

АДАПТАЦИОННЫЕ МЕХАНИЗМЫ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА И ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ИСХОДЫ ТЕРАПИИ КИСЛОТОЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С *HELICOBACTER PYLORI* НА ДОГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ

Гуляев П. В.

Диагностический центр № 5 УЗ СВАО, Москва

Гуляев Павел Владимирович

127572, г. Москва, ул. Череповецкая, д.5/14, кв.19

РЕЗЮМЕ

Была изучена эффективность амбулаторной эрадикационной терапии у больных кислотозависимыми заболеваниями (КЗЗОП). Исследование было проведено в два этапа. На первом этапе 180 больным КЗЗОП была проведена эрадикационной терапии 4 различными схемами. На втором этапе была изучена взаимосвязь адаптационного состояния слизистой желудка с результатами эрадикационной терапии и адаптовитальными характеристиками образа жизни пациента. Полученные данные позволяют оптимизировать оказание внестационарной медицинской помощи и могут быть основой для продолжения исследований по адаптации Московских стандартов «Диагностика и терапия кислотозависимых заболеваний, в том числе ассоциированных с *Hp*-инфекцией» к условиям амбулаторной гастроэнтерологической помощи больным КЗЗОП.

Ключевые слова: кислотозависимые заболевания; амбулаторная антихеликобактерная терапия.

SUMMARY

An efficiency of ambulant eradication therapy from patients with acid-dependent diseases was studied. The investigation was carried out in two stages. At the first stage the comparative efficiency of 4 schemes of the eradication therapy was found out of 180 patients. At the second stage the interrelation of an adaptable condition of the mucous membrane of stomach with the results of the eradication therapies and adaptor-vital characteristics of a lifestyle was investigated. The received facts allow to optimize out-stationary medical care, and they can be a base for continuation of researches on adaptation of the Moscow standards «Diagnostics and therapy of acid-dependent diseases, including that ones, which are associated with a *Hp*-infection» to conditions of ambulant gastroenterology treatment.

Keywords: acid-dependent diseases, ambulant against *Hp*-therapy.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема диагностики и лечения кислотозависимых заболеваний органов пищеварения (КЗЗОП), ассоциированных с *Helicobacter pylori* (*Hp*), остается в последние годы одной из наиболее актуальных [1; 6; 8; 11; 13]. Отмечено, что эффективность антихеликобактерной терапии (АХТ) в амбулаторных условиях оказывается в ряде случаев ниже, чем в стационаре [10]. Это связано прежде всего с влиянием на лечение поведения больного и факторов его образа жизни, устранить которые во внестационарных условиях

проблематично. В связи с этим актуальным является поиск резервных защитных реакций организма, одними из которых могут быть адаптационные возможности слизистой оболочки желудка [3; 9]. Многие аспекты данной проблемы у больных КЗЗОП остаются малоизученными. Отсутствуют сведения о взаимосвязи образа жизни больных ЯБДПК и адаптивного состояния СО с эффективностью эрадикационной терапии. Остаются недостаточно изученными факторы, определяющие ее исходы [4]. Комплексная антихеликобактерная терапия, помимо высокой эффективности, должна соответствовать

и другим критериям: способствовать повышению адаптивных свойств СО, обеспечивать ее санацию минимальным количеством препаратов, не быть обременительной для больного при использовании в амбулаторных условиях, не обладать существенными побочными эффектами [7; 14; 15]. Это ориентирует исследователей на изучение факторов, влияющих на эффективность антихеликобактерной терапии.

Цель исследования — выявление факторов, оказывающих влияние на эффективность амбулаторной антихеликобактерной терапии по данным оценки образа жизни больных и исследования адаптационного состояния слизистой оболочки (СО) желудка.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для оценки эффективности различных схем АХТ были проанализированы 180 медицинских карт амбулаторных больных КЗЗОП, ассоциированных с *Нр*, в возрасте от 18 до 70 лет, из них 71% мужчин и 29% женщин. Среди пациентов КЗЗОП были больные язвенной болезнью (90), хроническим гастритом (60), гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (30). Всем больным была проведена антихеликобактерная терапия. Схемы лечения и диагностики соответствовали Московским стандартам «Диагностика и терапия кислотозависимых заболеваний, в том числе ассоциированных с *Нр*» (Москва, 2005), и включали различные комбинации антибактериальных и антисекреторных препаратов. Использованные схемы: 1) метронидазол 500 мг 2 раза в день 7 дней, амоксициллин 1,0 г 2 раза в день 7 дней, омепразол 20 мг 2 раза в день 7 дней и далее 20 мг 21 день; 2) азитромицин 1,0 г 1 раз в день в течение 3 дней, амоксициллин 1,0 г 2 раза в день в течение 7 дней, омепразол 20 мг 2 раза в день в течение 7 дней, далее в течение 21 дня омепразол 20 мг 1 раз в сутки; 3) рабепразол 20 мг 2 раза в день 7 дней и далее 20 мг 21 день, амоксициллин 1,0 г 2 раза в день 7 дней, кларитромицин 500 мг 2 раза в день 7 дней; 4) эзомепразол 40 мг 2 раза в день 7 дней и далее 40 мг 1 раз в день 21 день, амоксициллин 1,0 г 2 раза в день 7 дней, кларитромицин 500 мг 2 раза в день 7 дней. При поступлении и через 6 недель после окончания терапии все пациенты проходили эзофагогастродуоденоскопическое исследование по обычной методике с забором биопсийного материала из антрального отдела желудка. Контроль эффективности эрадикации *Нр* выполнялся параллельными методами: гистологическим, быстрым уреазным и дыхательным тестом.

