружены у обследованных больных обеих нозологических групп, однако, наблюдалось существенное преобладание атрофии (45,9% против 12,1%,  $p < 0,05$ ) и метаплазии (25,7% против 5,2%,  $p < 0,05$ ) именно в группе больных с НДСТ. Достоверное преобладание атрофических изменений у больных с НДСТ сравнению с больными без признаков НДСТ ( $p < 0,05$ ) доказывает роль дисплазии соединительной ткани в развитии и прогрессировании атрофических изменений наряду с персистенцией Нр.

Выявлена существенная динамика снижения признаков атрофии антрального отдела желудка на фоне применения антихеликобактерной схемы с коллоидным висмутом у больных с дисплазией соединительной ткани ( $p < 0,05$ ) по сравнению с показателями у пациентов без НДСТ. Это свидетельствует о положительном цитопротекторном эффекте препарата коллоидного висмута в антихеликобактерной схеме у пациентов с НДСТ, а также о большом проценте случаев неопределенных атрофий среди больных НДСТ, требующих дифференциальной диагностики именно на фоне лечения.

Таким образом, в алгоритм обследования больных ГЭРБ необходимо обязательно включать оценку признаков НДСТ, а с целью выбора тактики лечения, в случае выявления у больных с ГЭРБ стигм дисэмбриогенеза, характерных для НДСТ, предлагаем обязательное проведение эндоскопического обследования верхних отделов ЖКТ с определением степени тяжести рефлюкс-эзофагит, инфицированности Нр, морфологической оценки состояния СОЖ.

Рекомендуется проведение антихеликобактерной терапии всем инфицированным больным ГЭРБ с ХГ на фоне НДСТ в течении 14 дней с использованием следующей схемы: висмута субцитрат

по 120 мг четыре раза в сутки + амоксициллин по 1000 мг дважды в сутки + кларитромицин по 500 мг дважды в сутки + эзомепразол по 20 мг дважды в сутки, или с обязательным добавлением препаратов коллоидного висмута субцитрата к другим антихеликобактерным схемам.

Учитывая высокий процент атрофических изменений в СОЖ у больных с признаками НДСТ рекомендуется проводить оценку эрадикации инвазивными методами и обязательно дифференцировать истинные атрофии и неопределенные атрофии после курса антихеликобактерной терапии и цитопротекторного лечения.

## Литература

1. Аруин А. П. Международная классификация хронического гастрита: что следует принять и что вызывает сомнения / А. П. Аруин, А. В. Кононов, Мозговой С. П. // *Арх. пат.* – 2009. – Вып. 4. – С. 11 – 18.
2. Земцовский Э. В. Малые аномалии сердца и диспластические фенотипы / Э. В. Земцовский, Э. Г. Малев // СПб.: Изд-во «ЛВЭСЭП», 2011. – 160 с.
3. Кононов А. В. Морфогенез атрофии слизистой оболочки желудка как основа фенотипа хронического гастрита / А. В. Кононов, С. П. Мозговой, М. В. Маркелова, А. Г. Шиманская // *Арх. пат.* – 2011. – Вып. 3. – С. 26 – 31.
4. Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации, разработанные комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. – Москва, 2012. – 76 с.
5. Ткач С. М. Внепищеводные и атипичные проявления ГЭРБ / С. М. Ткач, П. Л. Кляритская, А. П. Балабанцева // Монография: ISBN 978-966-96629-6-5. – Киев, 2013. – 175 с.
6. Beighton P. Ehlers-Danlos syndromes: Revised nosology, Villefranche, 1997 / P. Beighton, A. De Paepe, B. Steinmann, P. Tsipouras, R. J. Wenstrup // *American Journal of Medical Genetics.* – 1998. – Vol. 77, № 1. – P. 31-37.
7. Grabame R., Bird H. A., Child A. The revised (Brighton, 1998) criteria for the diagnosis of benign joint hypermobility syndrome (BJHS) / R. Grabame, H. A. Bird, A. Child // *Journal of Rheumatology.* – 2000. – Vol. 27, № 7. – P. 1777-1779.
8. Goldenring J. R. Oxyntic atrophy, metaplasia, and gastric cancer // J. R. Goldenring, K. T. Nam // *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* – 2010. – Vol. 96. – P. 117 – 131.
9. Rugge M. OLGA staging for gastritis: a tutorial / M. Rugge, P. Correa, F. Di Mario et al. // *Dig. Liver Dis.* – 2008. – Vol. 40, № 8. – P. 650 – 658.

