

М.Ю. Зак, к.м.н., Придніпровський науковий центр НАН України та МОН України, м. Дніпропетровськ

Динаміка атрофічного гастриту через три роки після ерадикації *H. pylori*

Протягом тривалого часу атрофію слизової оболонки (СО) шлунка вважали фінальним етапом розвитку хронічного гастриту. *Helicobacter pylori* (Hр) викликає гастрит, який із часом стає атрофічним. При ерадикації у найкращому разі можна було сподіватися на те, що процес не прогресуватиме. Однак із кінця 1990-х років почали з'являтися повідомлення про можливість зворотного розвитку атрофії після ерадикації інфекції [1, 2, 7].



Під час розгляду зворотності атрофії в кожному випадку необхідно розрізняти заміну втрачених залоз і регенерацію спеціалізованих клітин в інтактних залозах. В останній ситуації регенеративна зона зберігається, а усунення етіологічного фактора може зумовити регенерацію парієтальних і головних клітин до повного відновлення функції. Якщо залози й асоційовані з ними стовбурові клітини повністю зруйновані, то їх заміщення може відбуватися за рахунок елементів інтактних залоз сусідніх ямок [3, 4].

L. Vannella і співавт. висловлюють думку, що у разі поєднання атрофії та кишкової метоплазії (КМ) спостерігається подальше обмеження можливості їх зворотності [8].

При КМ залозисті одиниці шлункових ямок заміщаються новоутвореними криптами, у яких, як і в нормальному кишечнику, проліферативний компартмент розташовується в основі крипт. Брунькування крипт навряд чи сприятиме розвитку нормально організованих головних залоз, але зумовить розширення зони КМ. На думку М.Н. Танко, зворотність КМ більш імовірна в тих випадках, коли метоплазія виникає в якості адаптаційного механізму до певного несприятливого фактора, який можна ідентифікувати та усунути [9]. Якщо КМ є наслідком стабільної соматичної мутації у стовбуровій клітині, нормалізація мікросередовища у СО може не викликати зворотного розвитку КМ. Незважаючи на те що соматичні мутації можуть бути причиною формування будь-якого типу КМ, цікаво, що за неповної КМ генетичні зміни подібні до таких при дисплазії, яку розглядають уже в якості інтраепітеліальної неоплазії [5]. Навіть якщо КМ є результатом генетичних змін, імовірність зворотності може бути обмежена [5, 6].

Після того як світовою наукою було доведено провідну роль Hр у розвитку шлункової атрофії та метоплазії, досить привабливою стала можливість втручання до цього процесу шляхом проведення ерадикаційної терапії. У більшості європейських країн лікування Hр-асоційованих захворювань базується на Маастрихтських рекомендаціях III (2005) та IV (2011).

Відомо, що для ефективної ерадикації внутрішньошлунковий рН має становити >5 упродовж 75% часу протягом доби. Це, по-перше, створює несприятливі умови для життєдіяльності бактерії, а по-друге – потенціє антихелікобактерний вплив антибіотиків. Тому ефективна кислосупресія є дуже важливою складовою успішної ерадикації.

Пантопразол – інгібітор протонної помпи (ІПП) останнього покоління. На відміну від омепразолу та інших ІПП пантопразол зв'язується не з однією, а з двома молекулами цистеїну протонної помпи (813 і 822), завдяки чому утворює більш міцний та стійкий зв'язок із Н⁺/К⁺-АТФазою. Це забезпечує напівперіод пригнічення кислотопродукції після прийому пантопразолу близько 46 год. Крім того, пантопразол практично не впливає на фармакокінетику інших препаратів, які метаболізуються в печінці системою цитохрому Р450. Це дозволяє надавати перевагу пантопразолу в випадках, коли необхідно призначити кілька препаратів із подібним шляхом метаболізму в печінці. Також слід зазначити, що пантопразол краще переноситься хворими, ніж омепразол.

Так, у дослідженні І.В. Маєва та співавт. було співставлено ефективність 7-денної антихелікобактерної терапії (АГТ) на основі пантопразолу або омепразолу в комбінації з кларитроміцином та амоксициліном. Автори встановили, що поєднане використання

пантопразолу з антибіотиками забезпечило ерадикацію Hр у 82,9% хворих, а омепразолу із цими самими антибіотиками – у 67,1% пацієнтів. Це дало підстави рекомендувати саме пантопразол у якості ІПП для проведення 7-денної АГТ [6].

