



Ю.В. Протас

ДУ «Інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України»,
Харків

Вплив різних схем ерадикаційної терапії на прогресування морфологічних змін слизової оболонки шлунка у хворих на хронічний атрофічний гастрит, асоційований з *Helicobacter pylori*

Ключові слова

Атрофічний гастрит, *Helicobacter pylori*, ерадикація, потрійна терапія, квадротерапія, кверцетин, ступінь атрофії, ступінь кишкової метаплазії.

Інфекція *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) є відомим етіологічним чинником розвитку атрофічного гастриту та фактором ризику прогресування запально-атрофічних змін у слизовій оболонці шлунка (СОШ) в диспластичні, що може спричинити рак шлунка. Результати тривалого рандомізованого дослідження, проведеного американськими вченими під керівництвом Р. Согеа, свідчать, що ерадикація *H. pylori* є важливим аспектом лікування хворих на атрофічний гастрит, особливо з наявністю пренеопластичних процесів у СОШ [13].

Вважається, що ерадикація *H. pylori* є ефективною стратегією щодо зниження ризику розвитку раку шлунка. Проте, за повідомленнями японських дослідників, особи з тотальним атрофічним гастритом, яким проведено ерадикаційну терапію, залишаються в групі високого ризику виникнення раку шлунка. Розвиток раку шлунка також залежить від ступеня атрофії СОШ. Імовірність розвитку раку шлунка після ерадикації *H. pylori* залежить від ступеня вираженості хронічного атрофічного гастриту до ерадикації [9]. Проте більшість повідомлень є суперечливими і не дають змоги виявити загальні закономірності. Так, у дослідженні Р.Е. Arkkila і співавт. було доведено, що ерадикаційна терапія сприяє регресу

атрофічного гастриту протягом першого року, особливо у разі ізольованого атрофічного ураження антрального відділу [10]. За даними Т. Тоюкава і співавт., навпаки, антральний гастрит має меншу швидкість регресу, ніж фундальний, особливо в осіб старшого віку [8]. В іншому дослідженні було продемонстровано, що ерадикація *H. pylori* запобігає розвитку раку шлунка у більшості осіб з негативним результатом тесту на сироватковий пепсиноген і зі слабким ступенем вираженості хронічного атрофічного гастриту [9].

Ерадикаційна терапія не лише знижує ступінь атрофії, запалення, а й уповільнює розвиток кишкової метаплазії. В дослідженні В. Лу і співавт. подібний ефект спостерігали через 3 роки після проведення ерадикації за допомогою потрійної схеми терапії (інгібітор протонної помпи + кларитроміцин + амоксицилін/фуразолідон) [7], у дослідженні М. Іто — через 5 років у разі ураження антрального та фундального відділів [12]. Проте різні схеми ерадикаційної терапії та їхній вплив на атрофічний гастрит різного ступеня поширеності (ізольоване ураження антрального відділу або мультифокальне ураження) не порівнювались. У дослідженні Т. Тоюкава і співавт. також відзначено зниження частоти розвитку кишкової метаплазії на 5-й

та 10-й рік після проведення ерадикації, проте не повідомляється, чи відрізнявся цей показник залежно від поширеності атрофічних змін [8].

Також недостатньо відомостей щодо ефективності супутньої антиоксидантної терапії. Так, у дослідженні R. Mega і співавт. пацієнтам проводили потрібну ерадикаційну терапію паралельно з проведенням антиоксидантної терапії (аскорбінова кислота та бета-каротин). Виявлено, що зворотний розвиток пренеопластичних змін відбувається пропорційно квадрату тривалості *H. pylori*-негативного періоду [13]. Проте невідомо, наскільки зазначена терапія була ефективнішою за ізольовану ерадикаційну терапію та наскільки відрізнялися між собою різні її варіанти.

У дослідженні Т. Лапіної та співавт. порівнювали класичну схему ерадикації (амоксацилін + кларитроміцин + омепразол) з альтернативною — з використанням амоксициліну, кларитроміцину і вісмуту субцитрату. Однак автори обмежилися лише висновком про подібний відсоток ефективності ерадикації в обох групах. Динаміку атрофічних змін оцінювали лише в загальній групі [1].

Інші автори взагалі заперечують можливість регресу кишкової метаплазії після проведення ерадикаційної терапії [11].

Мета нашого дослідження — оцінити морфологічні зміни через 1 рік після ерадикаційної терапії у хворих на *H. pylori*-асоційований хронічний атрофічний гастрит (ХАГ) залежно від поширеності атрофічного процесу, ефективності ерадикації та супутньої антиоксидантної терапії.

Матеріали та методи

У дослідження було залучено 146 хворих на ХАГ, асоційований з *H. pylori*: 76 жінок та 70 чоловіків віком від 18 до 65 років (середній вік — $50,4 \pm 12,6$ року).

Усім пацієнтам проводили загальноприйняте обстеження, яке включало збирання скарг, анамнезу, оцінку клінічних симптомів, лабораторно-інструментальне обстеження. Ендоскопічне дослідження стравоходу, шлунка і дванадцятипалої кишки проводили за допомогою відеоендоскопічних систем Olympus, модель GIF-V-70 та Fujinon WG-88FP. Візуально оцінювали морфологічні і функціональні зміни слизової оболонки гастродуоденальної зони, наявність ендоскопічних ознак запалення, атрофії, ерозій, виразок у СОШ й дванадцятипалій кишці, обов'язково проводили прицільну біопсію з антрального відділу, тіла шлунка для верифікації діагнозу атрофічного гастриту та виключення неопластичних змін.

