

ВПЛИВ АНТИГЕЛІКОБАКТЕРНОЇ ТЕРАПІЇ НА РІВЕНЬ ПЛАЗМОВОГО ГОМОЦИСТЕЇНУ У ХВОРИХ НА *H. PYLORI*-АСОЦІЙОВАНИЙ ХРОНІЧНИЙ АТРОФІЧНИЙ ГАСТРИТ, ЩО ПЕРЕБІГАЄ НА ТЛІ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ

В.Б. Жукова

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

Ключові слова: хронічний атрофічний гастрит, *Helicobacter pylori*, гомоцистеїн, ішемічна хвороба серця, антигелікобактерна терапія.

На сьогодні гіпергомоцистеїнемію (ГГЦ) визнано незалежним чинником розвитку атеросклерозу коронарних, церебральних та периферичних судин [9, 10]. Згідно з думкою окремих дослідників [16], підвищений рівень гомоцистеїну (ГЦ) пов'язаний з атеросклерозом навіть тісніше, ніж гіперхолестеринемія. В загальній популяції ГГЦ зустрічається у 5–10% населення, у хворих із кардіоваскулярною патологією цей показник коливається від 20 до 40% [9].

Провідна роль хронічного атрофічного гастриту (ХАГ) в розвитку підвищеного рівня ГЦ крові визначена у чималій кількості робіт [8, 13, 15, 17, 20, 21]. При атрофії слизової оболонки шлунка (СОШ) зменшуються кількість та функціональна активність спеціалізованих гландулоцитів, які забезпечують секреторну функцію шлунка. Деструктивні зміни в парієтальних клітинах зумовлюють зниження секреції внутрішнього фактора та пепсину [12], що сприяє мальабсорбції вітаміна B_{12} з їжі. Вітамін B_{12} відіграє роль кофактору метаболічних реакцій ГЦ, відповідно до зниження в крові його вмісту рівень ГЦ у крові зростає. Дослідники [11,18] зазначають, що дефіцит вітаміну B_{12} найчастіше спостерігається у осіб похилого віку — у 23–62%, і майже так само часто у них реєструють ГГЦ. Причому близько половини випадків B_{12} -дефіциту у цій категорії хворих пов'язано із атрофією СОШ [17,21].

Переважає більшість випадків ХАГ, за сучасними поглядами [2, 4, 6, 19], є закономірним наслідком тривалої персистенції *H. pylori*. Загальновідомий факт значного поширення гелікобактерій у світі. Вважається, що ними інфіковано майже половина загальної популяції [19]. Потрапляючи на нормальну СОШ, *H. pylori* активізує розвиток каскаду схильних до самопідтримки запальних реакцій, спричинює прогресуюче порушення механізмів клітинного відновлення (проліферації, диференціації та апоптозу) у СОШ [1, 7]. Прогресування *H. pylori*-асоційованого поверхневого гастриту в половині випадків поєднується із розвитком атрофії СОШ, а в 10% хворих атрофія поширюється на тіло шлунка та набуває тяжкого ступеня [19].

Треба зазначити, що в практиці ізольований перебіг хвороби спостерігають рідко. До провідних нозологічних форм терапевтичної медицини, особливо у

осіб старших вікових груп, належать *H. pylori*-асоційований ХАГ та ішемічна хвороба серця (ІХС). Окрім значного поширення розповсюдженості, ці хвороби мають низку спільних патогенетичних ланок, серед яких особливу увагу привертає підвищений рівень ГЦ у крові.

Враховуючи сказане вище, гелікобактеріоз не тільки сприяє розвитку атрофії у СОШ, а й здатен позначитися на обміні ГЦ, підвищуючи його рівень у крові. Загальноприйнятим методом лікування *H. pylori*-асоційованого ХАГ є призначення антигелікобактерної терапії (АГБТ) [14]. Водночас у доступних нам літературних джерелах даних про вплив антигелікобактерної терапії на ГГЦ у хворих з *H. pylori*-асоційованим ХАГ, що перебігає на тлі ішемічної хвороби серця, не зустрічали. Це слугувало приводом для проведення дослідження.

