

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДЕ-НОЛА У БОЛЬНЫХ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Афанасьева Т. С., Перевозщикова Е. Э., Вахрушев Я. М.

Ижевская государственная медицинская академия

РЕЗЮМЕ

В лечении 60 больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в составе стандартной эрадикационной терапии использован де-нол. При этом наряду с положительной динамикой клинических симптомов заболевания наблюдается восстановление моторной деятельности желудка, улучшение микроциркуляции и восстановление протективных свойств желудочной слизи. На фоне качественного заживления язвенного дефекта при использовании де-нола, по данным отдаленных наблюдений, наблюдается снижение частоты рецидивов заболевания.

Ключевые слова: гастродуоденальная язва, *Helicobacter pylori*, защитные механизмы, де-нол.

В структуре заболеваний органов пищеварения язвенная болезнь по-прежнему занимает ведущее место, являясь финансово затратным заболеванием для общества [1]. По мнению большинства исследователей, формирование язвы происходит в результате наличия дисбаланса между факторами «агрессии» и факторами «защиты» слизистой оболочки желудка [2]. При этом всегда имеет место преобладание «агрессии» над «защитой» [3]. В этой концепции *Helicobacter pylori* (*Hp*) занимает одно из ведущих мест среди экзогенных факторов «агрессии», то есть в ульцерогенезе [4]. В настоящее время считается, что с инфекцией *Hp* связано развитие и рецидивирование язвенной болезни более чем в 90% случаев [5]. *Hp* не только вызывает повреждение слизистой оболочки, но и затрудняет ее заживление: замедляется миграция эпителиоцитов, нарушается реэпителизация, усиливается апоптозная активность, снижается кровоток в краях и дне язвы [6].

Для заживления любого повреждения требуется адекватное кровоснабжение, нарушение его затрудняет репарацию. В литературе есть данные о том, что лейкоциты, активированные *Hp*, повреждают эндотелий мелких сосудов, нарушают микроциркуляцию и трофику ткани [7] и тем самым способствуют формированию хронической язвы. Несмотря на эффективную антисекретор-

SUMMARY

In treatment 60 patients with duodenal and stomach peptic ulcer in composition standard eradication therapy was used de-nol. Thus, along with the positive dynamics of clinical symptoms of disease, there is renewal of motor activity of stomach, improvement of microcirculation and renewal of protective properties of gastric mucus. There is a decline of frequency of relapses of disease from data of remote supervisions on a background high-quality reparation of ulcerous defect at the used of de-nol.

Key words: gastroduodenal peptic ulcer, *Helicobacter pylori*, protective mechanisms, de-nol.

ную и эрадикационную терапию язвенной болезни с рубцеванием язвенного дефекта, не происходит нормализации биохимического состава надэпителиального слизистого слоя желудка, что вызывает снижение функции защитного слизистого барьера и может служить основанием для рецидивирования язвенного процесса [8].

В лечении язвенной болезни важно не только то, что язва зажила, но и как она зажила — качество заживления [9]. Заживление гастродуоденальных язв принципиально отличается от регенерации поврежденных других тканей: оно происходит в условиях действия на поверхность дефекта агрессивных факторов среды.

В связи с этим целью настоящей работы явилось изучение эффективности лечения больных язвенной болезнью с позиции повышения защитного слизистого барьера и улучшения качества заживления язвы по данным ближайших и отдаленных наблюдений.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под динамическим наблюдением находились 120 больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в возрасте от 18 до 70 лет. Мужчин было 70, женщин — 50.

При обследовании больных использованы, помимо общеклинических данных, результаты специальных лабораторно-инструментальных исследований. Фиброгастродуоденоскопия (ФГДС) проводилась с биопсией слизистой и последующим гистологическим исследованием материала. Изучение инфицированности *Нр* производилось с использованием уреазного, ПЦР и морфологического методов. Кислообразующая функция желудка изучалась методом интрагастральной рН-метрии.

Состояние системной микроциркуляции оценивали по результатам конъюнктивальной биомикроскопии с помощью щелевой лампы ШЛ 255П по методу В. С. Волкова с вычислением периваскулярного (КИ-1), сосудистого (КИ-2), внутрисосудистого (КИ-3) и общего (КИ-0) конъюнктивальных индексов, выраженных в баллах.

Моторная функция желудка изучалась утром натощак и после пробного завтрака при помощи электрогастрографа. В зависимости от частоты регистрации сократительных циклов выделены три типа моторной деятельности желудка: нормогастрия, брадигастрия, тахигастрия. Кроме того, учитывались продолжительность записи, в течение которого регистрировались моторная деятельность желудка, и коэффициент отношения амплитуды сигнала соответствующей доминирующей частоты после стандартного завтрака к амплитуде сигнала натощак (КОА).