У всіх хворих досліджували наявність гелікобактерної інфекції. Для первинної діагностики

H. pylori використовували два методи: швидкий уреазний тест і кількісну оцінку *H. pylori* у гістологічних зрізах. Уреазну активність у досліджуваних біоптатах визначали за допомогою швидкого уреазного тесту з використанням тест-систем CLO-Test (Австралія) та URE-HP test (Словенія). Уреазний тест оцінювали як позитивний при зміні забарвлення індикаторного середовища протягом 30 хв.

Відповідно до завдань дослідження всім хворим проводили гістологічне дослідження біоптатів слизової оболонки антрального відділу і тіла шлунка. Біоптати фіксували в 10 % нейтральному формаліні, після спиртової обробки заливали в парафін за загальноприйнятою методикою. Депарафіновані зрізи товщиною 4–5 мкм фарбували за Гімзе або гематоксилін-еозином для визначення інфікованості *H. pylori* і клітинної інфільтрації. Після фарбування гістологічні зрізи досліджували за допомогою світлової мікроскопії з використанням мікроскопа «Люмам И-2». При збільшенні 400 визначали ступінь контамінації *H. pylori*, інфільтрації поліморфноядерними лейкоцитами (ПЯЛ), мононуклеарними клітинами (МНК), наявність атрофії. Патологічні зміни оцінювали напівкількісним методом за візуально-аналоговою шкалою відповідно до вимог Сіднейсько-Хьюстонської класифікації і реєстрували як: сильні «+++» — 3 бали, середні «++» — 2 бали, слабкі «+» — 1 бал [4, 5].

Після отримання результатів гістологічного дослідження хворі були розподілені на дві групи: 1-ша група — 65 хворих, які мали верифіковану атрофію лише антрального відділу, 2-га група — 81 хворий, які мали мультифокальну атрофію, тобто атрофію як в антральному, так і у фундальному відділі.

Після верифікації гелікобактерної інфекції всім хворим проводили ерадикаційну терапію. При призначенні лікування керувалися рекомендаціями Маастрихтського консенсусу III (2005) [6, 15].

Кожну з груп було розподілено на дві підгрупи: хворим 1-ї підгрупи призначали потрібну антигелікобактерну терапію 1-ї лінії (пантопразол у дозі 40 мг двічі на добу, амоксицилін у дозі 1000 мг двічі на добу, кларитроміцин у дозі 500 мг двічі на добу протягом 7 діб), 2-ї — антигелікобактерну квадратотерапію 2-ї лінії (пантопразол у дозі 40 мг двічі на добу, колоїдний субцитрат вісмуту у дозі 240 мг двічі на добу, фуразолідон у дозі 200 мг двічі на добу, тетрациклін у дозі 750 мг двічі на добу протягом 7 діб). Зазначену схему антигелікобактерної терапії було обрано у зв'язку з рідкісним розвитком резистентності *H. pylori* до компонентів схеми [2, 3].

За даними анамнезу та медичної документації хворих, їм раніше ніколи не призначали антиглікобактерної терапії.

У 1-ї групі 32 особи отримували потрійну терапію, 33 — квадротерапію, у 2-ї — відповідно 39 і 42 особи.

Після оцінки ефективності ерадикації, хворим обох груп, у яких ерадикація виявилась ефективною, як антиоксидант було додатково рандомізовано призначено препарат «Кверцетин» виробництва ЗАТ НППЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод» у дозі 1 г 3 рази на добу трьома курсами по 2 міс (3–4-й, 7–8-й та 11–12-й місяці від початку лікування) з дво-місячними перервами.

Хворі з неефективною ерадикацією склали окрему підгрупу, якій після отримання позитивного результату стул-тесту призначали іншу схему ерадикаційної терапії: у разі неефективності потрійної терапії, тобто схеми першої лінії, — зазначену квадротерапію як терапію другої лінії; у разі неефективності квадротерапії — резервну схему третьої лінії, або «терапію рятування», — пантопразол у дозі 40 мг двічі на добу, амоксицилін у дозі 1000 мг двічі на добу, левофлораксацин у дозі 250 мг двічі на добу протягом 10 днів [2].

Через 1 рік після первинного обстеження всім хворим проводили контрольну ВЕГДС з гістологічним дослідженням вказаних вище параметрів.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням пакета прикладних програм SPSS. Вираховували середні значення показників та їхні стандартні помилки для груп. Для порівняння середніх величин використовували непараметричні критерії Манна—Уїтні та Краскела—Уоллеса для незалежних вибірок, а також однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA з попарним порівнянням груп за критерієм Бонфероні. Для порівняння груп за частотою ознак використовували критерій Фішера (ϕ). Кореляційні зв'язки оцінювали за коефіцієнтом кореляції Спірмена (ρ). Вірогідність змін показників до та після лікування оцінювали за непараметричним критерієм Вілкоксона для зв'язаних вибірок. Для оцінки ступеня впливу незалежних змінних величин (предикторів) на залежну змінну величину (критерій) використовували лінійний та множинний регресійний аналіз. Вірогідними вважали результати, для яких рівень значущості (p) не перевищував 0,05.

Результати та обговорення

Під час проведення ерадикаційної терапії та після її закінчення оцінювали динаміку суб'єктивної симптоматики у хворих 1-ї та 2-ї груп. Ураховували термін зникнення клінічних виявів

основних синдромів: абдомінально-больового, диспепсичного та астеновегетативного (табл. 1).

