

УДК: 616.33-.34-002.04-06:616.72-002-085

Эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны у больных ревматоидным артритом: патогенетическая роль *Helicobacter pylori*, современные подходы к терапии

С.Н. Поливода, В.В. Якименко, А.А. Черепок

*Запорожский государственный медицинский университет, Запорожье***Ключевые слова:** ревматоидный артрит, *Helicobacter pylori*, нестероидные противовоспалительные препараты, лансопризол.

Поражения слизистой оболочки гастродуоденальной зоны у пациентов с ревматическими заболеваниями распространены достаточно широко и оказывают существенное влияние на течение, прогноз и тактику лечения основного заболевания [11,14]. К факторам, которые негативно влияют на состояние слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки при ревматических заболеваниях, в частности при ревматоидном артрите, следует отнести воспаление слизистой оболочки пищеварительного тракта, васкулит, прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), сопутствующие заболевания пищеварительного тракта, проявления или обострения которых вы-

званы течением ревматических заболеваний и приемом НПВП [3,4]. Предполагается также, что инфекция *Helicobacter pylori* может играть важную роль в поражении гастродуоденальной зоны у больных ревматическими заболеваниями [10,13]. Следует отметить, что среди факторов, способствующих развитию эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки в общей популяции, НПВП занимают второе место после *H. pylori* [3,11]. При этом наиболее типичной для них локализацией является средняя треть желудка. На сегодняшний день большое количество больных с ревматическими заболеваниями нуждаются в постоянном длительном приеме НПВП. У этих паци-

ентов эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки гастродуоденальной зоны часто носят рецидивирующий характер, нередко формируя своеобразную «НПВП-ассоциированную язвенную болезнь». Особенности этих эрозий и язв являются множественный характер, малосимптомное течение и высокий риск манифестации желудочно-кишечных кровотечений. Выявлена связь поражений с приемом НПВП, остротой их возникновения, локализацией в антральном отделе желудка, отсутствием воспалительного вала вокруг язвенного дефекта, таким гистологическим признаком, как фовеолярная гиперплазия слизистой оболочки, и достаточно быстрое заживление после отмены НПВП [1,12].

Несмотря на то, что проблема поражения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки при ревматоидном артрите активно исследуется на протяжении последнего десятилетия, целый ряд вопросов, касающихся механизмов повреждения слизистой оболочки и его обратного развития под влиянием медикаментозной терапии, остается неизученным.

Цель исследования

изучить взаимосвязь между язвенным поражением слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов с ревматоидным артритом и инфекцией *Helicobacter pylori*, а также эффективность лансопризола в составе комплексной терапии эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки у больных ревматоидным артритом.

Методы исследования

Обследовано 29 больных ревматоидным артритом, у которых наблюдались симптомы желудочной диспепсии, среди них женщин – 21, мужчин – 8, средний возраст обследованных составил $42,8 \pm 2,6$ года. У всех пациентов длительность постоянного приема НПВП составляла более 1 года (в среднем $- 2,1 \pm 0,2$ года). Все пациенты выразили свое согласие на участие в настоящем исследовании.

Для верификации диагноза всем пациентам проводили фиброэзофагогастродуоденоскопию, во время которой осуществляли прицельную мультифокальную биопсию слизистой антрального отдела желудка и краев язвенного дефекта.

Для выявления наличия и степени выраженности инфицированности *H. pylori* всем обследованным проводили дыхательный тест с мочевиной, меченной ^{13}C , на аппарате IRIS (Wagner Analysen Technik, Германия) по

стандартной методике, изложенной в [7]. В зависимости от степени прироста концентрации $^{13}\text{CO}_2$ в выдыхаемом воздухе после приема ^{13}C -мочевины пациентов разделяли на неинфицированных, с низкой, средней и высокой степенью обсемененности *H. pylori*.

Всем пациентам проводили экспресс-гастро-pH-метрию с помощью компьютерной системы анализа pH (ИНВПП «Оримет», Украина) по методике, изложенной в [2]. pH-микросонд вводили на глубину 40 см, после чего определяли величину внутрижелудочного pH через каждый сантиметр длины pH-микросонда во время его введения (20 замеров) и выведения (20 замеров). На основании полученных данных определяли следующие показатели: среднюю арифметическую pH (pH_x), максимальную pH (pH_{max}) и минимальную pH (pH_{min}).

После первоначального обследования всем больным отменялась терапия НПВП и пациентам, у которых была диагностирована инфицированность *H. pylori*, назначалась тройная семидневная антихеликобактерная терапия в соответствии с рекомендациями Маастрихтского консенсуса-2: лансопризол («Ланзап», Dr. Reddy's Laboratories Ltd., Индия) – по 30 мг 2 раза в сутки, амоксициллин – по 1000 мг 2 раза в сутки, кларитромицин – по 500 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней. Затем переходили на монотерапию «Ланзап» по 30 мг 1 раз в сутки в течение 2-х недель.

Через 2 недели после окончания терапии пациентам повторно проводили описанный выше комплекс исследований.

