

ВЛИЯНИЕ СТАНДАРТНЫХ СХЕМ ПРОТИВОЯЗВЕННОЙ ТЕРАПИИ НА КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ПАЦИЕНТОВ С ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

Проф. А. В. ЯКУБОВ, Н. И. ПУЛАТОВА

*Ташкентская медицинская академия,
Республика Узбекистан*

При изучении влияния стандартных схем квадритерапии второй линии на динамику клинико-лабораторных показателей у пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки установлено, что схемы с омепразолом, де-нолом, амоксициллином, тетрациклином и омепразолом, де-нолом, тетрациклином, метронидазолом одинаково влияют на динамику клинических симптомов и частоту эрадикации *H. pylori*. Однако первая схема более эффективно воздействует на нарушенные механизмы синтеза защитного слизистого барьера и процессы регенерации, что способствует более высокой частоте рубцевания язвы.

Ключевые слова: язвенная болезнь, квадритерапия второй линии, цитопротекция, рубцевание, H. pylori.

Патогенез язвенной болезни традиционно описывают как дисбаланс между факторами «агрессии» и «защиты» слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК). Однако в последнее время большое значение придается инфекционному агенту — *Helicobacter pylori*. Известные работы в основном посвящены изучению влияния антихеликобактерной терапии на факторы микробной и кислотопептической агрессии. Данные о влиянии компонентов и схем противоязвенной терапии на факторы защиты в настоящее время отсутствуют. В связи с этим изучение действия компонентов и схем терапии второй линии на взаимоотношения агрессивно-протективных факторов у пациентов с язвенной болезнью является актуальной задачей современной гастроэнтерологии.

В проведенных нами исследованиях было установлено, что при монотерапии компоненты схем квадритерапии второй линии оказывают на состояние агрессивно-протективных факторов в слизистой ткани гастродуоденальной зоны разнонаправленное действие [1–3]. При применении тройной схемы лечения и квадритерапии второй линии влияние препаратов на факторы агрессии и цитопротекции может меняться [4]. С точки зрения коррекции нарушенных взаимоотношений факторов ульцерогенеза наиболее эффективными оказались схемы квадритерапии с омепразолом, де-нолом, амоксициллином, тетрациклином и тройной терапии с омепразолом, амоксициллином, тетрациклином. Менее эффективными и даже отрицательными в плане коррекции некоторых показателей были схемы квадритерапии с омепразолом, де-нолом, тетрациклином, метронидазолом и тройной терапии с омепразолом, амоксициллином, фуразолидоном [5, 6].

Цель нашего исследования — определить влияние двух стандартных схем квадритерапии второй линии на клинико-лабораторные показатели у пациентов с язвенной болезнью ДПК (ЯБ ДПК).

Под наблюдением находились 72 больных ЯБ ДПК в фазе обострения в возрасте от 18 до 50 лет, из них — 40 мужчин и 32 женщины. Диагноз верифицирован на основании жалоб, анамнеза, объективных данных и результатов гастродуоденоскопии. Язвенный анамнез составлял от 6 мес до 15 лет. У всех больных рецидивы заболевания наблюдались 1–2 раза в год с определенной сезонностью. По данным гастродуоденоскопии размеры язв, которые располагались преимущественно на передней и задней стенках луковицы ДПК, варьировали от 7 до 10 мм. Характер язв соответствовал острой фазе процесса.

Больные были рандомизированы на 2 группы. 37 больным 1-й группы была назначена стандартная схема квадритерапии второй линии, которая включала омепразол, де-нол, амоксициллин и тетрациклин; 35 пациентов 2-й группы получали другую схему квадритерапии второй линии, состоящую из омепразола, де-нола, тетрациклина и метронидазола. Все препараты назначались в стандартных дозировках [7]: омепразол 20 мг 2 раза в сутки в течение 10 дн и в последующем по 20 мг 1 раз в сутки в течение 18 дн; де-нол по 120 мг 4 раза в сутки; метронидазол по 500 мг 2 раза в сутки, тетрациклин по 500 мг 4 раза в сутки; амоксициллин по 1000 мг 2 раза в сутки. Антибактериальные препараты больные принимали в течение 10 дн. Контролем служили результаты обследования 7 практически здоровых лиц-добровольцев.