Дизайн исследования. Для проведения ретроспективного анализа факторов, оказывающих влияние на эффективность антихеликобактерной терапии, проведен анализ образа жизни пациентов с помощью карты общей оценки состояния здоровья, разработанной НИИ гигиены и организации здравоохранения им. Семашко. Анализировались показатели, характеризующие социально-бытовые, профессиональные аспекты образа жизни, факторы медицинской актив-

ности [Лисицын Ю. П., 1998]. Их комплексная оценка проводилась методом информационно-энтропийного анализа [2].

Оценка результатов морфологического исследования проведена в соответствии с критериями гистологического раздела Сиднейской классификации хронических гастритов (1990).

Характеристика морфометрических изменений СО антрального отдела желудка основывалась на данных И. Т. Щербакова [12] и Е. П. Калининой [5]. В основу оценки результатов была положена группировка морфометрических показателей, отражающих состояние ее собственной пластинки [Щербаков И. Т., 2001].

Статистическая обработка проводилась на компьютере с помощью пакета статистических программ *Primer of Biostatistics Version 4.03 by Stanton A. Glantz*.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Данные морфологического исследования слизистой оболочки желудка (СО) у больных КЗЗОП до начала лечения представлены в табл. 1.

Как видно из данных, представленных в табл. 1, характеристики групп по признаку наличия активного воспаления, атрофии и метаплазии слизистой оболочки (СО) антрального отдела желудка существенных различий в исследуемых группах не имели. Однако при использовании интегрального полук количественного метода оценки активности воспалительного процесса до лечения степень активности оказалась более выражена у лиц с положительным эрадикационным эффектом. Причем в СО антрального отдела желудка эти различия имели достоверный характер.

Полученные данные имеют неоднозначное толкование в литературе. Так, одни авторы [16] не отмечали такой зависимости, в то же время другие исследователи [17] отмечали положительное влияние исходно высокого уровня активности воспалительного процесса на успех эрадикации. По всей видимости, активный воспалительный процесс способствует сохранению реактивности СО, что, в свою очередь, помогает эффективности лечения. Полученные данные свидетельствуют о том, что оценка активности воспалительного процесса в баллах оказалась более объективной, так как она отражала интегральный характер происходящих изменений.

Для оценки адаптационного состояния слизистой желудка у 23 больных 1-й группы и 19 пациентов 2-й группы были проведены морфометрические исследования биоптатов. В качестве контроля обследование проведено у 17 практически здоровых лиц аналогичного пола и возраста. Результаты морфометрического

Таблица 1

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ СО АНТРАЛЬНОГО ОТДЕЛА ЖЕЛУДКА У БОЛЬНЫХ ДО ЛЕЧЕНИЯ В ГРУППЕ ЛИЦ С ПОЛОЖИТЕЛЬНЫМ И ОТРИЦАТЕЛЬНЫМ ЭРАДИКАЦИОННЫМ ЭФФЕКТОМ (М ± м)					
Анализируемые показатели	Группы				p
	1-я, n = 90		2-я, n = 90		
	N	%	N	%	
Антральный отдел желудка					
Воспаление СО	35	100 ± 0	35	100 ± 0	> 0,05
Активность	35	100 ± 0	35	100 ± 0	> 0,05
Атрофия	29	82,9 ± 6,5	28	80 ± 6,9	> 0,05
Метаплазия	8	22,9 ± 7,2	14	40 ± 8,4	> 0,05
	N	баллы	N	баллы	p
Активность воспалительного процесса, баллы					
Тело желудка	20	1,03 ± 0,23	20	0,92 ± 0,18	> 0,05
Анtrum	35	2,94 ± 0,11	35	2,62 ± 0,11	< 0,05
Луковица	35	2,95 ± 0,08	35	2,96 ± 0,01	> 0,05

