

*А.А. Авраменко (Николаев)*

**ВЛИЯНИЕ ВНУТРИКЛЕТОЧНЫХ «ДЕПО» ХЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ИНФЕКЦИИ НА КАЧЕСТВО ЭРАДИКАЦИИ ПРИ МОНОТЕРАПИИ КОЛЛОИДНЫМ ВИСМУТОМ СУБЦИТРАТОМ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ НЕАТРОФИЧЕСКИМ ГАСТРИТОМ**

Проблемная лаборатория по вопросам хронического хеликобактериоза

Черноморского национального университет имени Петра Могилы,

<aaahelic@gmail.com>

*Было проанализировано качество эрадикации при монотерапии коллоидным висмутом субцитратом у 36 больных хроническим неатрофическим гастритом. При контрольных исследованиях через 1 месяц было выяснено, что монотерапия была эффективна только у 7-ми (19,4%) пациентов, у которых при первичном комплексном обследовании не было выявлено внутриклеточные «депо» хеликобактерной инфекции.*

**Ключевые слова:** *хронический неатрофический гастрит, внутриклеточные «депо» хеликобактерной инфекции, коллоидный висмут субцитрат.*

Открытие в 1983 году австралийскими учёными Б. Маршаллом и Дж. Р. Уоренном *Helicobacter pylori* (HP) стало новой вехой в понимании этиологии таких заболеваний как хронический гастрит типа В (хронический неатрофический гастрит), язвенная болезнь, рак желудка и MALT-лимфома [3]. В связи с этим стали формироваться взгляды и на формы лечения данных патологий, что стало причиной создания в 1993 году 1-го Маастрихтского консенсуса, определяющего схемы лечения хронического хеликобактериоза. В дальнейшем консенсус не раз пересматривался и сейчас существует уже 5-ый Маастрихтский консенсус, который был принят в 2015 году (г. Флоренция). В этом консенсусе отмечается эффективность квадротерапии, в состав которой, помимо ингибиторов протонной помпы и 2-х антибиотиков, входит препарат висмута – Де-нол [11]. Отмечено, что монотерапия коллоидным висмутом субцитратом при лечении хронического хеликобактериоза эффективна только в

14 - 40% случаев [8], однако все причины, снижающие его эффективность, до конца не изучены, в том числе и способность НР-инфекции проникать внутрь париетальной клетки и формировать внутриклеточное «депо» под воздействием длительного стресса и применения ингибиторов протонной помпы.

### **Цель исследования.**

Определить эффективность монотерапии Де-нолом у больных хроническим неатрофическим гастритом при наличии и отсутствии внутриклеточных «депо» хеликобактерной инфекции.

### **Материалы и методы.**

В период с января 2016 года по январь 2017 года на базе клинического отдела проблемной лаборатории по вопросам хронического хеликобактериоза Черноморского национального университета имени Петра Могилы было первично комплексно обследовано и пролечено с последующим контролем качества эрадикации 36 пациентов хроническим неатрофическим гастритом. Возраст пациентов колебался от 23-х до 51-го года (средний возраст составил  $30,6 \pm 1,27$  года); лиц мужского пола было 21 (58,3%), женского - 15 (41,7 %).

Первичное комплексное обследование включало: пошаговую внутрижелудочную рН – метрию по методике Чернобрового В.Н., эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) по общепринятой методике, двойное тестирование на НР: тест на уреазную активность и микроскопирование окрашенных по Гимза мазков-отпечатков, материал для которых брался во время проведения эндоскопии из 4-х топографических зон: из средней трети антрального отдела и тела желудка по большой и малой кривизне по разработанной нами методике, которая позволяет определять и наличие внутриклеточных «депо» НР-инфекции, а также гистологические исследования слизистой желудка, материал для которых брался из тех же зон, по общепринятой методике с учётом последних классификаций [1,4,10]. Кроме того, всем больным дополнительно проводился стул-тест в нашей модификации [7], ХЕЛИК-тест по общепринятой методике [9], а также определялось наличие внутриклеточных «депо» НР-инфекции по уровню натуральных киллеров (СД-16)[5]. Контрольные

исследования проводились через 1 – 1,5 месяца после окончания пошаговой монотерапии Де-нолом по разработанной нами методике [2] и включали стул-тест и ХЕЛИК – тест.

Последовательность первичного обследования: сначала больным проводилась рН-метрия, а после – 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 Exel для Microsoft Office.

### **Обсуждение результатов исследований.**

При проведении рН-метрии были выявлены все уровни кислотности, кроме гиперацидности выраженной и анацидности: гиперацидность умеренная – у 5-ти (13,9 %), нормацидность – у 15-ти (41,7%), гипоацидность умеренная – у 10-ти (27,8%), гипоацидность выраженная – у 6-ти (16,6%).

При проведении ЭГДС активный язвенный процесс не был выявлен как в желудке, так и в двенадцатиперстной кишке, однако у 3-х (8,3%) пациентов имелись проявления перенесенных в прошлом язв луковицы двенадцатиперстной кишки в виде рубцовой деформации разной степени выраженности. При анализе данных гистологических исследований у всех больных в 100% случаев было подтверждено наличие хронического неатрофического гастрита как в активной, так и в неактивной стадии разной степени выраженности.

