

ЭФФЕКТЫ ЭРАДИКАЦИИ *HELICOBACTER PYLORI* У БОЛЬНЫХ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫМИ ЯЗВАМИ

МАКАРЕНКО Е.В.

УО «Витебский государственный медицинский университет»

Резюме. Целью исследования явилось изучение отдаленных результатов эрадикационной терапии у пациентов гастродуоденальными язвами. Динамику клинических и морфологических показателей СОЖ оценивали у 122 пациентов через 3-7 лет после проведенного лечения, в среднем через $4,39 \pm 1,28$ лет после проведения эрадикационной терапии и 12 пациентов из контрольной группы, не проходивших эрадикацию *H. pylori*. У больных с неуспешной эрадикацией и у не проходивших эрадикационную терапию, чаще возникали эрозивно-язвенные изменения СОЖ и жалобы диспепсического характера, чем пациентов с успешной эрадикацией.

При успешной эрадикации *H. pylori* через 3-7 лет после лечения в слизистой оболочке антрального отдела и тела желудка снизилась активность воспаления, выраженность хронического воспаления, количество лимфоидных фолликулов и атрофия желез. У пациентов контрольной группы, которым не назначалась эрадикационная терапия, достоверных изменений в слизистой оболочке желудка по сравнению с исходными показателями не произошло.

В группе больных с неуспешной эрадикацией статистически значительно снизилась активность воспаления в антральном отделе желудка. Этот показатель зависел от плотности колонизации бактерий. У больных с частичной элиминацией *H. pylori* через 3-7 лет после лечения спонтанная эрадикация этого микроорганизма произошла в 61,2% случаев, у остальных пациентов сохранилась хеликобактерная инфекция. При морфологическом исследовании между группами пациентов со спонтанной эрадикацией и сохранившейся хеликобактерной инфекцией выявлены статистически значимые отличия по показателям активности воспаления, хроническому воспалению и плотности контаминации *H. pylori*. Реинфекция выявлена у 5,7% больных и составляет 1,3% пациентов в год.

Ключевые слова: эрадикация, *Helicobacter pylori*, гастростроуденальные язвы.

Abstract. The aim of this study was to estimate the long-term results of *Helicobacter pylori* eradication in patients with gastroduodenal ulcers.

Changes of clinical and morphological parameters of gastric mucosa were studied in 122 patients in 3-7 years after the eradication treatment and in 12 patients without *H. pylori* eradication.

Patients with unsuccessful eradication and patients without eradication therapy had erosive-ulcerous changes in the stomach mucosa and dyspeptic complaints more often than those with successful eradication.

In the group with successful *H. pylori* eradication in 3-7 years after treatment inflammation activity, atrophy and the number of lymphoid follicles in the antrum and body mucosa decreased. In the control group of patients without eradication therapy there were no statistically significant changes in gastric mucosa. In the group of patients with unsuccessful eradication only the activity of inflammation in the antrum decreased. This parameter depended on the density of bacteria colonization.

In the group with partial elimination of *H. pylori* in 3-7 years after treatment spontaneous eradication of this microorganism occurred in 61,2% cases, in the rest of patients *H. pylori* infection persisted. On morphological investigation statistically significant differences in inflammation activity, chronic inflammation and density of *H. pylori* contamination between groups of patients with spontaneous eradication and persisting infection were detected.

Reinfection was revealed in 5,7% of the patients and made up 1,3% patients per year.

Key words: eradication, *Helicobacter pylori*, gastro duodenal ulcer, reinfection.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г.Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра терапии №2 – Макаренко Е.В.

Helicobacter pylori (*H. pylori*) является одним из ведущих патогенетических факторов возникновения и рецидивирования гастродуоденальных язв, что подтверждается проведенными в различных странах исследованиями, в которых установлено уменьшение количества обострений и осложнений дуоденальных и желудочных язв после проведения эрадикации этого микроорганизма [20]. Хеликобактерная инфекция имеет популяционно-географические особенности, в связи с чем в разных регионах мира проводится изучение отдаленных эффектов эрадикационной терапии [8, 9]. Отмечены позитивные изменения в морфологической картине слизистой оболочки желудка (СОЖ), возникающие через различные промежутки времени после осуществления эрадикации *H. pylori* [3, 7, 10].

В Республике Беларусь ранее не выполнялось исследований, посвященных изучению отдаленных результатов эрадикации *H. pylori*, не анализировалась динамика морфологических изменений в СОЖ через несколько лет после проведения лечения. В мировой литературе отсутствуют данные о течении язвенной болезни и состоянии СОЖ у пациентов с сохранившейся, но существенно уменьшившейся плотностью колонизации бактерий после проведения эрадикационной терапии у больных гастродуоденальными язвами.

Целью исследования явилось изучение влияния эрадикации *H. pylori* на динамику морфологических показателей СОЖ в отдаленные сроки после осуществления эрадикационной терапии и на течение гастродуоденальных язв у пациентов с различными результатами лечения.

Методы

Обследовано и пролечено 233 человека, 145 мужчин и 88 женщин. Средний возраст больных составил $40,55 \pm 9,61$ (m $\pm$ σ) лет.

Отбор пациентов для назначения эрадикационной терапии проводили с соблюдением следующих условий: наличие хеликобактерной инфекции, отсутствие предварительной эрадикационной терапии, а также приема антибиотиков и/или висмутсодержащих препаратов в течение последнего

месяца, а также антисекреторных препаратов в течение двух недель до исследования. Всем больным проводилась фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФЭГДС) с прицельной гастробиопсией.

Для экспресс-диагностики наличия хеликобактерной инфекции проводился быстрый уреазный тест полуколичественной тест-системой «RproptoDry» (MICS, Швейцария) с биоптатом из антрального отдела желудка. Для морфологического исследования во время ФЭГДС брались 2 биоптата из середины антрального отдела желудка и 2 – из середины тела желудка.

Окраска препаратов осуществлялась гематоксилин-эозином, по Гимзе, ШИК-реакцией и альциановым синим. Описание гистологических препаратов проводилось в соответствии с Хьюстонской модификацией Сиднейской системы с использованием визуально-аналоговой шкалы. Градации оценок включали: 0, 1, 2 и 3 балла.

