

УДК 616.33-002.2:579.835.12

А.А. Авраменко

Проблемная лаборатория по вопросам хронического хеликобактериоза Черноморского государственного университета имени Петра Могилы, Центр прогрессивной медицины и реабилитации «Rea+Med», г. Николаев*; Патоморфологическая лаборатория Николаевского онкологического диспансера**

ВЛИЯНИЕ АНТИБИОТИКОВ НА ФОРМИРОВАНИЕ ДОЛГОСРОЧНЫХ ВНУТРИКЛЕТОЧНЫХ "ДЕПО" ХЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ НЕАТРОФИЧЕСКИМ ГАСТРИТОМ

Ключевые слова: хронический неатрофический гастрит, внутриклеточные "депо" хеликобактерной инфекции, антибиотики.

Резюме. Была проведена сравнительная характеристика степени обсеменения различными формами хеликобактерной инфекции и мест их локализации до и после проведения антихеликобактерной терапии, которая не включала ингибиторы протонной помпы, у 32-х больных хроническим неатрофическим гастритом, у которых при первичном обследовании были выявлены внутриклеточные "депо" активной формы данной инфекции. Было выяснено, что после проведения лечения в слизистой тела желудка у 17-ти (53,1%) пациентов были выявлены неактивные (кокковые) формы хеликобактерной инфекции при концентрации (+) - (++).

Вступление

Внутриклеточные "депо" хеликобактерной инфекции (НР) встречаются у каждого третьего больного хроническим неатрофическим гастритом и формируются как естественным путём при длительном (не менее 3-х месяцев) психоэмоциональном стрессе, так и искусственным путём после применения ингибиторов протонной помпы (ИПП), которые входят во все рекомендуемые Маастрихтским консенсусом схемы антихеликобактерной терапии [3,8,13]. В разработанной нами схеме антихеликобактерной терапии нет ИПП, однако присутствуют антибиотики [10], а у пациентов, которые обращаются за помощью, очень часто уже выявляются "внутриклеточные депо" НР-инфекции разного генеза. Отсутствие в доступной нам литературе данных о влиянии антибиотиков на уже сформированные внутриклеточные "депо" НР-инфекции стали поводом для наших исследований.

Цель исследования

Провести исследования по поводу влияния антибиотиков, входящих в схему антихеликобактерной терапии, которая не включает ИПП, на уже сформированные внутриклеточные "депо" НР-инфекции.

Материал и методы

© А.А. Авраменко, 2016

Была проведена сравнительная характеристика степени обсеменения различными формами хеликобактерной инфекции и мест их локализации до и после антихеликобактерной терапии, которая не включала ИПП, у 32-х больных хроническим неатрофическим гастритом, у которых при первичном комплексном обследовании были выявлены внутриклеточные "депо" активной формы данной инфекции.

Возраст больных колебался от 21-го до 52-х лет (средний возраст составил $30,18 \pm 1,54$ года); лиц мужского пола было 18 (56,3%), женского - 14 (43,7%).

Комплексное обследование больных, которое проводилось до и после лечения, включало: рН-метрию по методике Чернобрового В.Н., эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) по общепринятой методике, двойное тестирование на НР (урезазный тест и микроскопирование окрашенных по Гимза мазков-отпечатков), биопсийный материал для которых брался из 4-х топографических зон желудка: из средней трети антрального отдела и тела желудка по большой и малой кривизне по разработанной нами методике, а также гистологические исследования состояния слизистой желудка в этих же зонах, согласно последней классификации [1,9,14]. Эрадикация проводилась по разработанной нами предыдущей схеме антихеликобактерной терапии, которая включала препарат висмута (Де-нол) и два антибиотика - ампициллин (Флемоксин Солютаб) и кларитромицин

(Фромилид) [10].

Последовательность первичного обследования: после сбора анамнеза сначала проводилась рН-метрия, затем - ЭГДС с забором биопсийного материала для проведения тестирования на НР и гистологических исследований слизистой желудка. Исследование проводилось утром, натощак, через 12-14 часов после последнего приёма пищи.

Полученные данные были обработаны статистически с помощью t - критерия Стьюдента с вычислением средних величин (M) и оценкой вероятности отклонений (m). Изменения считались статистически достоверными при $p < 0,05$. Статистические расчёты выполнялись с помощью электронных таблиц Excel для Microsoft Office.

