



М.Ю. Зак

Придніпровський науковий центр НАН України
та МОН України, Дніпропетровськ

Динаміка серологічних та морфологічних показників атрофічного гастриту в результаті ерадикації *Helicobacter pylori*

Мета — визначити динаміку серологічних та морфологічних показників атрофічного гастриту після ерадикації *H. pylori*.

Матеріали та методи. Динаміку лікування простежили у 93 пацієнтів з атрофічним гастритом, асоційованим із *H. pylori*. В усіх хворих застосовували чотирикомпонентну антигелікобактерну терапію: пантопразол 40 мг + кларитроміцин 500 мг + амоксицилін 1000 мг та субцитрат вісмуту 240 мг двічі на добу протягом 10 днів.

Результати. Встановлено, що в постерадикаційний період кількість пацієнтів з регресуванням атрофії слизової оболонки шлунка збільшується з часом. У разі атрофічного гастриту функціональна активність гастрин- і пепсиногенпродукувальних клітин унаслідок лікування відновлюється дещо швидше, ніж морфологічні зміни. Через 1 рік після ерадикації *H. pylori* регресування атрофії за серологічними та морфологічними даними встановлено у 25,0 та 18,8 % хворих відповідно. Через 3 роки після ерадикації *H. pylori* регресування атрофії та неповної кишкової метаплазії зафіксовано в 20,9 і 16,3 % пацієнтів відповідно. Незважаючи на терапію, протягом трьох років спостереження прогресування атрофії та неповної кишкової метаплазії встановлено у 11,9 та 10,2 % хворих відповідно, а протягом першого року у 8,7 % пацієнтів із дисплазією шлункового епітелію діагностовано рак *in situ*, у наступні роки випадків розвитку раку шлунка не виявлено.

Ключові слова: атрофічний гастрит, *H. pylori*, антигелікобактерна терапія.

Останніми роками з'явилися повідомлення про те, що ерадикація *H. pylori* при атрофічному гастриті (АГ) сприяє відновленню морфологічного та функціонального стану слизової оболонки (СО) шлунка. Проте не завжди усунення інфекційного фактора може загальмувати прогресування метапластичних змін та запобігти розвитку аденокарциноми.

Протягом тривалого часу атрофію вважали кінцевим етапом розвитку хронічного гастриту. *H. pylori* спричиняє гастрит, який із часом стає атрофічним. У разі ерадикації найбільше, на що можна було сподіватися, це гальмування прогресування процесу. Однак, починаючи з кінця 1990-х років, почали з'являтися повідомлення про можливість зворотного розвитку атрофії після ерадикації інфекції [1, 4, 7]. Однак при цьому

необхідно розрізняти заміну втрачених залоз і регенерацію спеціалізованих клітин в інтактних залозах. В останньому випадку регенеративна зона зберігається, а усунення етіологічного фактора може зумовити регенерацію парієтальних і головних клітин до повного відновлення їх функції. Якщо залози та асоційовані з ними стовбурові клітини повністю зруйновані, то їх заміщення може відбуватися за рахунок елементів інтактних залоз сусідніх ямок [2, 3].

L. Vannella та співавт. висловлюють думку, що у разі поєднання атрофії та кишкової метаплазії (КМ) можливість їх зворотності обмежена [9].

При КМ залозисті одиниці шлункових ямок заміщуються новоутвореними криптами, в 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 метаплазія виникає як адаптаційний механізм до певного несприятливого фактора, який можна ідентифікувати та усунути [8]. Якщо КМ є наслідком стабільної соматичної мутації у стовбуровій клітині, то нормалізація мікросередовища у СО може не спричинити зворотного розвитку КМ. Незважаючи на те, що соматичні мутації можуть бути причиною формування будь-якого типу КМ, за неповної КМ генетичні зміни подібні до таких при дисплазії, яку розглядають як інтраепітеліальну неоплазію [5]. Навіть якщо КМ є результатом генетичних змін, імовірність зворотності може бути обмежена [5, 6].

Для класифікації хронічного гастриту (ХГ) використовують Сіднейську систему (1990) та її Х'юстонську модифікацію (1996). Сіднейська система є загальновизнаною у більшості країн світу, зокрема в Україні. Проте найбільший недолік цієї класифікації полягає у відсутності критеріїв прогнозування ризику розвитку раку шлунка (РШ). Зміни в антрумі та тілі шлунка описано окремо, що утруднює інтегральний аналіз регресу запалення та атрофії.