Дані табл. 1 свідчать, що зникнення болю в епігастральній ділянці та нівелювання диспепсичного синдрому спостерігали приблизно одночасно у хворих як з атрофічним антральним гастритом, так і з атрофічним пангастритом. Вірогідних відмінностей у термінах зникнення основних клінічних синдромів не виявлено ($p > 0,05$).

Вияви астеновегетативного синдрому зменшувалися до кінця першого тижня лікування. Вірогідних відмінностей у термінах зникнення астеновегетативного синдрому не виявлено ($p > 0,05$).

Термін зникнення напруження м'язів передньої черевної стінки збігався зі зникненням абдомінально-больового синдрому. Пальпаторна чутливість в епігастральній ділянці зберігалася до 7–10 днів.

Контроль ерадикації проводили через 6–8 тиж з попередньою відміною інгібіторів протонної помпи за 2 тиж до дослідження за допомогою стул-тесту.

В табл. 2 наведено показники ефективності ерадикації та значення критерію ϕ (кутове перетворення Фішера), який використовують для порівняння двох вибірок за частотою ознак.

Ефективність ерадикаційної терапії в цілому по групі становила 83,5 %, що відповідає вимогам Маастрихтського консенсусу III, згідно з якими про ефективність схеми ерадикаційної терапії свідчить ерадикація інфекції у 80 % хворих та більше [6]. При порівнянні ефективності потрійної та квадротерапії вірогідної різниці виявлено не було — 80,2 та 86,6 % відповідно ($p > 0,05$), при порівнянні ефективності ерадикації залежно від площі ураження СОШ також не виявлено статистично вірогідної різниці (87,7 % — для ізольованої атрофії антрального відділу та 80,2 % — для мультифокальної атрофії; $p > 0,05$). Проте при детальнішому аналізі груп виявлено, що у хворих з ізольованою антральною атрофією ефективність схем потрійної ерадикаційної терапії та квадротерапії вірогідно не відрізнялася, то-

Таблиця 1. Середній термін зникнення основних клінічних синдромів у обстежених хворих, днів

Синдром	1-ша група (n = 65)	2-га група (n = 81)
Абдомінально-больовий	3,0 ± 1,3	3,3 ± 1,5
Диспепсичний	3,1 ± 1,2	3,4 ± 1,3
Астеновегетативний	8,2 ± 2,1	7,1 ± 0,4

Примітка. Міжгрупові відмінності не мають статистично вірогідної різниці ($p > 0,05$).

Таблиця 2. Порівняльна характеристика ефективності ерадикації залежно від схеми антигелікобактерної терапії

Терапія	1-ша група (n = 65)			2-га група (n = 81)		
	Кількість хворих з ефективною ерадикацією	Кількість хворих у підгрупі	Відсоток ерадикації	Кількість хворих з ефективною ерадикацією	Кількість хворих у підгрупі	Відсоток ерадикації
Потрійна	28	32	87,5	29	39	74,4
Квадротерапія	29	33	90,3	36	42	85,7
ϕ	0,41 ($p > 0,05$)			1,79 ($p < 0,05$)		

ді як у хворих з мультифокальною атрофією квадратотерапія виявилася вірогідно ефективнішою. Крім того, у хворих з мультифокальною атрофією, які отримували потрійну терапію, навіть не було досягнуто цільового значення для ефективності ерадикації (80 %) за рекомендаціями Маастрихтського консенсусу III, тому у цієї категорії хворих слід переважно використовувати терапію другої лінії. Низьку ефективність потрійної терапії можна пояснити формуванням резистентності *H. pylori* до антибактеріальних засобів в умовах тривалої персистенції інфекції, тоді як до препаратів вісмуту резистентність не розвивається [3].

При контрольній ВЕГДС оцінювали динаміку стану СОШ (табл. 3).

У більшості хворих відзначено відновлення структури СОШ. У всіх пацієнтів з хронічним атрофічним гастритом, асоційованим з *H. pylori*, незалежно від поширеності атрофії СОШ після успішної ерадикаційної терапії спостерігали зменшення гіперемії та набряку СОШ, загоєння ерозій, зменшення частоти дуодено-гастрального рефлюксу.

У хворих з неефективною ерадикацією частота еритематозно-ерозивних змін слизової обо-

лонки гастродуоденальної зони вірогідно не відрізнялася порівняно з тими, у яких ерадикація була ефективною з першої спроби, ймовірно, за рахунок тривалішого прийому інгібіторів протонної помпи через повторні спроби ерадикації та як підтримуючої терапії. Виняток становили лише атрофічні зміни СОШ, частота яких у осіб з неефективною ерадикацією не знала вірогідних змін.