Обсуждение результатов исследований

При сборе анамнеза было выяснено, что 13 (40,6%) пациентов раньше принимали ИПП как в схемах антихеликобактерной терапии, так и в виде монотерапии, а 19 (59,4%) пациентов находились в состоянии длительного (от 3-х месяцев

до 1,5 лет) психоэмоционального стресса.

Данные рН-метрии до и после лечения представлены в таблице 1.

При проведении ЭГДС у всех пациентов в 100% случаев отсутствовал активный язвенный процесс как на слизистой двенадцатиперстной кишки, так и на слизистой желудка, однако у 4-х (12,5%) пациентов имелись проявления перенесенной в прошлом язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в виде рубцовой деформации разной степени выраженности.

При анализе данных, полученных при первичном гистологическом исследовании состояния слизистой желудка, у всех пациентов в 100% случаев был выявлен хронический воспалительный процесс как в активной, так и в неактивной форме при разной степени тяжести - от (+) до (+++).

Данные по степени обсеменения слизистой желудка НР-инфекцией до и после лечения представлены в таблице 2.

При анализе данных, полученных при первичном обследовании, НР-инфекция была выявлена у всех пациентов в 100% случаев в активной фор-

Таблица 1

Уровень кислотности у обследованных больных хроническим неатрофическим гастритом до и после лечения

| Уровень кислотности | До лечения (n = 32) | | После лечения (n = 32) | |
|---------------------------|---------------------|------|------------------------|------|
| | количество | % | количество | % |
| Гиперацидность выраженная | - | - | 7 | 21,9 |
| Гиперацидность умеренная | - | - | 11 | 34,4 |
| Нормаацидность | 5 | 15,6 | 14 | 43,7 |
| Гипоацидность умеренная | 15 | 46,9 | - | - |
| Гипоацидность выраженная | 12 | 37,5 | - | - |
| Анацидность | - | - | - | - |

Примечание: n – количество исследований

Таблица 2

Степень обсеменения слизистой желудка у больных хроническим неатрофическим гастритом до и после проведения лечения (n = 32)

| Топографические зоны желудка | Степень обсеменения слизистой желудка M ± m / (+) | | | |
|------------------------------------|--|----------------|----------------|----------------|
| | До лечения | | После лечения | |
| | Активная форма | Кокковая форма | Активная форма | Кокковая форма |
| Антральный отдел, большая кривизна | 1,04 ± 0,34 | - | - | - |
| Антральный отдел, малая кривизна | 1,14 ± 0,34 | - | - | - |
| Тело желудка, большая кривизна | 2,84 ± 0,34 | - | - | 0,96 ± 0,37 |
| Тело желудка, малая кривизна | 2,93 ± 0,34 | - | - | 1,36 ± 0,37 |

Примечание: n – количество исследований

ме при достоверно ($p < 0,05$) более высокой степени обсеменения слизистой желудка НР-инфекцией в теле как по большой, так и по малой кри-

визне по сравнению со степенью обсеменения слизистой антрального отдела. Внутриклеточные "депо" НР-инфекции присутствовали в 100% слу-

чаев и только в слизистой тела желудка: только в слизистой тела желудка по малой кривизне - у 9-ти (28,1%), только в слизистой тела желудка по большой кривизне - у 12-ти (37,5%), в слизистой тела желудка и по малой, и по большой кривизне - у 11-ти (34,4%) пациентов.

При анализе данных, полученных после курса лечения, НР-инфекция была выявлена у 17-ти (53,1%) пациентов при микроскопировании окрашенных мазков-отпечатков в 100% случаев в виде неактивных форм (уреазный тест в 100% случаев был отрицательный) и только в слизистой тела желудка: только в слизистой тела желудка по малой кривизне - у 8-ми (25%), только в слизистой тела желудка по большой кривизне - у 4-х (12,5%), в слизистой тела желудка и по малой, и по большой кривизне - у 5-ти (15,6%) пациентов при низкой степени обсеменения - (+) - (++)).

