

Динамическое наблюдение за больными язвенной болезнью желудка после эрадикации

Е.Г. БУРДИНА,
А.Н. ВАХЛАКОВ,
В.Б. ЛАРИНА,
И.В. АГАФОНИКОВА,
А.Г. ШУЛЕШОВА,
О.Н. МИНУШКИН,
Поликлиника № 2,
Москва

В странах Западной Европы и России масштабы распространенности язвы верхних отделов желудочно-кишечного тракта у взрослого населения составляет от 2 до 10%. Частота язвенной болезни желудка в 15-20 раз ниже по сравнению с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (1, 2, 3).

Несмотря на меньшую распространенность язв желудка, составляющих в развитых странах Европы всего 0,1%, именно желудочные язвы дают более высокие показатели смертности, обусловленные осложнениями у 15% больных (кровотечение, перфорация, малигнизация, стенозирование выходного отдела желудка). Мужчины болеют чаще примерно в 2 раза, чем женщины. Течение язвенной болезни отличается невыраженной симптоматикой. Несмотря на стабильные показатели заболеваемости и уменьшение количества плановых операций, в большинстве регионов России отмечается рост числа осложнений язвенной болезни, требующих экстренных хирургических вмешательств. Так, в Москве частота кровотечений в последние годы удвоилась.

В этой связи лечение больных язвенной болезнью, предупреждение ее рецидивов и осложнений представляет собой не только медицинскую, но и социальную проблему. В последние десятилетия наиболее значимыми факторами формирования и хронизации гастродуоденальных язв считаются *Helicobacter pylori*, желудочная гиперсекреция и нестероидные противовоспалительные препараты.

Инфекция *Helicobacter pylori* рассматривается как наиболее значимый и научно доказанный фактор развития язвенной болезни. На долю язвенной болезни, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, приходится 70-80% дуоденальных язв и 50-60% язв желудка (1, 2, 3).

В связи с вышеизложенным целью нашего исследования был анализ морфологических изменений слизистой оболочки желудка (СОЖ) в ранние и отдаленные сроки после эрадикационного лечения у больных язвенной болезнью желудка (ЯБЖ).

Материалы и методы: обследовано 114 пациентов (76 мужчин и 38 женщин, средний возраст – $51,5 \pm 6,5$ лет), которым на основании морфо-эндоскопического и клинического исследований был установлен диагноз язвенной болезни желудка с локализацией в пилоро-антральном отделе (I подгруппа, $n = 93$) и теле желудка (II подгруппа, $n = 21$), ассоциированной с инфекцией *H. pylori*, после чего проводилась эрадикационная терапия. Контрольное исследование проводилось через 4-6 недель после завершения курса антихеликобактерной терапии. Эрадикация считалась достигнутой, если *H. pylori* не определялся гистологически и с помощью уреазного теста в гастробоптатах слизистой. В последующем общая реабилитационная программа включала ежегодное 5-летнее клинико-инструментальное обследование всех больных с морфологическим изучением слизистой оболочки, хромогастроскопией.

Результаты (рисунки 1 и 2): эра-

дикация была достигнута в 92,10% ($n = 105$) из 114 больных (93,55%, $n = 87$ и 85,71%, $n = 18$ соответственно по подгруппам). Использовалась схема, включавшая блокатор секреции (омепразол) 20 мг 2 раза в сутки, кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки, амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки, либо квадротерапия (омепразол или рабепразол) 20 мг 2 раза в сутки, висмута субсалицилат/субцитрат 120 мг 4 раза в сутки, метронидазол 500 мг 3 раза в сутки, тетрациклин 500 мг 4 раза в сутки, которая проводилась в случаях ранее безуспешной эрадикации, либо при непереносимости антибиотиков пенициллинового ряда.

У 9 пациентов антихеликобактерная терапия оказалась неэффективной: инфекция *H. pylori* была обнаружена в антральном отделе у 6,45% ($n = 6$) и у 14,29% ($n = 3$) соответственно по подгруппам и в области тела у 3,23% ($n = 3$) и 9,52% ($n = 2$), соответственно, преимущественно слабой степени обсеменения.

