

**Е.Ю. ШКАТОВА**

Ижевская государственная медицинская академия

Восстановление равновесия агрессивно-протективного баланса у больных с хеликобактер-негативными труднорубцующимися гастродуоденальными язвами

Шкатова Елена Юрьевна

доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф.

426034, г. Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281,

тел.: (3412) 91-82-93, e-mail: army@igma.udm.ru

Предложена комплексная терапия торпидного течения НР-негативной язвенной болезни, направленная на восстановление агрессивно-протективного баланса гастро-дуоденального комплекса. Протокол лечения составлен с учетом сочетанной патологии. Для усиления репарации применяли лазерное облучение крови в постоянном магнитном поле. В ходе терапии отмечено усиление протективных свойств слизистой оболочки.

Ключевые слова: язвенная болезнь, хеликобактер пилори, лечение

E.YU. SHKATOVA

Izhevsk State Medical Academy

Restoration Equilibrium of Aggressive Protective Balance at Patients with Helicobacter-Negative Gastric and Duodenal Ulcers Difficult to Cicatrize

A complex therapy of HP-negative ulcer disease with torpid course, aimed at restoring the balance of aggressive and protective of gastro-duodenal complex was suggested. Treatment protocol takes into account of the combined pathology. To enhance the repair used laser irradiation of blood in a constant magnetic field. In the course of therapy increased mucosal protective properties was noted.

Keywords: peptic ulcer, *Helicobacter pylori*, treatment.

Значимость проблемы торпидного течением язвенной болезни (ЯБ) при переходе от хаотичного назначения лекарственных средств к фиксированным, фармакокинетически и фармакодинамически сбалансированным их комбинациям [3, 11], согласно международным Маастрихтским соглашениям, несколько снизилась. Однако дальнейшие исследования показали, что, несмотря на современные методы терапии, не удается достичь клинико-эндоскопической ремиссии в связи с первичной и вторичной резистентностью хеликобактер пилори (НР) и сочетанием неблагоприятных провоцирующих факторов [1, 6, 10, 12]. Так, госпитализированная заболеваемость рефрактерных язв составила при ЯБ желудка (Ж) 13,1 и ЯБ двенадцатиперстной кишки (ДК) — 5,6 на 100 пациентов [9].

В связи с этим целесообразной является разработка комплексной терапии НР-негативной язвенной болезни с торпидным течением, протекающей на фоне коморбидной патологии.

Материал и методы исследования

Для решения поставленных задач в клинических условиях проведено целенаправленное обследование 127 больных с торпидным течением ЯБ. В контрольную группу вошли 30 практически здоровых лиц в возрасте 20-30 лет, не имевших жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта. Исследование проводилось с информированного согласия пациентов с соблюдением этических принципов.

Для верификации диагноза помимо общеклинических методов использовалось эндоскопическое (гибким фиброгастродуоденоскопом фирмы «Olympus») обследование с прицельной биопсией слизистой оболочки (СО) антрального и фундального отделов Ж и ДК с последующим морфологическим изучением биоптатов. Диагностику *Helicobacter pylori*-инфекции проводили комплексно, используя «золотой стандарт»: уреазный метод (Самру-тест, тест-полоски и ХЕЛПИЛ-тест) и морфологический с окраской по Гимза, а также метод непрямого твердофазного иммуноферментного анализа. Кислотообразующую функцию желудка оценивали методом интрагастральной pH-метрии. Исследование компонентов слизистого геля проводили с помощью тиабарбитурового теста с последующим количественным расчетом уровней свободных, олигосвязанных и белоксвязанных сиаловых кислот (ССК, ОССК, БССК). В желудочной слизи определяли свободный и пептидсвязанный оксипролин (СГОП и ПСГОП), отдельно — белоксвязанный (БСГОП) [7]. Помимо стандартных биохимических исследований оценивали уровень антипротеазной защиты по антиферменту — ингибитору трипсина — α 1-антитрипсину (α 1АТ) экспресс-методом по К.Н. Веремеенко, основанном на способности ингибиторов протеаз тормозить лизис желатиновой поверхности рентгеновской пленки экзогенным трипсином.

Уровень эндогенной интоксикации изучали по содержанию молекул средней массы (МСМ) в сыворотке крови скрининговым методом спектрофотометрии по методике Н.И. Габриэлян и коэффициенту распределения (Кр) МСМ [8].

Состояние микроциркуляции (МЦ) оценивали с помощью качественно-количественных критериев при конъюнктивальной биомикроскопии с использованием щелевой лампы ЩЛ-56 по методике В.С. Волкова.