Мета дослідження — вивчити динаміку рівня ГЦ крові під впливом антигелікобактерної терапії у хворих на *H. pylori*-асоційований хронічний атрофічний гастрит, що перебігає на тлі ішемічної хвороби серця.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 61 хворого *H. pylori*-асоційованим ХАГ, що перебігав на тлі ІХС (основна група). Вік хворих становив від 46 до 75 років, жінок було 33, чоловіків — 28. Групу порівняння склали 43 хворі з ізольованим перебігом *H. pylori*-асоційованого ХАГ. Обидві групи рандомізовано за віком, статтю, тривалістю хвороби.

Усім хворим проводили комплексне загальноклінічне обстеження з урахуванням скарг, анамнестичних даних, результатів лабораторно-інструментальних методів дослідження.

Верифікували *H. pylori*-асоційований ХАГ за допомогою морфологічного дослідження гастробіоптатів. Біоптати отримували під час верхньої відеоендоскопії (відеосистема Fujinon). З огляду на супутню патологію серцево-судинної системи ендоскопію проводили лише за умови стабільної гемодинаміки. Протипоказанням були гіпертонічний криз, тяжкі порушення ритму та провідності, інфаркт міокарда давністю до 6 міс. Морфологічні показники СОШ оцінювали за візуально-аналоговою шкалою модифікованої Сідней-

ської системи (1996). Наявність *H. pylori* підтверджували уреазним тестом.

ІХС верифікували в разі перенесеного інфаркту міокарда та при горизонтальній депресії сегмента ST ≥ 1 мм за даними велоергометрії.

Вміст у крові ГЦ вивчали імуноферментним методом за допомогою тест-системи AXIS-Shield (Англія). При розподілі ГЦ за рівнем використовували таку градацію: нормальний рівень ГЦ — 5–15 мкмоль/л, підвищений рівень ГЦ ≥ 16 мкмоль/л [22].

Хворі на *H. pylori*-асоційований ХАГ, що перебігав на тлі ІХС, отримували АГБТ згідно з рекомендаціями Маастрихтського консенсусу 3-2005 [14]: оригінальний рабепразол («Парієт») — по 20 мг 2 рази на добу, кларитроміцин — по 500 мг 2 рази на добу, амоксицилін — по 1000 мг 2 рази на добу, колоїдний субцитрат вісмуту — по 120 мг 4 рази на добу. Терапію призначали протягом 10 діб. Корекцію ІХС проводили за рекомендаціями Європейського товариства кардіологів [3].

Контроль ерадикації *H. pylori* проводили через 1 міс після закінчення курсу лікування в зразках фекалій за допомогою імунохроматографічної тест-системи Cito test *H. pylori* Ag (Іспанія). Тестування проводили через 1 міс після закінчення курсу терапії. Остаточну оцінку ерадикації *H. pylori* давали через рік після закінчення курсу лікування, коли додатково оцінювали наявність бактерії у біоптатах СОШ. Ерадикацію *H. pylori* підтверджували, якщо результати обох тестів були негативними.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою ліцензованих статистичних програм Microsoft Excel 2003. Обчислювали середні показники та їхні стандартні відхилення ($M \pm m$). Для оцінки міжгрупової різниці використовували параметричний t-критерій Стьюдента, визначали вірогідність різниці (P). Статистично достовірними вважали різницю при $P < 0,05$.

Результати та їхнє обговорення

Аналіз показників плазмового ГЦ засвідчив, що в разі перебігу ХАГ на тлі ІХС порівняно з його ізольованим перебігом спостерігаються тяжчі порушення метаболізму ГЦ, які характеризуються вищим рівнем плазмового ГЦ та більшою частотою ГГЦ крові. Так, у хворих на ХАГ, що перебігав на тлі ІХС, рівень ГЦ у плазмі крові становив ($16,29 \pm 2,83$) мкмоль/л; а в групі з ізольованим перебігом ХАГ — ($14,58 \pm 3,34$) мкмоль/л.