У 2008 р. група експертів запропонувала нову систему оцінки гастриту — систему OLGA (Operative Link for Gastritis Assessment), яка позбавлена недоліків Сіднейсько-Х'юстонської класифікації. У системі OLGA застосовано оцінку гістологічних ознак вираженості запалення та атрофії в антральному відділі і тілі шлунка з визначенням інтегральних показників — ступеня та стадії ХГ. Така система дає змогу отримати повну характеристику гастриту та оцінити динаміку його змін. Ризик РШ тим вище, чим вираженішою є атрофія і більшим обсяг ураження. Пацієнти з III і IV стадіями атрофії належать до групи високого ризику розвитку некардіального РШ. Система OLGA має дві істотні переваги порівняно з попередніми класифікаціями. Визначення стадії атрофії дає змогу стратифікувати ризик розвитку РШ, а інтегральний підхід — об'єктивно визначити наявність і вираженість регресу ступеня запалення і стадії атрофії внаслідок лікування. Це обґрунтовує доцільність широкого впровадження системи OLGA для діагностики ХГ в Україні.

Одна з проблем діагностики перебудовних СО шлунка (СОШ) полягає у вогнищевості процесу. Згідно із сучасними вимогами для визначення характеру морфологічних змін рекомендують взяти 5 біоптатів з різних відділів шлунка, але це не дає об'єктивної картини, оскільки площа одного біоптату становить 2–3 мм², а площа СОШ

у цілому — 80 тис. мм². Крім того, при динамічному спостереженні за морфологічним станом СОШ на основі аналізу лише біопсійного матеріалу неможливо здійснити повторюваність предмета дослідження. Фінські вчені запропонували серологічну діагностику патологічного стану СОШ — «Гастропанель». Цей метод ґрунтується на визначенні в сироватці крові рівня гастрину-17 (G-17), пепсиногену-I і II (PG-I, PG-II) та антитіл IgG до *H. pylori*. Серологічна діагностика відображує функціональний стан СОШ. Доведено, що у міру прогресування атрофії в антральному відділі та тілі шлунка знижується рівень відповідно G-17 та PG-I. Одночасне застосування серологічних і морфологічних технологій, безумовно, підвищить точність діагностики АГ [7].

Після того, як було доведено провідну роль *H. pylori* у розвитку шлункової атрофії та метаплазії, стало можливим втрутитися у цей процес шляхом проведення ерадикаційної терапії. У більшості європейських країн лікування *H. pylori*-асоційованих захворювань ґрунтується на Маастрихтських рекомендаціях III (2005) та IV (2011).

Відомо, що для ефективної ерадикації внутрішньошлунковий рН має становити понад 5 од. упродовж 75 % часу протягом доби. Це, по-перше, створює несприятливі умови для життєдіяльності бактерії, по-друге, потенціює антигелікобактерний вплив антибіотиків. Тому ефективна кислотосупресія є 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 утворюється більш міцний та стійкий зв'язок із H⁺/K⁺-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. Тому слід надавати перевагу пантопразолу у випадках, коли необхідно призначити кілька препаратів з подібним шляхом метаболізму в печінці. Пантопразол краще переноситься хворими, ніж омепразол.

У дослідженні І.В. Маєва та співавт. порівняли ефективність 7-денної антигелікобактерної терапії (АГТ) на основі пантопразолу або омепразолу в комбінації з кларитроміцином та амоксициліном. Автори встановили, що поєднане використання пантопразолу з антибіотиками забезпечило ерадикацію *H. pylori* у 82,9 % хворих, а комбінації омепразолу з цими антибіотиками — у

67,1 % пацієнтів. Це дало підставу рекомендувати застосування саме пантопризолу як ІПП для проведення 7-денної АГТ [6].

Серед наявних на українському ринку препаратів пантопризолу заслуговує на увагу «Нольпаза» виробництва компанії KRKA. Перевага препарату полягає в тому, що він має доведену біоеквівалентність обох доз (40 і 20 мг). При цьому ціна суттєво не відрізняється від вартості омепразолу, що робить терапію доступною для широкого кола пацієнтів. Ефект лікування з використанням «Нольпази» — прогнозований.

Мета дослідження — визначити динаміку серологічних та морфологічних показників атрофічного гастриту після ерадикації *H. pylori*.