Качество жизни (КЖ) больных ЯБ оценивали по анкете «QLPUD-ISMA» [5] с расчетом показателей физического (ФФ), психического (ПФ), социального (СФ), ролевого-эмоционального (РЭФ) функционирования, жизнеспособности (ЖС), субъективной оценкой выраженности клинических симптомов (СОВС), общего восприятия здоровья (ОВЗ) и интегрального показателя КЖ (ИПКЖ).

Математический аппарат включал альтернативный, вариационный и корреляционный анализ. Статистическую обработку результатов осуществляли на персональном компьютере с помощью статистических программ.

Результаты

Протокол лечения на фоне антисекреторной терапии «Омезом» (20 мг 2 раза в день) включал коррекцию коморбидной гепатобилиарной, сердечно-сосудистой патологии и поражения поджелудочной железы, повышение репаративных потенций СО гастродуоденальной зоны.

При коморбидной гепатобилиарной патологии (хронический бескаменный холецистит, жировой гепатоз) у 42 больных назначали «Эссливер-форте» по 2 капсулы 3 раза в день в течение 3-4 недель, при гипертонической болезни 2 стадии, сопровождающейся гиперкоагуляционным синдромом, 46 пациентам — пентоксифиллин 2,0% — 5 мл на 200 мл физиологического раствора в/в 10 дней (с учетом всех противопоказаний), при неалкогольном ХП со сниженной внешнесекреторной функцией поджелудочной железы у 94 больных — «Даларгин» по 1,0 в/м 2 раза в день (у 55 пациентов — в сочетании с «Эссливер-форте» или пентоксифиллином). Для усиления репарации было использовано надсосудистое лазерное облучение крови в постоянном магнитном поле с помощью установки «МИЛТА», путем направления пучка лазера на область локтевой ямки.

В ходе терапии болевой синдром в эпигастриальной области, явления диспепсии, астеновегетативный синдром купировались на 12,3, 13,5 и 11,8 $\pm$ 0,8 дни соответственно. На фоне проводимой терапии уровень кислотообразующей функции желудка поддерживался на значениях pH 4,31 $\pm$ 0,38. У 15,9 из 100 пролеченных значения pH регистрировались в пределах 2,5 $\pm$ 0,21, поэтому им мы усиливали антисекреторную терапию блокаторами протонной помпы второго, третьего поколения.

Под влиянием комплексного лечения наблюдалась нормализация углеводного, белкового и липидного обмена, реологических свойств крови, снижалась активность аминотрансфераз и амилазы. Повышенный уровень щелочной фосфатазы, билирубина, аланин- и аспартатаминотрансфераз, наблюдаемый у больных при сопутствующей гепатобилиарной патологии снижался. Достоверное повышение уровня общего белка и альбумина характеризовало улучшение белоксинтетической функции печени и свидетельствовало о нормализации трофологического статуса больных за счет мембраностабилизирующего и гепатопротективного действия «Эссливер-форте», основанного на непосредственном встраивании молекул эссенциальных фосфолипидов в фосфолипидную структуру печеночных клеток и восстановлении барьерной функции липидного бислоя мембран, а также за счет конкурентного ингибирования перекисных процессов. Отчетливый гиполипидемический эффект, отмеченный при приеме «Эссливер-форте» за счет снижения уровня β -липопротеидов до 4,7 $\pm$ 0,4 г/л и триглицеридов до 1,70 $\pm$ 0,07 ммоль/л, вероятно, обусловлен, влиянием эссенциальных фосфолипидов, являющихся структурными и функциональными элементами липопротеидов, которые участвуют в транспорте липидных субстанций из гепатоцита.

Достоверное снижение амилазной активности наблюдалось в большей степени при назначении «Даларгина» — с 186,2 $\pm$ 12,1 ед/л до 41,0 $\pm$ 3,2 ед/л ($p < 0,05$) со снижением панкреатической фракции до 59,5 $\pm$ 10,3 ед/л, вероятно, за счет подавления синтеза и активности протеолитических ферментов поджелудочной железы, что может осуществляться как опосредованно через торможение высвобождения эндоген-



Рисунок 1

Влияние терапии на уровень свободных и олигосвязанных сиаловых кислот в сыворотке крови

