КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭРАДИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ *HELICOBACTER PYLORI*

Дрыгина Л.Б., Пояркова Н.А., Саблин О.А.

Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова МЧС России, Санкт-Петербург

Дрыгина Лариса Борисовна
194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 4
Тел.: 8 (812) 607-59-26, факс (812) 541-88-05
E-mail: drygina@arcerm.spb.ru

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: Оценить эффективность эрадикационной терапии в отдаленный период с использованием основных показателей функциональной активности слизистой оболочки желудка (гастрин-17, пепсиноген I, пепсиноген II) и антител к *H. pylori* в сыворотке крови.
Материалы и методы: Обследованы 113 пациентов с хроническим гастритом, прошедших обследование с применением клинического, эндоскопического и лабораторных методов исследования, включая *GastroPanel® Biohit*, Финляндия.
Результаты: Установлено, что на фоне эффективной эрадикационной терапии через 12 месяцев уровень IgG к *H. pylori* не превысил 60 ИФЕ, значения пепсиногена I и пепсиногена II не превышали пороговый уровень — 150 и 15 мкг/л соответственно.
Заключение: Критериями эффективности эрадикационной терапии *H. pylori* в отдаленный период могут служить снижение уровней IgG к *H. pylori* и концентраций пепсиногенов I и II.
Ключевые слова: гастропанель; гастрин-17; пепсиноген I; пепсиноген II; *Helicobacter pylori*; эрадикационная терапия.

SUMMARY

Aim: To assess the efficiency of eradication therapy in long-term period using the main signs of functional activity of gastric mucosa (gastrin-17, pepsinogen I, pepsinogen II) and serum antibodies to *H. pylori*.
Materials and methods: 113 patients with chronic gastritis were examined using clinical, endoscopic and laboratory-based methods of investigation, including *GastroPanel Biohit*, Finland.
Results: It was observed that after 12 month of successful eradication therapy the titer of IgG to *H. pylori* did not exceed 60 IU/l, with pepsinogen I and pepsinogen II cut-off values set under 150 µg/l and 15 µg/l respectively.
Conclusion: The decrease of the titer of IgG to *H. pylori* and concentrations of pepsinogen I and II can be used as criteria of successful eradication therapy in long-term period.
Keywords: gastropanel, gastrin-17; pepsinogen I; pepsinogen II; *Helicobacter pylori;* eradication therapy.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно современным представлениям, *Helicobacter pylori (Hp)* отводится ведущая роль в патогенезе хронического гастрита, язвенной болезни и рака желудка [1 – 3]. В последнее время появились сведения об участии *Hp* в развитии патологии сердечно-сосудистой системы [4], заболеваний пародонта [5].

Изучение патогенных свойств бактерии привело к разработке и совершенствованию схем эрадикационной терапии [6; 7], что, в свою очередь, обусловило необходимость оптимизации лабораторных способов оценки эффективности лечения *Hp*-инфекции.

Известно, что от результатов эрадикационной терапии существенно зависит исход заболевания. Однако эрадикация *Hp* не всегда бывает успешной в связи с генетической предрасположенностью

GASTRO_2_08-02.indd 27 08.02.2010 13:28:51

индивидуума, определяющей метаболизм лекарственных средств [4; 8], расширением показаний для антибиотикотерапии и ростом антимикробной резистентности [9]. При контроле эффективности лечения *Hp*-инфекции возникает вопрос о выборе лабораторных методов и сроков исследования [10]. В международных и национальных рекомендациях установлен срок 4 – 6 недель после последнего дня приема антибактериальных средств, по истечении которого рекомендуют проводить контроль антихеликобактерной терапии [11]. Не менее важную информацию об эффективности терапии могут дать результаты выявления бактерии в отдаленный период, и именно этот период менее всего описан в литературе.

Применение антибиотиков в составе эрадикационных схем резко снижает количество *Hp* в слизистой оболочке желудка, поэтому сразу после лечения, даже в случае его неэффективности, *Hp* не обнаруживается, а такой высокочувствительный метод анализа, как полимеразная цепная реакция (ПЦР), не позволяет провести оценку жизнеспособности микроорганизма и может дать ложноположительный результат.

В последнее время получила развитие гипотеза [12], согласно которой *Hp* непосредственно или через цитокины приводит к нарушению соотношения G-клеток, продуцирующих гастрин, и D-клеток, продуцирующих соматостатин, играющих важную роль в регуляции функционирования париетальных клеток. Гипергастринемия, обусловленная *Hp*-инфекцией, вызывает нарастание массы париетальных клеток и повышение кислотной продукции, а также влияет на секрецию пепсиногенов. Успешное проведение антимикробного лечения приводит к их изменению.