Через 8 недель после проведенного эрадикационного лечения, и не ранее чем через 4 недели после прекращения антисекреторной или какой-либо антибактериальной терапии, осуществляли повторную диагностику *H. pylori* быстрым уреазным тестом и морфологическим исследованием гастробиоптатов. Констатация успешной эрадикации осуществлялась двумя вариантами: 1) при отрицательном результате только быстрого уреазного теста; 2) при отрицательном результате двух методов: быстрого уреазного теста и гистологического исследования.

После проведения лечения условием исключения инфекции *H. pylori* по данным морфологического исследования считали полное отсутствие микроорганизма во всех полях зрения во время тщательного микроскопического исследования гистологического препарата.

Динамику клинических и морфологических показателей СОЖ оценивали у 122 пациентов через 3-7 лет после проведенного лечения, в среднем через $4,39 \pm 1,28$ ($m \pm \sigma$) лет после проведения эрадикационной терапии, т. е изучали отдаленные результаты эрадикации.

Параллельно обследовано 12 пациентов из контрольной группы, не

проходивших эрадикацию *H. pylori*. Для идентификации хеликобактерной инфекции проводилось морфологическое исследование биоптатов СО из антрального отдела и тела желудка.

Одновременно с обследованием проводился опрос пациентов и анализ медицинской документации для установления частоты обострений язвенной болезни и выраженности клинических проявлений заболевания.

По результатам обследования проводилась оценка частоты реинфекции. Под реинфекцией *H. pylori* понимали появление положительного уреазного теста и/или наличие бактерий при морфологическом исследовании биопсийного образца через 3-7 лет после эрадикации у пациентов с отрицательными результатами всех методов обследования на наличие хеликобактерной инфекции через 2 мес и год после лечения. Эрадикацию проводили с применением семи протоколов лечения. Вариант I – однонедельная тройная терапия: 20 мг омепразола, 500 мг кларитромицина и 1000 мг амоксициллина, каждый из препаратов 2 раза в день (ОКА-7).

Вариант II – тройная терапия с теми же препаратами и дозами, но продолжительность лечения составляла 14 дней (ОКА-14). Вариант III – однонедельная тройная терапия с теми же препаратами и дозами, кроме омепразола, который использовался в двойной дозе (ООКА-7).

Вариант IV – однонедельная терапия: 20 мг рабепразола, 500 мг кларитромицина и 1000 мг амоксициллина, каждый из препаратов 2 раза в день (РКА-7). Вариант V – однонедельная терапия: 240 мг коллоидного субцитрата висмута, 1000 мг амоксициллина и 200 мг фуразолидона, каждый из препаратов 2 раза в день (ВАФ-7).

Вариант VI – однонедельная квадротерапия: 20 мг омепразола, 240 мг коллоидного субцитрата висмута, 1000 мг амоксициллина и 200 мг фуразолидона, каждый из препаратов 2 раза в день (ОВАФ-7).

Вариант VII – двухнедельная квадротерапия с теми же препаратами и дозами (ОВАФ-14). При оценке эффективности лечения основными анализируемыми показателями были: 1) Intention to treat (ITT), показывающий

процентное отношение вылечившихся (избавившихся от хеликобактерной инфекции) пациентов к общему их количеству, начавших лечение; 2) Per protocol (PP), равный процентному отношению вылечившихся пациентов к числу тех из них, кто провел лечение в полном объеме в строгом соответствии с протоколом. Статистическая обработка производилась методом непараметрической статистики с использованием Sign-теста, U-теста Mann-Whitney и критерия χ^2 Пирсона-Фишера с помощью пакета программ Statistica 6,0 (StatSoft Inc., Okla., USA). Отличия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для выявления факторов риска вычислялось отношение шансов (OR) и 95%-й доверительный интервал, confidence interval (95%CI).

Результаты

При оценке быстрым уреазным тестом эффективность эрадикации *H. pylori* при использовании различных протоколов лечения составила от 10% до 88,9% для ИТТ и от 12,5% до 97,0% для РР (табл. 1). По результатам двух использованных методов – быстрого уреазного теста и данных морфологического исследования биоптатов СОЖ, частота эрадикации колебалась от 5,0% до 52,8% для ИТТ и от 6,3% до 57,6% для РР.

Частота эрадикации *H. pylori*, оцененная двумя методами, при назначении протоколов ОКА-7, ОКА-14, ООКА-7 и РКА-7 на основе тройной терапии ИПП-кларитромицин-амоксциллин статистически значимо не различались между собой при анализе ИТТ и РР.

Эффективность эрадикации при использовании протокола ВАФ-7 была существенно ниже, чем при лечении схемой классической тройной терапии ОКА-7 ($\chi^2 = 5,37$; $p = 0,021$), двухнедельной тройной терапией на основе кларитромицина ОКА-14 ($\chi^2 = 10,17$; $p = 0,001$), терапией с удвоенной дозой омепразола ООКА-7 ($\chi^2 = 10,79$; $p = 0,001$), тройной терапией с рабепразолом РКА-7 ($\chi^2 = 8,26$; $p = 0,004$) и двухнедельной квадротерапией на основе коллоидного висмута и фуразолидона ОВАФ-14 ($\chi^2 = 7,46$; $p = 0,006$) у пациентов, начавших лечение (ИТТ).