Матеріали та методи

Динаміку лікування простежили у 93 пацієнтів (56 жінок та 37 чоловіків) з АГ, асоційованим із *H. pylori*, віком від 30 до 64 років (середній вік - $(54,31 \pm 4,56)$ року). Діагноз установлювали на підставі клінічних, ендоскопічних та морфологічних даних.

Усім хворим під час гастроскопії виконували біопсію СОШ (по два біоптати з антруму і тіла шлунка, один біоптат — із кута шлунка).

Наявність *H. pylori*-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].

В усіх хворих застосовували чотирикомпонентну АГТ: пантопризол («Нольпаза») 40 мг + кларитроміцин («Фромлід») 500 мг + амоксицилін 1000 мг та субцитрат вісмуту 240 мг двічі на добу протягом 10 днів. За наявності шлункової гіпоацидності пацієнтам призначали «Дигестин» по 30 мл тричі на добу після їди впродовж 4 тиж, а потім — за потребою. Хворі з декомпенсованим та субкомпенсованим типами реагування системи ПОЛ — АОЗ отримували церулоплазмін по 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. Динаміку G-17 та PG-1 вивчено у 32 хворих до початку лікування та через 1 рік після ерадикації *H. pylori*. Визначення рівня G-17 та PG-I здійснювали на підставі запропонованих нами методичних рекомендацій [7].

Результати дослідження обробляли статистично за допомогою методів варіаційної статистики з розрахунком середньої арифметичної величини (M), середньоквадратичного відхилення і похибки середньої величини (m). Для порівняння

двох частот (двох вірогідностей) використовували критерій χ^2 .

Результати та обговорення

Комплексна терапія сприяла швидкому поліпшенню клінічних показників. Уже на 3-тю добу лікування спостерігали значне зменшення абдомінально-больового синдрому. На 7-му добу біль був відсутнім приблизно у 76 % хворих, а через 2 тиж — в усіх пацієнтів (рис. 1).

Паралельно зі зникненням абдомінального болю зменшувалися болючість під час пальпації в ділянці епігастрію та диспепсичні розлади. З огляду на те, що компоненти АГТ самі по собі можуть спричинити 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 тиж після завершення АГТ. Інфекцію було усунуто у 87 (93,5 %) хворих. У решти пацієнтів довелося застосувати терапію другої лінії: пантопризол («Нольпаза») 40 мг + амоксицилін 1000 мг + фуразолідон 200 мг + субцитрат вісмуту 240 мг у режимі прийому двічі на добу протягом 14 днів. Такий підхід дав змогу досягти ерадикації *H. pylori* у всіх пацієнтів.

Проведена терапія позитивно вплинула на морфологічний стан СОШ. Аналіз морфологічних даних через 6 міс від початку спостереження засвідчив виражене зменшення лімфоплазмодитарної та нейтрофільної інфільтрації. Через півроку від початку терапії регрес атрофії СОШ зареєстровано у 9 (9,9 %) пацієнтів, а прогресування — у 3 (3,8 %), через 12 міс — відповідно в 11 (12,1 %) і 4 (4,4 %) обстежених.

У 8 (8,8 %) хворих, які мали до лікування I стадію атрофії (виявлено лише в антрумі), після

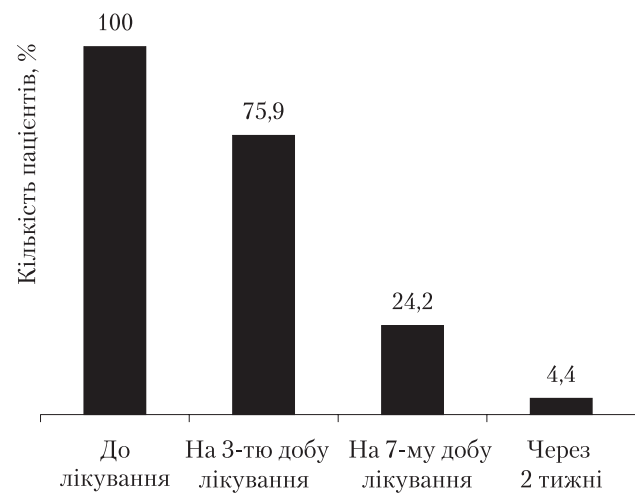


Рис. 1. Динаміка больового синдрому під впливом АГТ

Таблиця 1. Динаміка диспепсичних розладів під впливом АГТ (n = 93)

Показник	До лікування	На 14-ту добу лікування
Тяжкість 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 %)
Бурчання в животі	20 (22,0 %)	3 (3,3 %)
Порушення випорожнення	20 (22,0 %)	2 (2,2 %)

Примітка. Різниця кількості хворих до лікування та на 14-ту добу лікування статистично значуща ($p < 0,01$) для усіх показників.