Сегодня разработаны методы, позволяющие количественно оценить содержание в сыворотке крови гастрина-17, пепсиногенов I/II и антител к *Hp*. Такое комплексное исследование получило название «Гастропанель». «Гастропанель» в основном используется для оценки функциональной активности слизистой оболочки желудка по анализу крови [13]. Разработка стратегии применения серологических тестов «Гастропанель» для оценки эффективности эрадикационной терапии *Hp* в динамике наблюдения явилась целью данного исследования.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведение исследования было одобрено Независимым этическим комитетом. Под нашим наблюдением находилось 113 мужчин — участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС с диагнозом «хронический гастрит», проходивших обследование и лечение в клинике № 1 ФГУЗ ВЦЭРМ имени А. М. Никифорова МЧС России в 2007 – 2008 гг. Возраст обследованных больных варьировал от 41 до 76 лет (средний возраст — 56,7 ± 0,7 года).

Всем пациентам наряду с общеклиническим обследованием проводилось эндоскопическое исследование с биопсией из антрального отдела и тела желудка, а также определение в сыворотке крови гастрина-17 (G-17), пепсиногена I и II (PGI, PGII) (*GastroPanel® Biohit*, Финляндия). Диагноз хронического гастрита верифицировался морфологически.

Для выявления Hp в гастробиоптатах использовали иммуноцитохимический метод (ИЦХ) [5], гистологический метод (окраска гематоксилин-эозином) и ПЦР («АмплиСенс *Helicobacter pylori*», Россия). Антитела класса IgG к Cag A Hp определяли в сыворотке крови методом ELISA (*Biohit*, Финляндия).

Присутствие антител к *Hp* свидетельствует об инфицированности организма бактериями. Содержание антител IgG к *Hp* выше 42 EIU (EIU — иммуноферментные единицы) расценивалось как положительный результат.

70 больным с хроническим *Hp*-ассоциированным гастритом проводилась эрадикационная терапия по стандартной схеме I линии, включающая применение омепразола (20 мг 2 раза в сутки), кларитромицина (500 мг 2 раза в сутки) и амоксициллина (500 мг 4 раза в сутки) в течение 14 дней. 6 пациентов без *Hp*-инфекции получали монотерапию омепразолом (20 мг 2 раза в сутки). Обследование 76 пациентов из 113 проводилось в динамике лечения — при поступлении в стационар, через 2 и 12 месяцев после окончания терапии; 35 пациентов из 113 были обследованы только при поступлении в стационар.

Через 2 месяца после окончания лечения все пациенты были разделены на четыре группы. В первую группу (Hp_0, $n = 6$) вошли *Hp*-отрицательные пациенты с хроническим гастритом. Во вторую ($Э^+$, $n = 31$) — пациенты, у которых произошла эрадикация *Hp*. У пациентов третьей группы ($Э^\pm$, $n = 19$) инфекция выявлялась только ПЦР-методом. Четвертую группу ($Э^-$, $n = 20$) составили пациенты, у которых не произошла эрадикацией *Hp* (инфекция выявлялась всеми методами, включенными в исследование).

При статистической обработке материалов исследования использовали пакет прикладных программ *Statistica 6.0.* Достоверность различия средних показателей оценивалась с помощью *t*-критерия Стьюдента, рангового критерия Вилкоксона и Манна — Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Среди обследованных 113 пациентов хронический хеликобактерный гастрит встречался в 78,2% случаев (*табл. 1*). Прямыми (гистологический метод, ИЦХ, ПЦР) и непрямыми диагностическими методами *Hp*-инфекция была обнаружена в 75,5% случаев. Для 2,7% случаев была характерна отрицательная сероконверсия IgG *Hp*. Возможно, противомикробные антитела к *Hp* у этих пациентов представлены только иммуноглобулинами класса IgA [15; 16].

GASTRO_2_08-02.indd 28 08.02.2010 13:28:51

Нехеликобактерный гастрит установлен у 21,8% пациентов, при этом у 7,1% выявлялись только антитела к *Hp*, что может быть связано с внежелудочной локализацией микроорганизма. Согласно данным некоторых авторов, *Hp* отводится значительная роль в развитии внегастродуоденальной патологии, ассоциированной с обнаружением очагов колонизации в небных миндалинах, слюне, мягком налете зубов [16] и десневых карманах [5].

