

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ВЫБОРУ АНТИХЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ПЕПТИЧЕСКОЙ ЯЗВОЙ, АССОЦИИРОВАННОЙ С *HELICOBACTER PYLORI*, И ОЦЕНКА ЕЕ ВЛИЯНИЯ НА СОСТОЯНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В СЛИЗИСТОМ БАРЬЕРЕ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ

И.Н. Скрыпник

Украинская медицинская стоматологическая академия, Полтава

Резюме. Изложены современные подходы к назначению антихеликобактерной терапии больным с пептической язвой (ПЯ), ассоциированной с *Helicobacter pylori*. Приведен анализ данных литературы о роли слизистого барьера гастродуоденальной зоны в патогенезе ПЯ. На основании данных собственных исследований установлено снижение резистентности слизистого барьера гастродуоденальной зоны у больных с ПЯ вследствие усиления деградации сиалопротеидов и снижения продукции фукопротеидов. Наиболее выраженные нарушения метаболизма в слизистом барьере гастродуоденальной зоны выявлены у больных с ПЯ, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, по сравнению с группой больных с ПЯ, неассоциированной с *Helicobacter pylori*. Отмечена высокая терапевтическая эффективность антихеликобактерных комплексов, применение которых у больных с ПЯ способствует повышению резистентности слизистого барьера путем увеличения продукции протекторных белков. Методом электронной микроскопии в динамике патогенетической терапии установлено снижение функциональной активности париетальных клеток, повышение активности слизепroduцирующих эпителиоцитов и репаративно-пролиферативных процессов в слизистой оболочке желудка. Оптимальными антихеликобактерными комплексами для лечения больных с ПЯ, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, являются омепразол в сочетании с кларитромицином и амоксициллином.

Ключевые слова: пептическая язва, хеликобактерная инфекция, слизистый барьер гастродуоденальной зоны, лечение, антихеликобактерная терапия.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Открытие в 1983 г. *Helicobacter pylori* (HP) J. Warren и В. Marshall (1983) и обоснование его роли в патогенезе различных патологических изменений в гастродуоденальной зоне, в том числе и пептической язвы (ПЯ), стало сенсацией и привело к революции в гастроэнтерологии [13].

Многие исследователи рассматривают ПЯ как сугубо инфекционное, а не гастроэнтерологическое заболевание, а эрадикацию HP — как этиотропную терапию [4, 62, 63]. В последние годы мнения ведущих гастроэнтерологов в отношении HP как основного этиологического фактора ПЯ неоднозначно. Одни считают HP основным этиологическим фактором развития ПЯ [3, 24, 52, 63], другие — придерживаются мнения, что хеликобактерная инфекция является пусковым механизмом (триггером) реализации ПЯ на фоне генетической предрасположенности и других сопутствующих язвообразующим факторов [5, 6, 9, 39, 40, 46].

Я.С. Циммерман [40, 41] определяет ПЯ как системное полиэтиологическое, наследственно детерминированное заболевание со сложным (гетероген-

ным) механизмом развития, рецидивирующим течением, в котором HP-инфекции отводится роль одного из важных, но действующих преимущественно местно, факторов патогенеза и индикатора риска его рецидивов. При этом следует выделять, кроме HP-ассоциированных, и HP-неассоциированные формы ПЯ.

Вместо формулы D. Graham (1989) «Нет HP — нет ПЯ», в настоящее время наиболее совершенна: «Нет HP — нет HP-ассоциированной ПЯ» [63], в полной мере отражающая существующие взгляды на патогенез ПЯ.

Терапией выбора при HP-ассоциированной форме ПЯ является курс эрадикационной терапии, а при HP-неассоциированной форме ПЯ, протекающей с гиперацидностью, наиболее целесообразным признано лечение антисекреторными средствами группы H₂-блокаторов гистаминовых рецепторов и ингибиторов протонного насоса париетальных клеток [35, 38, 63]. Эти же средства следует использовать при лекарственных, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) симптоматических язвах, когда применение анти-

бактериальных средств, входящих в антихеликобактерные комплексы, как правило, неэффективно и даже ухудшает результаты лечения [62].

Согласно Маастрихтскому консенсусу-2 (2000), эрадикация *HP* является обязательной для больных с ПЯ желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), ассоциированной с *HP*. Так, лечение хеликобактерной инфекции необходимо проводить не только в фазу обострения ПЯ, но и в фазу ремиссии, а также при осложненном течении заболевания. При манифестации или осложнении ПЯ кровотечением проводят все мероприятия по устранению этого осложнения, а затем назначают антихеликобактерную терапию.

Абсолютными показаниями к проведению эрадикации *HP*, помимо ПЯ, являются: MALT-лимфома желудка, атрофический гастрит, состояние после резекции желудка по поводу рака желудка; родство первой степени с больными раком желудка, желание пациентов (после всесторонних консультаций с врачами); относительными показаниями: функциональная диспепсия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), НПВП-индуцированные гастропатии [37].

Маастрихтский консенсус-2 (2000) предполагает проведение эрадикации как комплекса мероприятий, включающего первую и вторую линию терапии.

Лечение первой линии предусматривает применение: ингибиторов протонного насоса в стандартной дозе 2 раза в сутки (омепразол — 40 мг/сут, лансопразол — 60 мг/сут, пантопразол — 80 мг/сут, рабепразол — 40 мг/сут) или ранитидин висмута цитрат в стандартной дозе в комбинации с кларитромицином (500 мг 2 раза в сутки) и амоксициллином (100 мг 2 раза в сутки) или метронидазол (500 мг 2 раза в сутки).

С учетом значительной распространенности в Украине резистентных к метронидазолу штаммов *HP* (более 40%) [25], терапией выбора является использование ингибиторов протонного насоса, кларитромицина и амоксициллина. Следует отметить, что ранитидин висмута цитрат до настоящего времени в Украине не зарегистрирован. Длительность курса антихеликобактерной терапии должна составлять не менее 7 дней. Возможно, при необходимости, продление курса до 10 дней.

При неэффективности лечения препаратами первой линии назначают вторую линию (квадритерапия), которая включает: ингибиторы протонного насоса в стандартной дозе 2 раза в день, висмута субсалицилат или висмута субцитрат по 120 мг 4 раза в сутки, метронидазол по 500 мг 3 раза в день в сочетании с тетрациклином по 500 мг 4 раза в день в течение не менее 7 дней. Часто в схемах квадритерапии используют амоксициллин. Если препараты висмута недоступны, следует применять тройную терапию, основанную на ингибиторах протонного насоса в сочетании с двумя антибактериальными препаратами.

В целях повышения эффективности эрадикационной терапии необходимо предварительно определить чувствительность микроорганизмов к определенным антибактериальным средствам [14, 29, 49]. Используют эпиллометрический тест, культивируя *HP* на бактериальных средах до начала лечения, устанавливая их чувствительность к амоксициллину, кларитромицину. Особенно важно при проведении антихеликобактерной терапии строгое соблюдение протокола лечения: сроков применения и доз препаратов [4, 49] для достижения высокой эффективности лечения и предупреждения появления резистентных штаммов *HP*.