Об эффективности применяемых схем квадритерапии судили на основании динамики

Таблица 1

Сроки исчезновения болевого синдрома у пациентов ЯБ ДПК, абс. ч. (%)

Группа больных	День лечения					
	1-й	2-й	3-й	4-й	5-й	6-й
1-я (О + Д + А + Т), n = 37	4 (10,8)	20 (54)	9 (24,3)	2 (5,4)	1 (2,7)	1 (2,7)
2-я (О + Д + Т + М), n = 35	3 (8,6)	21 (60)	8 (21,6)	1 (2,85)	1 (2,85)	1 (2,85)

Примечание. О — омепразол, Д — де-нол, А — амоксициллин, Т — тетрациклин, М — метронидазол. То же в табл. 2–5.

Таблица 2

Сроки исчезновения изжоги у больных ЯБ ДПК, абс. ч. (%)

Группа больных	День лечения				
	1-й	2-й	3-й	4-й	5-й
1-я (О + Д + А + Т), n = 26	7 (27)	14 (53,8)	3 (11,5)	1 (3,8)	1 (3,8)
2-я (О + Д + Т + М), n = 23	4 (17,3)	13 (56,5)	4 (17,3)	1 (4,3)	1 (4,3)

клинических симптомов, содержания нерастворимого слизистого геля (НСГ) и его фракций в желудочном соке, частоты эрадикации *H. pylori* и сроков рубцевания язвы.

Сроки исчезновения наиболее часто встречающихся клинических симптомов, таких как боль в эпигастральной области и изжога, отмечали в листе динамического наблюдения по дням: выраженный (++) , умеренно выраженный (+), отсутствует (0).

Содержание НСГ определяли по методу А. А. Фишера и соавт. [8], уровень сиаловых кислот — по методу Л. И. Линевика [9], фукозы — по методу П. Д. Рабиновича [10], общего белка — по О. Н. Lowry et al. [11]. С целью оценки регенераторных процессов в желудке определяли содержание фракций оксипролина в желудочном соке по методу Т. К. Осадчука и соавт. [12]. Ассоциацию *H. pylori* и его эрадикацию определяли при поступлении больных в стационар с помощью уреазного теста, а к концу четвертой недели лечения — двумя методами: уреазным и цитологическим.

Результаты сравнительного изучения влияния стандартных схем квадритерапии на сроки исчезновения субъективного ощущения боли в эпигастральной области у больных ЯБ ДПК представлены в табл. 1.

Особых отличий в сроках исчезновения симптома изжоги не наблюдалось. В течение трехдневной терапии исчезновение изжоги в 1-й группе отмечали 24 (92,3%) из 26 больных, во 2-й группе — 21 (91,3%) из 23 пациентов (табл. 2). В обеих группах у большинства больных (соответственно 53,8 и 56,5%) изжога исчезла уже на вторые сутки лечения. Так, в 1-й группе исчезновение изжоги в среднем наблюдалось через 2,04±0,18 дн, во 2-й — через 2,22±0,19 дн ($p > 0,05$).

До лечения у больных ЯБ ДПК содержание НСГ в желудочном соке возрастало более чем в 2 раза по сравнению с нормой. У пациентов 1-й группы, получавших омепразол, де-нол,

амоксициллин, тетрациклин, содержание НСГ в желудочном соке снижалось на 47,2%, а у больных 2-й группы, принимавших омепразол, де-нол, тетрациклин, метронидазол, только на 20,4% (табл. 3).

Таблица 3

Содержание НСГ в желудочном соке у больных ЯБ ДПК, мг/мл

Группа обследованных	До лечения	После лечения
Контрольная, n = 7	28,57±1,67	—
1-я (О + Д + А + Т), n = 37	62,32±1,61*	32,89±1,03**
2-я (О + Д + Т + М), n = 35	59,57±1,64*	47,42±1,21**

* $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой,
** $p < 0,05$ по сравнению с данными до лечения.

Более выраженный эффект квадритерапии с омепразолом, де-нолом, амоксициллином и тетрациклином зарегистрирован и в отношении фракций НСГ (табл. 4).

Как видно из полученных данных, у больных ЯБ ДПК увеличение содержания НСГ в желудочном соке обусловлено значительным снижением уровня фукозы.

У больных 1-й группы до лечения содержание фукозы было меньше контроля на 54,6%, при этом показатели сиаловых кислот и общего белка практически не отличались. Почти такие же изменения до лечения наблюдались и у пациентов 2-й группы. Так, содержание фукозы у них было ниже контрольных значений на 51,9%. У пациентов 1-й группы, принимавших омепразол, де-нол, амоксициллин, тетрациклин, содержание фукозы увеличилось на 96,9%, а у больных 2-й группы — только на 32,2%. В обеих группах уровни сиаловых кислот и общего белка в результате лечения

Таблица 4

Содержание фракций нерастворимых гликопротеинов в суспензии слизистого геля в желудочном соке у больных ЯБ ДПК