Следовательно, в результате антихеликобактерной терапии даже в случае неуспешного исхода эрадикации наблюдается снижение степени обсеменения микробом, что свидетельствует, вероятно, не о резистентности *H. pylori* к проводимому лечению, а о недостаточной дозе антибактериальных препаратов, либо о недостаточной продолжительности лечения.

В группе лиц после эффективно проведенной эрадикационной терапии в ранние сроки через 4-6 недель констатировали статистически достоверное снижение активности (нейтрофильной инфиль-

трации эпителия и собственной пластинки слизистой оболочки) воспалительного процесса по сравнению с исходными показателями ($p < 0,001$).

Таким образом, успешная эрадикация *Helicobacter pylori* приводит к существенному уменьшению воспалительной активности.

При сохранении инфекта (7,89%, $n = 9$) *нейтрофильная инфильтрация* сохранилась у всех больных, хотя и имела тенденцию к снижению степени выраженности по сравнению с исходными показателями.

Дальнейшее наблюдение за обследуемыми больными показало, что реинфекция НР сопровождается возвращением инфильтрации полиморфноядерными лейкоцитами (т.е. активности воспалительного процесса), выраженность которой коррелировала со степенью обсеменения НР СОЖ.

Так, через год уровень реинфекции *H. pylori* составил 1,75% ($n = 2$): 2,30% ($n = 2$) и 0,00% соответственно по подгруппам; через 3 года – 5,71% ($n = 6$): 5,75% ($n = 5$) и 5,55% ($n = 1$) соответственно по подгруппам; через 5 лет – 6,67% ($n = 7$): 8,04% ($n = 7$) и 0,00% ($n = 0$) соответственно.

Риск повторного инфицирования возрастал по мере увеличения срока, прошедшего после эрадикационной терапии. Невысокий риск реинфекции, преимущественно в подгруппе с язвой фундального отдела, по-видимому, может быть объяснен снижением кислотопродуцирующей функции желудка и сужением среды обитания НР. Степень обсеменения слизистой *H. pylori* при повторном инфицировании была, как правило, низкой, реже – умеренной.

Наши результаты подтверждают выводы других исследований, согласно которым, риск реинфекции составляет 0,5-10,0% в год (2, 4, 5, 6).

Число мононуклеарных клеток (лимфоплазмозитарные клетки, лимфоидные фолликулы), являющихся основным признаком хронического воспаления, также снижается, однако в меньшей степени. Так, через 4-6 недель после успешно завершённой антихеликобактерной терапии уменьшилась частота встречаемости ($p > 0,05$) высокой (третьей) степени хронического

воспаления СОЖ до 41,93% ($n = 39$) и 47,62% ($n = 10$) соответственно по подгруппам в антральном отделе и до 21,50% ($n = 21$) и 71,43% ($n = 15$) соответственно по подгруппам в области тела.

Более отчетливое снижение частоты и степени выраженности хронического воспаления наблюдалось в более отдаленные сроки после успешно проведенной эрадикации. Так, через год фиксировалось дальнейшее снижение частоты выраженной (третьей) степени хронического воспаления до 35,48% ($n = 33$, $\chi^2=3,72$, $p > 0,05$) и 19,05% ($n = 4$, $\chi^2=6,46$, $p < 0,05$), соответственно по подгруппам в антральном отделе желудка и до 11,83% ($n = 11$, $\chi^2=3,77$, $p > 0,05$) и 38,10% ($n = 8$, $\chi^2=5,72$, $p < 0,05$) соответственно в фундальном отделе.