По результатам РР вариант ВАФ-7 уступал в эффективности протоколам ОКА-7 ($\chi^2 = 4,51$; $p = 0,034$), ОКА-14 ($\chi^2 = 9,16$; $p = 0,002$), ООКА-7 ($\chi^2 = 9,72$; $p = 0,002$), РКА-7 ($\chi^2 = 6,57$; $p = 0,010$) и ОВАФ-14 ($\chi^2 = 6,20$; $p = 0,013$). Достоверно реже происходила эрадикация *H. pylori* у пациентов, получавших квадротерапию с фуразолидоном ОВАФ-7, чем у тех больных, кому была назначена тройная терапия ОКА-14 ($\chi^2 = 7,41$; $p = 0,006$) ИТТ, ($\chi^2 = 7,01$; $p = 0,008$) РР и варианты ООКА-7 ($\chi^2 = 8,13$; $p = 0,004$) ИТТ, ($\chi^2 = 7,68$; $p = 0,006$) РР и РКА-7 ($\chi^2 = 5,27$; $p = 0,022$) ИТТ, ($\chi^2 = 4,10$; $p = 0,043$) РР. Двухнедельная квадротерапия ОВАФ-14 достоверно не отличалась по эффективности эрадикации *H. pylori* ни от одной из схем тройной терапии на основе кларитромицина.

Через 2 месяца и год после проведения эрадикационной терапии у части пациентов было установлено отсутствие *H. pylori* по результату быстрого уреазного теста и его наличие по данным морфологического исследования. Это привело к необходимости выделения трех групп пациентов. Первую группу составили больные, у которых при контрольной ФЭГДС с биопсией ответы быстрого уреазного теста и морфологического анализа свидетельствовали об отсутствии хеликобактерной инфекции, что расценивалось как успешная эрадикация. В группу с неуспешной эрадикацией вошли те пациенты, у которых оба теста свидетельствовали о присутствии инфекции *H. pylori*.

Таблица 1

Результаты эрадикационной терапии

№ варианта	Схема	Количество больных		Частота эрадикации							
				ИТТ				РР			
		ИТТ	РР	уреазный тест		уреазный тест + гистология		уреазный тест		уреазный тест + гистология	
				абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
I	ОКА-7	38	35	27	71,1	14	36,8	27	77,1	14	40,0
II	ОКА-14	35	32	31	88,6	18	51,4	31	96,9	18	56,3
III	ООКА-7	36	33	32	88,9	19	52,8	32	97,0	19	57,6
IV	РКА-7	32	31	26	81,3	15	46,9	26	83,9	15	48,4
V	ВАФ-7	20	16	2	10,0	1	5,0	2	12,5	1	6,3
VI	ОВАФ-7	38	33	12	31,6	7	18,4	12	36,4	7	21,2
VII	ОВАФ-14	34	32	30	88,2	15	44,1	30	93,8	15	46,9

Примечание: абс. – абсолютное количество больных, у кого произошла эрадикация; % – то же в процентах; остальные пояснения в тексте.

В третью, промежуточную группу, были включены лица, с отрицательным ответом уреазного теста и с наличием *H. pylori* по результатам морфологического метода, но с плотностью колонизации бактерий меньшей, чем исходная, т. е. с частичной элиминацией *H. pylori*.

По результатам оценки эрадикации 122 больных через 2 мес и год успешная эрадикация имела место у 38 пациентов, частичная элиминация – у 67, неуспешная эрадикация – у 17 человек.

Через 3-7 лет после лечения по результатам быстрого уреазного теста и морфологического метода у 88 человек констатировали отсутствие хеликобактерной инфекции и наличие *H. pylori* – у 34 больных.

Эти пациенты были распределены на группы с успешной и неуспешной эрадикацией. Отсутствие хеликобактерной инфекции через 3-7 лет после лечения было подтверждено у 31 из 38 пациентов с успешной эрадикацией.

У 41 больного из 67 человек с частичной элиминацией *H. pylori* хеликобактерная инфекция не определялась, т.е произошла спонтанная эрадикация. Повторные курсы лечения прошли 16 человек (7 с неуспешной эрадикацией и 9 с частичной элиминацией *H. pylori*), что привело к исчезновению хеликобактерной инфекции.

Все эти пациенты составили группу успешной эрадикации по отдаленным результатам. Присутствие микроорганизма *H. pylori* через 3-7 лет имело место у 10 человек из 17 больных с неуспешной эрадикацией и у 17 больных из 67 с частичной элиминацией *H. pylori*. У 7 больных из группы с успешной эрадикацией через 3-7 лет произошла реинфекция *H. pylori*. Все указанные пациенты вошли в группу с неуспешной эрадикацией хеликобактерной инфекции.

Показатели реинфекции, исходя из общего числа обследованных нами пациентов, составили 5,7% или 1,3% пациентов в год. Установлены отличия в клинической картине у больных гастродуоденальными язвами в зависимости от результатов эрадикационной терапии.

Жалобы диспепсического характера (дискомфорт и боли различной интенсивности в подложечной области, тошнота, отрыжка) беспокоили 24 из 88 обследованных пациентов с успешной эрадикацией *H. pylori* (27,3%), и 26 из 34 больных (76,5%) с неуспешной эрадикацией хеликобактерной инфекции ($\chi^2=22,55$, $p<0,001$).

Неуспешная эрадикация *H. pylori* существенно повышала вероятность диспепсических проявлений, OR = 8,67. Больные, не проходившие эрадикационную терапию, в сравнении с пациентами с успешной эрадикацией *H. pylori*, также чаще отмечали диспепсические проявления.

Указанные жалобы имели место у 8 из 12 человек контрольной группы (66,7%), ($\chi^2=5,83$, $p=0,016$; OR=5,33, 95% CI: 1,47-19,35). Наличие изжоги отмечали 13 из 88 человек (14,8%) с успешной эрадикацией и 9 из 34 больных (26,5%) с неуспешной эрадикацией *H. pylori* ($\chi^2=1,55$, $p=0,213$), OR=2,08, (95% CI: 0,79-5,44). Этот показатель оказался мало зависимым от результатов терапии.

Эрозивно-язвенные изменения СОЖ в течение всего периода наблюдения зафиксированы у 4 из 88 пациентов (4,5%) в случае успешной эрадикационной терапии и у 8 из 34 больных (23,5%) при неуспешной эрадикации *H. pylori* ($\chi^2=7,94$, $p=0,005$).

Персистирование хеликобактерной инфекции является фактором риска рецидивирования эрозивно-язвенных изменений СОЖ (OR=6,46, 95% CI: 1,80-23,20).