Серед наявних на українському ринку препаратів пантопразолу заслуговує на увагу Нольпаза виробництва компанії KRKA. Перевага Нольпази полягає в тому, що цей лікарський засіб має доведену біоеквівалентність обох доз (40 і 20 мг), а також ціну, яка суттєво не відрізняється від вартості омепразолу. Перелічені фактори зумовлюють, з одного боку, прогнозований ефект лікування з використанням Нольпази, а з іншого – доступність терапії для широкого кола пацієнтів.

Мета дослідження – визначити динаміку клініко-морфологічних показників у хворих на атрофічний гастрит через три роки після ерадикації Hр.

Матеріали і методи

Динаміку лікування простежили на прикладі 93 пацієнтів (56 жінок і 37 чоловіків) з атрофічним гастритом, асоційованим із Hр, віком від 30 до 64 років, середній вік 54,31±4,56 року. Діагноз установлювали на підставі клінічних, ендоскопічних та морфологічних даних. Усім хворим під час гастрокопії виконували біопсію СО шлунка (по два біоптати з антруму та тіла шлунка, один біоптат – із кута шлунка). Наявність Hр-інфекції визначали за допомогою двох методик: швидкого уреазного тесту і цистоскопії мазків відбитків, пофарбованих за Романовським-Гімзою. Ступінь та стадію гастриту встановлювали на підставі запропонованої нами модифікації системи OLGA [7].

У всіх хворих застосовували чотириккомпонентну АГТ пантопразол (Нольпаза) 40 мг + кларитроміцин (Фромілід) 500 мг + амоксицилін 1000 мг та субцитрат вісмуту 240 мг двічі на добу протягом 10 днів. За наявності шлункової гіпоацидності пацієнтам призначали дигестин 30 мл тричі на добу після їди упродовж 4 тижнів, а потім за потребою. Хворі з декомпенсованим та субкомпенсованим типами реагування системи ПОЛ-АОЗ отримували церулоплазмін 10 мл внутрішньовенно крапельно № 10.

Динаміку клінічних, ендоскопічних та морфологічних показників при атрофії I,

II стадії визначали один раз на 12 міс, при атрофії III, IV стадії – один раз на 6 міс.

Результати дослідження статистично обробляли за допомогою методів варіаційної статистики з вимірюванням середніх арифметичних величин (M), середньоквадратичного відхилення і помилки середніх величин (m). Для порівняння двох частот (двох вірогідностей) використовували критерій χ^2 .

Результати й обговорення

Комплексна терапія сприяла швидкому покращенню клінічних показників. Уже на третю добу лікування спостерігалось значне зменшення абдомінально-більового синдрому; на 7-й день біль був відсутній приблизно у 76% хворих, а через 2 тижні – в усіх пацієнтів (рис.).

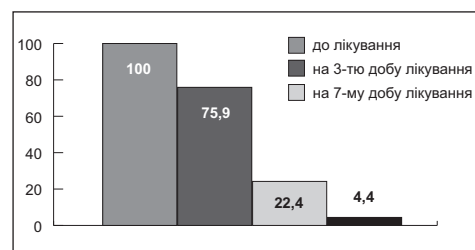


Рис. Динаміка більового синдрому під впливом АГТ

Паралельно зі зникненням абдомінального болю зменшувалася більочістота під час пальпації в ділянці епігастрію та диспепсичні розлади. Ураховуючи, що компоненти АГТ самі по собі можуть викликати симптоми диспепсії, аналіз динаміки диспепсичного синдрому проводили після закінчення ерадикації – в середньому на 14-ту добу спостереження (табл. 1).

Контроль ерадикації здійснювали через 4-6 тижнів після завершення АГТ. Інфекцію було усунуто у 87 (93,5%) хворих. У 6 (6,5%) пацієнтів із відсутністю ерадикації під час використання першої лінії лікування провели терапію другої лінії: пантопразол (Нольпаза) 40 мг + амоксицилін 1000 мг двічі на добу + фуразолідон 200 мг + субцитрат вісмуту 240 мг у режимі прийому 2 рази на добу протягом 14 днів. Такий підхід дозволив знизити Hр у всіх пацієнтів.