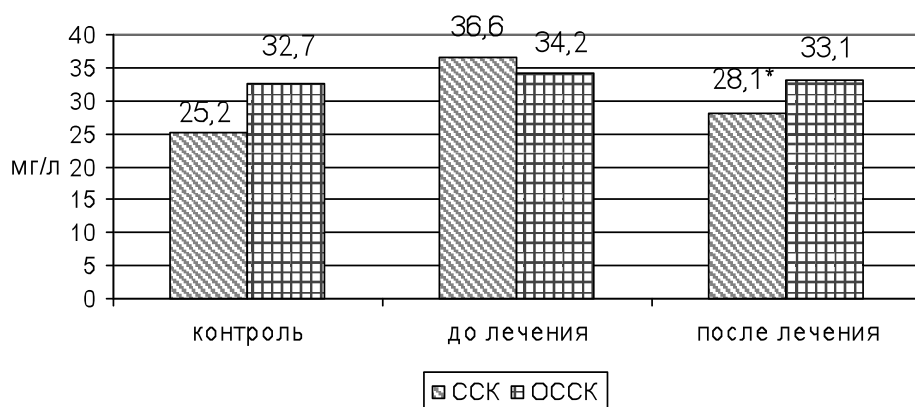


Рисунок 2

Влияние терапии на уровень белоксвязанных сиаловых кислот в сыворотке крови

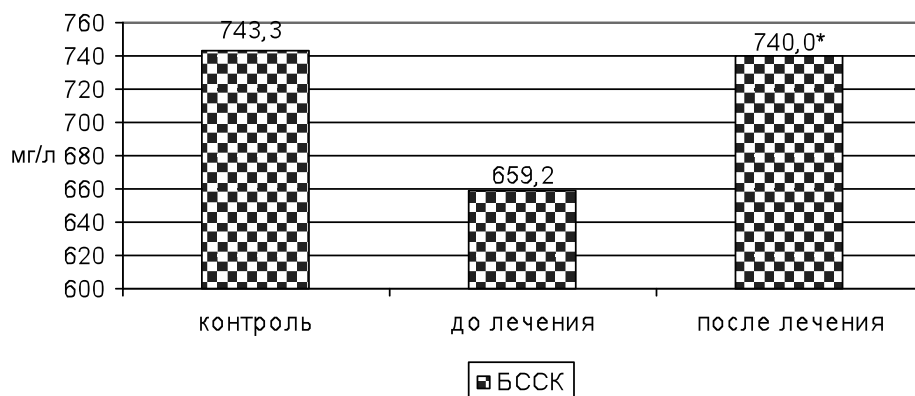
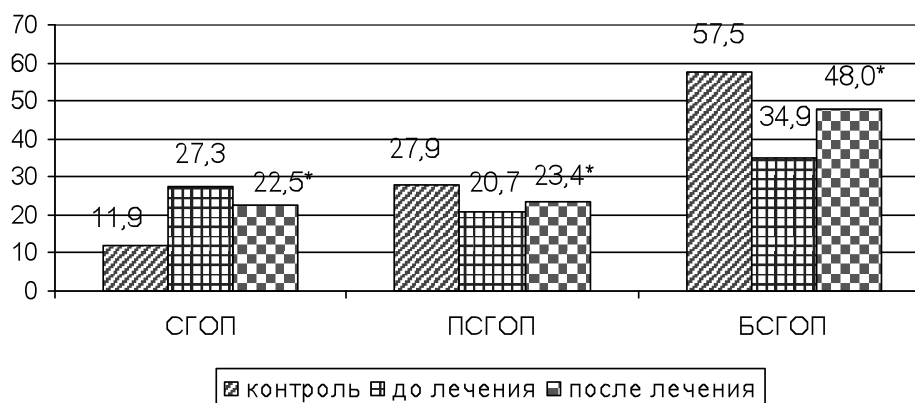


Рисунок 4

Влияние терапии на уровень гидроксипролина в желудочном содержимом



и липаза. Эластаза является абсолютно специфичной для поджелудочной железы, а заместительная терапия не влияет на ее концентрацию. Однако у 66,7% больных отмечено снижение α 1АТ, что указывает на уменьшение эластазной активности и стихание патологического процесса в поджелудочной железе. Реологические свойства крови улучшались за счет снижения ее вязкости (по данным уровня ПТИ и фибриногена), достоверно — после терапии пентоксифиллином — до $91,6 \pm 0,3\%$ и $3,4 \pm 0,2$ г/л соответственно, в результате угнетения фосфодиэстеразы в клетках гладкой мускулатуры сосудов, торможения агрегации тромбоцитов и эритроцитов, усиления фибринолиза [4].