Таблиця 2. Динаміка атрофії та неповної КМ СОШ 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)
Регресування	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 (89,8 %)	51 (76,1 %)	40 (81,6 %)	53 (79,1 %)	35 (71,4 %)

проведення АГТ атрофія зникла. Ці випадки розцінено як псевдоатрофію в результаті вираженого запального процесу, тому таких хворих із подальшого спостереження було вилучено.

Серед обстежених неповна КМ була у 72 пацієнтів. Регрес/проgresування 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 %) пацієнтів. Дисплазію шлункового епітелію виявлено у 23 осіб. Незважаючи на терапію, протягом першого півріччя спостереження в 1 (7,7 %) хворого, а також в 1 (7,7 %) пацієнта впродовж другого півріччя діагностовано рак *in situ*. В інших обстежених прогресування дисплазії було відсутнє. Привертав увагу той факт, що регрес неповної КМ відбувався лише у пацієнтів з I та II стадією.

Терапія сприяла також поліпшенню функціонального стану СОШ. Через 12 міс після ерадикації *H. pylori* зафіксоване значне — у 1,5 разу ($p < 0,05$) — підвищення рівня PG-1 (до $10,12 \pm 1,87$) пмоль/л) і тенденцію до збільшення вмісту G-17 (до $37,5 \pm 4,12$ мкг/л, $p > 0,05$).

На підставі запропонованих нами критеріїв [7] оцінювали динаміку серологічних показників атрофії під впливом лікування та проводили порівняння з динамікою морфологічних показників. Регрес атрофії за серологічними даними встановлено у 8 (25,0 %), а за морфологічними дани-

ми — у 6 (18,8 %) хворих ($p > 0,05$) (рис. 2), прогресування атрофії — у 1 (3,1 %) та 3 (9,4 %) пацієнтів відповідно.

Через 24 міс під наглядом залишився 81 пацієнт. Випадків реінфікування *H. pylori* 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 неповну КМ зареєстровано у 15 (18,5 %) та 9 (13,2 %) хворих відповідно. Прогресування атрофії та неповну КМ встановлено у

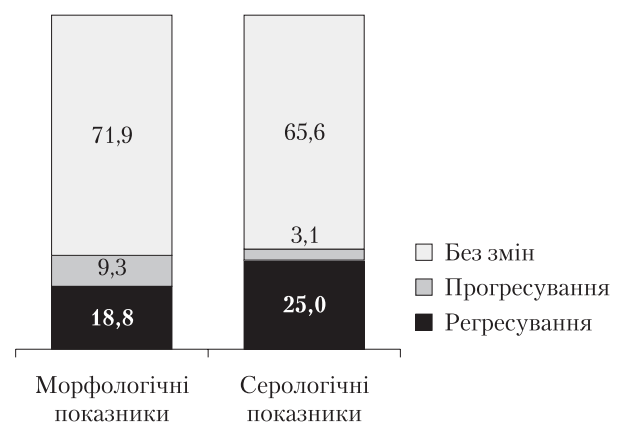


Рис. 2. Порівняння динаміки атрофії за серологічними та морфологічними показниками, %

8 (9,9 %) та 6 (8,8 %) пацієнтів відповідно. В інших обстежених змін не виявлено.

Повне трирічне спостереження проведено у 67 осіб. Мінімальні морфологічні ознаки запалення зафіксовано лише у 5 (6,5 %) пацієнтів (табл. 2).

Таким чином, використання у схемі АГТ пантоприазолу («Нольпаза»), кларитроміцину («Фромілід»), амоксициліну та субцитрату висмуту сприяло досягненню ерадикації *H. pylori* у 93,5 % хворих на АГ. Ерадикація інфекції зумовила зникнення нейтрофільної та зменшення щільності лімфоцитарної інфільтрації, регрес перебудовних змін у СОШ. Установлено, що з часом кількість пацієнтів із регресом перебудовних змін у СОШ збільшується. Через 3 роки від початку спостереження регрес атро-

фії/неповної КМ зафіксовано у 20,9/16,3 % хворих. Доведено, що функціональна активність гастрин- та пепсиногенпродукуючих клітин у результаті комплексного лікування відновлюється скоріше, ніж відбуваються морфологічні зміни. Через 1 рік після ерадикації *H. pylori* регрес атрофії за серологічними/морфологічними даними встановлено у 8 (25,0 %)/6 (18,8 %) хворих.