Полученные результаты объяснимы с точки зрения фармакокинетики антибиотиков, применяемых в схемах антихеликобактерной терапии. Такие антибиотики, как Флемоксин Соллютаб (ампициллин) и Фромилид (кларитромицин), не обладают местным действием, а всасываются в тонкой кишке, затем благодаря кровеносной системе начинают накапливаться в тканях слизистой желудка, формируя МПК - минимальную подавляющую концентрацию, что, с нашей точки зрения, не столько убивает, сколько переводит активную форму НР-инфекции в неактивную (кокковую) форму, на которую антибиотики уже не действуют [4, 8]. Кокковая форма - форма неподвижная, поэтому она не способна выйти из париетальных клеток и, с нашей точки зрения, может оставаться в слизистой желудка в виде внутриклеточного "депо" на период около 1 года - период жизненного цикла париетальной клетки, при этом не влияя на её функцию кислотообразования, так как у этой формы уреазная активность либо отсутствует, либо снижена [4]. Это подтверждается повышением уровня кислотности у пациентов после курса лечения, что является проявлением феномена "отдачи" [2]. В такой ситуации более эффективным выглядит препарат висмута - Де-нол, который, обладая местным антисептическим действием, убивает как активную, так и неактивную формы НР-инфекции, не вызывая до их выработки устойчивости к нему со стороны НР. Кроме того, частички висмута субцитрата могут проникать в клетки слизистой желудка и там оказывать своё антибактериальное действие [4].

Данные исследования сначала легли в основу разработки трёхэтапной последовательной анти-

хеликобактерной терапии, где первый этап включает применение Де-нола и Флемоксина Соллютаба, второй - Де-нола и Фромилида и третий - Де-нола без антибиотиков ("защищающий" курс при наличии внутриклеточных "депо" НР-инфекции) [11], а затем - трёхэтапной последовательной антихеликобактерной терапии, где базовым препаратом остаётся Де-нол, однако полностью исключаются антибиотики, которые не только полностью не убивают НР-инфекцию, но и оказывают пагубное воздействие на микробиоту толстого кишечника, а также токсическое воздействие на печень и поджелудочную железу [5, 6, 7, 12, 13].

Выводы

1. Применение в схемах антихеликобактерной терапии антибиотиков себя не оправдывает, так как антибиотики переводят активную форму НР-инфекции, которая находится во внутриклеточных "депо", в неактивную (кокковую) форму, что формирует долгосрочное "депонирование" бактерий в слизистой желудка, которое может стать основой для нового обострения.

2. Для проведения полноценной эрадикации нужно использовать схемы, которые учитывают наличие у пациентов внутриклеточные "депо" НР-инфекции, но исключают применение антибиотиков.

3. Базовым препаратом для проведения качественной эрадикации должен выступать препарат висмута - Де-нол.

Перспективы дальнейших исследований

Создание новых схем антихеликобактерной терапии, где базовым препаратом будет оставаться препарат висмута - Де-нол.

Литература. 1. Авраменко А.А. Достоверность стул-теста при тестировании больных хроническим хеликобактериозом при наличии активных и неактивных форм хеликобактерной инфекции на слизистой оболочке желудка / А.А. Авраменко // Сучасна гастроентерологія. - 2014. - № 3 (77). 2. Авраменко А.А. К вопросу о феномене "отдачи", возникающем у больного хроническим гастритом типа В при проведении эрадикации по схемам, в которых отсутствуют ингибиторы протонной помпы / А.А. Авраменко // Проблеми військової охорони здоров'я (збірник наукових праць). - 2008. - випуск 23. - С. 3 - 9. 3. Авраменко А.А. Частота выявления внутриклеточных депо хеликобактерной инфекции у больных хроническим хеликобактериозом при их плановом тестировании (результаты 529 исследований) / А.А. Авраменко, И.Н. Шухтина // Загальна патологія та патологічна фізіологія. - 2012. - Т.7, № 3. - С.124 - 127. 4. Авраменко А. А. Язвенная болезнь (очерки клинической патофизиологии) / Авраменко А. А., Гоженко А. И., Гойдык В. С. - Одесса, ООО "РА "АРТ-В", 2008. - 304 с. 5. Бабак О.Я. Антихеликобактерная терапия: акцент на пробиотики / О.Я. Бабак, А.Д. Башкирова // Український терапевтичний журнал. - 2015. - № 1. - С.91-94. 6. Губергріц Н.Б. Практична панкреатологія / Н.Б. Губергріц, С.В. Скопиченко. - Донецьк: "Лебідь", 2007. - 244 с. 7. Заявка на винахід № а 2016