Що стосується ГГЦ, то вона була у 37 осіб (35,6%). Водночас серед хворих з ГГЦ пацієнти із ХАГ, який перебігав на тлі ІХС, — їх було 26 осіб (70,3%). Хворих із ізольованим перебігом ХАГ серед осіб з ГГЦ було 11 (29,7%). Тож серед осіб із ГГЦ частка хворих на ХАГ, який перебігав на тлі ІХС, вірогідно перебільшувала ($P < 0,05$) частку хворих з його ізольованим перебігом.

Зміни показників ГЦ крові при ІХС у хворих на ХАГ порівняно з його ізольованим перебігом нами розцінено як обтяжливий вплив ІХС на перебіг основної хвороби. Атеросклероз, який є основою розвитку ІХС, сприяє порушенню мікроциркуляції, розвитку тканинної гіпоксії та погіршує дихальну функцію у СОШ [5]. Загальновідомо, що патологія серцево-судинної системи може ускладнювати перебіг хвороб гастродуоденальної зони, порушувати трофічні про-

цеси та зменшувати резистентність СОШ до дії агресивних чинників. Саме через можливість розвитку тканинної гіпоксії СОШ при хронічних хворобах серця їх зараховують до ендогенних чинників формування хронічного гастриту [5]. Усі зазначені вище чинники погіршують функціональну активність залоз СОШ, що своєю чергою посилює порушення обміну ГЦ.

Остаточна оцінка ерадикації гелікобактерій у хворих на ХАГ, який перебігав на тлі ІХС, засвідчила, що ерадикації досягнуто у 53 (86,9%) осіб.

Під час динамічного спостереження гістологічних показників СОШ під впливом антигелікобактерної терапії у хворих на ХАГ, що перебігав на тлі ІХС, спостерігалися позитивні зміни. Так, порівняно з показниками до лікування вірогідно зменшилися ступінь інфільтрації нейтрофільними лейкоцитами (з $1,78 \pm 0,63$ до $1,39 \pm 0,61$; $P < 0,05$) та моноцитами (з $2,11 \pm 0,82$ до $1,83 \pm 0,73$; $P < 0,05$.) Що стосується ступеня атрофії СОШ, то його показник через рік після закінчення курсу лікування також значно знизився порівняно з початковим (з $2,23 \pm 0,72$ до $1,97 \pm 0,56$; $P < 0,05$). Таким чином, поліпшення гістології СОШ після АГБТ характеризувалося вірогідним зменшенням показників запалення та активності запалення, а також зменшенням ступеня атрофії. Тож, можливо, в частини хворих була так звана хибна атрофія. Згідно із сучасними поглядами [1], вона розвивається в разі відтиснення залоз лімфоплазмодитарними інфільтратами. Візуально у гастробіоптатах кількість залоз зменшується, тому відрізнити цей тип атрофії від істинної можна лише після курсу АГБТ. Тому для хибної атрофії, на відміну від істинної, характерна оборотність означених вище змін після вдалої ерадикації *H. pylori*.

Під час аналізу показників плазмового ГЦ у динаміці лікування у хворих на ХАГ, що перебігав на тлі ІХС, виявилось, що вміст ГЦ крові в крові дещо знижувався, але різниця показників була невірогідною. Водночас у хворих з перебігом ХАГ на тлі ІХС із ГГЦ ($n = 26$) в динаміці лікування середній рівень ГЦ крові знижувався, досягаючи ($15,38 \pm 2,5$) мкмоль/л. Порівняно із показниками до лікування ($20,81$ мкмоль/л $\pm 2,7$ мкмоль/л), концентрація ГЦ крові після антигелікобактерної терапії вірогідно зменшувалася ($P < 0,05$).

Таким чином, у хворих з перебігом ХАГ на тлі ІХС з гіпергомоцистеїнемією крові така терапія сприяла вірогідному зниженню концентрації ГЦ у плазмі крові, що, на нашу думку, свідчило про відновлення функціональної активності СОШ.

Висновки

У разі ішемічної хвороби серця у хворих на *H. pylori*-асоційований хронічний атрофічний гастрит порівняно з його ізольованим перебігом спостерігається зростання рівня гомоцистеїну в крові та частоти гіпергомоцистеїнемії.