Для оцінки диференційованого призначення кверцетину додатково до потрійної терапії або квадратотерапії хворі з успішною ерадикацією були розподілені на 4 підгрупи, кодовані наступним чином: підгрупа ЗК– — хворі, які отримували потрійну терапію без кверцетину (28 осіб), ЗК+ — потрійну терапію з кверцетином (29 осіб), 4К– — квадратотерапію без кверцетину (34 особи), 4К+ — квадратотерапію з кверцетином (31 особа). У хворих з неефективною першою спробою ерадикації (24 особи) друга спроба за наведеним протоколом виявилася ефективною у 23 (95,8 % випадків) випадках з 24. У разі неефективності другої спроби ерадикації з використанням схеми квадратотерапії (розвиток побічної реакції на фуразолідон у вигляді нудоти та блювання), третя спроба з використанням резервної схеми вияви-

Таблиця 3. Показники відеоендоскопії у хворих на ХАГ, асоційований з *H. pylori*, до та після лікування

Зміни макроскопічної картини шлунка та дванадцятипалої кишки	Частота симптому, %					
	Антральний ХАГ, успішна ерадикація (n = 57)		Мультифокальний ХАГ, успішна ерадикація (n = 65)		Неефективна ерадикація (n = 24)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Еритематозна гастропатія	100	1,8*	100	3,1*	100	4,2*
Макроскопічні ознаки атрофії СОШ	50,9	35,1*	87,6	61,5*	66,7	50,0
Еритематозна дуоденопатія	49,1	3,5*	45,7	3,1*	45,8	4,7*
Застійна дуоденопатія	21,1	5,3*	27,2	6,2*	25,0	8,3*
Ерозивна дуоденопатія	5,3	0*	6,2	0*	8,3	0*
Дуодено-гастральний рефлюкс	33,3	3,5*	34,6*	4,6	33,3	8,3*

Примітка. * Статистично вірогідні зміни між групами ($p < 0,05$).

лася успішною. Цих хворих було об'єднано в підгрупу 0. У підгрупах було проаналізовано динаміку гістологічних показників до і після лікування (табл. 4).

У всіх групах спостерігали вірогідне зниження ступеня контамінації *H. pylori* та інфільтрації МНК і ПЯЛ ($p < 0,001$ для всіх показників), тобто активність запального процесу знизилася незалежно від схеми лікування. Ступінь атрофії антрального відділу вірогідно зменшився лише в групах, які отримували кверцетин ($p < 0,001$). Ступінь атрофії фундального відділу вірогідно знизився у хворих груп 3К+, 4К+ та 4К- ($p < 0,01$ для всіх груп), тобто тих, які отримували кверцетин або потрійну терапію в поєднанні з кверцетином. У хворих з невдалою першою спробою ерадикації ступінь атрофії фундального відділу після остаточної ліквідації інфекції вірогідно збільшився ($p < 0,01$).

Наші дані підтверджують результати турецьких авторів, які досліджували ступінь атрофії через $(7,28 \pm 2,99)$ міс після ерадикації з використанням стандартної потрійної схеми. Вони довели зниження ступеня атрофії як антрального, так і фундального відділів у постерадикаційний період. Проте в цьому дослідженні не аналізували окремо хворих з антральною та мультифокальною атрофією і використовували лише потрійну схему терапії [15].

Подібна закономірність спостерігалась і для ступеня кишкової метаплазії — у хворих з невдалою першою спробою ерадикації відзначено вірогідне зростання цього показника ($p < 0,01$).

Зменшення ступеня кишкової метаплазії спостерігали лише в групі хворих 4К+ ($p < 0,01$), тобто поєднання кверцетину з кверцетином сприяло регресу кишкової метаплазії і поліпшувало прогноз хворих.

Отже, оптимальною схемою лікування хворих на хронічний атрофічний гастрит, асоційований з *H. pylori*, було поєднання кверцетину з кверцетином.

Також було досліджено вплив різних схем терапії залежно від варіанта атрофічного гастриту. Для цього в 1-й та 2-й групах (антральний та мультифокальний гастрит відповідно) порівняли відмінності між показниками до і після лікування за методом однофакторного дисперсійного аналізу з парними порівняннями за критерієм Бонферроні (табл. 5, 6).

При аналізі показників до лікування виявлено вірогідні відмінності групи 0, тобто хворих з невдалою першою спробою ерадикації, від інших груп. Зазначені відмінності можуть непрямо свідчити про чинники, які можуть сприяти неефективній ерадикації. Так, у хворих цієї категорії в групі з ізольованим антральним гастритом ($n = 8$) ще до початку лікування були вірогідно вищими ступінь інфільтрації ПЯЛ ($p < 0,05$) та ступінь атрофії антрального відділу ($p < 0,01$). Серед хворих з мультифокальною атрофією особи з неефективною ерадикацією ($n = 16$) до початку лікування мали вищий ступінь атрофії як антрального ($p < 0,05$), так і фундального ($p < 0,05$) відділу.

При сумарному порівнянні підгрупи 0 із сукупністю інших (3К+, 3К-, 4К+, 4К-) було також

Таблиця 4. Динаміка гістологічних показників слизової оболонки гастродуоденальної зони через 1 рік від початку лікування