Как следует из данных, представленных в *табл. 2*, до лечения в группах пациентов с хеликобактерным гастритом уровень IgG к *Hp* составлял 109,1 ± 5,9 EIU и достоверно отличался от значений в группе *Hp*-отрицательных пациентов ($p < 0,05$).

Через 2 месяца после лечения в группах Э$^+$, Э$^\pm$ произошло достоверное снижение уровня антител на 21,6 и 13%, а через 12 месяцев — на 42 и 59% соответственно. Известно, что после успешного лечения инфекции уровень антител к *Hp* снижается до минимального в течение года [10]. Нами показано, что через год у пациентов Hp_0, Э$^+$, Э$^\pm$ уровень IgG был близок к референтному значению 42 EIU. В группе Э$^-$ уровень антител к *H. pylori* незначительно изменялся в течение всего периода наблюдения, но в целом оставался достоверно высоким по отношению к *Hp*-отрицательным пациентам. При эффективном лечении *Hp*-инфекции иммунологический порог IgG не превысил 60 EIU, и это значение можно принять в качестве порогового при оценке эффективности лечения.

На *рис. 1* показана динамика изменения концентрации PGI в зависимости от результатов лечения *Hp*-инфекции.

До лечения уровень PGI в группе Hp_0 составлял 66,0 ± 17,5 мкг/л и был достоверно ниже, чем у *Hp*-положительных пациентов (Э$^+$, Э$^\pm$, Э$^-$) — 107,1 ± 12,9 мкг/л ($p < 0,05$).

Установлено, что через 2 месяца лечения повышение концентрации PGI сохранилось только в группе Hp_0, где проводилась монотерапия ингибитором протонной помпы (ИПП). В группах пациентов с положительными результатами лечения (Э$^+$, Э$^\pm$) и при неэффективной терапии (Э$^-$) к этому моменту отмечалось снижение концентрации PGI в среднем на 20 – 30% по отношению к базовым значениям.

Через 12 месяцев в группах *Hp*-отрицательных пациентов и с успешной терапией (Э$^+$ и Э$^\pm$) значения PGI стали соответствовать базовому уровню и не превышали верхний референтный предел 120 мкг/л. У пациентов с персистирующей инфекцией (Э$^-$) через 12 месяцев концентрация PGI значимо повышалась по сравнению с предыдущим периодом наблюдения и составляла 175,8 ± 18,3 мкг/л, превышая верхнюю границу референтного диапазона 30 – 120 мкг/л.

Таким образом, нами показано, что определение концентрации PGI в отдаленный период (через год наблюдения) является одним из критериев эффективности лечения. При успешном лечении значения PGI не превышают пороговый уровень 150 мкг/л, а при персистирующей инфекции остаются выше этой границы.

До лечения концентрация PGII также была достоверно ниже у *Hp*-отрицательных пациентов (Hp^0), чем у *Hp*-положительных ($p < 0,05$) (*рис. 2*). На фоне лечения ИПП у *Hp*-отрицательных пациентов отмечалось незначимое повышение концентрация PG II в течение всего периода наблюдения ($p > 0,05$).

В группах *Hp*-положительных пациентов (Э$^+$, Э$^\pm$, Э$^-$) концентрация PGII до лечения более чем в два раза превышала референтные значения 3 – 10 мкг/л, а через 2 месяца лечения уровень PGII уменьшался в 1,5 – 2 раза.

Концентрация PGII в группах Э$^+$, Э$^\pm$ через 12 месяцев оставалась на уровне нормы и составляла 13,3 ± 3,52 и 13,9 ± 8,12 мкг/л соответственно, что может свидетельствовать о регрессии воспалительного процесса, а в группе Э$^-$ увеличивалась до 26,8 ± 0,56 мкг/л, значительно превышая верхнюю границу референтного интервала 10 мкг/л.

Таблица 1

ЧАСТОТА ОБНАРУЖЕНИЯ *Hp* ПРИ СОВМЕСТНОМ ИСПОЛЬЗОВАНИИ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ, %

IgG к Cag A антигену *Hp*	Гистологическое исследование	ИЦХ-метод	ПЦР	%
Хеликобактерный гастрит				
+	+	+	+	61,9
+	+	+	—	3,0
+	—	+	+	10,6
—	+	+	+	2,7
Нехеликобактерный гастрит				
+	—	—	—	7,1
—	—	—	—	14,7

GASTRO_2_08-02.indd 29 08.02.2010 13:28:51

Таблица 2

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЯ УРОВНЯ IGG *H. PYLORI* (EIU) В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С НЕЯЗВЕННОЙ ДИСПЕПСИЕЙ ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ, МЕДИАНЫ ЗНАЧЕНИЙ