Основными требованиями, предъявляемыми к антихеликобактерной терапии, являются высокая эффективность (более 80%), хорошая переносимость больными, низкая (до 5%) частота побочных эффектов [52]. Эрадикация *HP* позволяет достичь заживления дуоденальных язв без необходимости дальнейшей поддерживающей антисекреторной терапии, практически полностью предотвращает рецидивирование язв и возникновение осложнений, снижает стоимость лечения и улучшает качество жизни по сравнению с традиционными терапевтическими стратегиями [22, 23, 44]. Следует отметить, что существующие методики противорецидивного лечения («по требованию», «по выходным дням» и др.) недостаточно эффективны, при длительном применении существенно не снижают частоту рецидивов и осложнений, сопровождаются многочисленными побочными эффектами и значительно повышают стоимость лечения [56, 59].

Учитывая то, что единственным энергетическим ресурсом для жизнедеятельности *HP* является глюкоза, кардинальным направлением в решении вопроса ликвидации *HP* является ингибирование способности микроорганизма утилизировать глюкозу [45]. Перспективным методом радикального решения проблемы *HP*-инфекции является вакцинация с помощью бактерий *HP*, обработанных ультразвуком, бактериальной уреазой или рекомбинантными антигенами [55].

Устранение хеликобактерной инфекции приводит к восстановлению физиологической регенерации, нормализации метаболических процессов в слизистой оболочке желудка (СОЖ), рубцеванию язвенных дефектов, а также предупреждает рецидивирование ПЯ и значительно уменьшает частоту и тяжесть осложнений заболевания [24, 25].

Наиболее эффективными антисекреторными препаратами при ПЯ, гастрите типа В (предъязвенное состояние), неязвенной (язвенноподобной) диспепсии, ГЭРБ являются блокаторы протонного насоса: омепразол, лансопразол, пантопразол и рабепразол, которые ингибируют конечный этап кислотообразования — H^+/K^+ -аденозинтрифосфатазу (H^+/K^+ -АТФазу) секреторной мембраны париетальной клетки, регулирующую вход в клетку ионов калия и выход из нее протонов [5, 6, 10, 57]. Блока-

торы протонного насоса *in vitro* находятся в проактивном состоянии. В желудке они протонируются, а затем, захватывая сульфенамид, превращаются в активную форму тетрациклический катионический сульфенамид, который реагирует с тиоловыми группами цистеина H^+/K^+ -АТФазы, вследствие чего фермент утрачивает активность и способность обеспечивать выход ионов водорода из париетальной клетки и вход в нее ионов калия [53].

Блокаторы протонного насоса обеспечивают почти 100% рубцевание ПЯ, обладают антихеликобактерным эффектом, создают оптимальный pH для действия антибиотиков и не вызывают побочных эффектов, свойственных другим антисекреторным препаратам, в частности H_2 -блокаторам гистаминовых рецепторов [5, 6, 10, 36].

Большое значение в патогенезе ПЯ, кроме патогенного воздействия *НР*, имеют повышение кислотности, протеолитической активности, нарушение ритма желудочной секреции, повышение коэффициента агрессии пепсина. Однако не у всех больных с ПЯ отмечают гиперсекрецию соляной кислоты и повышенную протеолитическую активность. Это свидетельствует о ведущей роли резистентности слизистой оболочки гастродуоденальной зоны, которая определяется стойкостью мембранных образований (клеток, сосудов), соединительнотканного каркаса и наличием слизистого барьера, защищающего стенки желудка и ДПК от воздействия агрессивных факторов, а также состояния местного иммунитета [6, 9, 27, 28]. В настоящее время нарушение секреции слизи считается одним из важнейших факторов образования язв в гастродуоденальной зоне.

У больных с ПЯ резко нарушается синтез белков слизи, входящих в защитный премуккозальный слизистый барьер, особенно при 0(I) группе крови и отрицательном резус-факторе, поскольку синтез белков слизи и антигенов эритроцитов А и В кодируются одним геном. Поэтому отсутствие антигенов А и В у лиц с 0(I) группой крови и с отрицательным резус-фактором непременно влечет за собой недостаточный синтез белков слизи в желудке и ДПК [5, 6, 26].

Желудочная слизь принимает участие в формировании защитного слизистого барьера СОЖ — ее первой линии защиты от повреждения эндо- и экзогенных факторов. Вторую линию защиты СОЖ обеспечивают эпителиальные клетки, третью — соединительнотканная строма, составной частью которой является внутриклеточный механизм нейтрализации ионов водорода [58]. Структура желудочной слизи определяется компонентами гликозаминогликанов и гликопротеинов. При этом в желудочной слизи у здоровых лиц нейтральных гликозаминогликанов значительно больше, чем кислых. Гликопротеины делятся на нейтральные (фукоза и дигексозамины) и кислые (сульфатированные производные и сиаломуцины) [43]. Уста-

новлено, что боковые цепи гликопротеинов желудочной слизи защищают сердцевину полипептидов от протеолиза и воздействия кислотно-пептического фактора, а от содержания N-ацетилнейраминной кислоты зависит способность желудочной слизи образовывать водонерастворимое вискозно-желатиновое покрытие СОЖ. Возможность образования защитной пленки СОЖ зависит от полимерной структуры гликопротеинов [50].

Пристеночная слизь эффективно замедляет обратную диффузию ионов водорода и защищает от повреждающего действия пепсина, что обусловлено ее эластично-пластическими и вязкостными свойствами. Протеолитические ферменты находятся в комплексе с протеогликанами, при этом гликозаминогликаны оказывают ингибирующее влияние на проявление активности кислых протеаз СОЖ. Существует тесная положительная корреляция между уровнем нейраминных кислот и ее отсутствие между продукцией соляной кислоты и концентрацией нейраминной кислоты [64]. Установлена обратная пропорциональная связь между уровнем кислотообразования и концентрацией мукоидных веществ у больных с ПЯ: чем выше кислотность желудочного сока, тем ниже уровень белково-углеводных комплексов в желудочной слизи [26]. У больных с ПЯ желудочная слизь состоит в основном из низкомолекулярных гликопротеинов, что свидетельствует о слабости структуры слизистого геля.

Угнетение секреции фукопротеинов — основных химических протекторов гастродуоденальной зоны в базальном и стимулированном желудочном соке более чем в 2–3 раза установлено у больных с ПЯ. Особенно низкую концентрацию фукозы в желудочном соке обнаруживают у пациентов с тяжелым течением ПЯ [12].

В проведенных нами ранее исследованиях [30–34] установлена четкая зависимость характера метаболических процессов в СОЖ от типологических особенностей нервной регуляции у больных с ПЯ: при высоком уровне тревожности отмечают максимально выраженное повышение уровня экскреции нейраминной кислоты и фукозы с мочой, а также повышение содержания оксипролина в желудочном соке и сыворотке крови.