Показатель	Группы				
	контрольная, n = 7	1-я (О+Д+А+Т), n = 37		2-я (О+Д+Т+М), n = 35	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Сиаловые кислоты, мкг/мл	5,64±0,32	6,18±0,16	5,94±0,15	5,42±0,19	6,16±0,16
Фукоза, мг/мл	6,52±0,23	2,96±0,08*	5,83±0,15**	3,14±0,09*	4,15±0,13**
Общий белок, мг/мл	18,40±1,06	17,37±0,33	18,48±0,40	16,98±0,33	17,78±0,35

Таблица 5

Содержание фракций оксипролина в желудочном соке у больных ЯБ ДПК, мкмоль/мл

Группа обследованных	Фракции оксипролина			
	свободный		белковосвязанный	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Контрольная, n = 7	24,56±1,03	—	11,34±0,84	—
1-я (О + Д + А + Т), n = 37	39,40±0,79*	28,52±0,51**	5,74±0,17*	9,84±0,27**
2-я (О + Д + Т + М), n = 35	41,52±0,80*	38,65±0,82**	6,41±0,22*	6,91±0,23**

особых изменений не претерпели и не отличались от контроля.

У больных ЯБ ДПК содержание свободного оксипролина в желудочном соке увеличилось более чем в 1,5 раза, а уровень белковосвязанного оксипролина снизился почти в 2 раза. При проведении терапии положительный эффект наблюдался у больных 1-й группы: содержание свободного оксипролина у них уменьшилось на 27,6%, а уровень белковосвязанного оксипролина, напротив, повысился на 71,4%. У больных 2-й группы содержание свободного оксипролина достоверно уменьшилось лишь на 7,0%, а белковосвязанного оксипролина практически не изменилось ($p > 0,05$) (табл. 5).

В результате проводимой терапии эрадикация *H. pylori* наблюдалась у 30 (94,6%) больных 1-й и у 32 (91,4%) 2-й группы.

Несмотря на почти одинаковую частоту эрадикации, при изучении частоты рубцевания были получены несколько отличные результаты. Так, в 1-й группе в результате 4-недельной терапии у 34 (91,9%) больных отмечалось полное рубцевание язвы, а у 3 (8,1%) пациентов язва была в фазе неполного рубцевания. Во 2-й группе полное рубцевание язвы имело место у 28 (80,0%) больных, фаза неполного рубцевания зарегистрирована у 7 (20,0%) пациентов.

Как известно, слизистый гель, выстилающий всю поверхность желудка, постоянно обновляется. Отработанный или отщепившийся от поверхности НСГ постоянно обнаруживается в желудочном соке в виде белых хлопьев, количество которых зависит от упругости, вязкости и тол-

щины покровного слизистого геля. При снижении реологических свойств геля из-за вымывающего эффекта желудочного сока и механического воздействия пищи количество хлопьев в желудочном соке увеличивается [8]. Поэтому количественное измерение НСГ в желудочном соке дает ценную информацию о состоянии и функции слизистого барьера. Суспензия слизистого геля, приготовленная из расчета 30–50 мг/мл, служит прототипной моделью слизистого барьера и является идеальной для изучения как химического состава, так и реологических свойств желудочной слизи [13].

Нами установлено, что при хеликобактерной ассоциации у пациентов с язвенной болезнью нарушение слизистого барьера гастродуоденальной зоны характеризуется дефицитом основного углеводного компонента фукозы. Вероятно, это обусловлено несколькими механизмами. Можно предполагать, что фукоза как основной углеводный компонент является питательной средой для *H. pylori*. Другим механизмом может быть выработка фермента, направленная на расщепление фукозы. Это предположение согласуется с результатами исследований В. L. Sloman et al. [14], которые при культивировании *H. pylori* в среде обнаружили фермент альфа-L-фукозидазу.

Что касается состояния защитного барьера, то проводимая противоязвенная терапия у больных 1-й группы почти нормализовала содержание фукозы в составе НСГ, что, возможно, является одной из причин высокой частоты рубцевания в этой группе (92,0%). У пациентов 2-й группы, несмотря на лечение, содержание фукозы увеличилось незначительно. В обеих группах больных

частота эрадикации была почти одинаковой (соответственно 92,6 и 91,6%).

Во 2-й группе в результате назначенной терапии полное рубцевание язвы наблюдалось у 80,0% больных. Вероятно, снижение уровня фукозы в составе НСГ обусловлено влиянием компонентов квадритерапии на строение фукозы в цепи мукополисахарида (гликопротеина). Нами было установлено, что при комбинированном применении омепразола и метронидазола в составе квадритерапии ингибируются механизмы синтеза НСГ, а при комбинированном применении омепразола с де-нолом, амоксициллином и тетрациклином ингибирующий эффект омепразола не проявляется [4].