Рецидивы гастродуоденальных язв возникли у 5 из 12 больных (41,7%), не проходивших эрадикационную терапию, т.е. значительно чаще, чем при успешной эрадикации *H. pylori* ($\chi^2=13,52$, $p<0,001$; OR=15,00, 95% CI: 3,27-68,87).

Результаты морфологической оценки состояния СОЖ у пациентов с успешной и неуспешной эрадикацией *H. pylori* и больных без проведения эрадикационной терапии представлены в таблице 2.

Таблица 2

**Морфологические изменения в слизистой оболочке желудка
через 3-7 лет после эрадикации (в баллах)**

Морфологические показатели	Место биопсии	Статистические показатели	Пациенты с успешной эрадикацией <i>H. pylori</i>		Пациенты с неуспешной эрадикацией <i>H. pylori</i>		Пациенты без проведения эрадикации <i>H. pylori</i>	
			Исходные данные (n=88)	Отдаленные результаты (n=88)	Исходные данные (n=34)	Отдаленные результаты (n=34)	Исходные данные (n=37)	Отдаленные результаты (n=11)
Атрофия	Антрум	M±σ	1,16±0,67	0,64±0,64	1,17±0,72	1,24±0,58	1,23±0,57	1,14±0,67
		p	<0,001		0,845		0,650	
	Тело	M±σ	0,47±0,71	0,03±0,17	0,48±0,74	0,34±0,62	0,53±0,65	0,44±0,50
		p	<0,001		0,453		0,867	
Хроническое воспаление	Антрум	M±σ	1,81±0,53	1,02±0,27	1,85±0,52	1,75±0,41	1,84±0,51	1,91±0,30
		p	<0,001		0,606		0,404	
	Тело	M±σ	1,40±0,53	0,90±0,34	1,53±0,62	1,43±0,60	1,49±0,57	1,50±0,50
		p	<0,001		1,000		0,941	
Активность	Антрум	M±σ	1,55±0,69	0,43±0,31	1,50±0,54	1,15±0,54	1,55±0,67	1,31±0,46
		p	<0,001		0,005		0,449	
	Тело	M±σ	0,99±0,58	0,33±0,32	1,16±0,74	0,88±0,65	1,11±0,83	0,98±0,39
		p	<0,001		0,307		0,922	
Лимфоидные фолликулы	Антрум	M±σ	0,82±1,17	0,04±0,23	0,71±1,12	0,71±1,14	0,91±1,16	0,50±0,76
		p	<0,001		0,480		0,504	
	Тело	M±σ	0,36±0,80	0,08±0,38	0,46±0,92	0,38±0,92	0,44±0,81	0,25±0,46
		p	0,010		0,773		0,761	
Кишечная метаплазия	Антрум	M±σ	0,17±0,38	0,15±0,42	0,16±0,50	0,22±0,62	0,21±0,45	0,18±0,40
		p	0,646		0,683		0,902	
	Тело	M±σ	0,07±0,36	0	0,07±0,30	0	0,05±0,33	0,05±0,15
		p	0,074		0,480		0,759	
<i>Helicobacter pylori</i>	Антрум	M±σ	1,99±0,97	0	2,15±0,87	1,81±1,30	2,07±0,81	1,82±1,17
		p	<0,001		0,540		0,624	
	Тело	M±σ	1,36±0,85	0	1,50±1,12	1,31±1,35	1,21±0,99	1,23±0,88
		p	<0,001		0,472		0,797	

Примечание: n – количество пациентов в группе; p – статистические отличия в сравнении с исходными показателями.

Устранение хеликобактерной инфекции у 88 человек с успешной эрадикацией привело к снижению активности воспаления СО антрального отдела желудка на 72,3% и на 66,7% в теле желудка. Выраженность хронического воспаления СОЖ также существенно уменьшилась – на 43,6% в антруме и на 35,7% в теле.

Количество лимфоидных фолликулов сократилось в СО антрального

отдела желудка в 20,5 раза, а в СО тела желудка – в 4,5 раза. Атрофия желез в антральном отделе уменьшилась на 44,8% и на 93,6% в СО тела желудка. Отсутствовали статистически значимые изменения только по одному параметру – кишечной метаплазии.

У пациентов, которым не назначалась эрадикационная терапия, достоверных изменений в СОЖ по сравнению с исходными показателями не произошло. В группе больных с неуспешной эрадикацией статистически значимо изменился один показатель – снизилась активность воспаления в антральном отделе желудка на 23,3%.

Логичным объяснением таких изменений может быть временное подавление жизнедеятельности микроорганизма *H. pylori* и снижение плотности его колонизации в антруме после проведенной эрадикационной терапией, что могло положительно сказаться на состоянии СОЖ. Статистически значимо активность воспаления СО антрального отдела и тела желудка снизилась только в группе больных, где количество *H. pylori* уменьшилось, и не изменилась у пациентов с сохранившейся высокой плотностью колонизации бактерий.

Таким образом, уменьшение бактериальной обсемененности СОЖ сопровождается снижением сегментоядерной инфильтрации. Анализ динамики морфологических показателей у 58 пациентов из группы с частичной элиминацией представлен в таблицах 4-6. Больные были распределены в две подгруппы.

В одну из них вошли пациенты, у которых по результатам последнего обследования не был обнаружен *H. pylori*,

во вторую включены больные с персистирующей хеликобактерной инфекцией.

Для того чтобы убедиться в возможной связи активности воспаления с плотностью колонизации *H. pylori* пациенты с неуспешной эрадикацией были разделены на две группы: с контаминацией *H. pylori* равной или меньше 1 балла и равной и больше 2 баллов (табл. 3).