Призначення хворим на *H. pylori*-асоційований хронічний атрофічний гастрит, що перебігав на тлі ІХС, ерадикаційної терапії, до складу якої входили рабепразол («Парієт»), амоксицилін, кларитроміцин, колоїдний субцитрат вісмуту, дало змогу досягти ерадикації *H. pylori* у 86,9% випадків. Запропонована терапія позитивно позначилася на показниках запалення та його активності; зменшувалася ступінь атрофії

(переважно за рахунок зменшення хибної атрофії) у слизовій оболонці шлунка. Крім того, у пацієнтів із гіпергомоцистеїнемією під впливом антигелікобактер-

ної терапії знижувався рівень плазмового гомоцистеїну, що свідчило про відновлення функціональної активності слизової оболонки шлунка.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника.— М.: Трида-да-Х, 1998.— 268 с.
2. Бабак О.Я. Атрофический гастрит: прогнозы и перспективы // Здоров'я України.— 2006.— № 21/1 (додатковий).— С. 26—27.
3. Європейське керівництво з лікування стабільної стенокардії (2006) // Ліки України.— 2006.— № 103.— С. 2—11.
4. Кашин С.В., Надежин А.С., Иваников И.О. Атрофия, метаплазия, дисплазия — факторы риска развития рака желудка: обратимы ли эти изменения слизистой оболочки? // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.— 2006.— № 2.— С. 13—17.
5. Минушкин О.Н., Зверков И.В. Хронический гастрит // Лечащий врач.— 2003.— № 5.— С. 21—25.
6. Пиманов С.И., Макаренко Е.В. Хронический гастрит: достижения и проблемы последнего десятилетия // Клини. мед.— 2005.— № 1.— С. 54—58.
7. Фадєєнко Г.Д., Просолєнко К.О., Соломенцева Т.А. Атрофічний гастрит: механізми виникнення, окремі питання діагностики та оборотності розвитку // Сучасна гастроентерол.— 2007.— № 2 (34).— С. 8—13.
8. Atrophic gastritis as a cause of hyperhomocysteinaemia / L. Santarelli, M. Gabrielli, F. Cremonini. et al // Aliment. Pharmacol. Ther.— 2004.— Vol. 19 (6).— P. 703—704.
9. Brattstrom L., Wilcken D. Homocysteine and cardiovascular disease: cause or effect? // Am. J. Clin. Nutrition.— 2000.— Vol. 72 (2).— P. 315—323.
10. Homocyst(e)ine and cardiovascular disease: a systematic review of the evidence with the special emphasis on case-control studies and nested case-control studies / E.S. Ford, S.J. Smith, D.F. Stroupe et al. // Int. J. Epidemiol.— 2002.— Vol. 31.— P. 59—70.
11. Homocysteine levels in elderly Spanish people: influence of pyridoxine, vitamin B₁₂ and folic acid intakes / R.M. Ortega, A. Jimenez, P. Andres et al. // J. Nutr. Health Aging.— 2002.— Vol. 6 (1).— P. 69—71.
12. Is there a possible relation between atrophic gastritis and premature atherosclerosis? / U. Kutluana, I. Simsek, M. Akarsu. et al // Helicobacter.— 2005.— Vol. 10 (6).— P. 623—628.
13. Low serum vitamin B₁₂ level associated with atrophic gastritis — a health risk for ageing males? / P. Sipponen, F. Laxen, K. Hutari et al. // Finnish Med. J.— 2004.— Vol. 59.— P. 379—384.
14. Malfertheiner P., Megraud F., O Morain C. Guidelines for the management of Helicobacter pylori infection. Summary of the Maastricht-3 2005 Consensus Report // Сучасна гастроентерологія.— 2005.— № 5 (25).— С. 84—90.
15. Oh R.C., Brown D.L. Vitamin B₁₂ Deficiency // Am. Fam. Physician.— 2003.— Vol. 67 (5).— P. 979—986.
16. Pearson T.A. New tools for coronary risk assessment; what are their advantages and limitations? // Circulation.— 2002.— Vol. 105 (7).— P. 886—892.
17. Prevalence and mechanisms of hyperhomocysteinemia in elderly hospitalized patients / N. Salles-Montaudor, F. Parrot, D. Balas. et al. // JNHA.— 2003.— Vol. 7 (2).— P. 317—318.
18. Role of homocysteine, cystationine and methylmalonic acid measurement for diagnosis of vitamin deficiency in high-aged subjects / W. Hermann, H. Schorr, M. Bodis et al. // Eur. J. Clin. Invest.— 2000.— Vol. 30 (12).— P. 1083—1089.
19. Suovaniemi O., Harconen M., Sipponen P. Diagnosis of atrophic gastritis from a serum sample // Jordan Med. J.— 2002.— Vol. 36 (2).— P. 117—121.
20. Tamura A., Fujioka T., Nasu M. Relation of Helicobacter pylori infection to plasma vitamin B₁₂, folic acid, and homocysteine levels in patients who underwent diagnostic coronary arteriography // Am. J. Gastroenterol.— 2002.— Vol. 97 (4).— P. 861—866.
21. Vitamin B₁₂ deficiency with normal Schilling test or non-dissociation of vitamin B₁₂ and its carrier proteins in elderly patients. A study of 60 patients / E. Andres, E. Noel, G. Kaltenbach et al. // Rev. Med. Interne.— 2003.— Vol. 24 (4).— P. 218—223.
22. Warren C. Emergent cardiovascular risk factor: homocysteine // Progr. Cardiovasc. Nurs.— 2002.— Vol. 17.— P. 35—41.