Таблица 2

МОРФОМЕТРИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СТРОМЫ СО АНТРАЛЬНОГО ОТДЕЛА ЖЕЛУДКА У БОЛЬНЫХ ЯБДПК В ГРУППАХ ЛИЦ С ПОЛОЖИТЕЛЬНЫМ И ОТРИЦАТЕЛЬНЫМ ЭРАДИКАЦИОННЫМ ЭФФЕКТОМ ДО ЛЕЧЕНИЯ ($M \pm m$)			
Анализируемые показатели	Группы		<i>p</i>
	1-я	2-я	
Клеточная плотность инфильтрата на 1 мм ² стромы межъямочно	13 100 ± 810*	16 660 ± 299*	< 0,05
Лимфоциты межъямочно	4122 ± 546*	3397 ± 218*	> 0,05
Плазмоциты межъямочно	3498 ± 576*	6136 ± 399*	< 0,05
Макрофаги межъямочно	862 ± 167*	1129 ± 260*	> 0,05
Фибробласты межъямочно	1801 ± 215	2227 ± 295	> 0,05
Фиброциты межъямочно	1278 ± 226	1712 ± 121	> 0,05
Эозинофилы межъямочно	642 ± 348	321 ± 85	> 0,05
Нейтрофилы межъямочно	308 ± 118*	355 ± 126*	> 0,05

* — различия статистически достоверны с группой практически здоровых.
p < 0,05 — различия статистически достоверны между группами I и II.

исследования СО антрального отдела желудка у больных с положительным и отрицательным эрадикационным эффектом представлены в табл. 2.

Результаты изучения клеточного состава СО антрального отдела желудка свидетельствуют о значительных нарушениях адаптационного состояния слизистой у больных обеих групп, в сравнении с показателями здоровых лиц. Отмечалось по сравнению с контрольной группой существенное увеличение

клеточной плотности инфильтрата, которая в контрольной группе составила 8451 ± 617. Это происходило за счет всех клеток, участвующих в адаптивном ответе слизистой желудка: лимфоцитов, макрофагов, нейтрофилов, плазматических клеток, величина которых составила соответственно 2753 ± 278; 495 ± 12; 13 ± 5; 2378 ± 342. Как видно из данных, представленных в табл. 2, достоверные различия между группами больных КЗЗОП после проведенной тера-

пии отмечались со стороны плотности клеточного инфильтрата, которая у больных 2-й группы оказалась существенно выше, чем в 1-й группе. При этом в 1-й группе инфильтрация осуществлялась за счет лимфоцитарно-плазмочитарного звена, а во 2-й группе — преимущественно за счет плазмочитов.

Полученные данные находят неоднозначное толкование в литературе. Так, ряд авторов [18] считают, что преобладание в составе клеточного инфильтрата лимфоцитов является прогностически неблагоприятным для успеха эрадикационной терапии. По нашим данным, лимфоцитарная инфильтрация преобладала среди лиц с положительным эрадикационным эффектом, в то время как плазмочитарная — у лиц с отрицательным. По данным литературы [17], эта картина отражает реакцию активной бласттрансформации В-лимфоцитов и дальнейшей миграции плазмочитов в очаг воспаления. Однако субминимальный антигенный стимул позволяет *Нр* длительно взаимодействовать с иммунной системой слизистой оболочки, что обуславливает хронизацию инфекции.

Исходя из концепции, что здоровье пациента обуславливается образом жизни, в качестве факторных признаков рассматривались показатели, характеризующие профессиональные, социально-бытовые, факторы медицинской активности пациента.

Как видно из данных, представленных в табл. 3, интегральные значения различных аспектов образа жизни были высокоинформативными в обеих группах, что свидетельствует о значимости адаптивных характеристик при формировании лечебных режимов в амбулаторно-поликлинических условиях. Особую актуальность изучение интегрированных факторов риска и детерминирующих состояний приобретает для больных КЗЗОП в связи с тем, что они объединены единым патогенетическим механизмом формирования заболевания. Эти исследования требуют особого подхода с использованием качественных методик. В связи с этим в качестве медико-информационного анализа был выбран подход, позволяющий рассматривать пациента КЗЗОП как структурную систему «потреби-

тель — производитель — медико-социальная среда», функционирующую при оказании и оценке качества медицинских услуг.