Таблица 3

Морфологические изменения в слизистой оболочке желудка у больных с неуспешной эрадикацией и разной контаминацией *Helicobacter pylori*

Морфологические показатели	Место биопсии	Статистические показатели	Контаминация <i>H. pylori</i> ≤1 балла (n=12)		Контаминация <i>H. pylori</i> ≥2 балла (n=22)	
			Исходные данные	Отдаленные результаты	Исходные данные	Отдаленные результаты
Атрофия	Антрум	M±σ	1,29±0,84	1,29±0,50	1,10±0,66	1,30±0,63
		p	0,724		0,480	
	Тело	M±σ	0,44±0,88	0,17±0,44	0,52±0,68	0,43±0,70
		p	0,683		0,752	
Воспаление	Антрум	M±σ	1,92±0,56	1,67±0,44	1,82±0,50	1,80±0,40
		p	0,134		1,000	
	Тело	M±σ	1,63±0,56	1,06±0,40	1,48±0,66	1,64±0,60
		p	0,114		0,302	
Активность	Антрум	M±σ	1,46±0,50	0,79±0,26	1,52±0,57	1,34±0,56
		p	0,005		0,302	
	Тело	M±σ	1,29±0,91	0,38±0,48	1,09±0,65	1,16±0,56
		p	0,027		0,789	
Лимфоидные фолликулы	Антрум	M±σ	1,08±1,40	0,67±0,98	0,50±0,90	0,73±1,24
		p	0,221		0,773	
	Тело	M±σ	0,42±0,90	0,17±0,58	0,48±0,96	0,50±1,06
		p	0,617		0,724	
Метаплазия	Антрум	M±σ	0,21±0,58	0,21±0,50	0,14±0,47	0,23±0,69
		p	0,480		0,617	
	Тело	M±σ	0,13±0,43	0	0,05±0,21	0
		p	—		—	
<i>Helicobacter pylori</i>	Антрум	M±σ	1,83±0,98	0,46±0,45	2,32±0,78	2,55±0,96
		p	0,043		0,386	
	Тело	M±σ	1,71±0,84	0,13±0,23	1,39±1,25	1,95±1,26
		p	0,001		0,169	

Примечание: n – количество пациентов в группе; p – статистические отличия в сравнении с исходными показателями.

По результатам морфологического исследования у пациентов со спонтанной эрадикацией *H. pylori* через 2 месяца и год после проведенного лечения на фоне снижения плотности обсеменения СОЖ бактерией статистически значимо уменьшились показатели воспаления и выраженность атрофии желез в антральном отделе желудка.

При последнем контроле констатируется дальнейшее улучшение состояния СОЖ на фоне исчезновения хеликобактерной инфекции. Результаты морфологической оценки состояния СОЖ у пациентов с частичной элиминацией *Helicobacter pylori* представлены в таблице 4.

Таблица 4

Морфологические показатели слизистой оболочки желудка у пациентов с частичной элиминацией *Helicobacter pylori* через 2 мес, год после лечения и спонтанной эрадикацией через 3-7 лет

Место биопсии	Морфологические показатели (в баллах)	Статистические показатели	Исходные данные (n = 41)	Через 2 мес после эрадикации <i>H. pylori</i> (n = 41)	Через год после эрадикации <i>H. pylori</i> (n = 21)	Через 3-7 лет после эрадикации <i>H. pylori</i> (n = 41)
Слизистая оболочка антрального отдела желудка	Атрофия	M±σ	1,18±0,73	0,70±0,44	0,71±0,60	0,74±0,64
		p		0,004	0,028	0,012
	Хроническое воспаление	M±σ	1,83±0,55	1,53±0,53	1,62±0,44	0,99±0,28
		p		0,023	0,155	<0,001
	Активность воспаления	M±σ	1,47±0,63	0,99±0,55	0,95±0,27	0,39±0,30
		p		0,002	0,002	<0,001
	Лимфоидные фолликулы	M±σ	0,85±1,16	0,53±0,94	0,52±1,08	0,06±0,23
		p		0,324	0,500	0,010
	Кишечная метаплазия	M±σ	0,17±0,36	0,14±0,34	0,17±0,37	0,25±0,50
		p		0,831	0,987	0,748
	<i>Helicobacter pylori</i>	M±σ	1,88±1,04	1,12±0,84	1,18±1,17	0
		p		0,002	0,041	<0,001
Слизистая оболочка тела желудка	Атрофия	M±σ	0,39±0,64	0,20±0,45	0,21±0,54	0,03±0,17
		p		0,319	0,244	<0,001
	Хроническое воспаление	M±σ	1,41±0,55	1,17±0,46	1,21±0,37	0,86±0,31
		p		0,079	0,254	<0,001
	Активность воспаления	M±σ	1,00±0,60	0,77±0,16	0,85±0,35	0,29±0,25
		p		0,097	0,234	<0,001
	Лимфоидные фолликулы	M±σ	0,40±0,81	0,29±0,73	0,14±0,65	0,06±0,33
		p		0,698	0,301	0,163
	Кишечная метаплазия	M±σ	0,01±0,08	0,03±0,17	0,07±0,33	0
		p		0,984	0,895	0,839
	<i>Helicobacter pylori</i>	M±σ	1,40±0,80	0,81±0,76	0,61±0,78	0
		p		0,002	<0,001	<0,001

Примечание: n – количество пациентов в группе; p – статистические отличия в сравнении с исходными показателями.

У 17 больных с сохранившейся *H. pylori*-инфекцией, через 2 месяца и год после эрадикации на фоне уменьшения плотности колонизации микроорганизма, снизилась степень выраженности воспаления.

Однако, через 3-7 лет одновременно с восстановлением популяции *H. pylori* эти положительные изменения нивелировались .

Результаты Морфологические показатели слизистой оболочки желудка у пациентов с частичной элиминацией *Helicobacter pylori* через 2 месяца , год после лечения и сохранившейся инфекцией через 3-7 лет представлены в таблице 5.