Підгрупа	Ступінь контамінації <i>H. pylori</i>	Ступінь інфільтрації ПЯЛ	Ступінь інфільтрації МНК	Ступінь атрофії антрального відділу	Ступінь атрофії фундального відділу	Ступінь кишкової метаплазії	
3К-	До лікування	1,50 ± 0,09	1,50 ± 0,12	1,78 ± 0,11	1,57 ± 0,09	0,67 ± 0,13	0,07 ± 0,04
	Після лікування	0,07 ± 0,04*	0,64 ± 0,11*	0,75 ± 0,09*	1,46 ± 0,10	0,42 ± 0,10	0,10 ± 0,05
3К+	До лікування	1,41 ± 0,10	1,17 ± 0,15	1,58 ± 0,13	1,55 ± 0,09	0,58 ± 0,11	0,17 ± 0,07
	Після лікування	0,03 ± 0,03*	0,34 ± 0,08*	0,44 ± 0,09*	0,68 ± 0,11*	0,03 ± 0,03*	0,17 ± 0,07
4К-	До лікування	1,38 ± 0,09	1,58 ± 0,14	1,97 ± 0,11	1,73 ± 0,09	0,73 ± 0,13	0,32 ± 0,08
	Після лікування	0,05 ± 0,04*	0,64 ± 0,10*	0,82 ± 0,08*	1,61 ± 0,08	0,29 ± 0,07*	0,26 ± 0,07
4К+	До лікування	1,43 ± 0,11	1,45 ± 0,13	1,77 ± 0,13	1,74 ± 0,07	0,64 ± 0,11	0,32 ± 0,09
	Після лікування	0,03 ± 0,03*	0,41 ± 0,11*	0,54 ± 0,12*	0,77 ± 0,08*	0,16 ± 0,08*	0,06 ± 0,04*
0	До лікування	1,54 ± 0,15	2,00 ± 0,15	2,29 ± 0,14	2,29 ± 0,11	1,12 ± 0,19	0,50 ± 0,15
	Після лікування	0,37 ± 0,11*	1,08 ± 0,11*	1,33 ± 0,13*	2,20 ± 0,13	1,50 ± 0,18**	0,91 ± 0,16**

Примітка. * Після лікування відбулося вірогідне зниження показника;

** після лікування відбулося вірогідне підвищення показника.

Таблиця 5. Аналіз ефективності різних схем терапії у хворих з ізольованим антральним гастритом

Показник	Підгрупа	Кількість хворих	До лікування	Після лікування
Ступінь контамінації Н. pylori	3К-	13	1,53 ± 0,14	0,07 ± 0,07
	3К+	14	1,42 ± 0,17	0,07 ± 0,07
	4К-	16	1,31 ± 0,11	0,00 ± 0,00
	4К+	14	1,42 ± 0,20	0,07 ± 0,07
	0	8	1,50 ± 0,32	0,25 ± 0,16
Ступінь інфільтрації ПЯЛ	3К-	13	1,30 ± 0,17	0,61 ± 0,14
	3К+	14	0,78 ± 0,21	0,21 ± 0,11
	4К-	16	1,50 ± 0,18	0,56 ± 0,12
	4К+	14	1,35 ± 0,22	0,57 ± 0,20
	0	8	1,87 ± 0,29	1,12 ± 0,22
Ступінь інфільтрації МНК	3К-	13	1,53 ± 0,14	0,61 ± 0,14
	3К+	14	1,42 ± 0,20	0,35 ± 0,13
	4К-	16	1,87 ± 0,17	0,68 ± 0,11
	4К+	14	1,64 ± 0,22	0,50 ± 0,17
	0	8	2,25 ± 0,25	1,25 ± 0,25
Ступінь атрофії антрального відділу	3К-	13	1,38 ± 0,14	1,38 ± 0,18
	3К+	14	1,50 ± 0,13	0,64 ± 0,19
	4К-	16	1,75 ± 0,17	1,50 ± 0,12
	4К+	14	1,71 ± 0,12	0,78 ± 0,11
	0	8	2,50 ± 0,18	2,37 ± 0,18
Ступінь атрофії фундального відділу	3К-	13	0	0,07 ± 0,07
	3К+	14	0	0
	4К-	16	0	0,06 ± 0,06
	4К+	14	0	0
	0	8	0	0,50 ± 0,18
Ступінь кишкової метаплазії	3К-	13	0,07 ± 0,07	0,07 ± 0,07
	3К+	14	0,07 ± 0,07	0,07 ± 0,07
	4К-	16	0,18 ± 0,10	0,12 ± 0,08
	4К+	14	0,28 ± 0,12	0,07 ± 0,07
	0	8	0,25 ± 0,25	0,62 ± 0,18

виявлено вірогідно вищий ступінь запальних змін: інфільтрація МНК становила ($2,29 \pm 0,14$) і ($1,78 \pm 0,06$) бала; $p < 0,01$, інфільтрація ПЯЛ – ($2,00 \pm 0,15$) і ($1,43 \pm 0,07$) бала; $p < 0,01$. Особи з неефективною ерадикацією мали більшу вираженість атрофічних змін СОШ в антральному відділі шлунка ($(2,29 \pm 0,11)$ порівняно з ($1,65 \pm 0,04$) бала; $p < 0,001$), фундальному відділі шлунка ($(1,12 \pm 0,19)$ бала порівняно з

Таблиця 6. Аналіз ефективності різних схем терапії у хворих з мультифокальним гастритом