Исследованиями цитофизиологов установлено, что слизь покрывает поверхность желудка скорее гнездно, чем сплошным слоем [15]. Этот факт является альтернативным традиционному представлению о механической защите СОЖ слоем слизи. Сравнительно новой проблемой является изучение роли и физиологического значения гликокаликса на поверхности СОЖ. По составу и структуре полисахаридных цепей молекул гликокаликс близок к гликозильным цепям гликопротеинов и принимает участие в процессе пищеварения, адсорбируя ферменты, которые поступают в слизь из полости пищеварительного канала, а также плазмы крови, что установлено для 13 белков [18].

Учитывая важную роль *НР* в патогенезе ПЯ, целесообразно изучение его влияния на состояние слизистого барьера гастродуоденальной зоны. Известно, что тропность *НР* к желудочному эпителию обеспечивается связью *НР* со специфическими компонентами рецепторов — глицеролипидами в эпителиоцитах. Установлена слабая α -галактозидазная активность и отсутствие нейраминидазной активности в фильтрате культуры *НР* [65].

Через месяц после эрадикации *НР* восстанавливаются присущие слизистой оболочке гидрофобные свойства [58]. Однако, если учесть выраженные гидрофобные свойства желудочной слизи как основной биологической ниши *НР*, можно усомниться в прямом действии ингибиторов водородного насоса на бактерии *in vivo* [20]. Основное повреждающее действие в отношении слизистой оболочки оказывают протеазы, которые вырабатывают *НР* и вызывают нарушение целостности слизистого геля [11].

В обеспечении надежной защиты СОЖ важную роль играет секреция гидрокарбонатов, которые вырабатываются поверхностными эпителиальными клетками. Базальная скорость секреции гидрокарбонатов в слизь составляет 5–10% от скорости продукции соляной кислоты, причем СОЖ секретует их в 2 раза меньше, чем слизистая оболочка ДПК [19]. Эрадикация *НР* восстанавливает сниженную дуоденальную секрецию гидрокарбонатов [51].

Приведенные данные экспериментальных и клинических исследований убедительно обосновывают важную защитную роль слизистого барьера желудка в ульцерогенезе. Однако в литературе имеются лишь единичные публикации, посвященные изучению влияния современной антихеликобактерной терапии как составляющей патогенетического лечения больных с ПЯ, ассоциированной с *НР*, на состояние слизистого барьера гастродуоденальной зоны. При этом отсутствуют данные, характеризующие в сравнительном аспекте характер метаболических процессов в слизистом барьере гастродуоденальной зоны у больных с ПЯ, ассоциированной и неассоциированной с *НР*, а также в динамике лечения. Результаты исследования, возможно, позволят разработать новые рекомендации по повышению эффективности применяемых фармакологических комплексов в целях снижения частоты рецидивирования и частоты развития осложнений ПЯ.

Целью настоящего исследования явилось изучение у больных с ПЯ, ассоциированной с хеликобактериозом, терапевтической эффективности современных антихеликобактерных комплексов, содержащих омепразол и кларитромицин в сочетании с одним из антибактериальных препаратов (амоксциллином, тинидазолом), а также их влияния на состояние метаболических процессов в слизистом барьере гастродуоденальной зоны.

Задачи исследования — в динамике комплексного лечения пациентов с ПЯ:

- определить уровень эрадикации *НР* в СОЖ и время наступления клинической и эндоскопической ремиссии заболевания в зависимости от состава лечебных комплексов;
- изучить характер изменения основных компонентов слизистого барьера желудка по концентрации гексоз, связанных с белком, N-ацетилнейраминовой кислоты (NANA) и фукозы в крови и уровне их экскреции с мочой;
- изучить ультраструктуру слизепroduцирующих клеток СОЖ.

Основным антисекреторным препаратом был выбран блокатор протонного насоса омепразол, поскольку он обладает выраженным кислотоингибирующим эффектом, способностью стимулировать пролиферативные процессы в гастродуоденальной зоне и устранять местный иммунодефицит, в частности секреторного IgA (S IgA), который, как известно, регулирует систему «макрофаг (плазмоцит) — фибробласт», то есть ускоряет заживление и рубцевание изъязвлений [5, 6, 8, 47, 54]. Кроме того, блокаторы протонного насоса способствуют сохранению в полости желудка среднесуточного значения рН около 5, что обеспечивает максимум бактерицидного действия антибиотиков.

Кларитромицин использован в настоящем исследовании как современный антибиотик-макролид с широким спектром действия, проявляющий высокую активность по отношению к пилорическому и дуоденальному хеликобактериозу [7, 28, 47].

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 76 больных (59 мужчин и 17 женщин) с ПЯ дуоденальной локализации в возрасте 18–59 лет с легким и среднетяжелым течением.

ПЯ диагностировали на основании жалоб больных (голодная ночная боль, отрыжка воздухом, изжога, иногда запор), анамнеза, объективного исследования (боль при глубокой пальпации в пилородуоденальной зоне, напряжение верхнего брюшка правой прямой мышцы живота при поверхностной пальпации, положительный симптом Менделя, спазмированные отделы толстой кишки) и данных гастродуоденофиброскопии (размеры язв 5–14 мм).

У 63 больных ПЯ была ассоциирована с хеликобактериозом (основная группа) и у 13 — не ассоциирована с *НР* (контрольная группа).

В зависимости от назначенных лечебных комплексов больные основной группы были распределены на 3 подгруппы:

1-я (21 больной) — омепразол 20 мг утром или на ночь, кларитромицин 500 мг и метронидазол 500 мг 2 раза в сутки;

2-я (16 больных) — омепразол 20 мг утром или на ночь, кларитромицин 500 мг и тинидазол 500 мг 2 раза в сутки;

3-я (26 больных) — омепразол 20 мг утром или на ночь, кларитромицин 500 мг и амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки; 12 больным с выраженным болевым синдромом омепразол назначали по 40 мг в сутки (по 20 мг утром и вечером).

В контрольной группе 13 больных с ПЯ получали омепразол 20 мг утром или на ночь в сочетании с сукральфатом 1000 мг 2 раза в сутки.

Омепразол применяли в течение 28 дней с переходом на поддерживающие среднетерапевтические дозы в течение 2–3 мес. Кларитромицин, амоксициллин, метронидазол и тинидазол больные принимали в течение первых 7 дней. Курс лечения сукральфатом составил 28 дней.

Слизеобразующую функцию желудка оценивали по концентрации биополимеров, содержащих углеводные компоненты, в сыворотке крови, что позволяет судить о состоянии общего обмена гликопротеинов, и их уровне экскреции с мочой, гликопептиды которой являются также продуктами распада гликопротеинов желудочно-кишечной слизи, которые всосались в кровь и выделились почками [21].

В сыворотке крови определяли содержание общих гликопротеинов по содержанию гексоз, связанных с белком, орциновым методом [17], сиалогликопротеидов — по концентрации NANA методом Hess [17] и фукопротеидов — по фукозе [48]. Определяли экскрецию с мочой гликопротеинов по уровню гексоз [1], сиалопропротеинов — по уровню NANA [1], фукопротеидов — по уровню фукозы [48].