00648 "Спосіб лікування проявів хронічного гелікобактеріозу - хронічного гастриту типу В і виразкової хвороби за Авраменком А.О.", Вх. № 9524 від 27.01.2016 г. 8. Маев І.В. Причины неэффективности антигеликобактерной терапии /Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н.// РЖГТК. - 2013. - № 6. - С.62- 72. 9. Патент на корисну модель 17723 Україна, UA МПК А61В1/00 Спосіб діагностики хронічного гастриту типу В, а також виразкової хвороби та раку шлунка, асоційованих з гелікобактерною інфекцією / А.О. Авраменко.- № у 200603422; Заявл.29.03.06; Опубл. 16.10.06, Бюл. № 10.- 4 с. 10. Патент на корисну модель 29756 Україна, UA МПК (2006), А61К31/00, А61К 35/00 / Спосіб лікування прояв хронічного гелікобактеріозу - хронічного гастриту типу В і виразкової хвороби за Авраменком А.О. / А.О. Авраменко. - № у 2007 10845; Заявл. 01.10.07; Опубл. 25.01.08, Бюл. № 2.- 4 с. 11. Патент на корисну модель № 95 231 Україна, UA, МПК (2014.01) А61К 31/00, А61К 35/00 Спосіб лікування проявів хронічного гелікобактеріозу - хронічного гастриту типу В і виразкової хвороби за Авраменком А.О. /А.О. Авраменко - у 2014 07938; Заявл. 14.07.2014; Опубл.10.12.2014; Бюл. № 23 - 5 с. 12. Христин Т.Н. Хронический панкреатит: нерешённые проблемы / Христин Т.Н., Пишак В.П., Кендзерская Т.Б. - Черновцы: Медуниверситет, 2006. - 280 с. 13. Циммерман Я.С. Проблема растущей резистентности микроорганизмов к антибактериальной терапии и перспективы эрадикации *Helicobacter pylori* / Я.С.Циммерман // Клиническая медицина. - 2013. - № 6. - С.14-20. 14. Ендоскопія травного каналу. Норма, патологія, сучасні класифікації / За ред. В.Й. Кімаковича і В.І. Нікішаєва. - Львів: Видавництво Медицина Світу, 2008. - 208 с., іл. 4.

ВПЛИВ АНТИБІОТИКІВ НА ФОРМУВАННЯ ДОВГОСТРОКОВИХ ВНУТРІШНЬОКЛІТИННИХ "ДЕПО" ГЕЛІКОБАКТЕРНОЇ ІНФЕКЦІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ НЕАТРОФІЧНИЙ ГАСТРИТ

А.О. Авраменко

Резюме. Проведена порівняльна характеристика ступеня обсіменіння різними формами гелікобактерної інфекції та

мість їх локалізації до і після проведення антигелікобактерної терапії, яка не включала інгібітори протонної помпи, у 32-х хворих на хронічний неатрофічний гастрит, у яких при первинному обстеженні виявлені внутрішньоклітинні "депо" активної форми даної інфекції. З'ясовано, що після проведення лікування у слизовій тіла шлунку в 17-ти (53,1%) пацієнтів виявлені неактивні (кокові) форми гелікобактерної інфекції при концентрації (+) - (++).

Ключові слова: хронічний неатрофічний гастрит, внутрішньоклітинні "депо" гелікобактерної інфекції, антибіотики.

EFFECT OF ANTIBIOTICS ON THE FORMATION OF LONG-TERM INTRACELLULAR "DEPOT" OF H. PYLORI INFECTION IN PATIENTS WITH CHRONIC NON-ATROPHIC GASTRITIS

A.A. Avramenko

Abstract. Comparative characteristics of the degree of contamination of the various forms of *H. pylori* infection and the places of their localization was carried out before and after the therapy of *H. pylori*, which did not include proton pump inhibitors, in 32 patients with chronic non-atrophic gastritis, in whom intracellular "depot" of the active form were revealed during the initial examination this infection. It was found that after treatment in the inactive (cocoid) forms of *H. pylori* infection at a concentration of (+) body mucosa of the stomach in 17 (53.1%) patients were identified - (+) - (++).

Key words: chronic non-atrophic gastritis, intracellular "depot" of *H. pylori* infection, antibiotics.

Problem Laboratory for Chronic Helikobakterioza

Black Sea State University, P. Mohyla, Nikolaev, Ukraine.

Center for Progressive Medicine and Rehabilitation "Rea + Med", Nikolaev, Ukraine

Clin. and experim. pathol. - 2016. - Vol.15, №3 (57).-P.03-06.

Надійшла до редакції 10.08.2016

Рецензент – проф. О.І. Федів

© А.А. Авраменко, 2016