Через 3 года отмечали дальнейшую тенденцию уменьшения выраженности хронического воспаления как в антральном отделе, так и фундальном, причем изменения носили достоверный характер. Так, третью степень хронического воспаления в антральном отделе регистрировали в 24,73% ($n = 23$, $\chi^2=12,19$, $p < 0,001$) и 4,76% ($n = 1$, $\chi^2=13,48$, $p < 0,001$), а в фундальном – 9,52% ($n = 2$, $\chi^2=12,96$, $p < 0,001$).

В течение последующих двух лет положительная тенденция убывания выраженности лимфоплазмозитарной инфильтрации продолжалась. При этом частота слабой степени хронического воспаления через 5 лет после адекватной эрадикационной терапии увеличилась в антральном отделе ($p < 0,05$) с 4,30% ($n = 4$) до 51,61% ($n = 48$) и с 14,29% ($n = 3$) до 76,19% ($n = 16$) соответственно по подгруппам, в фундальном отделе ($p > 0,05$) – с 8,60% ($n = 8$) до 18,27% ($n = 17$, $\chi^2=3,74$, $p > 0,05$) и с 0,00% до 33,33% ($n = 7$, $\chi^2=3,62$, $p > 0,05$) соответственно.

Уменьшение случаев и степени выраженности атрофии через 4-6 недель после анти-НР терапии в антрале – до 13,98% ($n = 13$) и 4,67% ($n = 1$) соответственно по подгруппам и в теле – до 11,83% ($n = 11$) и 47,62% ($n = 10$) соответственно, можно объяснить не истинной регрессией, а редукцией воспалительного инфильтрата, имитирующего атрофический процесс.

Проспективное наблюдение в течение последующих пяти лет позволило зарегистрировать появление трех (3,22%) новых случаев атрофии слабой степени выраженности в антрале у лиц из первой подгруппы (язва пилоро-антрального отдела) и одного случая (4,76%) – во второй подгруппе (язва фундального отдела). Анализ этих случаев показал, что появление признаков атрофии произошло на фоне реинфекции НР, что потребовало проведения повторного курса эрадикационного лечения с использованием квадротерапии.

Дальнейшее наблюдение за морфологическим статусом слизистой оболочки тела не показало новых случаев атрофии и ее прогрессии. Однако у одного больного (4,76%) из второй подгруппы в конце пятилетнего срока мониторинга был зарегистрирован переход выраженной стадии атрофии в умеренную.

В отношении динамики кишечной метаплазии мы использовали метод хромогастроскопии, при этом увеличения очагов распространенности метаплазии и появления новых случаев после успешной эрадикации зарегистрировано не было. Качественная оценка кишечной метаплазии также не выявила трансформацию тонкокишечной (полной) в толстокишечную (неполную) в отсутствие инфекции.

В конце пятилетнего срока наблюдения в антральном отделе нам не удалось зарегистрировать ранее определяемые очаги *полной* кишечной метаплазии у одного (1,07%) больного из первой подгруппы и у одного – из второй (4,76%).

Очаги *неполной* кишечной метаплазии на фоне полной (тонкокишечной) появились у одного (4,76%) пациента из второй подгруппы после безуспешной эрадикации. Случаев регрессии толстокишечной метаплазии через 5 лет наблюдения зарегистрировано не было.

Качественная оценка кишечной метаплазии в фундальном отделе выявила регрессию полной кишечной метаплазии в 1,07% ($n = 1$) через 3 года после успешно завершённой эрадикации в первой подгруппе и через год в 4,76% ($n = 1$) случаев – во второй подгруппе. Результаты были подтверждены хромогастроскопией.