В желудочном соке определяли концентрацию протекторных белков слизи методом Гласса и Бойда в модификации Н.П. Кожухарь [16].

По данным внутрижелудочной pH-метрии у всех больных выявлена умеренная гиперацидность. Для стимуляции желудочной секреции использовали субмаксимальную гистаминовую пробу.

Степень обсемененности хеликобактерной инфекции определяли по быстрому уреазному тесту (CLO-тесту) и гистоморфологической. Материал брали из передней стенки желудка, на 5 см выше его угла, в области верхней восходящей и горизонтальной части ДПК. Полученные кусочки ткани фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина с последующим обезвоживанием спиртами возрастающей концентрации. Затем их укладывали в парафин и на микротоме готовили гистологические срезы, которые окрашивали с использованием следующих методов: гематоксилин-эозином для общего гистологического анализа; методом серебрения по Вартинин-Старри для верификации *HP* и оценки степени его инвазии. При структурном анализе биопсийного материала, согласно требованиям Сиднейской классификации (1990), учитывали следующее: наличие, выраженность и степень активности воспаления; наличие атрофических изменений и колонизации в СОЖ *HP*.

Акцентировали внимание на появлении метаплазии и дисплазии эпителия.

Руководствуясь патоморфологическими критериями [2], оценивали степень активности (слабая, умеренно выраженная, выраженная) и выраженность воспаления, атрофических изменений и дисплазии. При изучении *HP* в гистологических препаратах (x400) выделяли три степени обсемененности СОЖ: слабую (до 20 микробных тел в поле зрения); среднюю (20–50 микробных тел в поле зрения); высокую (более 50 микробных тел в поле зрения).

Для проведения CLO-теста 2–3 кусочка биоптата из антрального отдела желудка помещали в пробирку с 0,5 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Перед термостатированием при температуре 37 °С в пробирку помещали индикаторную пластинку с мочевиной. Результаты оценивали через 1 и 24 ч по изменению интенсивности окраски раствора (от слабо- до интенсивно-розового цвета), которая зависит от активности бактериальной уреазы *HP* и расщепления ею субстрата (мочевины). Степень обсемененности *HP* выражали полуколичественным методом: + — слабая, ++ — умеренная, +++ — выраженная, ++++ — значительно выраженная. У всех обследуемых больных с ПЯ до лечения установлена степень обсемененности от умеренной до значительно выраженной.

Ультраструктуру СОЖ изучали в биоптатах, полученных при эндоскопическом исследовании интактной (не измененной визуально) из средней трети передней стенки тела желудка слизистой оболочки. Для электронно-микроскопического исследования кусочки ткани СОЖ фиксировали в 2,5% растворе глутаральдегида, приготовленном на какодилатном буфере (0,1 моль/л 7% поливинилпирролидона, pH 7,4), дофиксацию проводили 2% раствором OsO₄, приготовленном на веронал-ацетатном буфере (pH 7,4). После фиксации ткань заключали в ЭПОН-812, ультратонкие срезы, полученные на ультрамикротоме УМТП-3, деконтрастировали уранил-ацетатом и свинцом и изучали под электронным микроскопом ЭМВ-100Л. Ультратонкие срезы готовили на уровне генеративной зоны, зоны роста (150 мкм), тела желез (400–500 мкм), наиболее активных в функциональном отношении клеток дна желез после того, как железы были ориентированы в поперечном направлении.

Материал обрабатывали методом вариационной статистики по критерию t Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У больных контрольной и опытной групп стадия клинической ремиссии наступала на 5–10-е сутки от начала лечения. Эндоскопическая неполная ремиссия (розовый рубец) отмечена у 19 (90,5%) больных с ПЯ 1-й подгруппы, у 15 (93,8%) — 2-й подгруппы, у 26 (100%) — 3-й подгруппы основной группы и у 13 (100%) — конт-

рольной группы. У больных с ПЯ всех групп, которые продолжали принимать омепразол в поддерживающей дозе в течение 6 мес, рецидив заболевания не возникал.

Переносимость лечебных комплексов больными всех групп была хорошей. У 5 больных возникла транзиторная диарея, у 6 — анорексия, у 3 — тошнота, у 1 — головная боль. Побочные эффекты были незначительно выражены и не требовали отмены препаратов.

Эрадикация *HP* достигнута у 85,7% у больных 1-й подгруппы основной группы, у 93,8% — 2-й подгруппы, у 96,3% — 3-й подгруппы. Можно полагать, что более низкий процент эрадикации *HP* у больных с ПЯ 1-й и 2-й подгрупп обусловлен наличием метронидазолрезистентных и в меньшей степени тинидазолрезистентных штаммов бактерий *HP*.

У больных с ПЯ, ассоциированной с *HP*, в фазу обострения отмечается достоверное снижение в 1,2 раза содержания гексоз, связанных с белком, в сыворотке крови и в 1,3 раза — уровня их экскреции с мочой по сравнению с таковыми у практически здоровых лиц (табл. 1, 2). У больных с ПЯ, неассоциированной с *HP*, отмечена аналогичная динамика изменения изучаемого показателя соответственно в 1,1 и 1,2 раза.

Для оценки состояния слизистого барьера гастродуоденальной зоны важным является изучение содержания NANA — концевой фрагмента углеводного компонента защитного слоя слизи. Установлено достоверное снижение содержания NANA

в сыворотке крови и уровня ее экскреции с мочой у больных с ПЯ в фазу обострения. Причем эти изменения были более выражены у больных основной группы (соответственно в 1,4 и 1,35 раза) и менее — контрольной группы (в 1,25 и 1,25 раза) по сравнению с показателями у практически здоровых лиц.

Возможно, такой характер изменения изучаемого показателя отражает усиление дегградации высокополимерных соединений слизи, содержащих сиаловые кислоты, и степень активности перифокального воспаления, которое обусловлено патогенным воздействием *HP* на слизистый барьер, что свидетельствует о снижении ее резистентности. NANA рассматривают в качестве маркера острой фазы воспаления и пептического протеолиза гликопротеидов слизистого барьера гастродуоденальной зоны [64]. Полученные данные согласовываются с результатами проведенных нами ранее экспериментальных исследований, свидетельствующими о повышении содержания NANA в желудочной слизи на 90% и уменьшении толщины СОЖ у крыс при эмоционально-болевым стрессе [34, 61], что позволяет прийти к выводу о деполимеризации отдельных компонентов слизистого барьера у больных с ПЯ. Снижение содержания NANA в структуре гликопротеидов отражает дегградацию и утрату или ослабление свойственной им функции. Это способствует увеличению удельного веса низкомолекулярных гликопротеидов, что и определяет слабость структуры слизистого геля.

Значительных изменений претерпевал обмен фукопротеидов: концентрация фукозы в сыворотке крови больных с ПЯ, ассоциированной с *HP*, снизилась в 2,6 раза, ее уровень экскреции с мочой — в 1,7 раза по сравнению с таковым в норме. У больных с ПЯ, неассоциированной с *HP*, эти изменения были менее выражены: содержание фукозы в крови снизилось в 2 раза, уровень экскреции ее с мочой — в 1,4 раза.