На жаль, проведення лікування не дало змоги повністю загальмувати темп прогресування перебудовних змін. Протягом першого року дослідження у 2 (8,7 %) із 23 пацієнтів з дисплазією шлункового епітелію діагностовано рак *in situ*. Упродовж трьох років прогресування атрофії/неповної КМ зафіксовано у 8 (11,9 %)/5 (10,2 %) хворих.

Список літератури

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

М.Ю. Зак

Приднепровський научний центр НАН України та МОН України, Дніпропетровськ

Динамика серологических и морфологических показателей атрофического гастрита в результате эрадикации *Helicobacter pylori*

Цель — определить динамику серологических и морфологических показателей атрофического гастрита после эрадикации *H. pylori*.

Материалы и методы. Динамику лечения проследили у 93 пациентов с атрофическим гастритом, ассоциированным с *H. pylori*. У всех больных использовали четырехкомпонентную антихеликобактерную терапию: пантоприазол 40 мг + кларитромицин 500 мг + амоксициллин 1000 мг + субцитрат висмута 240 мг дважды в сутки на протяжении 10 дней.

Результаты. Установлено, что в постэрадикационный период количество пациентов с регрессом атрофии слизистой оболочки желудка увеличивается со временем. При атрофическом гастрите функциональная активность гастрин- и пепсиногенпродуцирующих клеток в результате лечения возобновляется несколько быстрее, чем морфологические изменения. Через 1 год после эрадикации *H. pylori* регресс атрофии по серологическим и морфологическим данным установлен у 25,0 и 18,8 % больных соответственно. Через 3 года после эрадикации *H. pylori* регресс атрофии и неполной кишечной метаплазии

был зафиксирован у 20,9 и 16,3 % пациентов соответственно. Несмотря на терапию, на протяжении трех лет наблюдения прогрессирование атрофии и неполной кишечной метаплазии установлено у 11,9 и 10,2 % больных соответственно, а в течение первого года у 8,7 % пациентов с дисплазией желудочного эпителия был диагностирован рак *in situ*, в последующих годах случаев развития рака желудка не отмечено.

Ключевые слова: атрофический гастрит, *H. pylori*, антихеликобактерная терапия.

M.Yu. Zak

Pridneprovskii scientific center of the NAS of Ukraine and Ministry of Education and Science, Dnipropetrovsk

The dynamics of serological and morphological indices of the atrophic gastritis as a result of *Helicobacter pylori* eradication

The aim – to define the dynamics of serological and morphological indices of the atrophic gastritis after *H. pylori* eradication.

Materials and methods. The dynamics of treatment has been tracked in 93 patients with atrophic *H. pylori*-associated gastritis. All patients used the quadruple antihelicobacter therapy: pantoprazole 40 mg + clarithromycin 500 mg + amoxicilline 1000 mg + bismuth subcitrate 240 mg twice a day during 10 days.

Results. It has been established that in the post-eradication period, the number of patients with regression of gastric mucosa atrophy increases with time. At atrophic gastritis, the functional activity of gastrin- and pepsin-producing cells restores faster due to the treatment, than morphological changes. After 1 year after *H. pylori* eradication, the atrophy regression based on the serological and morphological data, was established in 25.0 and 18.8 % of patients, respectively. After 3 years of *H. pylori*, the regression of atrophy and incomplete intestinal metaplasia was revealed in 20.9 and 16.3 % of patients, respectively. In spite therapy, over three years of observations, the progression of atrophy and incomplete intestinal metaplasia was established in 11.9 and 10.2 % of patients, respectively, and cancer *in situ* was diagnosed over the first year in 8.7 % of patients with gastric epithelium dysplasia. Over the next years, the cases of stomach cancer development were not marked.

Key words: atrophic gastritis, *H. pylori*, antihelicobacter therapy. □

Контактна інформація

Зак Максим Юрійович, к. мед. н., гол. спеціаліст
49005, м. Дніпропетровськ, а/с 484
Тел./факс (56) 713-45-40

Стаття надійшла до редакції 21 травня 2013 р.