Данные представлены в виде выборочного среднего арифметического \pm его стандартная ошибка. Достоверность различий между величинами исследуемых параметров до и после лечения оценивали с использованием критерия Wilcoxon. Нулевую гипотезу о равенстве выборочных средних величин отвергали при уровне

значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Первоначальное обследование пациентов продемонстрировало наличие язвенных дефектов слизистой оболочки желудка – у 27,59% пациентов, язвенных дефектов двенадцатиперстной кишки – у 34,48%, эрозий желудка – у 20,69%, сочетанных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки – у 17,24% пациентов. У всех больных была установлена фовеолярная гиперплазия слизистой оболочки желудка. Таким образом, у всех пациентов с ревматоидным артритом, получавшим терапию НПВП и отмечавших при этом наличие симптомов желудочной диспепсии, наблюдалось поражение желудка и/или двенадцатиперстной кишки различной степени выраженности.

По результатам дыхательного теста с ^{13}C -мочевиной 89,66% больных были инфицированы *H. pylori*, причем распределение пациентов по степени обсемененности *H. pylori* было следующим: низкая – 19,23%, средняя – 38,46% и высокая – 42,31%.

В среднем по группе обследованных лиц величина pH_x составила $3,18 \pm 0,21$, pH_{max} – $4,98 \pm 0,23$ и pH_{min} – $2,03 \pm 0,19$. Следует отметить, что у 84,62% пациентов было зарегистрировано состояние умеренной и выраженной гиперацидности ($0,9 < \text{pH}_{\text{min}} < 1,5$), тогда как только у 15,38% пациентов отмечена норма- или гипоацидность желудочного сока. Таким образом, у больных ревматоидным артритом с симптомами желудочной диспепсии нами отмечено существенное увеличение кислотообразующей функции желудка.

На фоне проводимой терапии наблюдалось значительное улучшение клинического состояния пациентов: болевой и диспепсический синдром были купированы у 53,85% больных уже на 3-4-ые сутки терапии (к концу периода наблюдения – у 100% пациентов), не

было отмечено существенных побочных эффектов терапии.

При повторном обследовании пациентов после окончания терапии наблюдалась отчетливая динамика со стороны всех исследуемых параметров. Так, контрольное эндоскопическое обследование показало полную эндоскопическую ремиссию у 69,23% больных, положительную динамику, проявляющуюся в уменьшении размеров язвы, снижении отека и гиперемии слизистой оболочки – у 19,23% больных; визуальные признаки активного гастродуоденита сохранялись только у 11,54% пациентов.

Необходимо отметить, что результаты повторного дыхательного теста продемонстрировали полную эрадикацию *H. pylori* у 88,46% пациентов, у 11,54% пациентов сохранялась низкая степень обсемененности *H. pylori*.

Обращает на себя внимание и существенное изменение величины рН желудка, полученное при проведении повторной экспресс-гастро-рН-метрии: рН_х достоверно увеличилась на 80,19%, составив к моменту обследования $5,73 \pm 0,22$, рН_{max} – на 41,77% ($7,06 \pm 0,21$ соответственно) и рН_{min} – на 118,23% ($4,43 \pm 0,19$ соответственно). Значительно увеличилась к моменту повторного обследования и доля пациентов с гипоацидностью желудочного сока ($2,3 < \text{pH}_{\text{min}} < 6,9$) – 80,77%.

Таким образом, комплексная терапия эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов с ревматоидным артритом с использованием лансопризола («Ланзап») не только позволила достичь клинико-лабораторной ремиссии у большинства пациентов, но также обеспечила адекватный уровень эрадикации *H. pylori* (более 80%) и благоприятную динамику рН желудочного сока.

Полученные нами данные в отношении эффективности лансо-

призола в составе комплексной эрадикационной терапии соотносятся с данными, полученными другими авторами. В частности, В.Г. Кулакова и Н.А. Ввозная [6], Т.Д. Звягинцева и М. Дахер Джордж [5], В.И. Путинцев и соавт. [8] продемонстрировали высокую эффективность лансопризола в комплексной терапии пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. Более того, по данным Н.Н. Руденко и соавт. [9] включение в комплексную терапию пептических язв лансопризола более эффективно, чем других ингибиторов протонной помпы, в частности омепразола. Последний факт может быть обусловлен тем, что лансопризол обладает мощным антисекреторным действием, удерживая рН>4 в течение 15 часов и более после однократного приема, тормозит активацию выработки пепсина и хлористоводородной кислоты под влиянием всех известных стимуляторов, оказывает цитопротективное действие на эпителий слизистой оболочки желудка и усиливает секрецию гидрокарбонатов.

Выводы

1. Эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны у пациентов с ревматоидным артритом в большинстве (90%) случаев ассоциированы с инфицированностью *Helicobacter pylori*.
2. Своевременное проведение дыхательного теста с ¹³С-мочевинной пациентам с ревматоидным артритом и наличие симптомов желудочной диспепсии позволяет не только установить наличие и степень контаминации *Helicobacter pylori*, но и назначить патогенетически обоснованную терапию, направленную на его эрадикацию.
3. Пациенты с ревматоидным артритом и эрозивно-язвенными поражениями гастродуоденальной зоны характеризуются суще-

ственным снижением рН желудочного сока – гиперацидность по результатам экспресс-гастро-рН-метрии отмечена у 84,62% пациентов.