Показатели микроциркуляции характеризовались достоверным снижением общего конъюнктивного индекса с $10,41 \pm 0,06$ до $4,50 \pm 0,42$ балла за счет снижения периваскулярного отека у 34,8% больных и выравнивания калибра сосудов у 43,7, уменьшения извитости артериол и восстановления кровотока внутри сосудов у 45,5 и 47,3% обследованных соответственно.

О восстановлении вязкости слизи и устойчивости ее гликопротеинов к действию протеолитических ферментов (рис. 1, 2, 3) свидетельствовало достоверное снижение содержания ССК и ОССК при повышении БССК, характеризующих протективный потенциал желудочной слизи. Достоверно снизился уровень СГОП желудочной слизи при повышении уровня ПСГОП и БСГОП, что указывает на продолжающийся распад определенного количества соединительной ткани с одновременным усилением анаболических явлений в обмене коллагена.

Дезинтоксикационный эффект терапии, выражающийся в достоверном снижении уровня МСМ с $0,36 \pm 0,01$ до $0,27 \pm 0,01$ усл. ед. с повышением Кр МСМ с $1,09 \pm 0,02$ до $1,30 \pm 0,02$ усл. ед., связываем, во-первых, со способностью эссенциальных жирных кислот, имеющих двойные связи в молекуле, блокировать свободные радикалы, во-вторых, с уменьшением катаболизма гликопротеинов при снижении гипоксии в тканях гастродуоденальной

ных гормонов, так и вследствие прямого действия препарата на ацинарные клетки [2]. Снижалась активность липазы до $53,8 \pm 1,9$ ед/л и трипсина — до 1/20-1/40. Средний уровень белка α 1АТ остался неизменным — $2,18 \pm 0,27$ ($p > 0,05$), так как эластаза-1 остается повышенной дольше, чем амилаза

зоны, в связи с чем повышается сорбционную емкость слизи и устойчивость ее гликопротеинов к действию протеолитических ферментов.

Положительное влияние комплексной терапии на трофические процессы в СО Ж и ДК выражалось в снижении актив-

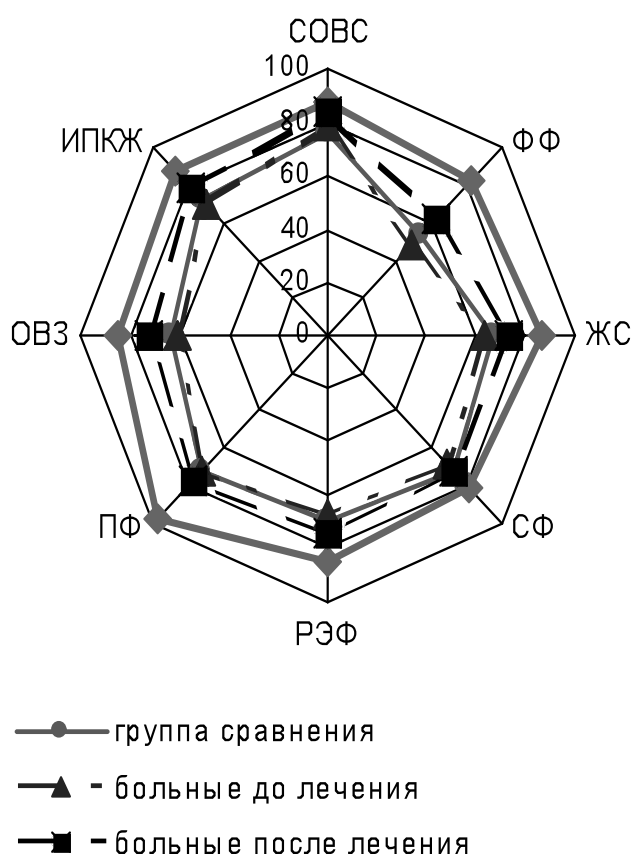


Рисунок 4

Динамика показателей КЖ по отношению к оптимальному показателю, %

ности воспалительного процесса (в биоптатах уменьшалось число эозинофилов, нейтрофилов, тучных клеток) и стимуляции репаративных процессов. Значительно увеличилось число фибробластов и фиброцитов, уменьшились явления отека стромы у 32,2% больных, снизилась частота неполной кишечной метаплазии у 11,9%, достоверно уменьшились проявления хронического активного гастрита у 29,5%. В луковице ДК увеличилась длина ворсин, отсутствовали явления лейко- и лимфостаза в капиллярах. В краях язвенных дефектов выявлялась высокая пролиферативная активность эпителиоцитов.