Проведена терапія позитивно впливала на морфологічний стан СО шлунка. Аналіз морфологічних даних через 6 міс від початку спостереження свідчив про виражене зменшення лімфоплазмозитарної та нейтрофільної

інфільтрації. Через півроку від початку терапії регрес атрофії СО шлунка зареєстровано у 9 (9,9%) пацієнтів, а прогресування – у 3 (3,8%). Через 12 міс від початку спостереження регрес/прогресування атрофії зафіксовано в 11 (12,1%)/4 (4,4%) обстежених. Слід підкреслити, що у 8 (8,8%) хворих, які мали до лікування I стадію атрофії (виявлено лише в антрумі), після проведення АГТ зазначений стан був відсутній. Ці випадки розцінено як псевдоатрофію в результаті вираженого запального процесу, тому таких хворих із подальшого спостереження було виключено.

Серед обстежених неповна КМ мала місце у 72 пацієнтів. Регрес/прогресування неповної КМ через 6 міс від початку спостереження зафіксовано у 4 (5,6%)/2 (2,8%) хворих, а через 12 міс – у 5 (6,9%)/3 (4,2%). Дисплазію шлункового епітелію виявлено у 23 пацієнтів. Незважаючи на терапію, протягом першого півріччя спостереження в 1 (7,7%) хворого, а також упродовж другого півріччя теж у 1 (7,7%) пацієнта було діагностовано рак in situ. В інших обстежених динаміка з боку дисплазії була відсутня. Привертало увагу той факт, що регрес неповної КМ відбувався лише у пацієнтів з I та II стадією.

Через 24 міс під наглядом залишився 81 пацієнт. Випадків реінфікування Hр у жодного хворого не зафіксовано. Через 2 роки від початку лікування у більшості пацієнтів (72; 88,9%) морфологічні ознаки запалення були відсутні. Регрес атрофії та неповної КМ зареєстровано у 15 (18,5%) та 9 (13,2%) хворих відповідно. Прогресування атрофії та неповної КМ встановлено у 8 (9,9%) та 6 (8,8%) пацієнтів відповідно. В інших обстежених змін не виявлено.

Повне трирічне спостереження було проведено у 67 осіб. Мінімальні морфологічні ознаки запалення зафіксовано лише у 5 (6,5%) пацієнтів. Регрес атрофії було встановлено у 14 (20,9%) хворих, а неповної КМ – у 8 (16,4%) (табл. 2). Прогресування атрофії зареєстровано у 8 (11,9%), а неповної КМ – у 5 (10,2%) пацієнтів.

Таким чином, використання у схемі АГТ пантопразолу (Нольпаза), кларитроміцину (Фромілід), амоксициліну та субцитрату вісмуту забезпечило ерадикацію Hр у 93,5% хворих на атрофічний гастрит. Ерадикація інфекції сприяла зникненню нейтрофільної та зменшенню щільності лімфоплазмозитарної інфільтрації, регресу перебудовних змін СО шлунка. Встановлено, що з часом кількість пацієнтів із регресом перебудовних змін СО шлунка збільшується. Через 3 роки від початку спостереження регрес атрофії/КМ було зафіксовано у 20,9%/16,3% хворих. На жаль, проведене лікування не дозволило повністю загальмувати темпи прогресування перебудовних змін. Протягом першого року дослідження у 2 (8,7%) із 23 пацієнтів із дисплазією шлункового епітелію було діагностовано рак in situ. Упродовж трьох років прогресування атрофії/КМ зафіксовано у 8 (11,9%)/5 (10,2%) хворих.