Информационная значимость факторов медицинской активности была высокой. Под медицинской активностью понимается типичная для определенного периода деятельность людей по отношению к своему здоровью, здоровью других людей, к выполнению медицинских предписаний и назначений. При анализе медицинской активности выявлено, что отрицательными факторами являлись низкая готовность пациента пройти полный курс обследования и лечения, низкая медицинская грамотность, а также длительная персистенция хеликобактерной инфекции. Среди социально-бытовых факторов на исходы эрадикационной терапии оказывали влияние следующие показатели: нарушения режима питания, склонность к употреблению алкоголя и курению, среди профессиональных причин отрицательное влияние оказывало комплексное воздействие неблагоприятных факторов. Однако значимость социально-бытовых и профессиональных факторов не имела достоверных различий между группой лиц, с положительным и отрицательным эрадикационным эффектом, то есть выделение какого-то одного из них в качестве ведущего не было бы обоснованным. Мы связываем это с тем, что большинство пациентов подвергалось комплексному воздействию неблагоприятных факторов, исключить которые часто не представляется возможным.

При анализе медицинской активности среди больных 2-й группы низкая готовность к соблюдению назначений врача была отмечена у 82%, низкая медицинская грамотность пациента — у 72%, длительная (свыше 5 лет) персистенция *Нр*-инфекции — у 64%. Пациенты с положительным эрадикационным эффектом в 2,5 раза чаще демонстрировали высокий уровень мотивации к соблюдению назначений врача. Знание пациентом факторов, провоцирующих обострение заболевания, оказалось

Таблица 3

ИНТЕГРАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАЗЛИЧНЫХ АСПЕКТОВ ОБРАЗА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ КИСЛОТОЗАВИСИМЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ					
Анализируемые показатели	Группы				<i>p</i>
	1-я, <i>n</i> = 90		2-я, <i>n</i> = 90		
	<i>h</i> , бит	<i>r</i> , %	<i>h</i> , бит	<i>r</i> , %	
Деятельность в быту	0,854 ± 0,03	14,6 ± 2,6	0,805 ± 0,02	19,4 ± 1,7	> 0,05
Трудовая деятельность	0,745 ± 0,03	25,1 ± 2,8	0,759 ± 0,03	24,0 ± 2,6	> 0,05
Медицинская активность	0,892 ± 0,01	10,8 ± 1,2	0,836 ± 0,01	16,3 ± 1,2	< 0,01
Сочетание факторов	0,912 ± 0,02	1,0 ± 0,5	0,821 ± 0,11	13,7 ± 0,9	< 0,01

напрямую связано с уровнем информированности больных в отношении последующей тактики лечения и профилактики рецидивов. Пациенты с положительным эрадикационным эффектом в 3 раза чаще были осведомлены об основных неблагоприятных факторах, способствующих развитию обострения заболевания, и последующей тактике лечения. Длительная персистенция *Нр*-инфекции отмечалась в 3,5 раза чаще у пациентов с отрицательным эрадикационным эффектом.

При изучении корреляционной взаимосвязи показателей образа жизни и патоморфологических данных наибольшая зависимость получена по критериям, характеризующим сочетанное воздействие факторов образа жизни с показателями степени активности воспаления и плотности клеточного инфильтрата собственной пластинки СО антрального отдела желудка ($r = 0,78$).

Таким образом, лечение больных кислотозависимыми заболеваниями в амбулаторно-поликлинических условиях требует клинико-социального подхода и учета основных адаптовитальных характеристик образа жизни. Среди медико-информационных инструментов в оптимизации качества медицинской помощи ведущее место должны занять скрининговые исследования распространенности вредных привычек, уровня образования населения в области профилактики, поведенческие характеристики, развитие персональных умений и навыков как предпосылки усиления личной ответственности за здоровье. Данная позиция обращена к пониманию проблемы глобального бремени болезней КЗЗОП и путей ее решения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильев Ю. В., Морозов И. А. Избранные главы клинической гастроэнтерологии: Сб. трудов; под ред. Л. Б. Лазебника. — М.: Анахарсис, 2005. — 464 с.
2. Бандарин В. А. Основы теории информации и ее применение в медицинских и биологических исследованиях//Теория информации в медицине: Респ. межведомствен. сборник научных работ. — Минск: Беларусь, 1974. — С. 6–77.
3. Гриневич В. Б., Самедов Б. Х., Успенский Ю. П. и др. Клинико-фармакологическое обоснование модификационных схем эрадикационной терапии *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваний//Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2004. — № 2. — С. 16–21.
4. Гриневич В. Б., Успенский Ю. П. Секретолитическая терапия кислотозависимых заболеваний органов пищеварения с позиций клинициста.: 2003 год//Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2003. — № 6. — С. 16–18.
5. Калинина Е. П. Атопический синдром у взрослых: Автореф. дис.... канд. мед. наук. — М., 1997. — 24 с.
6. Лазебник Л. Б., Васильев Ю. В. и др. Диагностика и терапия кислотозависимых заболеваний, в том числе, и ассоциированных с *Helicobacter pylori*//Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2005. — № 3. — С. 1–4.
7. Лазебник Л. Б. Новые рекомендации в лечении кислотозависимых состояний//Медицинская кафедра. — 2005. — № 2. — С. 10–11.
8. Лазебник Л. Б., Морозов И. А., Ильченко А. А. и др. Проблемы и перспективы исследований инфекции *Helicobacter pylori*//Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2006. — № 1. — С. 4–15.
9. Лазебник Л. Б., Васильев Ю. В., Григорьев П. В. и др. Терапия кислотозависимых заболеваний//Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2003. — № 4. — С. 1–15.