Таблица 5

Морфологические показатели слизистой оболочки желудка у пациентов с частичной элиминацией *Helicobacter pylori* через 2 мес, год после лечения и сохранившейся инфекцией через 3-7 лет

Место биопсии	Морфологические показатели (в баллах)	Статистические показатели	Исходные данные (n = 17)	Через 2 мес после эрадикации <i>H. pylori</i> (n = 17)	Через год после эрадикации <i>H. pylori</i> (n = 9)	Через 3-7 лет после эрадикации <i>H. pylori</i> (n = 17)
Слизистая оболочка антрального отдела желудка	Атрофия	M±σ	1,31±0,79	0,87±0,67	0,69±0,68	1,06±0,40
		p		0,133	0,067	0,327
	Хроническое воспаление	M±σ	1,84±0,54	1,30±0,54	1,72±0,44	1,66±0,51
		p		0,009	0,651	0,440
	Активность воспаления	M±σ	1,31±0,48	1,05±0,45	1,00±0,50	0,98±0,37
		p		0,199	0,258	0,068
	Лимфоидные фолликулы	M±σ	0,81±1,29	0,57±0,84	0,61±1,05	0,75±1,18
		p		0,797	0,910	0,925
	Кишечная метаплазия	M±σ	0,22±0,55	0	0,22±0,67	0,13±0,34
		p		0,374	0,798	0,763
Слизистая оболочка тела желудка	<i>Helicobacter pylori</i>	M±σ	2,09±0,82	1,00±0,85	1,14±0,84	1,53±1,23
		p		0,003	0,017	0,214
	Атрофия	M±σ	0,52±0,90	0,36±0,72	0,31±0,66	0,31±0,63
		p		0,647	0,713	0,546
	Хроническое воспаление	M±σ	1,59±0,63	1,27±0,62	0,89±0,55	1,42±0,55
		p		0,289	0,022	0,611
	Активность воспаления	M±σ	1,28±0,81	0,88±0,45	0,86±0,28	0,84±0,57
		p		0,164	0,322	0,101
	Лимфоидные фолликулы	M±σ	0,44±0,89	0,36±0,84	0,67±1,03	0,69±1,25
		p		0,852	0,479	0,851
	Кишечная метаплазия	M±σ	0,16±0,44	0,18±0,46	0,28±0,67	0,06±0,25
		p		0,934	0,692	0,749
	<i>Helicobacter pylori</i>	M±σ	1,50±1,21	0,67±0,72	0,50±0,67	0,94±1,17
		p		0,048	0,036	0,158

Примечание: n – количество пациентов в группе; p – статистические отличия в сравнении с исходными показателями.

При сравнении результатов морфологического исследования СОЖ у пациентов со спонтанной эрадикацией и сохранившейся инфекцией *H. pylori* по отдаленным результатам достоверных отличий через 2 мес и год не было выявлено. Только при последнем контроле у пациентов двух указанных групп появились статистически значимые отличия по показателям активности воспаления, хроническому воспалению и плотности контаминации *H. pylori*).

Результаты отличия морфологических показателей слизистой оболочки желудка у пациентов с частичной элиминацией *Helicobacter pylori* представлены в таблице 6.

Таблица 6

Отличия морфологических показателей слизистой оболочки желудка у пациентов с частичной элиминацией *Helicobacter pylori*

Место биопсии	Морфологические показатели (в баллах)	Статистические показатели	Исходные данные		Через 2 мес после эрадикации <i>H. pylori</i>		Через год после эрадикации <i>H. pylori</i>		Через 3-7 лет после эрадикации <i>H. pylori</i>	
			Пациенты со спонтанной эрадикацией <i>H. pylori</i> (n = 38)	Пациенты с сохранившейся инфекцией <i>H. pylori</i> (n = 19)	Пациенты со спонтанной эрадикацией <i>H. pylori</i> (n = 35)	Пациенты с сохранившейся инфекцией <i>H. pylori</i> (n = 19)	Пациенты со спонтанной эрадикацией <i>H. pylori</i> (n = 25)	Пациенты с сохранившейся инфекцией <i>H. pylori</i> (n = 16)	Пациенты со спонтанной эрадикацией <i>H. pylori</i> (n = 38)	Пациенты с сохранившейся инфекцией <i>H. pylori</i> (n = 8)
Слизистая оболочка антрального отдела желудка	Атрофия	M±σ	1,18±0,73	1,31±0,79	0,70±0,44	0,87±0,67	0,71±0,60	0,69±0,68	0,74±0,64	1,06±0,40
		p	0,592		0,397		0,910		0,061	
	Хроническое воспаление	M±σ	1,83±0,55	1,84±0,54	1,53±0,53	1,30±0,54	1,62±0,44	1,72±0,44	0,99±0,28	1,66±0,51
		p	0,992		0,193		0,572		<0,001	
	Активность воспаления	M±σ	1,47±0,63	1,31±0,48	0,99±0,55	1,05±0,45	0,95±0,27	1,00±0,50	0,39±0,30	0,98±0,37
		p	0,714		0,885		0,751		<0,001	
	Лимфоидные фолликулы	M±σ	0,85±1,16	0,81±1,29	0,53±0,94	0,57±0,84	0,52±1,08	0,61±1,05	0,06±0,23	0,75±1,18
		p	0,218		0,796		0,717		0,117	
	Кишечная метаплазия	M±σ	0,17±0,36	0,22±0,55	0,14±0,34	0	0,17±0,37	0,22±0,67	0,25±0,50	0,13±0,34
		p	1,000		0,352		0,803		0,565	
	<i>Helicobacter pylori</i>	M±σ	1,88±1,04	2,09±0,82	1,12±0,84	1,00±0,85	1,18±1,17	1,14±0,84	0	1,53±1,23
		p	0,552		0,664		0,856		<0,001	
Слизистая оболочка тела желудка	Атрофия	M±σ	0,39±0,64	0,52±0,90	0,20±0,45	0,36±0,72	0,21±0,54	0,31±0,66	0,03±0,17	0,31±0,63
		p	0,874		0,746		0,455		0,201	
	Хроническое воспаление	M±σ	1,41±0,55	1,59±0,63	1,17±0,46	1,27±0,62	1,21±0,37	0,89±0,55	0,86±0,31	1,42±0,55
		p	0,457		0,567		0,090		<0,001	
	Активность воспаления	M±σ	1,00±0,60	1,28±0,81	0,77±0,16	0,88±0,45	0,85±0,35	0,86±0,28	0,29±0,25	0,84±0,57
		p	0,469		0,665		0,717		<0,001	
	Лимфоидные фолликулы	M±σ	0,40±0,81	0,44±0,89	0,29±0,73	0,36±0,84	0,14±0,65	0,67±1,03	0,06±0,33	0,69±1,25
		p	0,913		0,821		0,103		0,194	
	Кишечная метаплазия	M±σ	0,01±0,08	0,16±0,44	0,03±0,17	0,18±0,46	0,07±0,33	0,28±0,67	0	0,06±0,25
		p	0,565		0,524		0,455		0,721	
	<i>Helicobacter pylori</i>	M±σ	1,40±0,80	1,50±1,21	0,81±0,76	0,67±0,72	0,61±0,78	0,50±0,67	0	0,94±1,17
		p	0,945		0,522		0,751		<0,001	

Примечание: n – количество пациентов в группе; p – статистические отличия между группой с успешной и неуспешной эрадикацией.