Показник	Підгрупа	Кількість хворих	До лікування	Після лікування
Ступінь контамінації Н. pylori	3К-	15	1,46 ± 0,13	0,06 ± 0,06
	3К+	15	1,40 ± 0,13	0
	4К-	18	1,44 ± 0,14	0,11 ± 0,07
	4К+	17	1,43 ± 0,12	0
	0	16	1,56 ± 0,18	0,43 ± 0,15
Ступінь інфільтрації ПЯЛ	3К-	15	1,66 ± 0,15	0,66 ± 0,18
	3К+	15	1,53 ± 0,19	0,46 ± 0,13
	4К-	18	1,66 ± 0,22	0,72 ± 0,15
	4К+	17	1,52 ± 0,17	0,29 ± 0,11
	0	16	2,06 ± 0,19	1,06 ± 0,14
Ступінь інфільтрації МНК	3К-	15	2,00 ± 0,16	0,86 ± 0,13
	3К+	15	1,73 ± 0,18	0,53 ± 0,13
	4К-	18	2,05 ± 0,15	0,94 ± 0,12
	4К+	17	1,88 ± 0,16	0,58 ± 0,19
	0	16	2,31 ± 0,17	1,37 ± 0,15
Ступінь атрофії антрального відділу	3К-	15	1,73 ± 0,11	1,53 ± 0,13
	3К+	15	1,60 ± 0,13	0,73 ± 0,11
	4К-	18	1,72 ± 0,10	1,72 ± 0,10
	4К+	17	1,76 ± 0,10	0,76 ± 0,13
	0	16	2,18 ± 0,13	2,12 ± 0,17
Ступінь атрофії фундального відділу	3К-	15	1,26 ± 0,11	0,73 ± 0,15
	3К+	15	1,13 ± 0,09	0,06 ± 0,06
	4К-	18	1,38 ± 0,11	0,50 ± 0,12
	4К+	17	1,17 ± 0,09	0,29 ± 0,14
	0	16	1,68 ± 0,15	2,00 ± 0,12
Ступінь кишкової метаплазії	3К-	15	0,06 ± 0,06	0,13 ± 0,09
	3К+	15	0,26 ± 0,11	0,26 ± 0,11
	4К-	18	0,44 ± 0,12	0,38 ± 0,11
	4К+	17	0,35 ± 0,14	0,05 ± 0,05
	0	16	0,62 ± 0,20	1,06 ± 0,23

($0,66 \pm 0,06$) бала; $p < 0,01$) та ступінь кишкової метаплазії ($(0,50 \pm 0,15)$ бала порівняно з ($0,22 \pm 0,03$) бала; $p < 0,05$). Крім того, хворі підгрупи 0 мали вірогідно вищий середній віковий показник порівняно з пацієнтами, в яких ерадикація відбулась ефективно ($(58,87 \pm 1,81)$ та ($48,77 \pm 1,14$) року відповідно; $p < 0,01$).

Отже, контингентом ризику неефективної ерадикації є особи старшого віку з високою актив-

ністю запального процесу та високим ступенем атрофічно-метапластичних змін СОШ. Тому в подальшому аналізі ефективності різних схем терапії залежно від масивності атрофічного ураження брали участь лише підгрупи 3К+, 3К-, 4К+, 4К-, які до початку лікування вірогідно не відрізнялися за вихідними гістологічними параметрами.

Для хворих 1-ї групи було виявлено вірогідну відмінність у ступені атрофії антрального відділу залежно від схеми лікування. У хворих підгруп 3К+ та 4К+ ступінь атрофії антрального відділу після лікування був вірогідно нижчим порівняно з підгрупами 3К- та 4К- ($p < 0,01$ для обох випадків), тоді як між собою ці підгрупи вірогідно не відрізнялись. Отже, потрібна терапія та квадротерапія мають подібну ефективність при призначенні без кверцетину, а додавання кверцетину однаково підвищує ефективність обох схем.

Подібну закономірність спостерігали і для 2-ї групи, причому для атрофії як антрального відділу, так і фундального відділу. Ступінь атрофії антрального відділу в підгрупах 3К+ та 4К+ був вірогідно нижчим порівняно з відповідними підгрупами без кверцетину з високим ступенем вірогідності ($p < 0,001$ для обох випадків). Проте для фундального відділу вірогідну закономірність виявлено лише для пари підгруп 3К+/3К- ($p < 0,01$). Можливо, відсутність вірогідності для пари 4К+/4К- зумовлена малим розміром вибірки. Проте, за отриманими даними, у разі мультифокальної атрофії квадротерапія сама по собі забезпечує задовільну динаміку ступеня атрофії фундального відділу незалежно від прийому кверцетину, тоді як додавання кверцетину до потрібної терапії порівняно з ізольованою потрібною терапією сприяє вірогідному поліпшенню динаміки та кінцевих результатів лікування.

З урахуванням погіршення ступеня атрофії та кишкової метаплазії у хворих з неефективною ерадикацією було проведено регресійний аналіз для вивчення можливих причин прогресування атрофічно-диспластичних змін.

Як предиктори проаналізовано такі чинники як стать, вік, тривалість анамнезу, ступінь запально-атрофічних змін до початку лікування. Критерієм була різниця між початковим та кінцевим ступенем атрофії або запальної інфільтрації (Δ).

До проведення регресійного аналізу виконано кореляційний аналіз за Спірменом з метою оцінки можливих взаємозв'язків.

Ступінь атрофії антрального відділу після лікування прямо пропорційно корелював зі ступенем контамінації *H. pylori* ($\rho = 0,216$; $p < 0,01$), ступенем інфільтрації ПЯЛ ($\rho = 0,301$; $p < 0,01$), МНК ($\rho = 0,409$; $p < 0,01$), ступенем атрофії фундально-

го відділу ($\rho = 0,194$; $p < 0,05$). Ступінь атрофії фундального відділу після лікування мав вірогідний прямий кореляційний зв'язок із віком ($\rho = 0,244$; $p < 0,01$), ступенем інфільтрації ПЯЛ ($\rho = 0,216$; $p < 0,01$), МНК ($\rho = 0,191$; $p < 0,05$), ступенем атрофії антрального відділу ($\rho = 0,283$; $p < 0,01$). Отже, більша активність запального процесу і вищий ступінь атрофії антрального відділу, який може свідчити про довшу тривалість анамнезу захворювання, призводять до прогресування атрофії та її поширення на фундальний відділ.