При тестировании на НР хеликобактерная инфекция была выявлена в 100% случаев при степени обсеменения от (++) до (+++). Данные по степени обсеменения слизистой желудка НР-инфекцией по топографическим зонам желудка у больных хроническим неатрофическим гастритом отражены в таблицах 1.

**Таблица 1**

**Степень обсеменения слизистой желудка НР - инфекцией по топографическим зонам у больных хроническим неатрофическим гастритом при первичном обследовании (n = 36)**

<b>Топографические зоны желудка</b>	<b>Степень обсеменения слизистой желудка НР-инфекцией по зонам (+) / (M ± m)</b>	
Антральный отдел	а) 2,13 ± 0,28;	б) 2,16 ± 0,28
Тело желудка	а) 2,14 ± 0,28;	б) 2,45 ± 0,28

Примечание: n - количество исследований, а) - большая кривизна, б) - малая кривизна.

При сравнительном анализе данных по средней степени обсеменения НР-инфекцией слизистой желудка по топографическим зонам достоверных различий выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

При проведении сравнительной характеристики уреазного теста и данных по микроскопированию окрашенных мазков-отпечатков для определения наличия бактерий в клетках слизистой желудка внутриклеточные «депо» НР-инфекции были выявлены только в слизистой тела желудка у 19-ти (52,7%) пациентов: у 7-ми (19,4%) – только в слизистой тела желудка по большой кривизне, у 8-ми (22,2%) – только в слизистой тела желудка по малой кривизне, у 4-х (11,1%) – в слизистой тела желудка и по малой, и по большой кривизне.

При определении внутриклеточных «депо» НР-инфекции по уровню натуральных киллеров (СД-16) наличие бактерий в клетках подтвердилось в 100% случаев у пациентов, у которых они были выявлены по первой методике, а также ещё у 10-ти (27,8%) пациентов. Среднее значение абсолютного уровня натуральных киллеров в крови у обследуемых составил  $754 \pm 3,34$  клеток/мкл (при норме - 70-552 клеток/мкл).

Данные по первичному обследованию до лечения и вторичному обследованию после лечения при помощи стул-теста и ХЕЛИК-теста отражены в таблице 2

**Таблица 2**

**Результаты стул-теста и ХЕЛИК-теста до и после проведения лечения у больных хроническим неатрофическим гастритом (n = 36)**

Название теста	Положительный результат проб			
	До лечения		После лечения	
	Количество проб	%	Количество проб	%
Стул-тест	36	100	29	80,6
ХЕЛИК-тест	36	100	29	80,6

При анализе полученных данных было выяснено, что отрицательными и стул-тест, и ХЕЛИК-тест после курса лечения были лишь у 7-ми (19,4%) пациентов, у которых при первичном обследовании не было выявлено внутриклеточные «депо» НР-инфекции ни одним из способов.

Данные результаты объяснимы с точки зрения особенностей воздействия коллоидный висмута субцитрата (Де-нола) на НР-инфекцию. НР-инфекция способна проникать внутрь клетки при длительном стрессе и под воздействием ингибиторов протонной помпы []. Коллоидный висмут субцитрат является поверхностным антисептиком и воздействует на все формы хеликобактерной инфекции, когда она находится на поверхности слизистой желудка. И хотя есть данные, что частички коллоидного висмута субцитрата захватываются эпителием слизистой желудка[8], этот процесс, по всей видимости, слабо выраженный, поэтому при наличии внутриклеточного «депо» НР-инфекции необходимо коллоидный висмут субцитрат сочетать с двумя антибиотиками, которые проникают вглубь слизистой желудка [6].

#### **Выводы.**

1. Коллоидный висмут субцитрат не эффективен при наличии внутриклеточных "депо" НР.
2. Определение "депо" нужно проводить двумя методиками: сравнением результатов уреазного теста и мазков-отпечатков, и по уровню натуральных киллеров CD-16

**Перспективи** **дальнейших исследований.** Создание схем лечения, которые позволят проводить более качественную эрадикацию при наличии внутриклеточного «депо» НР-инфекции в слизистой желудка.

### **Литература.**

1. Авраменко А.А. Достоверность стул-теста при тестировании больных хроническим хеликобактериозом при наличии активных и неактивных форм хеликобактерной инфекции на слизистой желудка / А.А. Авраменко // Сучасна гастроентерологія. – 2014. - № 3 (77) . – С. 22 – 26.

2. 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.

3. Исаков В.А., Домарадский И.В. Хеликобактериоз. – М.: ИД Медпрактика-М, 2003 - 412 с.

4. 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. - № и 200603422; Заявл. 29.03.06; Опубл. 16.10.06, Бюл. № 10. – 4 с.