Группы	До лечения	Через 2 месяца после лечения	Через 12 месяцев после лечения
Hp_0	$32{,}5^{a}$	$43{,}8^{n}$	$52{,}6m$
$Э^{+}$	$84{,}7^{a1}$	$66{,}4^{n1}$	$49{,}1m^{1}$
$Э^{\pm}$	$78{,}4^{a2}$	$68{,}1^{n2}$	$31{,}9m^{2}$
$Э^{-}$	$115{,}2^{a3}$	$132{,}8^{n3}$	$89{,}7m^{3}$

Примечание: различия между a3 и a достоверны ($p < 0{,}05$);
различия между n3 и n, n1, n2 достоверны ($p < 0{,}05$);
различия между m3 и m, m1, m2 достоверны ($p < 0{,}05$).

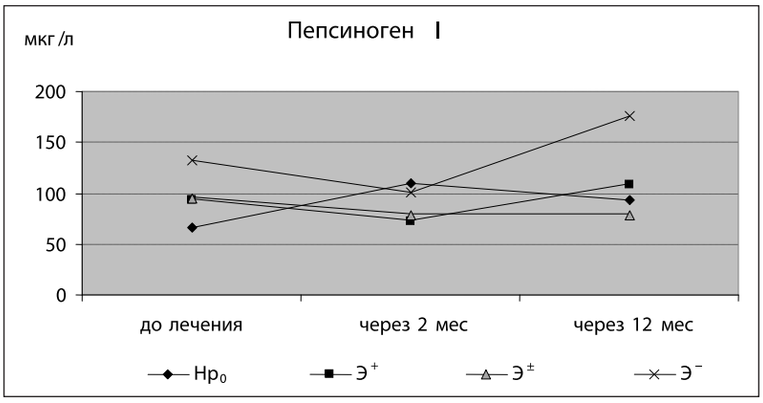

Рис. 1. *Уровень пепсиногена I в сыворотке крови у пациентов с хроническим гастритом до и после лечения*

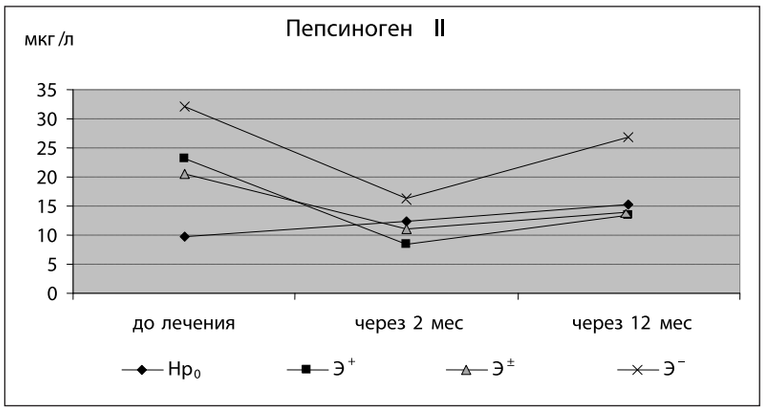

Рис. 2. *Уровень пепсиногена II в сыворотке крови у пациентов с неязвенной диспепсией до и после лечения*

Через год наблюдения при эффективной эрадикации уровень PGII не превышал порогового значения 15 мкг/л. Это значение может быть рекомендовано в качестве критерия оценки лечения в отдаленные сроки.

Данные изменения уровня гастрина-17 представлены на *рис. 3.*

Концентрации гастрина-17 в группах *Hp*-отрицательных и *Hp*-положительных пациентов значительно не отличались в динамике наблюдения. В группах $Э^{+}$, $Э^{\pm}$ динамические изменения G-17 происходили в диапазоне референтных значений от 2 до 10 пмоль/л и достоверно не отличались.

Через 2 месяца после лечения в группах Hp_0, $Э^{-}$ наблюдалась тенденция повышения концентрации G-17, через год концентрация гастрина-17 стала соответствовать норме.