Ступінь метаплазії після лікування також прямо пропорційно корелював зі ступенем інфільтрації ПЯЛ ($\rho = 0,283$; $p < 0,01$), МНК ($\rho = 0,233$; $p < 0,01$), ступенем атрофії антрального ($\rho = 0,303$; $p < 0,01$) та фундального ($\rho = 0,246$; $p < 0,01$) відділу.

Цікаві результати отримано для показника різниці між ступенем метаплазії до і після лікування. Позитивна динаміка метаплазії, тобто зменшення її ступеня, обернено пропорційно корелювала зі ступенем інфільтрації ПЯЛ ($\rho = -0,163$; $p < 0,05$), МНК ($\rho = -0,226$; $p < 0,01$), тобто що вищою є активність запального процесу, то менша вірогідність регресу метаплазії після ерадикації.

Множинний регресійний аналіз для ефективності ерадикації виявив значущість таких предикторів як ступінь атрофії антрального відділу до лікування та вік хворого. Коефіцієнт регресії $R^2 = 0,269$, тобто 26,9 % розподілу показника ефективності ерадикації зумовлено віком та ступенем атрофії антрального відділу до початку лікування.

Для різниці між початковим і кінцевим ступенем контамінації, вірогідними предикторами виявилися ступінь контамінації до лікування і ступінь метаплазії до лікування ($R^2 = 0,721$). Для $\Delta_{\text{ПЯЛ}}$ предикторами є ступінь інфільтрації ПЯЛ, ступінь атрофії антрального відділу і ступінь метаплазії до лікування ($R^2 = 0,453$), для $\Delta_{\text{МНК}}$ — ступінь інфільтрації МНК та ступінь атрофії антрального відділу до лікування ($R^2 = 0,287$). Динаміка ступеня атрофії антрального відділу не мала вірогідних предикторів з досліджених, а ступеня атрофії фундального відділу визначалася ступенем атрофії фундального та антрального відділу до лікування ($R^2 = 0,278$), динаміка ступеня метаплазії — ступенем метаплазії, ступенем атрофії антрального відділу та ступенем інфільтрації МНК до лікування ($R^2 = 0,179$).

Отже, результати регресійного аналізу свідчать про те, що вираженість динаміки запальних, атрофічних та метапластичних змін у більшості випадків була зумовлена величиною відповідних показників до лікування, серед яких визначальну роль відігравав вихідний ступінь атрофії антрального відділу.

Висновки

У хворих з ізольованою антральною атрофією ефективність схем потрійної ерадикаційної терапії та квадротерапії вірогідно не відрізнялася, тоді як у хворих з мультифокальною атрофією квадротерапія виявилася вірогідно ефективнішою.

Як у хворих, які отримували потрійну терапію, так і у тих, які отримували квадротерапію, незалежно від прийому кверцетину спостерігали вірогідне зниження ступеня контамінації *H. pylori* та інфільтрації МНК і ПЯЛ ($p < 0,001$ для усіх показників), тобто активність запального процесу знизилася незалежно від схеми проведеного лікування.

Ступінь атрофії антрального відділу вірогідно знизилася лише в групах, які отримували кверцетин ($p < 0,001$). Ступінь атрофії фундального відділу вірогідно зменшився у хворих, які отримували квадротерапію незалежно від прийому кверцетину або потрійну терапію в поєднанні з кверцетином ($p < 0,01$ для всіх груп). У хворих з невдалою першою спробою ерадикації ступінь атрофії фундального відділу після остаточної ліквідації інфекції вірогідно збільшився ($p < 0,01$).

У хворих з невдалою першою спробою ерадикації також відзначено вірогідне зростання ступеня кишкової метаплазії ($p < 0,01$). Зменшення ступеня кишкової метаплазії спостерігали лише в групі хворих, які отримували квадротерапію в поєднанні з кверцетином ($p < 0,01$), тобто поєднання квадротерапії з кверцетином

сприяло регресу кишкової метаплазії і поліпшувало прогноз хворих.

Контингентом ризику неефективної ерадикації є особи старшого віку з високою активністю запального процесу та високим ступенем атрофічно-метапластичних змін СОШ. Більша активність запального процесу і вищий ступінь атрофії антрального відділу, що може свідчити про довшу тривалість анамнезу захворювання, призводять до прогресування атрофії та її поширенню на фундальний відділ.

Множинний регресійний аналіз для показника ефективності ерадикації виявив значущість таких предикторів, як ступінь атрофії антрального відділу до лікування та вік хворого. Динаміка ступеня атрофії антрального відділу не мала вірогідних предикторів, динаміка ступеня атрофії фундального відділу визначалася ступенем атрофії фундального та антрального відділу до лікування ($R^2 = 0,278$), динаміка ступеня метаплазії — ступенем метаплазії, ступенем атрофії антрального відділу та ступенем інфільтрації МНК до лікування ($R^2 = 0,179$), тобто найголовнішим предиктором прогресування запально-атрофічних змін є ступінь атрофії антрального відділу до лікування.

Перспективою подальших досліджень є з'ясування впливу різних схем ерадикаційної терапії на серологічні маркери атрофії та їхньої кореляції з гістологічними змінами відповідних відділів шлунка.