5. Патент на корисну модель № 96 920 Україна, UA, МПК (2015.01) *A61B 1/00* Спосіб тестування внутрішньоклітинних «депо» гелікобактерної інфекції у хворих на хронічний гелікобактеріоз за Авраменком А.О. /А.О. Авраменко. - и 2014 09563; Заявл. 01.09.2014; Опубл.25.02.2015.; Бюл. № 4. – 3 с.

6. Патент на корисну модель № 95 231 Україна, UA, МПК (2014.01) *A61K 31/00, A61K 35/00* Спосіб лікування проявів хронічного гелікобактеріозу – хронічного гастриту типу В і виразкової хвороби за Авраменком А.О. /А.О. Авраменко - и 2014 07938; Заявл. 14.07.2014; Опубл.10.12.2014; Бюл. № 23 – 5 с.

7. Патент на корисну модель № 112 840 Україна, UA, МПК *GOIN 33/48* (2006.01) Спосіб тестування гелікобактерної інфекції у хворих на хронічний гелікобактеріоз за допомогою випорожнення-тесту за Авраменком А.О. /А.О. Авраменко. - и 2016 08013; Заявл. 19.07.2016; Опубл.26.12.2016.; Бюл. № 24. – 3 с.

8. Харченко Н.В., Ткач С.М. Гастроентерология в вопросах и ответах (практикум врача). – К.: ООО «Доктор-Медиа-Групп», 2016г. – 36 с.
9. ХЕЛПИЛ-тест и ХЕЛИК-тест для диагностики хеликобактериоза. Пособие для врачей. – С.-Петербург: Издательство СПбГМУ, 2005. – С. 1-20.
10. Ендоскопія травного каналу. Норма, патологія, сучасні класифікації / В. Й. Кімакович, В. І. Нікішаєв, І. М. Тумак [та інш.] / за ред. В. Й. Кімаковича і В. І. Нікішаєва. - Львів: Видавництво Медицина Світу, 2008. – 208 с., іл.
11. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., Gisbert J.P., Kuipers E.J., Axon A. T., Bazzoli F., Gasbarrini A., Atherton J., Graham D.Y., Hunt R., Moayyedi P., Rokkas T., Rugge M., Selgrad M., Suerbaum S., Sugano K., El-Omar E.M. Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht V / Florence Consensus Report// Gut. – 2016/doi:10.1136/gutjnl-2016-312288.

## ВПЛИВ ВНУТРІШНЬОКЛІТИННИХ «ДЕПО» ХЕЛІКОБАКТЕРНОЇ ІНФЕКЦІЇ НА ЯКІСТЬ ЕРАДИКАЦІЇ ПРИ МОНОТЕРАПІЇ КОЛОЇДНИМ ВІСМУТОМ СУБЦИТРАТОМ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ НЕАТРОФІЧЕСЬКІЙ ГАСТРИТУ

*А.О. Авраменко*

Було проаналізовано якість ерадикації при монотерапії препаратом «Де-нол» у 36 хворих на хронічний неатрофіческий гастритом. При контрольних дослідженнях через 1 місяць було з'ясовано, що монотерапія була ефективна тільки у 7-ми (19,4%) пацієнтів, у яких при первинному комплексному обстеженні не було виявлено внутрішньоклітинні «депо» хеликобактерної інфекції.

**Ключові слова:** хронічний гастрит неатрофіческий, внутрішньоклітинні «депо» хеликобактерної інфекції, препарат «Де-нол».

THE EFFECT OF INTRACELLULAR “DEPOT” *HELICOBACTER PYLORI*  
INFECTION ON THE QUALITY OF ERADICATION WITH MONOTHERAPY  
OF PATIENTS WITH CHRONIC NON-ATROPHIC GASTRITIS BY THE  
BISMUTH COLLOIDAL SUBCITRATE

*A.A. Avramenko*

The quality of eradication with monotherapy with "De-nol" in 36 patients with chronic non-atrophic gastritis was analyzed. In control studies after 1 month, it was found that monotherapy was effective only in 7 (19.4%) patients who did not have an intracellular "depot" of *Helicobacter pylori* during a primary comprehensive examination.

**Key words:** chronic non-atrophic gastritis, intracellular "depot" of *Helicobacter pylori* infection, preparation "De-nol".



**Сведения об авторе:**

**1. Авраменко Анатолий Александрович:** член-корреспондент АНС Украины, доктор медицинских наук, профессор кафедры олимпийского и профессионального спорта, заведующий проблемной лабораторией по вопросам хронического хеликобактериоза Черноморского национального университета имени Петра Могилы; врач - гастроэнтеролог, эндоскопист высшей категории Центра прогрессивной медицины и реабилитации «Rea<sup>+</sup>Med» (г. Николаев).

Адрес для переписки:

д.мед.н. Авраменко А.А.

улица Чкалова, дом 118, квартира 4

г. Николаев

Украина

54003

д.т. (0512) 55 - 64 - 14

моб.тел. 097 - 63 - 71 – 807

066 - 27 – 41 - 164

E-mail: [aaahelic@gmail.com](mailto:aaahelic@gmail.com)

[www.gastrodoc.ho.ua](http://www.gastrodoc.ho.ua)