Обсуждение

В большинстве исследований, посвященных оценке результатов эрадикационной терапии, контроль эффективности лечения осуществлялся с помощью уреазного дыхательного теста с использованием меченой ¹³С-мочевиной. По нашим данным, частота эрадикации *H. pylori* при назначении протоколов классической тройной терапии, оценивавшаяся быстрым

уреазным тестом, существенно не отличалась от установленной другими авторами [1]. В литературе имеются данные о более низком проценте успешной эрадикации по результатам морфологического метода. Так в проведенном в Турции исследовании эрадикации *H. pylori* при использовании классической тройной терапии ИПП-кларитромицин-амоксциллин в течение недели происходила в 24,5% случаев, а при назначении аналогичного протокола в течение 14 дней – в 40,7% [17]. Одной из возможных причин относительно низкой эффективности лечения ряд авторов называет высокую плотность обсеменения СОЖ микроорганизмом *H. pylori* [5, 17,].

Полученные нами результаты подтверждают имеющиеся в литературе данные о том, что успешная эрадикация *H. pylori*- инфекции приводит к значительному уменьшению рецидивов дуоденальных и желудочных язв [8, 14] и выздоровлению от хронического гастрита [18].

При успешной эрадикации *H. pylori* могут возникать гастродуоденальные эрозии и рефлюкс-эзофагиты [9], несмотря на положительную динамику морфологических показателей, отражающих состояние СОЖ. Предполагается, что это связано с восстановлением секреции соляной кислоты на фоне улучшения состояния СОЖ [11]. Это может объяснять отсутствие статистически значимых отличий по частоте возникновения изжоги между пациентами с успешной и неуспешной эрадикацией.

Степень реинфекции *H. pylori* у взрослых в индустриально развитых странах составляет менее 2% пациентов в год. В противоположность этому более высокая степень реинфекции зафиксирована в развивающихся странах: более чем 10% [16]

Установленный нами уровень реинфекции после успешной эрадикации хеликобактерной инфекции приближается к европейским показателям и ниже, чем в развивающихся странах.

Существенную положительную динамику морфологических и эндоскопических показателей на разных сроках после эрадикации *H. pylori* отмечают многие авторы. Индуцированное *H. pylori* воспаление проходит за

относительно короткий период времени после эрадикации, и этот факт отмечен всеми исследователями. Полученные нами результаты, свидетельствующие о меньшей активности воспаления у пациентов с более низкой плотностью контаминации бактерий, подтверждаются литературными данными [12].

Отличаются данные, представленные различными авторами, о сроках появления положительной динамики в отношении атрофии желез и кишечной метаплазии после проведения эрадикационной терапии. Ряд авторов приходит к заключению, что эти показатели существенно не изменяются за короткий промежуток времени [2, 9]. Одни исследователи находят, что атрофические изменения в антруме и теле желудка сохраняются до года после эрадикации [4]. Другие сообщают об уменьшении атрофии СОЖ только в теле [6, 15] или только в антруме [15].

Противоречивые данные получены различными исследователями в отношении исчезновения кишечной метаплазии после проведения эрадикации *H. pylori*. Имеются сведения как о ее устранении [21], так и об отсутствии положительной динамики на разных сроках после лечения [2, 9, 13, 15]. Полученные нами результаты гистологии, свидетельствуют о сохранении кишечной метаплазии на поздних сроках после проведенной эрадикации *H. pylori*.

Аналогичные нашим результаты получены в проведенном в Японии проспективном исследовании. Авторами прослежено постепенное улучшение состояния СОЖ в течение пяти лет. Нейтрофильная инфильтрация уменьшалась достаточно быстро. Уже через 1-2 месяца после лечения появлялись значительные позитивные изменения, которые сохранялись в течение 5 лет.

Мононуклеарная инфильтрация начинала снижаться на 1-2 месяце после эрадикации и продолжала уменьшаться через 1 год и 5 лет. Гистологическое улучшение атрофии желез СОЖ отмечено через 1 год и 5 лет. Только степень выраженности кишечной метаплазии не изменялась на

протяжении 5 лет наблюдения. Параллельно с морфологическим улучшением состояния СОЖ положительная динамика отмечена и при визуальном осмотре во время проведения ФЭГДС [9].

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о том, что успешная эрадикация *H. pylori* сопровождается положительной динамикой клинических симптомов гастродуоденальных язв и объективным улучшением состояния СОЖ через 3-7 лет после проведения эрадикационной терапии. У больных с частичной элиминацией возможны два исхода неполного устранения хеликобактерной инфекции. В большинстве случаев происходит спонтанная эрадикация, вероятно вследствие активного подавления уменьшенного пула микроорганизма иммунной системой. У части пациентов с частичной элиминацией возможно восстановление исходного уровня популяции *H. pylori*, что требует повторного проведения эрадикации.

Заключение

1. Частота эрадикации *H. pylori*, оцененная уреазным и морфологическим методами, при использовании протоколов ОКА-7, ОКА-14, ООКА-7 и РКА-7 на основе тройной терапии ИПП-кларитромицин-амоксациллин статистически значимо не различалась при анализе ИТТ и РР.