GASTRO_2_08-02.indd 30 08.02.2010 13:28:51

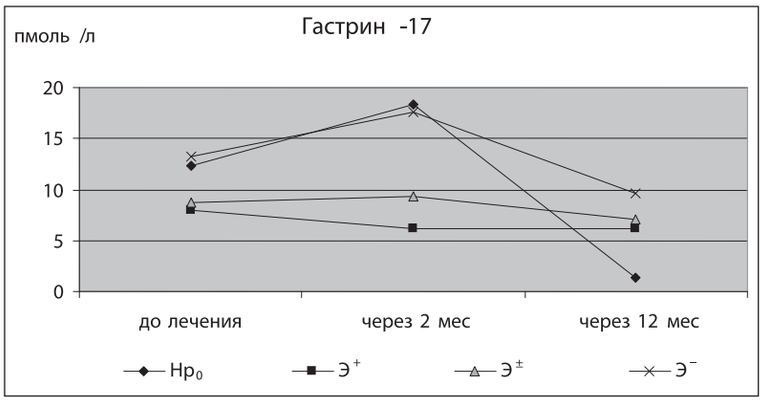

Рис. 3. *Уровень гастрина-17 в сыворотке крови у пациентов с неязвенной диспепсией до и после лечения*

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, критерием эффективности эрадикационной терапии *Hp* в отдаленный период может служить снижение уровня IgG, пепсиногена I и II. Пороговые значения для уровня IgG к *Hp* составляют менее 60 EIU, для пепсиногена I — 150 мкг/л, а пепсиногена II — 15 мкг/л. Пациенты, у которых после лечения *Hp*-инфекция была выявлена только методом ПЦР, требуют более длительного наблюдения для исключения реинфицирования.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Калинин А. В.* Кислотозависимые заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта // Врач. — 2001. — № 4. — С. 3 – 5.

2. *Correa P. Helicobacter pylori* and gastric cancer // Cancer Res. — 1988. — Vol. 48. — P. 3554 – 3560.

3. *Sipponen P.* Gastric cancer: pathogenesis, risks and prevention // J. Gastroenterol. — 2002. — Vol. 37, Suppl. 13. — P. 39 – 44.

4. *Исаков В. А., Домарадский И. В.* Хеликобактериоз. — М.: Медпрактика-М, 2003. — 412 с.

5. *Кравцов В. Ю., Мазурова Я. Я., Грухин Ю. А. и др.* Бациллярные и кокковые формы *Helicobacter pylori* в слизистых ротовой полости и антрума желудка (иммуноцитохимическое исследование) // Сиб. мед. журн. — 2008. — № 3 (2). — С. 5 – 9.

6. *Гриневич В. Б., Саблин О. А., Губонина И. В. и др.* Эрадикационная терапия *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваний: эффективность, безопасность, фармакоэкономичность // Клин. и эксперимен. гастроэнтерол. — 2005. — № 2. — С. 1 – 4.

7. *Исаков В. А.* Маастрихт-3 – 2005: Флорентийская мозаика противоречий и компромиссов // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2006. — № 1. — С. 78 – 83.

8. *Захарова Н. В.* Комбинированная схема эрадикации *Helicobacter pylori* // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2006. — Т. 16, № 3. — С. 45 – 51.

9. *Абдулхаков Р. А., Кудрявцева Л. В., Исаков В. А.* Резистентность *Helicobacter pylori* к основным компонентам эрадикационной схемы // Педиатрия им. Г. Н. Сперанского. — 2002. — Прил. 2. — С. 21 – 22.

10. *Кишкун А. А.* Современные методы диагностики и оценки эффективности лечения инфекции *Helicobacter pylori* // Лаб. мед. — 2000. — № 3. — С. 37 – 44.

11. *Ивашкин В. Т., Шептулин А. А., Баранская Е. К.* Рекомендации по диагностике и лечению язвенной болезни (пособие для врачей). — М., 2004. — 89 с.

12. *Мироджов Г. К., Мансурова Ф. Х., Ишанкулова Д. М.* Клиническое значение генотипирования *H. pylori* // Клин. мед. — 2008. — № 12. — С. 8 – 12.

13. *Sipponen P., Ranta P., Helske T.* Serum levels of amidated gastrin-17 and pepsinogen I in atrophic gastritis. An observational case-control study // Scand. J. Gastroenterol. — 2002. — Vol. 37. — P. 785 – 791.

14. *Kosunen T. U.* Antibody titers in *Helicobacter pylori* infection: implications in the follow-up of antimicrobial therapy // Ann. Med. — 1995. — Vol. 27. — P. 605 – 607.

15. *Jaskowski T. D. et al.* Immunoglobulin A antibodies to *Helicobacter pylori* // J. Clin. Microbiol. — 1997. — Vol. 35. — P. 2999 – 3000.

16. *Kusano K., Tokunaga O., Ando T. et al. Helicobacter pylori* in the palatine tonsils of patients with Ig A nephropathy compared with recurrent pharyngotonsillitis // Hum. Pathol. — 2007. — [Epub ahead of print].

GASTRO_2_08-02.indd 31 08.02.2010 13:28:52