4. Лансопризол в составе комплексной эрадикационной терапии обеспечивает не только высокий уровень эрадикации *Helicobacter pylori*, но и обеспечивает благоприятную динамику рН желудочного сока с формированием состояния гипоацидности.

Литература

5. Аруин А.И., Капуллер А.А., Псаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. - Москва, Триада-Х, 1998. - 484 с.
6. Внутрішньопорожнинна рН-метрія шлунково-кишкового тракту: практичне керівництво. Під ред. В.М. Чорнобрового. – Вінниця: Логос, 1999. – 80 с.
7. Викторов А.П. Безопасность современных нестероидных противовоспалительных препаратов: между сциллой и харибдой? // Укр. ревматологічний журнал. – 2002. – №4 (10). – С.12-22.
8. Зязк Г.В., Гриценко В.І. (1998) Особливості проявів гастропатій, індукованих нестероїдними протизапальними препаратами, та їх лікування. / В кн.: Матеріали XIV з'їзду терапевтів України.- Київ, С.366-367.
9. Звягинцева Т.А., Дахер Джордж М. Эффективность ланзапа в лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. // Сучасна гастроентерологія. – 2002. – №2(8). – С.62-63.
10. Кулакова В.Г., Ввозная Н.А. Опыт лечения ланзапом (лансопризолом) пептической язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. // Сучасна гастроентерологія. – 2002. – №1(7). – С.62-63.
11. Переферий В.Г., Ткач С.М., Переферий О.В. Диагностика и лечение хронического гастрита, язвенной болезни желудка, язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, болезни Менетрие, предупреждение злокачественной лимфомы и рака желудка, вызванных *Helicobacter pylori*. Киев, 1999 г.
12. Путинцев В.И., Черникова Н.М., Белозерова Н.А., Оленицкая Е.С. Эффективность ланзапа в комплексной эрадикационной терапии при язвенной болезни. // Сучасна гастроентерологія. – 2004. – №1(15). – С.58-60.
13. Руденко Н.Н., Дорофеев А.Э., Томаш О.В., Нечипуренко Т.Б., Сибилев А.В., Агибалов А.Н., Андриенко П.Н. Сравнительная эффективность лансопризола (лантро)- и омепразола в сочетании с антихеликобактерными схемами при пептических язвах двенадцатиперстной кишки. // Сучасна гастроентерологія. – 2005. – №1(21). – С.83-85.
14. Свінціцький А.С., Пузанова О.Г. Про доцільність ерадикації *Helicobacter pylori* при

- тривалому застосуванні нестероїдних протизапальних препаратів // Укр. мед. часопис.-1999.-№4(12).-С.85–87.
15. Свицицкий А.С., Хомченкова Н.П., Пузанова О.Г. Сравнительная оценка эффективности различных мер профилактики синдрома гастропатии, индуцированного приемами нестероидных противовоспалительных препаратов при
16. ревматических заболеваниях // Укр. мед. часопис.-1998.-№3(5).-С.77–80. El-Zimaity H.M., Genta R.M., Graham D.J. Histological features do not define NSAID-induced gastritis // Hum. Pathol. – 1996. – V.27, N.12. – P.1348-1354.
17. Graham D.J. (1996) Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, Helicobacter pylori, and ulcers: where we stand // Am. J. Gastroenterol.-1996.-Vol.91(10).-P.2080-2086.
18. Hawkey C. J. (1996) Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy: causes and treatment // Scand. J. Gastroenterol.-1996.-V.220 (Suppl.).-P.124–127.

Ерозивно-виразкові ураження гастродуоденальної ділянки у хворих на ревматоїдний артрит: патогенетична роль Helicobacter pylori, сучасні підходи до терапії

С.М. Поливода, В.В. Якименко, О.О. Черепок

Ерозивно-виразкові ураження гастродуоденальної ділянки у пацієнтів на ревматоїдний артрит у більшості (90%) випадків асоційовані з інфікованістю Helicobacter pylori. Своєчасні сучасні методи діагностики та лікування дозволяють у більшості спостережень провести його ерадикацію.

Ключові слова: ревматоїдний артрит, Helicobacter pylori, нестероїдні протизапальні препарати, лансопразол

Erosive-ulcerous lesions of gastroduodenal zone in patients with rheumatoid arthritis: pathogenetic role of Helicobacter pylori and the modern therapeutical approaches

S.N. Polyvoda, V.V. Yakimenko, A.A. Cherepok

Erosive-ulcerous lesions of gastroduodenal zone in patients with rheumatoid arthritis in 90% of cases are associated with Helicobacter pylori infection. Complete eradication of Helicobacter pylori can be reached using modern methods of diagnostics and treatment.

Key words: rheumatoid arthritis, Helicobacter pylori, non steroidal anti-inflammatory drugs, lansoprazole