При динамическом эндоскопическом исследовании рубцевание дуоденальных язв в течение четырех недель от начала терапии наблюдалось у $96,8 \pm 2,2$ из 100 больных, шести недель — у $3,2 \pm 0,6$; желудочных — у $68,7 \pm 5,8$ и $26,6 \pm 5,5$ соответственно. Положительная динамика с уменьшением язвенного дефекта более чем на 2/3 от исходной величины отмечена у $4,7 \pm 0,6\%$ больных ЯБ Ж. Средняя длительность пребывания в стационаре больных с торпидным течением ЯБ Ж составила $26,2 \pm 1,7$ дня, ЯБ ДК — $21,3 \pm 1,3$ дня.

Положительную клиническую динамику терапии отражал уровень КЖ обследуемых больных. Интегральный показатель КЖ достоверно возрос до $124,6 \pm 1,2$ балла (рис. 4) за счет улучшения показателей самооценки здоровья: ОВЗ на 18,0 и ФФ на 29,2%; СОЗ, ПФ, ЖС на 11,2; 7,6 и 15,8% соответственно. Статистически значимое повышение показателей КЖ по критериям ЖС и ФФ связываем с купированием болевого синдрома и нормализацией клинической симптоматики. По-

казатели ПФ возросли за счет повышения адаптационных возможностей организма, что сказалось на росте показателей РЭФ и СФ в результате расширения социальных контактов пациентов.

Заключение

Проводить терапию НР-негативной ЯБ, имеющей торпидное течение и протекающей на фоне коморбидной патологии, следует дифференцированно. Включение в комплексное лечение «Эссливер-форте», пентоксифиллина, «Даларгина» и низкоэнергетического лазерного излучения, влияющих на различные звенья патогенеза, на фоне антисекреторных средств приводит к ослаблению факторов агрессии желудка и усилению протективных свойств слизистой оболочки за счет улучшения качества желудочной слизи, микроциркуляции, функционирования печени и поджелудочной железы, снижения уровня эндогенной интоксикации. Данный терапевтический подход способствует не только нормализации клинических показателей, но и повышает качество жизни пациентов за счет значимого улучшения показателей физического функционирования на 29,9% и жизнеспособности на 15,8%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдулхаков Р.А., Абдулхаков С.Р. Резистентность *Helicobacter pylori* к препаратам, используемым в схемах эрадикационной терапии, и распространенность резистентных штаммов. Практическая медицина 2006; 4(18): 7-10.
2. Вахрушев Я.М., Михайлова О.Д., Булычев В.Ф. и др. Хронический панкреатит. Ижевск, 2006. 220 с.
3. Ивашкин В.Т. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения: руководство для практикующих врачей. М., 2003. 388 с.
4. Кошкин В.М. Эффективность новой формы Пентоксифиллина Вазонита-Ретарда при лечении больных с облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей. Терапевтический архив 2005; 4: 83-84.
5. Молчанова Л.Ф., Кудрина Е.А., Шкатова Е.Ю.. Методика изучения качества жизни пациентов язвенной болезнью «AQLPUD-ISMA». / Свидетельство о регистрации объекта интеллектуальной собственности № 245, от 1.02. 2007.
6. Осадчук М.А. Язвенная болезнь в практике семейного врача. Возрастные аспекты заболевания. Особенности гастроэнтерологических заболеваний у детей и взрослых: Всероссийская научно-практическая конф. Нижний Новгород, 2006. С. 73-75.
7. Шараев П.Н. Маркеры обмена биополимеров соединительной ткани. Труды ИГМА Ижевск, 1998; 36: 18-20.
8. Шишкин С.А., Жижин Ф.С. Оценка эндогенной интоксикации в клинической практике: учебно-методические рекомендации. Ижевск, 2000. 16 с.
9. Шкатова Е.Ю., Молчанова Л.Ф., Минушкин О.Н. и др. Прогнозирование госпитализированной заболеваемости труднорубцующимися гастродуоденальными язвами. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2009; 2: 117-118.
10. Giannini E.G. Can *Helicobacter pylori* eradication regimens be shortened in clinical practice? An open-label, randomized, pilot study of 4-and 7-day triple therapy with rabeprazole, high-dose levofloxacin, and tinidazole. J. Clin. Gastroenterol. 2006; 40: 515-520.
11. Malfertheiner P. et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection - The Maastricht 2-2000 Consensus Report for the European *Helicobacter pylori* Study Group. Aliment. Pharmacol. Ther. 2002; 16: 167-180.
12. Marzio L. et al. Role of the preliminary susceptibility testing for initial and after failed therapy of HP infection with levofloxacin, amoxicillin, and esomeprazole. *Helicobacter* 2006; 11: 237-242.