Установленный ранее факт близкого к нормальным величинам содержания фукозы в СОЖ у больных с ПЯ в фазу обострения [26] наряду со значительным снижением ее концентрации в сыворотке крови и моче, по нашим данным, свидетельствует об угнетении секреции фукопротеидов. Ослабление протекторных свойств слизи связывают с полигенным генетически детерминированным нарушением композиции углеводных цепей фукопротеидов, что тормозит их выход из клеток [26].

Четкий параллелизм изменений показателей фукозы и гексоз, связанных с белками, в сыворотке крови и моче свидетельствует о снижении синтеза белково-углеводных компонентов слизи, что приводит к истощению защитных механизмов и резистентности слизистого барьера гастродуоденальной зоны.

Наряду с этими изменениями установлено снижение на 50% концентрации протекторных белков

Таблица 1
Концентрация гексоз, связанных с белком, NANA и фукозы в сыворотке крови больных с ПЯ, ассоциированной и неассоциированной с *HP*, в динамике лечения (M±m)

Группа исследуемых	Гексозы, связанные с белком, ммоль/л	NANA, ммоль/л	Фукоза, ммоль/л
Практически здоровые	6,47±0,11	1,94±0,14	0,53±0,11
Основная:			
до лечения	5,34±0,25*	2,63±0,14*	0,21±0,1*
после лечения	6,04±0,19**	2,29±0,12**	0,44±0,1**
Контрольная:			
до лечения	5,68±0,14*	2,43±0,15*	0,26±0,11*
после лечения	6,17±0,18**	2,14±0,13	0,48±0,12

* Различия показателей достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с аналогичными у практически здоровых; ** — с показателями до лечения. То же см. табл. 2.

Таблица 2
Уровень экскреции с мочой гексоз, связанных с белком, NANA и фукозы у больных с ПЯ, ассоциированной и неассоциированной с *HP*, в динамике лечения (M±m)

Группа исследуемых	Гексозы, связанные с белком, ммоль/сут	NANA, ммоль/сут	Фукоза, ммоль/сут
Практически здоровые	9,23±0,31	2,17±0,14	1,55±0,13
Основная:			
до лечения	7,12±0,27*	2,95±0,12*	0,92±0,14*
после лечения	8,26±0,31**	2,53±0,13**	1,28±0,11**
Контрольная:			
до лечения	7,54±0,35*	2,69±0,11*	1,15±0,13*
после лечения	8,38±0,23**	2,47±0,1*	1,45±0,15

слизи в желудочном содержимом у больных с ПЯ основной группы ($2,6 \pm 0,17$ г/л) и на 37% — контрольной группы ($2,9 \pm 0,13$ г/л) по сравнению с показателями в норме ($3,97 \pm 0,24$ г/л), что отражает торможение белково-синтетической функции СОЖ. Это определяется общей катаболической направленностью белкового обмена в организме, обусловленного нейрогенной дистрофией и выраженным снижением синтеза белка не только в слизистой оболочке гастродуоденальной зоны, но и в других органах с высоким уровнем синтеза, в частности в печени, где происходит преобразование и синтез аминокислот [5, 6, 9].

Усиление катаболических при снижении белково-синтетических процессов в слизистой оболочке гастродуоденальной зоны приводит наряду с ускоренной гибелью клеток и снижением их резистентности к замедлению процессов деления. Следует учитывать, что между продукцией мукоида и скоростью его обновления существует обратная линейная связь [60]. Нарушение протеинового обмена с преобладанием распада белков над их синтезом отражает одно из звеньев патогенеза ПЯ, обуславливающих рецидивирование заболевания.

В ослабление резистентности слизистого барьера гастродуоденальной зоны при ПЯ существенный вклад вносит активация оксидантной системы и депрессия антиоксидантной системы в слизистой оболочке, вызываемые наряду с другими факторами *НР*, что обуславливает поддержание воспалительного процесса в ней [42].

У больных с ПЯ основной группы, которым проводили антихеликобактерную терапию, отмечали повышение содержания гексоз, связанных с белком, в крови, и уровня их экскреции с мочой соответственно в 1,1 и 1,2 раза по сравнению с показателями до лечения. Аналогичная закономерность отмечена и у больных с ПЯ контрольной группы, которые получали омепразол и сукральфат: уровень изучаемого показателя в крови и моче повысился в 1,1 раза соответственно.

На 28-й день лечения у больных с ПЯ, ассоциированной с *НР*, уровень NANA в сыворотке крови и ее экскреции с мочой снижались достоверно в 1,15 раза по сравнению с показателями до лечения, что свидетельствует о торможении усиленной деградации сиалопротеидов при обострении ПЯ. При этом данный показатель после лечения у больных с ПЯ, преимущественно основной группы, в изучаемых биологических средах не достигал нормальных величин, что может быть обусловлено наличием остаточных явлений воспалительного процесса в слизистом барьере. Установлена реципрокная корреляционная связь между уровнем NANA в крови и протекторных белков в желудочном содержимом ($r = -0,59$).

Содержание фукозы в сыворотке крови и уровень экскреции ее с мочой у больных с ПЯ, ассоциированной с *НР*, после лечения достоверно повы-

сились в 2,2 и 1,4 раза и достоверно не отличались от таковых в норме. У больных с ПЯ, неассоциированной с *НР*, после лечения показатели уровня фукозы в крови и моче также достоверно не отличались от величин в норме.

В период клинико-эндоскопической ремиссии уровень протекторных белков слизи в желудочном содержимом достоверно повысился по сравнению с таковым при обострении, однако был несколько ниже, чем у практически здоровых лиц. Так, после лечения уровень протекторных белков в желудочном содержимом у больных с ПЯ, ассоциированной с *НР*, составил $3,12 \pm 0,15$ г/л, с ПЯ, неассоциированной с *НР*, — $3,4 \pm 0,19$ г/л против $2,6 \pm 0,17$ г/л и $2,9 \pm 0,13$ г/л соответственно в период обострения при норме $3,97 \pm 0,24$ г/л.

У 5 больных с ПЯ, ассоциированной с *НР*, 3-й подгруппы изучали ультраструктуру СОЖ до и после лечения. До лечения париетальные клетки находились в активном состоянии и активно секретировали: выводные каналы были расширены и содержали большое количество микроворсинок. Эпителиальные мукоциты находились в неактивном состоянии, о чем можно было судить по незначительному количеству секреторных гранул, которые располагались по всей клетке, а не у апикальной ее части. Кроме того, в слизепroduцирующих клетках желудка выявляли сплошные мукоидные поля вместо отдельных секреторных гранул, что, как известно, сопровождается снижением интенсивности выведения мукоидного секрета [9]. В СОЖ редко обнаруживали малые лимфоциты, отражающие степень пролиферативных и репаративных возможностей слизистой оболочки гастродуоденальной зоны.