2. Двухнедельная квадротерапия ОВАФ-14 достоверно не отличалась по эффективности эрадикации *H. pylori* ни от одной из схем тройной терапии на основе кларитромицина. Варианты ВАФ-7 и ОВАФ-7 уступали в эффективности всем протоколам на основе кларитромицина и схеме ОВАФ-14.

3. У больных с неуспешной эрадикацией и у не проходивших эрадикационную терапию, чаще возникали эрозивно-язвенные изменения слизистой оболочки желудка и жалобы диспепсического характера, чем у пациентов с успешной эрадикацией.

4. При успешной эрадикации *H. pylori* в слизистой оболочке антрального отдела и тела желудка через 3-7 лет после лечения снизилась ак-

тивность воспаления, выраженность хронического воспаления, количество лимфоидных фолликулов и атрофия желез. Отсутствовали статистически значимые изменения по кишечной метаплазии. У пациентов, которым не назначалась эрадикационная терапия, достоверных изменений в слизистой оболочке желудка по сравнению с исходными показателями не произошло. В группе больных с неуспешной эрадикацией, но уменьшением после лечения бактериальной плотности статистически значимо снизилась активностью воспаления в антральном отделе желудка.

5. У больных с частичной элиминацией *H. pylori* через 3-7 лет после лечения спонтанная эрадикация этого микроорганизма произошла в 61,2% случаев, у остальных пациентов сохранилась хеликобактерная инфекция. При морфологическом исследовании между группами пациентов со спонтанной эрадикацией и сохранившейся хеликобактерной инфекцией выявлены статистически значимые отличия по показателям активности воспаления, хроническому воспалению и плотности контаминации *H. pylori*.

6. Реинфекция выявлена у 5,7% больных и составляет 1,3% пациентов в год.

Литература

1. Метаанализ эффективности эрадикационной терапии *Helicobacter pylori* по протоколу «омепразол-кларитромицин-амоксациллин»/ С.И.Пиманов, С.А.Попов, Е.В. Макаренко //Consilium Medicum. – 2003. – Прилож., вып. № 2. – С. 11-13.

2. A follow-up study of atrophic gastritis and intestinal metaplasia after eradication of *Helicobacter pylori* / K.Satoh, K.Kimura, T.Takimoto, K.Kihira // *Helicobacter*. – 1998. – Vol. 3. – P. 236-240.

3. Alteration of histological gastritis after cure of *Helicobacter pylori* Infection / M.Hojo [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2002. – Vol. 16. – P. 1923-1932.

4. Atrophy and intestinal metaplasia one year after cure of *H. pylori* infection: a prospective, randomized study / J.J.Sung [et al.] // Gastroenterology. – 2000. – Vol. 119. – P. 7-14.

5. Density of *Helicobacter pylori* may affect the efficacy of eradication therapy and ulcer healing in patients with active duodenal ulcers / Y.-C. Lai [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2003. – Vol. 9, No 7. – P. 1537-1540.

6. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* in patients with fundic atrophic gastritis A.Tucci, G.Biasco, G.F.Paparo / // N. Engl. J. Med. – 1997. – Vol. 336. – P. 957–958.

7. Fichman S., Niv Y. Histological changes in the gastric mucosa after *Helicobacter pylori* eradication // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2004. – Vol. 16. – P. 1183-1188.

8. Five-year follow-up study after *Helicobacter pylori* eradication: Reinfection and peptic ulcer status / L.Y.Zhou [et al.] // Chinese J. Dig. Dis. – 2003. – Vol. 4. – P. 45-48.

9. Five-year follow-up study of histological and endoscopic alterations in the gastric mucosa after *Helicobacter pylori* eradication / Y.Oda [et al.] // Dig. Endosc. – 2004. – Vol. 16. – P. 213-218.

10. *Helicobacter pylori* eradication therapy improves atrophic gastritis and intestinal metaplasia: a 5-year prospective study of patients with atrophic gastritis / M.Ito [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2002. – Vol. 16. – P. 1449-1456.

11. *Helicobacter pylori* infection and chronic gastric acid hyposecretion / E.M.El-Omer [et al.] // Gastroenterology. – 1997. – Vol. 113. – P. 15-24.

12. Hypergastrinemia after *Helicobacter pylori* infection is associated with bacterial load and related inflammation of the oxyntic corpus mucosa / C.-H.Chuang [et al.] // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2004. – Vol. 19. – P. 988-993.

13. Improvement of gastric atrophy after *Helicobacter pylori* eradication therapy / T.Yamkada, H.Miwa, T.Fujino et al. // J. Clin. Gastroenterol. 2003; 36: 405-10.

14. Long-term effects of eradication of *Helicobacter pylori* on relapse and histology in gastric ulcer patients: a two-year follow-up study / R. Befrits [et al.] // Scand J Gastroenterol 2004;39:1066-1072.

15. Long-term of *Helicobacter pylori* eradication on gastric antral mucosa in duodenal ulcer patients / F.Zerbib [et al.] // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2000; 12: 719-25.

16. Long-term recurrence rate after treatment of *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents in Estonia / M.Oona, T.Rago, H.-I.Maaroos // Scand J Gastroenterol 2004;39:1186-1191.]

17. Low eradication rate of *Helicobacter pylori* with triple 7-14 days and quadruple therapy in Turkey / Y.Gumurdulu [et al.] //World J. Gastroenterol. – 2004. – Vol.10, №5. – P.668-671.

18. The effect of *Helicobacter pylori* eradication on the natural course of atrophic gastritis with dysplasia / A.Kokkola [et al.] // Aliment Pharmacol Ther 2002;16:515–20.

19. The long-term effects of cure of *Helicobacter pylori* infection on patients with atrophic body gastritis / B.Annibale [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2002. – Vol. 16. – P. 1723-31.

20. The role of infectious agents in peptic ulcer disease / G.N.J.Tytgat [et al.] // Gastroenterol. Int. – 1993. – Vol. 6. – P. 76-89.

21. Two- to four-year histological follow-up of gastric mucosa after *Helicobacter pylori* eradication / B.Tepes [et al.]. // J. Pathol. – 1999. – Vol. 188. – P. 24-29.