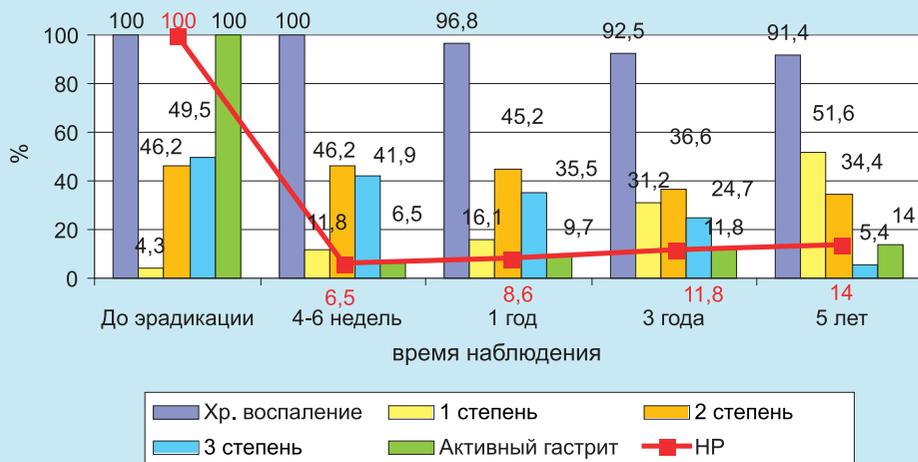


Рисунок 1. Динамика HP и воспаления до и после эрадикации у больных с язвой пилоро-антрального отдела

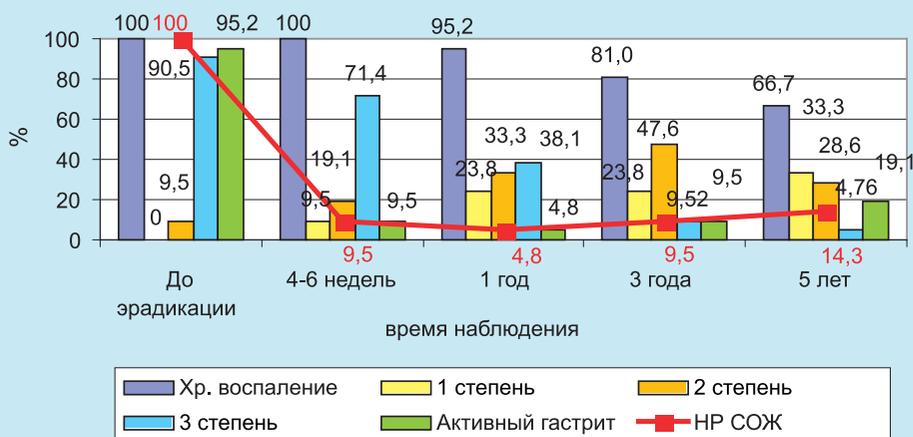


Рисунок 2. Динамика HP и воспаления до и после эрадикации у больных с язвой тела желудка

Морфологический мониторинг с оценкой кишечной метаплазии выявил трансформацию тонкокишечной (полной) в толстокишечную (неполную) после безуспешной эрадикации у одного (4,76%) больного из второй подгруппы в области тела в конце трехлетнего срока наблюдения, а во втором случае – (4,76%, n = 1) появление неполной кишечной метаплазии на фоне сохраняющейся тонкокишечной в выходном отделе желудка на фоне активного HP-ассоциированного гастрита с явлениями атрофии слабой степени выраженности. Динамики *пилорической метаплазии* в процессе 5-летнего наблюдения отмечено не было.

«Инверсия» неопределенной *дисплазии* в антральном отделе у 2-х (2,15%) больных через 1 месяц (n = 1) и через год (n = 1) после эрадикации была расценена как результат предшествующих патогенетическому лечению регенераторных и артефициальных изменений, сопровождающих активное HP-ассоциированное воспаление слизистой желудка, затрудняющих достоверную диагностику дисрегуляторных процессов слизистой. Через 3 года наблюдения у одного (1,07%) больного из первой подгруппы (язва выходного отдела желудка), инфицированного *H. pylori*, зарегистрировали прогрессирование неопределенной дисплазии в

антруме в дисплазию низкой степени на фоне хронического активного гастрита (2-я степень) с умеренно выраженными явлениями атрофии и неполной кишечной метаплазии. От проведения эрадикационного лечения пациент категорически отказывался. Продолжающийся морфологический мониторинг этого больного продемонстрировал на пятом году наблюдения дальнейшее усугубление дисрегуляторных изменений слизистой – появление дисплазии высокой степени, что потребовало оперативного вмешательства, которому предшествовала антихеликобактерная терапия (успешно).