В период лечения париетальные клетки находились в состоянии функционального покоя: выводные каналы были спавшимися, с небольшим количеством микроворсинок. Слизепroduцирующие клетки были в активном состоянии: содержали много секреторных гранул, расположенных у апикальной мембраны. В СОЖ выявляли большое количество малых лимфоцитов, свидетельствующих об активной пролиферации и высокой репаративной способности СОЖ.

Таким образом, лечебные комплексы, включающие омепразол в сочетании с кларитромицином и амоксициллином, способствуют снижению функциональной активности париетальных клеток и, следовательно, снижению ими кислотопродукции; усилению активности слизепroduцирующих эпителиоцитов, что сопровождается повышением резистентности защитного барьера премукозального слоя в желудке и ДПК. При этом усиливается активность пролиферативно-репаративных процессов в СОЖ и, по всей видимости, ДПК.

ВЫВОДЫ

Согласно Маастрихтскому консенсусу-2 (2000), антихеликобактерная терапия является обязатель-

ной составляющей лечебных комплексов, применяемых у больных с ПЯ, ассоциированной с *HP*.

Обострение ПЯ характеризуется снижением резистентности слизистого барьера гастродуоденальной зоны вследствие усиления деградации сиалопротеидов и выраженного снижения продукции фукопротеидов слизи.

Снижение концентрации протекторных белков слизи в желудочном содержимом больных с ПЯ свидетельствует о торможении белково-синтетической функции слизистой оболочки гастродуоденальной зоны вследствие общей катаболической направленности белкового обмена в организме.

Наиболее выраженные метаболические изменения, свидетельствующие о снижении резистентности слизистого барьера гастродуоденальной зоны, установлены у больных с ПЯ, ассоциированной с *HP*.

Максимальной антихеликобактерной активностью для эрадикации *HP* у больных с ПЯ обладают лечебные комплексы, включающие омепразол в сочетании с кларитромицином и амоксицилином.

Применение омепразола для лечения больных с ПЯ способствует не только снижению кислотопродукции париетальными клетками желудка, но и усилению синтеза протекторных белков слизистого барьера гастродуоденальной зоны, активации пролиферации и высокой репаративной способности слизистой оболочки желудка.

В фазу клинико-эндоскопической ремиссии ПЯ не происходит полная нормализация защитной функции слизистой оболочки гастродуоденальной зоны и сохраняются метаболические нарушения, усиление которых может потенцировать рецидивирование заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анасашвили А.Ц. (1968) Гликопротеины сыворотки крови и мочи. Медицина, Москва, 228 с.
2. Аруин Л.И. (1997) Новая международная морфологическая классификация гастрита (модификация Сиднейской системы). Арх. патологии, 59(3): 3–7.
3. Бабак О.Я., Фадеев Г.Д. (1997) Фармакотерапия пептических язв желудка и двенадцатиперстной кишки. Основа, Харьков, 240 с.
4. Григорьев П.Я., Яковенко Э.П., Агафонова Н.Л. (1999) Тридцатилетний опыт лечения больных язвенной болезнью. Клин. медицина, 77(9): 45–50.
5. Дегтярева И.И. (1999) Заболевания органов пищеварения. Демос, Киев, 312 с.
6. Дегтярева И.И. (2000) Заболевания органов пищеварения. Демос, Киев, 321 с.
7. Дегтярева И.И., Скрышник И.Н. (2000) Обоснование применения препарата класид (кларитромицин) в комплексной терапии больных с заболеваниями органов пищеварения. Ліки України, 9: 42–45.
8. Дегтярева И.И., Скрышник И.Н., Гончарова Ю.В. (1998) Применение омепразола у больных язвенной болезнью и неязвенной диспепсией. В кн.: Досягнення та невирішені питання гастроентерології. Матеріали респ. наук.-практ. конф., 7–8 квітня 1998 р., Харків, с. 59.
9. Дегтярева И.И., Харченко Н.В. (1995) Язвенная болезнь: современные аспекты диагностики и лечения. Здоров'я, Киев, 336 с.

10. Дегтярева И.И., Хатиб З., Лодяная Е.В., Палладина О.Л., Невструев В.П., Пилецкий А.М., Червак И.Н. (1994) Лечение омепразолом больных с заболеваниями верхних отделов пищеварительного канала. Врачеб. дело, 7–8: 117–120.

11. Зверков И.В., Исаков В.А., Аруин Л.И. (1996) *Helicobacter pylori*, эндокринные клетки слизистой оболочки желудка и их функция при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Арх. патологии, 58(1): 33–37.

12. Ивашкин В.Т., Минаян Г.А., Уголев А.М. (1990) Теория функциональных блоков и проблемы клинической медицины. Наука, Ленинград. отд., Ленинград, 303 с.

13. Ивашкин В.Т., Метро Ф., Лапина Т.Л. (1999) *H. pylori*: революция в гастроэнтерологии. Триада X, Москва, 258 с.

14. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. (2000) Гастроэнтерология XXI века. РМЖ, 8(17): 697–703.

15. Климов П.К., Барашкова Г.М. (1991) Физиология желудка: механизмы регуляции. Наука, Ленинград, 256 с.

16. Кожухарь Н.П., Шелекетина И.И., Минко А.Ф., Руденко А.И. (1987) К методике определения гастромукопротеинов в желудочном соке. Гастроэнтерология, 19: 23–25.

17. Колб В.Г., Камышников В.С. (1976) Клиническая биохимия. Беларусь, Минск, 313 с.

18. Лазарев П.И. (1989) Слизь пищеварительного тракта. Вестн. АМН СССР, 7: 82–89.

19. Малов Ю.С., Куликов А.Н. (1992) О выделении бикарбонатов желудком человека в норме и при патологии. Физиология человека, 18(4): 125–129.

20. Морозов И.А. (2001) Выбор гастроэнтеролога: ингибиторы протонного насоса или блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов при лечении язвенной болезни. Клин. медицина, 79(5): 68–71.

21. Муравьева Л.А., Волков Е.Ю. (1989) Некоторые факторы слизистой защиты гастродуоденальной системы в различные сроки после ушивания прободных язв. Вопр. мед. химии, 6: 20–23.

22. Орзиев З.М. (2001) Зависимость частоты рецидивов дуоденальных язв от уровня инфицированности слизистой оболочки желудка *H. pylori*. Клин. медицина, 79(4): 35–36.

23. Передерій В.Г., Передерій О.В., Ткач С.М. (1999) Від еволюції знань про хеликобактерну інфекцію, як основну причину гастродуоденальних захворювань, до проблем в системі охорони здоров'я. Клін. фармація, 3(1): 13–15.

24. Передерій В.Г., Ткач С.М., Передерій О.В. (1999) Диагностика и лечение хронического гастрита, язвенной болезни желудка, язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, болезни Менетрие, предупреждение злокачественной лимфомы и рака желудка, вызванных хеликобактер пилори, в вопросах и ответах гастроэнтеролога врачу общей практики и пациенту. УИПК «Ескоб», Киев, 188 с.

25. Передерій В.Г., Ткач С.М., Швець О.В., Кляритская И.Л. (1999) Преимущества и недостатки современных стратегий лечения язвенной болезни. Фармакол. вісник, 5: 38–43.