ВЛИЯНИЕ АНТИХЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ТЕРАПИИ НА УРОВЕНЬ ПЛАЗМЕННОГО ГОМОЦИСТЕИНА У БОЛЬНЫХ Н. PYLORI-АССОЦИИРОВАННЫМ ХРОНИЧЕСКИМ АТРОФИЧЕСКИМ ГАСТРИТОМ, ПРОТЕКАЮЩИМ НА ФОНЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

В.Б. Жукова

Исследовано влияние антихеликобактерной терапии на уровень плазменного гомоцистеина при *H. pylori*-ассоциированном хроническом атрофическом гастрите, протекающем на фоне ишемической болезни сердца. У больных хроническим атрофическим гастритом и ишемической болезнью сердца, по сравнению с изолированным течением хронического атрофического гастрита, наблюдаются более выраженные изменения метаболизма гомоцистеина, которые проявляются повышением уровня плазменного гомоцистеина и частоты гипергомоцистеинемии. Отмечен позитивный эффект квадротерапии с использованием рабепразола, амоксициллина, кларитромицина, коллоидного субцитрата висмута на гистологические показатели слизистой оболочки желудка у больных хроническим атрофическим гастритом и ишемической болезнью сердца. У данной категории больных с гипергомоцистеинемией антихеликобактерная терапия способствовала снижению уровня плазменного гомоцистеина.

**EFFECTS OF ANTI-H. PYLORI THERAPY ON PLASMA HOMOCYSTEINE LEVEL
IN PATIENTS WITH H. PYLORI-RELATED CHRONIC ATROPHIC GASTRITIS,
RUNNING AGAINST THE BACKGROUND OF ISCHEMIC HEART DISEASE**

V.B. Zhukova

The study has been held of the effects of anti-H.pylori therapy on plasma homocysteine level in patients with Helicobacter pylori-related chronic atrophic gastritis, running against the background of ischemic heart disease. Patients with chronic atrophic gastritis and ischemic heart disease showed more pronounced alterations of homocysteine metabolism and frequency of hyperhomocysteinemia as compared to the isolated chronic atrophic gastritis course. The positive effects of quadruple therapy with rabeprazole, amoxicillin, clarithromycin, colloid bismuth subcitrate on histological indexes of gastric mucosa in patients with chronic atrophic gastritis and ischemic heart disease. Antihelicobacter therapy of these patients promoted decrease of plasma homocysteine levels.