Слизеобразовательную функцию желудка оценивали тиобарбитуровым методом с количественным определением фракций сиаловых кислот по методике П. Н. Шараева и соавт. [10].

Для оценки эффективности различных методов лечения больные были разделены на две группы, уравновешенные по полу, возрасту, локализации и размеру язвенного дефекта. В группу сравнения вошли 60 больных, которым проводилась стандартная семидневная эрадикационная терапия (кларитромицин 0,5 г 2 раза в день, амоксициллин 1,0 г 2 раза в день, омез 20 мг 2 раза в день, затем больные еще в течение семи дней получали омез 20 мг 1 раз в день). В группу наблюдения вошли 60 больных, которым назначался цитопротектор (де-нол по 120 мг 4 раза в день) в составе стандартной эрадикационной терапии. Курс лечения составлял в среднем 18 дней. Основанием для применения де-нола было то, что, по литературным данным, де-нол не только уничтожает *Нр*, но и благоприятно воздействует на механизмы репаративной регенерации [11].

Контрольную группу составили 26 практически здоровых лиц в возрасте от 18 до 25 лет.

После сбора и группировки материала была проведена его статистическая обработка на персональном компьютере IBM PC. Математический аппарат включал традиционные методики вычисле-

ния относительных (p) и средних величин (M) с определением их ошибок ($\pm m$), оценку достоверности различий показателей и средних по критерию Стьюдента (t), выявление связи между признаками с определением критерия согласия (χ^2).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Болевой синдром являлся ведущим в клинической картине у 89,4% группы сравнения и 85,9% группы наблюдения. Уменьшение болей в ходе проводимой терапии происходило почти одновременно в обеих группах больных: в среднем через $3,9 \pm 0,22$ дня в первой группе и $3,7 \pm 0,22$ дня — во второй. У больных обеих групп устранялась тошнота и рвота на 2–3-й день лечения и восстанавливался аппетит через 4–5 дней терапии. Более упорно сохранялись такие симптомы, как отрыжка воздухом, метеоризм, горечь во рту, изжога.

Лечение больные переносили хорошо, у 1 больного из группы наблюдения и у 2 больных в группе сравнения появился кашицеобразный стул в ходе терапии. У 3 пациентов группы сравнения и у 2 из группы наблюдения появилась горечь во рту.

В ходе лечения больных отмечена положительная динамика и со стороны объективных симптомов заболевания, но регрессия их отставала от купирования болевого синдрома. При этом у пациентов группы сравнения при выписке из стационара чаще сохранялась болезненность в подложечной и пилородуоденальной области, чем у пациентов группы наблюдения, — в 16,7 и 11,7% случаев соответственно.

При ФГДС в группе сравнения язва луковицы двенадцатиперстной кишки выявлена у 39 больных (65%), язва желудка — у 17 (28,3%), сочетанные дуодено-гастральные язвы — у 4 больных (6,7%), средний диаметр язвенного дефекта составил $0,71 \pm 0,04$ см. В группе наблюдения язва луковицы двенадцатиперстной кишки диагностирована у 36 пациентов (60%), язва желудка — у 19 (31,7%), сочетанная язва — у 5 больных (8,3%), средний диаметр язвы составил $0,76 \pm 0,04$ см. У 83,3% больных язвы имели округлую форму, у 16,7% — кратерообразные. У 63,3% больных группы сравнения и у 61,67% больных группы наблюдения диагностирован сопутствующий гастродуоденит, у 21,7 и у 21,6% — эрозии желудка соответственно.

В ходе проводимой терапии полное заживление язвы достигнуто у 98,3% больных группы наблюдения и у 93,3% группы сравнения. Причем в группе сравнения рубец S1 сформировался у 42 больных и S2 — у 18, а в группе наблюдения рубец S1 — у 24 и S2 — у 36 больных. Это достоверно подчеркивает существенность различий в исходе использованных методов лечения ($\chi^2 = 5,65$, $n' = 1$, $p < 0,05$), а следовательно, применение цитопротектора де-нола

в составе эрадикационной терапии при лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки способствует более качественному заживлению язвенного дефекта.

У всех пациентов до лечения был выявлен *Нр* в слизистой желудка. После лечения в группе наблюдения эрадикация *Нр* наступила в 98,33% случаев, а в группе сравнения — в 83,33%.