26. Рабинович П.Д., Домрачева Н.И. (1977) Фукопротеиды в биологических жидкостях у родственников больных язвенной болезнью. Вопр. мед. химии, 4: 478–482.

27. Скрышник И.Н. (1994) Факторы слизистой защиты гастродуоденальной системы при обострении язвенной болезни. В кн.: Актуальні питання клінічної медицини. Матеріали наук. конф., 20–21 вересня 1994 р., Полтава, с. 181–182.

28. Скришник І.М., Дегтярьова І.І. (2000) Особливості лікування хворих на виразкову хворобу з різноманітними варіантами клінічного перебігу. Гастроентерологія, 31: 364–375.

29. Скрышник И.Н., Дегтярева И.И. (2000) Современные подходы к эрадикационной терапии язвенной болезни, ассоциированной с хеликобактериозом. В кн.: Новое в клинической фармакологии и фармакотерапии заболеваний внутренних органов. Материалы III респ. науч.-практ. конф., 16–17 ноября 2000 г., Харьков, с. 256–258.

30. Скрипник І.М., Тарасенко Л.М. (1997) Характер метаболічних процесів у слизовому бар'єрі шлунка при виразковій хворобі залежно від типологічних особливостей нервової регуляції. В кн.: VII Укр. біохімічний з'їзд. Тези доп., 3–5 вересня 1997 р., Київ, с. 74–75.
31. Скрипник І.М., Тарасенко Л.М. (2000) Дизрегуляція метаболічних процесів — провідний механізм патогенезу виразкової хвороби. Гастроентерологія, 30: 108–115.
32. Тарасенко Л.М., Скрипник І.М. (1998) Патогенетичні механізми зниження резистентності слизового бар'єра шлунка за умов хронічного стресу. Журн. АМН України, 4(4): 671–678.
33. Тарасенко Л.М., Непорада К.С., Скрипник І.Н., Петрушанко Т.А. (2000) Индивидуальные особенности стрессорной реакции органов пищеварения, связанные с типом реагирования нервной системы. Арх. клин. и эксперим. медицины, 9(1): 103–105.
34. Тарасенко Л.М., Непорада К.С., Скрипник І.Н., Тарасенко К.В., Нетюхайло Л.Г., Петрушанко Т.А., Королева В.В., Воложин А.И. (2000) Зависимость реакции соединительной ткани на стресс от типологических свойств организма. Патол. физиол. и эксперим. терапия, 2: 17–19.
35. Ткач С.М. (1999) Ефективність блокувальних протонної помпи в лікуванні виразкової хвороби. Ліки, 2: 93–95.
36. Фадєєнко Г.Д. (1998) Инфекция *Helicobacter pylori*. Принципы современного лечения (обзор литературы). Журн. АМН України, 4(3): 495–507.
37. Фадєєнко Г.Д. (2000) Современные концепции лечения инфекции, связанной с *H. pylori*. Сучасна гастроентерологія і гепатологія, 2: 70–71.
38. Харченко Н.В. (1999) Особенности лечения больных язвенной болезнью, инфицированных *Helicobacter pylori*. Врачеб. дело, 2: 70–74.
39. Циммерман Я.С. (1994) Концепция патогенеза язвенной болезни (обоснование). Клин. медицина, 72(4): 65–67.
40. Циммерман Я.С., Телянер И.И. (1998) Концепция патогенеза язвенной болезни и перспективы ее излечения. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии, 8(3): 35–41.
41. Циммерман Я.С. (2001) Язвенная болезнь и проблема *Helicobacter pylori*-инфекции: новые факты, размышления, предположения. Клин. медицина, 79(4): 67–70.
42. Эседов Э.М., Муратова В.Р., Мамаев С.Н. (1999) Роль ферментной антиоксидантной системы и инфекции *Helicobacter pylori* в патогенезе язвенной болезни и их влияние на эффективность лечения. Клин. медицина, 71(2): 19–22.
43. Allen A., Pearson J.P. (1993) Mucus glycoproteins of the normal gastrointestinal tract. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol., 5(4): 193–199.
44. Bayerdoffer E., Miehke N., Lehn N. (1996) Cure of gastric ulcer disease after cure of *Helicobacter pylori* infection — German gastric ulcer study. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol., 8: 343–349.
45. Bower H. (1997) Sequencing of *Helicobacter pylori* will radically alter research. Br. Med. J., 7105: 383–386.
46. Borody T.J., Andrews P., Fracchia G. (1995) Omeprazole enhances efficacy of triple therapy in eradicating *Helicobacter pylori*. Gut, 37(4): 447–481.
47. Degtjaryova I., Skrypnik I. (2000) Application of omeprazole in comprehensive curing of peptic ulcer patients. Gut, 47(3): 153.
48. Dische Z., Shettles H. (1948) A specific color reaction of methylpentosis and a spectrophotometric micromethod for their determination. J. Biol. Chem., 175(7): 595–597.
49. Fennerty M.B., Kovacs T.O., Krause R. (1998) A comparison of 10 and 14 days of lansoprazole triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. Arch. Intern. Med., 158: 1651–1656.
50. Flemstrom G., Turnberg L.A. (1984) Gastroduodenal defence mechanism. Clin. Gastroenterol., 13(2): 327–354.
51. Hogan D.L., Rapier R.C., Dreiling A. (1996) Duodenal bicarbonate secretion: eradication of *Helicobacter pylori* and duodenal structure and function in humans. Gastroenterology, 110: 705–716.
52. Howden C.W., Freston J.W. (1996) Setting the «gold standards» in the management of gastroesophageal reflux disease. Gastroenterol. Today, 6: 1–4.
53. Hulst R.W.M., Keller J., Rauws E.A., Tytgat G.N.J. (1996) Treatment of *Helicobacter pylori* infection: A review of world literature. Helicobacter, 1(1): 6–19.
54. Ivashkin V., Degtjaryova I., Kalinin A. (1992) The latest anti-secretory drugs for curing patients with ulcer disease and non-ulcer dyspepsia. Hellenic J. Gastroenterol., 5: 134.
55. Megraud F., Doermann H. (1998) Clinical relevance of resistant strains of *Helicobacter pylori*: A review of current data. Gut, 43(1): 61–65.
56. Misiewicz J.J., Harris A.W., Bardham K.D. (1996) One-week low-dose triple therapy for eradication of *H. pylori*: a large multicentre randomised trial. Gut, 38: 1–3.
57. Modlin I.M. (1995) From prout to the proton pump. Schnetztor-Verlag, GmbH, Konstanz, 100 p.
58. Northfield T.C. (1994) Decreased hydrophobicity of gastroduodenal mucosa due to *Helicobacter pylori* infection in humans. In: K.H. Hunt, G.N.J. Tytgat (Eds.) *Helicobacter pylori*. Basic Mechanisms to clinical cure. Bordrecht — Boston — London, pp.139–147.
59. Soll A. (1995) Medical treatment of peptic ulcer disease. J. A. M. A., 275: 622–629.
60. Tamura S., Fujita H. (1983) Fine structural aspect of the renewal and development of surface mucous cells and glandular cells of the gastric body. Arch. Histol. Jap., 46: 511–521.
61. Tarasenko L.M., Skrypnik I.N., Naporada K.S., Vakulenko S.V. (1995) Acute stress oppresses the protective function of the mucous barrier of the stomach. Eur. J. Physiology, 430(4): 92.
62. Tytgat G.N.J. (1995) *Helicobacter pylori*, no *helicobacter pylori* associated peptic ulcer disease. Aliment. Pharmacol. Therapy, 9(11): 39–42.
63. Tytgat G.N.J. (1998) Treatment of peptic ulcer. Digestion, 59(5): 446–452.
64. Vaters P.J., Lewry E.Z., Pennock C. (1992) Measurement of sialic acid in serum and urine: clinical applications and limitations. Ann. Clin. Biochem., 29(6): 625–637.
65. Warren J.R., Marshall B.J. (1983) Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. Lancet, 1: 1273–1275.