## Морфологическое обоснование выбора тактики антихеликобактерной терапии у пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани

*И.А. Вильцанюк, С.Н. Чернуха, Ю.А. Мошко*

Атрофические изменения и интестинальная метаплазия СОЖ были обнаружены у обследованных больных обеих нозологических групп, однако наблюдалось существенное преобладание атрофии (45,9% против 12,1%) и метаплазии (25,7% против 5,2%) именно в группе больных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Существенное преобладание атрофических изменений у больных с НДСТ по сравнению с больными без признаков НДСТ ( $p < 0,05$ ) доказывает роль дисплазии соединительной ткани в развитии и прогрессировании атрофических изменений наряду с персистенцией *Hp*.

Обнаружена существенная динамика снижения признаков атрофии антрального отдела желудка на фоне применения антихеликобактерной схемы с коллоидным висмутом у больных с НДСТ ( $p < 0,05$ ) по сравнению с показателями у пациентов без НДСТ. Это свидетельствует о положительном цитопротекторном эффекте препарата коллоидного висмута в антихеликобактерной схеме у пациентов с НДСТ, а также о большом проценте случаев неопределённых атрофий среди больных НДСТ, требующих дифференциальной диагностики именно на фоне цитопротекторного лечения.

Учитывая высокий процент атрофических изменений в СОЖ у больных с признаками НДСТ рекомендуется проводить оценку эрадикации инвазивными методами и дифференцировать истинные атрофии и неопределённые атрофии после курса антихеликобактерной терапии с обязательным применением препаратов коллоидного висмута субцитрата.

Ключевые слова: цитопротекция, атрофия, гастрит, *H. pylori*

## Morphological argumentation of the *H. pylori* eradication tactics choice in patients with undifferentiated connective tissue disorders

*I.A. Viltanyuk, S.N. Chernukha, Y.A. Moshko*

Medical Academy named after SI Georgievsky,

Crimean Federal University named after VI Vernadsky, Simferopol

Atrophic changes and intestinal metaplasia of the GM were found in the patients examined both nosological groups, but there was a significant predominance of atrophy (45.9% vs. 12.1%) and metaplasia (25.7% vs. 5.2%) precisely in the group of patients with UCTD. Significant prevalence of atrophic changes of the patients with UCTD compared with the patients without evidence of UCTD ( $p < 0.05$ ) proves the role of connective tissue disorders in the development and progression of atrophic changes along with *Hp* persistence.

There was found a substantial dynamics of reduction of signs of atrophy of the gastric antral department on the background of treatment with *H. pylori* scheme with colloidal bismuth of the patients with UCTD ( $p < 0.05$ ) in comparison with the patients without UCTD. This indicates a positive effect of the preparation of cytoprotective colloidal bismuth in *H. pylori* scheme of the patients with UCTD, as well as the large percentage of cases of undetermined atrophy among the patients with UCTD requiring differential diagnostics exactly on the background of cytoprotective treatment.

Taking into account the high percentage of atrophic changes in the GM of the patients with UCTD signs it is recommended to evaluate the eradication of invasive techniques and differentiate true atrophies and undefined atrophies after a course of *H. pylori* therapy with obligatory use of colloidal bismuth subcitrate preparations.

Keywords: cytoprotection, atrophy, gastritis, *H. pylori*