У одного больного (4,76%) с дисплазией низкой степени из второй подгруппы (язва тела желудка) после успешной эрадикации прогрессирования дисплазии не наблюдалось, что позволило придерживаться выжидательной тактики, так как пациент отказался от оперативного вмешательства (морфологический контроль продолжается каждые 4 месяца).

Таким образом, пятилетнее наблюдение за исследуемой группой с целью оценки эффективности антихеликобактерной терапии продемонстрировало отсутствие прогрессирования изменений слизистой (активности и степени выраженности хронического воспаления), а также потенциально опасных изменений в плане развития рака: атрофии, кишечной метаплазии и дисплазии в случае успешно проведенной эрадикации.

В тех случаях, когда эрадикацию провести не удалось или она оказалась неэффективной, отмечено прогрессирование исходных показателей (воспаление, атрофия, кишечная метаплазия, дисплазия).

Полученные результаты заставляют формировать группы риска наблюдения за больными, инфицированными HP.

В процессе проспективного мониторинга больных ежегодно проводили не только эндоскопическое исследование с морфологическим изучением гастробиоптатов СО, но и оценивали длительность ремиссии.

В зависимости от наличия/отсутствия HP, в том числе после эради-

кационного лечения, больные были разделены на 2 группы: **инфицированные НР** (n = 9), у которых не удалось достичь элиминации, и **неинфицированные НР** (n = 165, из них 105 человек – после успешной антихеликобактерной терапии и 60 пациентов – исходно неинфицированных).

В течение 5 лет наблюдения (таблица 1) за больными НР-негативной ЯБЖ обострения (наличие язвенного дефекта) регистрировали: в I подгруппе – от 3,64 до 5,45%, во II подгруппе – от 1,82 до 4,61%, что зависело не от времени наблюдения, а от реинфекции НР. Во всех случаях рецидива язвы была верифицирована НР-инфекция, преимущественно средней степени обсеменения слизистой НР. Наши данные не превышают частоту повторного обнаружения НР для взрослых, указанную в других исследованиях (1,5-2% в год после эрадикации).

Эрозии СОЖ как эквивалент обострения были установлены в большем проценте случаев: 10,30-13,33%, 10,91-14,54% соответственно по подгруппам, обострение было сопряжено либо с реинфекцией НР, либо приемом НПВС.

На протяжении всего периода наблюдения в стадии обострения фиксировали преобладание эрозивного процесса над язвенным поражением (p < 0,05).

В группе НР-позитивных больных (не достигших эрадикации НР) обострение заболевания в виде язвенного дефекта наблюдалось в 33,33%, 16,67%, 16,67%, 0,00%, 16,67% соответственно случаев за пятилетний период наблюдения (таблица 2); эрозивный процесс в **пилоро-антральном отделе** регистрировали в 66,67%, 50,00%, 33,00%, 66,67%, 66,67% соответственно по годам.

У двух инфицированных НР больных из I подгруппы (язва выходного

Таблица 1. Отдаленные результаты течения ЯБЖ после успешной эрадикации

Показатели	Время наблюдения (годы)									
	1 год		2 года		3 года		4 года		5 лет	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
1. Подгруппа. Пилоро-антральный отдел (дистальный), n=94										
Ремиссия	156	94,54	158	95,76	159	96,36	158	95,76	160	96,97
Обострение (язва)	9	5,45	7	4,24	6	3,64	7	4,24	5	3,03
Эрозии	17	10,30	19	11,51	21	12,73	18	10,91	22	13,33
Осложнения										
- стеноз (декомпенсированный)	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
- кровотечение	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
- рак	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Реинфекция НР	8	4,85	10	6,06	11	6,67	12	7,27	13	7,88
2. Подгруппа. Фундальный отдел (мезогастральный), n=55										
Ремиссия	52	94,54	53	81,54	53	81,54	54	83,08	53	81,54
Обострение (язва)	3	4,61	2	3,64	2	3,64	1	1,82	2	3,64
Эрозии	7	12,73	5	9,09	6	10,91	7	12,73	8	14,54
Осложнения										
- кровотечение	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
- рак	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Реинфекция НР	3	4,61	1	1,82	3	4,61	2	3,64	3	4,61