При проведении биомикроскопии у большинства больных выявлены те или иные нарушения микроциркуляции (табл. 1). Так, периваскулярный отек наблюдался у 61,1% больных, геморрагии — у 1,85%, липоидоз — у 5,5%. Сосудистые изменения преобладали в веноулярном отделе в виде увеличения диаметра и неравномерности калибра на всем протяжении в 29,6% случаев. Увеличение соотношения венул к артериолам до 1:4 отмечалось в 19% случаев. У больных отмечено увеличение числа функционирующих капилляров с извитостью. Внутрисосудистые изменения были значительными и выражались в изменении кровотока, сладж-феномене и тромбозе. После проведенного лечения выявлена благоприятная динамика показателей микроциркуляции, при этом существенное улучшение отмечено в группе наблюдения за счет внутрисосудистого компонента.

До лечения в группе наблюдения была выявлена нормогастрия в 33,3%, тахигастрия — в 53,3%, брадигастрия — в 13,3% случаев до еды и в 26,7, 66,7 и 6,7% случаев соответственно после еды. В группе сравнения до еды — в 40, 47 и 13% случаев, а после еды — в 33, 60 и 7% случаев соответственно. С помощью расчета КОА установлена ускоренная реакция желудка на прием пищи до начала лечения в 60% случаев в обеих группах, что можно расценивать как увеличение реакции желудка на прием пищи. После лечения в группе наблюдения в 73% случаев наблюдалась нормогастрия, в 27% — тахигастрия, в 0% — брадигастрия как до, так и после еды. В группе сравнения до еды — в 53, 40 и 7% случаев, после еды — в 53, 47 и 0% случаев соответственно. Ускоренная реакция на прием пищи в группе наблюдения составила в 33% случаев, в группе сравнения — в 53%. Следовательно, применение де-нола в составе эрадикационной терапии у большинства

больных способствует восстановлению миоэлектрической активности желудка.

В результате проведенной терапии нами отмечено достоверное снижение кислотопродуцирующей функции желудка во всех исследуемых группах больных. Так, до лечения $pH\ 1,51 \pm 0,3$, после курсового лечения кислотопродуцирующая функция желудка повысилась до $5,6 \pm 0,05$, существенно не отличаясь в обеих группах.

Одним из наиболее мощных факторов защиты слизистой оболочки является слой слизи, покрывающий эпителий. Наиболее мобильный его компонент — сиаловые кислоты, объединенные в три основные группы: ССК (свободные), которые служат показателем катаболизма желудочной слизи; ОССК (олигосвязанные), характеризующие синтез функционально неполноценных компонентов слизи и процесс ее распада; БССК (белковосвязанные), характеризующие процесс синтеза слизистого геля и обладающие наибольшей протективной способностью [12]. В нашем исследовании у всех больных язвенной болезнью в период обострения имело место увеличение ССК, ОССК, БССК в желудочной слизи по сравнению с контролем (табл. 2).

В процессе терапии уровень ССК снизился на 28% у больных группы наблюдения и незначительно уменьшился по отношению к исходному уровню у больных группы сравнения. Уровень ОССК снизился у больных группы наблюдения на 38,2%, у больных группы сравнения — на 25,2%, а БССК — на 37,3 и 33,2% соответственно.

Нами проведено изучение частоты возникновения обострений язвенной болезни в зависимости от способа терапии по данным отдаленных наблюдений. В течение года до лечения частота обострений составляла в группе наблюдения и группе сравнения $1,67 \pm 0,15$ и $1,6 \pm 0,17$ соответственно, а после лечения — $0,24 \pm 0,07$ и $0,62 \pm 0,09$ соответственно. При сравнительном анализе в группе наблюдения отмечено существенное снижение частоты рецидивов язвенной болезни ($\chi^2 = 5,75$, $n' = 1$, $p < 0,05$).

Таблица 1

РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ В ДИНАМИКЕ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ					
Индексы	Группа наблюдения (n = 22)		Группа сравнения (n = 20)		Контрольная группа (n = 26)
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
КИ 1	$0,52 \pm 0,12^*$	$0,24 \pm 0,09$	$0,49 \pm 0,1^*$	$0,29 \pm 0,07^*$	$0,05 \pm 0,01$
КИ 2	$3,12 \pm 0,22^*$	$2,85 \pm 0,23^*$	$3,09 \pm 0,23^*$	$2,87 \pm 0,22^*$	$1,7 \pm 0,1$
КИ 3	$3,98 \pm 0,22^*$	$2,1 \pm 0,16^{***}$	$3,86 \pm 0,24^*$	$2,98 \pm 0,21^*$	$0,1 \pm 0,01$
КИ 0	$7,55 \pm 0,23^*$	$5,13 \pm 0,27^{**}$	$7,3 \pm 0,22^*$	$6,2 \pm 0,2^{**}$	$2,3 \pm 0,1$

* — достоверные изменения по отношению к контрольной группе.