ВЫВОДЫ

У больных КЗЗОП в периоде обострения заболевания в большинстве случаев отмечаются патологические (дезадаптационные) процессы в слизистой желудка, которые проявляются дистрофией поверхностного и железистого эпителия, развитием активного воспаления с преимущественным участием нейтрофильных гранулоцитов, лимфоцитов и плазмочитов.

При комплексном обследовании больных КЗЗОП в периоде обострения можно выявить ряд признаков, оказывающих отрицательный эффект на исход проводимой антихеликобактерной терапии. Ими являются: низкая медицинская активность больных, поздняя обращаемость за медицинской помощью (более 7 дней с начала обострения заболевания), длительность анамнеза более 5 лет, длительная персистенция *Нр*, высокая обсемененность СО тела желудка *Нр* и выраженная лимфоплазмоцитарная инфильтрация собственной пластинки по данным морфометрического исследования. При этом ликвидация *Нр*-инфекции сопровождается уменьшением активного воспаления и нормализацией адаптационных свойств слизистой желудка.

Полученные данные должны учитываться в процессе оптимизации внестационарной медицинской помощи и могут быть основой для продолжения исследований по адаптации Московских стандартов «Диагностика и терапия кислотозависимых заболеваний, в том числе ассоциированных с *Нр*-инфекцией» к реальным условиям амбулаторной гастроэнтерологической помощи больным КЗЗОП.

10. Ласый В. П. Клинико-экспериментальные и лабораторные критерии оценки особенностей тканевого метаболизма при кислотозависимых заболеваниях органов пищеварения: Автореф. дис.... д-ра мед. наук. — СПб., 2004. — 49 с.
11. Минушкин О. Н. Какое место занимают современные антациды в лечении кислотозависимых заболеваний?//Справочник поликлинического врача. — 2004. — N 2. — С. 35–38.
12. Щербakov И. Т. Патоморфология слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта при острых бактериальных, вирусной, кишечных инфекциях (Экспериментальное и клиническое исследование): Автореф. дис.... д-ра мед. наук. — М., 1995. — 44 с.
13. Gulaev P. V., Ivashkin V. T., Lapina T. L. et al. Azitromycin in a triple therapy for *H. pylori* eradication in active duodenal ulcer//Gut. — 2001. — Vol. 49, Suppl. 2. — P. A90, Abstr. 15/32.
14. Lasebnic L. B., Parfenov A. I. Crohn's disease of small intestine: Versions of clinical picture and problems of differential diagnosis//Falk Symposium. — 2006. — Vol. 154. — P. 43–44.
15. Lasebnic L. B., Khomeriki S. G., Vasiliev Yu. V. et al. The Cruch-Cytology for Rapid diagnosis of *Helicobacter pylori* infection//Helicobacter. — 2003. — № 4. — P. 488.
16. Kawai T., Kawakami K., Kudo T. et al. Correlation between serum pepsinogen levels and gastric mucosal histological findings before and after *Helicobacter pylori* eradication therapy//Dig. Endosc. — 2004. — Vol. 16. — P. 122–128.
17. Ito M., Haruma K., Kamada T. et al. *Helicobacter pylori* eradication therapy improves atrophic gastritis and intestinal metaplasia: a 5-year prospective study of patients with atrophic gastritis//Aliment. Pharmacol. Ther. — 2002. — Vol. 16. — P. 1449–1456.
18. Rose S. Gastrointestinal and hepatobiliary pathophysiology. — LLC, Madison: Fence Greek Publishing, 1998.