Література

1. Аруин Л.И. Новая классификация хронического гастрита / Л.И. Аруин, А.В. Кононов, С.И. Мозговой // Актуальные вопросы патологической анатомии: материалы III съезда Рос. общества патологоанатомов. – Т. 1. – Самара, 2009. – С. 5-8.
2. Атрофический гастрит как предрокковое состояние желудка: новый взгляд на старую проблему / Е.А. Коган, В.П. Тюрин, В.Д. Креймер и др. // Клиническая медицина. – 2011. – № 1. – С. 34-37.
3. Бабак О.Я. Морфологические изменения слизистой оболочки желудка при хроническом атрофическом гастрите после проведения антихеликобактерной терапии / О.Я. Бабак, Г.Д. Фалеевко // Сучасна гастроентерологія. – 2007. – № 6 (38). – С. 36-39.
4. Бабак О.Я. Современные представления об оценке риска развития и профилактики рака желудка / О.Я. Бабак // Сучасна гастроентерологія. – 2009. – № 6 (50). – С. 62-66.
5. Курик О.Г. Хронический гастрит и предрокковые изменения слизистой оболочки желудка: морфологические аспекты / О.Г. Курик, Г.А. Соловьева, В.О. Яковенко // Сучасна гастроентерологія. – 2009. – № 4 (48). – С. 88-93.
6. Маев И.В. Кишечная метаплазия слизистой оболочки желудка в практике гастроэнтеролога: современный взгляд на проблему / И.В. Маев, О.В. Зайратьянц, Ю.А. Кучерявый // Российский журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2006. – № 4. – С. 38-48.
7. Степанов Ю.М., Зак М.Ю., Мосійчук Л.М., Гайдар Ю.А. Атрофический гастрит: оптимизация диагностики, классификации та прогнозування. Метод. рекомендації. – К., 2012. – 32 с.
8. Regression of atrophy in patients with atrophic body gastritis following *Helicobacter pylori* treatment / L. Vannella, E. Lahner, C. Bordini et al. // Gut. – 2009. – Vol. 58 (Suppl. 2). – P. 72.
9. Relation between *Helicobacter pylori*, inflammatory (neutrophil) activity, chronic gastritis, gastric atrophy and intestinal metaplasia / M.N. Tanko, A.N. Manasseh, G.O. Echejoh et al. // Niger. J. Clin. Pract. – 2008, Sep. – Vol. 11(3). – P. 270-274.

Таблиця 1. Динаміка диспепсичних розладів під впливом АГТ

| Показник | До лікування (n=93) | | На 14-ту добу лікування (n=93) | |
|-------------------------------------|---------------------|------|--------------------------------|------|
| | n | % | n | % |
| Важкість у шлунку після прийому їжі | 66 | 72,6 | 14 | 15,4 |
| Швидке насичення | 60 | 66,0 | 10 | 11,0 |
| Нудота | 23 | 25,3 | 5 | 5,5 |
| Відрижка повітрям | 19 | 20,9 | 4 | 4,4 |
| Зниження апетиту | 18 | 19,8 | 4 | 4,4 |
| Неприємний присмак у роті | 15 | 16,5 | 3 | 3,3 |
| Здуття живота | 24 | 26,4 | 5 | 5,5 |
| Урчання в животі | 20 | 22,0 | 3 | 3,3 |
| Порушення випорожнення | 20 | 22,0 | 2 | 2,2 |

*p<0,01 – достовірність порівняно з кількістю хворих до лікування.

Таблиця 2. Динаміка атрофії та неповної КМ СО шлунка протягом трьох років спостереження

| Показник | 1 рік | | | | | | 2 роки | | | | 3 роки | | | | | |
|---------------|----------------|------|-----------|------|----------------|------|-----------|------|----------------|------|-----------|------|----------------|---|-----------|---|
| | Атрофія (n=67) | | КМ (n=49) | | Атрофія (n=67) | | КМ (n=49) | | Атрофія (n=67) | | КМ (n=49) | | Атрофія (n=67) | | КМ (n=49) | |
| | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % |
| Регрес | 7 | 10,4 | 3 | 6,1 | 11 | 16,4 | 5 | 10,2 | 14 | 20,9 | 8 | 16,3 | | | | |
| Прогресування | 3 | 4,5 | 2 | 4,1 | 5 | 7,5 | 4 | 8,2 | 8 | 11,9 | 5 | 10,2 | | | | |
| Без змін | 57 | 85,1 | 44 | 98,8 | 51 | 76,1 | 40 | 81,6 | 53 | 79,1 | 35 | 71,4 | | | | |