** — достоверные изменения по отношению к исходному уровню; n — число наблюдений.

Таблица 2

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ЖЕЛУДОЧНОЙ СЛИЗИ У БОЛЬНЫХ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ					
Показатели	Контрольная группа (n = 26)	Группа наблюдения (n = 22)		Группа сравнения (n=20)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ССК (мг/л)	27,6 ± 2,2	43,2 ± 4,1*	31,1 ± 1,87**	45,3 ± 4,2*	36,2 ± 2,1
ОССК (мг/л)	20,4 ± 3,7	37,4 ± 4,5*	23,1 ± 2,1**	36,8 ± 4,3*	27,5 ± 1,85
БССК (мг/л)	283,8 ± 31,3	512,4 ± 45,7*	365,5 ± 22,3**	531,3 ± 43,2*	333,1 ± 20,46**

* — достоверные изменения по отношению к контрольной группе.

** — достоверные изменения по отношению к исходному уровню; n — число наблюдений.

Таким образом, применение де-нола в составе комплексного лечения язвенной болезни превосходит по эффективности традиционную эрадикационную терапию. При этом наряду с положительной динамикой клинических симптомов отмечено значительное улучшение функционирования гастродуоденальной системы.

ВЫВОДЫ

1. Применение де-нола в составе комплексной эрадикационной терапии повышает эффективность лечения больных язвенной болезнью.

2. Проведенные нами исследования позволили выявить некоторые механизмы положительного действия де-нола. Важным следствием терапии является восстановление моторной деятельности желудка, улучшение микроциркуляции и повышение протективных свойств желудочной слизи.

3. В ходе применения де-нола наблюдается восстановление местных защитных факторов и качественное заживление язвенного дефекта, способствующие в отдаленные сроки уменьшению частоты рецидивов язвенной болезни.

ЛИТЕРАТУРА

- Шептулин, А. А. Современный алгоритм лечения язвенной болезни/А. А. Шептулин//Клин. мед. — 2004. — № 1. — С. 57–60.
- Васильев, Ю. В. Обсемененность *Helicobacter pylori* слизистой оболочки желудка и изменение экономического уровня жизни людей/Ю. В. Васильев, Н. Г. Иванова//Гастробюллетень. — 2001. — № 3. — С. 20.
- Вахрушев, Я. М. Внутренние болезни/Я. М. Вахрушев. — Ижевск: Экспертиза, 2000. — 562 с.
- Ивашкин, В. Т. *Helicobacter pylori*: революция в гастроэнтерологии/В. Т. Ивашкин, Ф. Мегро, Т. Л. Лапина. — М.: Трида-Х, 1999.
- Лазебник, Л. Б. Основные достижения ЦНИИ гастроэнтерологии за 2004–2005 гг./Л. Б. Лазебник, В. С. Беляева, М. Д. Сперанский//Эксперим. клин. гастроэнтерол. — 2006. — № 5. — С. 5–12.
- Аруин, Л. И. *Helicobacter pylori* в этиологии и патогенезе язвенной болезни/Л. И. Аруин//Материалы 7-й сессии Российской группы по изучению *Helicobacter pylori*. — Нижний Новгород, 1998. — С. 6–11.
- Yoshida, N. Mechanisms involved in *Helicobacter pylori* — induced inflammation/N. Yoshida, D. N. Granger, D. G. Evans et al./Gastroenterology. — 1993. — Vol. 105. — P. 1431–1440.
- Павленко О. А. Оценка гастропротективного эффекта сукралфата при язвенной болезни желудка, ассоциированной с *Helicobacter pylori*/О. А. Павленко, А. В. Самойлова, Н. А. Кривова и др.//Клин. мед. — 2007. — № 10. — С. 65–67.
- Аруин, Л. И. Качество заживления гастродуоденальных язв. Роль методов современной терапии./Л. И. Аруин//Симпозиум «Загадки гастродуоденальных язв, или Как заживают язвы». — 12-й съезд гастроэнтерологов России. Москва, 16–18 октября 2006. — С. 2.
- Шараев П. Н. Биохимические методы анализа показателей полимеров соединительной ткани/П. Н. Шараев, Н. Г. Наумова//Методические рекомендации. — Ижевск, 1990.
- Lambert, J. R. The actions of bismuth in the treatment of *Helicobacter pylori* infection/J. R. Lambert, P. Midolo//Aliment. Pharmacol. Ther. — 1997. — Vol. 11. — Suppl. 1. — S1–11.
- Белова Е. В. Характеристика агрессивно-протективных факторов при эрозивном поражении слизистой гастродуоденальной зоны/Е. В. Белова, Я. М. Вахрушев//Тер. Архив. — 2002. — Т. 74. — № 2. — С. 17–20.