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ВИБОРУ АНТИГЕЛІКОБАКТЕРНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ З ПЕПТИЧНОЮ ВИРАЗКОЮ, АСОЦІЙОВАНОЮ З *HELICOBACTER PYLORI*, ТА ОЦІНКА ЇЇ ВПЛИВУ НА СТАН МЕТАБОЛІЧНИХ ПРОЦЕСІВ У СЛИЗОВОМУ БАР'ЄРІ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЇ ЗОНИ

І.М. Скрипник

Резюме. Викладені сучасні підходи до призначення антигелікобактерної терапії хворим з пептичною виразкою (ПВ), асоційованою з *Helicobacter pylori*. Наведений аналіз даних літератури щодо ролі слизового бар'єра гастродуоденальної зони у патогенезі ПВ. На підставі даних власних досліджень встановлено зниження резистентності слизового бар'єра гастродуоденальної зони у хворих з ПВ внаслідок посилення деградації сіалопротеїдів та зниження продукції фукопротеїдів. Найбільш виражені пору-

шення метаболізму у слизовому бар'єрі гастроуденальної зони виявлені у хворих з ПВ, асоційованою з *Helicobacter pylori* порівняно з групою хворих з ПВ, неасоційованою з *Helicobacter pylori*. Відзначено високу терапевтичну ефективність антигелікобактерних комплексів, застосування котрих у хворих з ПВ сприяє підвищенню резистентності слизового бар'єра шляхом збільшення продукції протекторних білків. Методом електронної мікроскопії в динаміці патогенетичного лікування встановлено зниження функціональної активності парієтальних клітин, підвищення активності слизопродукуючих епітеліоцитів і репаративно-проліферативних процесів у слизовій оболонці шлунка. Оптимальними антигелікобактерними комплексами для лікування хворих з ПВ, асоційованою з *Helicobacter pylori*, є омепразол у сполученні з кларитроміцином і амоксициліном.

Ключові слова: пептична виразка, гелікобактерна інфекція, слизовий бар'єр гастроуденальної зони, лікування, антигелікобактерна терапія.

MODERN APPROACHES TO THE USE OF ANTIHELICOBACTERIC THERAPY FOR THE TREATMENT OF PEPTIC ULCER PATIENTS ASSOCIATED WITH *HELICOBACTER PYLORI* AND THE ASSESSMENT OF ITS INFLUENCE ON THE METABOLIC PROCESSES IN THE MUCOUS BARRIER OF THE GASTRODUODENAL ZONE

I.N. Skrypnik

Summary. *The given article offers modern conception on the treatment of antihelicobacteric therapy of peptic ulcer patients associated with *Helicobacter pylori*. It gives*

*the analysis of the data in literature on the role of the mucous barrier of the gastroduodenal zone in ulcer pathogenesis. The research made by the authors has established the reduction of the mucous barrier of the gastroduodenal zone in ulcer patients due to the increase of the degradation of sialoproteids and the reduction of production of fucoproteids. The more characteristic violation of metabolism in the mucous barrier of the gastroduodenal zone has been found in ulcer patients associated with *Helicobacter pylori* than in a group of ulcer patients not associated with *Helicobacter pylori*. Antihelicobacterial complexes have been proved to be very effectiveness because they facilitate to increase the resistance of the mucous barrier in ulcer patients by increasing the production of protective proteins. In the dynamics of the pathogenetic therapy thanks to the method of the electronic microscopy the decrease of functional activity of the parietal cells, the increase of mucoproducing epitheliocytes activity and reparative-proliferative processes in the mucous membrane of the stomach have been established. Omeprazole in combination with clarithromycine and amoxicilline are optimum antihelicobacteric complexes for the treatment of ulcer patients, associated with *Helicobacter pylori*.*

Key words: peptic ulcer, helicobacteric infection, mucous barrier of the gastroduodenal zone, treatment, antihelicobacteric therapy.

Адрес для переписки:

Скряпник Ігорь Николаевич
36024, Полтава, ул. Шевченко, 23
Украинская медицинская стоматологическая академия

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Роль жовчних кислот у захворюваннях печінки та кишкового тракту

Hofmann A.F. (1999) The continuing importance of bile acids in liver and intestinal disease. Arch. Intern. Med., 159(22): 2647–2658.

Жовчні кислоти (ЖК), водорозчинні амфіпатичні кінцеві продукти метаболізму холестерину, беруть участь у розвитку печінкових, біліарних та інтестинальних захворювань. Після синтезу ЖК кон'югують з гліцином або таурином, що робить їх непроникними для клітинних мембран і забезпечує умови для створення високих концентрацій ЖК у жовчі та хімосі. Обговорюється зв'язок між хімічною структурою і 5 основними фізіологічними функціями ЖК (елімінація холестерину, транспорт ліпідів, стимуляція току жовчі та біліарної секреції фосфоліпідів, регуляція біосинтезу ЖК і холестерину за принципом від'ємного оборотного зв'язку). ЖК — цитотоксичні при аномально високих концентраціях. Процес може бути інтрацелюлярним (у гепатоцитах при холестази) і екстрацелюлярним (у

товстій кишці у хворих з недостатньою абсорбцією ЖК). Порушення метаболізму ЖК можуть бути спричинені: 1) аномаліями біосинтезу з холестерину чи аномаліями кон'югації; 2) дефектами мембранного транспорту у гепатоцитах чи ентероцитах ілеуму; 3) порушеннями транспорту між органами або відведенням жовчі; 4) підвищеною бактеріальною деградацією в ентерогепатному циклі. Лікування передбачає проведення замісної терапії ЖК у разі їх недостатності або заміщення на урсодезоксихолієву кислоту, що при печінковому холестази зменшує ушкодження гепатоцитів, зумовлене затримкою ЖК, і уповільнює прогресування хвороби. Мальабсорбція ЖК призводить до їх накопичення у високих концентраціях в товстому кишечнику з наступним порушенням функції слизової оболонки, тому симптоматичне зменшення вираженості діареї забезпечують препарати, що підсилюють екскрецію ЖК.