Таблица 2. Отдаленные результаты течения ЯБЖ в НР-позитивной группе (n=9) после безуспешной эрадикации

Показатели	Время наблюдения (годы)									
	1 год		2 года		3 года		4 года		5 лет	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
1. Подгруппа. Пилоро-антральный отдел (дистальный), n=6										
Ремиссия	4	66,67	5	83,33	5	83,33	6	100,0	5	83,33
Обострение (язва)	2	33,33	1	16,67	1	16,67	0	0,00	1	16,67
Эрозии	4	66,67	3	50,00	2	33,33	4	66,67	4	66,67
Осложнения										
- стеноз (декомпенсированный)	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	16,67
- кровотечение	0	0,00	0	0,00	1	16,67	0	0,00	0	0,00
- рак	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	16,67
НР(+) статус	6	100,0	6	100,0	5	83,33	6	100,0	5	83,33
2. Подгруппа. Фундальный отдел (мезогастральный), n=3										
Ремиссия	3	100,0	3	100,0	3	100,0	2	66,67	3	100,0
Обострение (язва)	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	33,33	0	0,00
Эрозии	0	0,00	1	33,33	3	100,0	2	66,67	1	33,33
Осложнения										
- кровотечение	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
- рак	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
НР(+) статус	3	100,0	3	100,0	3	100,0	3	100,0	3	100,0

отдела желудка) течение заболевания осложнилось желудочно-кишечным кровотечением (n = 1) и стенозом выходного отдела желудка (n = 1).

Полученные данные демонстрируют, что успешная антихеликобактерная терапия снижает частоту рецидивов ЯБЖ, предупреждает угрозу осложненного течения, при этом большинство рецидивов было сопряжено не с язвой, а с эрозивным

процессом в слизистой. Причиной обострений явились либо рецидив НР, либо использование НПВП.

Клинически обострения в обеих группах (с успешной и безуспешной эрадикацией) протекали с менее выраженными абдоминальными болями и более слабым диспепсическим симптомокомплексом, т.е. после проведения эрадикации рецидивы ЯБЖ носили мало- или бессимптомный характер. **ЭД**

Список литературы:

1. Аруин Л.И. Слизистая оболочка желудка после эрадикации *Helicobacter pylori*. Возможности обратного развития морфологических изменений. // Эволюция взглядов на эрадикацию инфекции *Helicobacter pylori* в желудке. Материалы IV съезда научного общества Гастроэнтерологов России. – М. – 2004. – С.3-6.
2. Бураков И.И. Результаты долгосрочного наблюдения за больными язвенной болезнью, ассоциированной с *H. pylori*, после эрадикации микроорганизма. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2002. – №3. – С.45-48.
3. Еремина Е.Ю., Ткаченко Е.И. Язвенная
4. Forbes G.M., Glaser M.E., Cullen D.J. et al. Duodenal ulcer treated with *Helicobacter pylori* eradication: Seven-year follow-up. // Lancet. – 1994. – V.343. – P.258-260.
5. Goh K.L., Navaratham P., Pen S.C. Reinfection and duodenal ulcer relapse in South-East Asian patients following successful
6. Xia H.X., Talley N.J. Natural acquisition and spontaneous elimination of *Helicobacter pylori* infection: Clinical implications. // Am. J. Gastroenterol. – 1997. – V.92. – P.1780-1787.
7. *Helicobacter pylori* eradication: Results of two-year follow-up. // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 1996. – N.8. – P.1157-1160.