Список літератури

1. Отдаленные результаты эрадикационной терапии *H. pylori* при атрофическом гастрите / Т. Лапина, М. Коньков, В. Ивашкин и др. // Врач.— 2009.— № 3.— С. 47—50.
2. Самсонов А.А. Перспективы и проблемы антихеликобактерной терапии / А.А. Самсонов, Н.Н. Голубев // Мед. вестн.— 2009.— № 9 (478).— С. 9—10.
3. Фадесенко Г.Д. Лечение инфекции *H. pylori*: настоящее и будущее // *Medicus Amicus*.— 2004.— № 1.— С. 8—9.
4. Хомерики С.Г. Новые подходы к морфологической классификации хронического гастрита / С.Г. Хомерики // *Consilium Medicum*. Гастроэнтерология.— 2008.— № 1.— С. 45—47.
5. Classification and grading of gastritis / M. Dixon, R. Genta, J. Yardley et al. // *Am. J. Surg. Pathol.*— 1996.— Vol. 20.— P. 1161—1181.
6. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report / P. Malfertheiner, F. Megraud, C. O'Morain et al. // *Gut*.— 2007.— Vol. 56.— P. 772—781.
7. Effects of *Helicobacter pylori* eradication on atrophic gastritis and intestinal metaplasia: A 3-year follow-up study / B. Lu, M. Chen, Y. Fan et al. // *World J. Gastroenterol.*— 2005.— Vol. 41, N 11.— P. 6518—6520.
8. Eradication of *Helicobacter pylori* infection improved gastric mucosal atrophy and prevented progression of intestinal metaplasia, especially in the elderly population: a long-term prospective cohort study / T. Toyokawa, K. Suwaki, Y. Miyake et al. // *J. Gastroenterol. Hepatol.*— 2010.— Vol. 25, N 3.— P. 544—547.
9. Eradication of *Helicobacter pylori* prevents cancer development in subjects with mild gastric atrophy identified by serum pepsinogen levels / K. Yanaoka, M. Oka, H. Ohata et al. // *Int. J. Cancer*.— 2009.— Vol. 125.— P. 2697—2703.
10. *Helicobacter pylori* eradication in the healing of atrophic gastritis: a one-year prospective study / P.E. Arkkila, K. Seppala, M.A. Farkkila et al. // *Scand. J. Gastroenterol.*— 2006.— Vol. 41.— Issue 7.— P. 782—790.
11. Histological changes of gastric atrophy and intestinal metaplasia after *Helicobacter pylori* eradication / Y. Lee, Y.C. Jeon, T.Y. Koo et al. // *Korean J. Gastroenterol.*— 2007.— Vol. 50, N 5.— P. 299—305.
12. Ito M. *Helicobacter pylori* eradication therapy improves atrophic gastritis and intestinal metaplasia: a 5-year prospective study of patients with atrophic gastritis / M. Ito, K. Haruma, T. Kamada // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2002.— Vol. 16.— P. 1449—1456.
13. Mera R. Best to Eradicate *H. pylori* in patients with precancerous gastric lesions / R. Mera, E.T. Fonham, L.E. Bravo // *Gut*.— 2005.— Vol. 54.— P. 1536—1540.
14. Relationship between *Helicobacter pylori* status and serum pepsinogens as serologic markers in atrophic gastritis / C.C. Bolukbas, F.F. Bolukbas, O. Ovunc et al. // *Turk. J. Gastroenterol.*— 2006.— Vol. 17, 3.— P. 172—176.
15. Treatment of *Helicobacter pylori* Infection / L.G. Cavallaro, B. Egan, C. O'Morain, F. Di Mario // *Helicobacter*.— 2006.— Vol. 11, suppl. 1.— P. 36—39

Ю.В. Протас

Влияние различных схем эрадикационной терапии на прогрессирование морфологических изменений слизистой оболочки желудка у больных хроническим атрофическим гастритом, ассоциированным с *Helicobacter pylori*

У 146 больных хроническим атрофическим гастритом, ассоциированным с *Helicobacter pylori*, изучены морфологические изменения слизистой оболочки желудка через 1 год после проведения эрадикационной терапии. В качестве схем эрадикации использовали тройную схему (пантопразол + амоксициллин + кларитромицин) и схему квадротерапии (пантопразол + висмута субцитрат + фуразолидон + тетрациклин). В качестве антиоксидантной терапии применяли препарат кверцетина. Контингентом риска неэффективной эрадикации являются лица пожилого возраста с высокой активностью воспалительного процесса и высокой степенью атрофических и метапластических изменений слизистой оболочки желудка. Выявлено максимальную эффективность схемы квадротерапия + кверцетин для замедления прогрессирования атрофически-метапластических изменений. Наиболее важным предиктором, определяющим степень изменений, оказалась степень атрофии антрального отдела желудка до лечения.

Yu.V. Protas

The effects of different schemes of eradication therapy on the progression of morphological gastric mucosa changes in patients with *Helicobacter pylori*-associated chronic atrophic gastritis

The morphological gastric mucosa changes have been studied in 146 patients with associated chronic atrophic gastritis in 1 year after the *H. pylori* eradication. The eradication therapy included the schemes of triple therapy (pantoprazole + amoxicycline + clarythromycine) and quadruple therapy (pantoprazole + bismuth subcitrate + furazolidon + tetracycline). Quercetin preparation was used as an antioxidant. The group of high risk of non-effective eradication included subjects of advanced age with the high activity of inflammatory process, atrophic and metaplastic changes of gastric mucosa. The maximal efficacy of the quadruple therapy+ quercetin has been shown in terms of the slowdown of atrophic and metaplastic changes. The most important predictor defining the degree of changes was the grade of pre-treatment antral atrophy.

Контактна інформація

Протас Юлія Вікторівна, лікар-ендоскопіст
61039, м. Харків, вул. Постишева, 2а
Тел. (57) 370-28-18

Стаття надійшла до редакції 10 березня 2011 р.