Как известно, фукоза обеспечивает вязкость слизистого барьера, в результате чего улучшаются реологические свойства желудочной слизи [14]. Несомненно, низкое содержание фукозы в составе НСГ играет определенную роль и в процессах рубцевания язвы.

Другой немаловажной причиной рубцевания язвы является состояние синтеза коллагена. Низкая частота рубцевания язвы во 2-й группе указывает на то, что схема квадритерапии с омепразолом, де-нолом, тетрациклином, метронидазолом отрицательно влияет на механизмы коллагенообразования.

Известно, что репарация язвенного дефекта происходит путем рубцевания. Основным элементом рубцовой ткани является коллаген, имеющий в своем составе аминокислоту оксипролин. Результаты исследования последнего в биологических жидкостях адекватно отражают процесс коллагенообразования [12, 15]. Оксипролин может находиться в виде двух фракций: свободный и белковосвязанный. Свободный оксипролин образуется в результате распада молекул «незрелого» растворимого коллагена, отличающегося высокой лабильностью. Содержание белковосвязанного

оксипролина отражает процесс формирования «зрелого» коллагена. Поэтому концентрация белковосвязанного оксипролина служит прямым отражением процессов регенерации в пораженном органе [16, 17].

В литературе есть данные о том, что нарушение синтеза коллагена является следствием ингибирующего влияния препаратов на монооксигеназную систему в слизистой гастродуоденальной зоны [18]. Т. Arisawa et al. [19] на экспериментальной модели индометациновой гастропатии провели сравнительное изучение влияния омепразола и мизопростола на созревание грануляционной ткани слизистой желудка у крыс. Авторы установили, что омепразол способствует эпителизации эрозивных, язвенных повреждений, но при этом усугубляет отрицательное влияние индометацина на созревание грануляционной ткани. В связи с этим авторы рекомендуют компенсировать недостаток простагландина применением мизопростола. Видимо, результаты, полученные у больных 2-й группы, и низкая частота рубцевания язвы обусловлены синергизмом ингибирующего эффекта омепразола и метронидазола в составе квадритерапии.

Таким образом, данные литературы и результаты проведенных нами исследований позволяют сделать следующие выводы. Стандартные схемы квадритерапии второй линии с омепразолом, де-нолом, амоксициллином, тетрациклином и метронидазолом одинаково влияют на динамику клинических симптомов и частоту эрадикации *H. pylori*.

Квадротерапия с омепразолом, де-нолом, амоксициллином, тетрациклином эффективнее влияет на нарушенные механизмы синтеза защитного слизистого барьера и процессы регенерации, что способствует более высокой частоте рубцевания язвы у больных ЯБ ДПК. По таким показателям квадритерапия омепразолом, де-нолом, тетрациклином, метронидазолом менее эффективна.

Список литературы

1. Влияние некоторых компонентов противоязвенной терапии на содержание слизевырабатывающих клеток в слизистой ткани желудка / Н. И. Пулатова, А. В. Якубов, Д. С. Акбарова [и др.] // Санкт-Петербург — Гастро-2012: матер. Междунар. славяно-балтийского науч. форума // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга.— 2012.— № 2–3.— С. 74–75.
2. Якубов А. В. Сравнительная оценка эффективности стандартных схем квадритерапии второй линии на состояние слизистого барьера желудка у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки / А. В. Якубов, Н. И. Пулатова // Инфекция, иммунитет и фармакология.— 2012.— № 2.— С. 75–80.
3. Особенности фармакодинамического эффекта препаратов противоязвенной терапии на активность ферментов монооксигеназной системы в слизистой ткани желудка / А. В. Якубов, Н. И. Пулатова, Д. С. Акбарова [и др.] // Санкт-Петербург — Гастро-2012: матер. Междунар. славяно-балтийского науч. форума // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга.— 2012.— № 2–3.— С. 110.
4. Якубов А. В. Оценка эффективности омепразола и де-нола на некоторые показатели цитозащиты слизистой ткани желудка при экспериментальной язве / А. В. Якубов, Н. И. Пулатова // Тер. вестн. Узбекистана.— 2012.— № 2–3.— С. 141–142.
5. Пулатова Н. И. Содержание нерастворимого слизистого геля в желудочном соке у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки при применении стандартных схем квадритерапии / Н. И. Пулатова // Дни молодых ученых: матер. науч.-практ. конф.— Ташкент, 2012.— С. 177–178.
6. Пулатова Н. И. Оценка фармакодинамического эффекта препаратов и стандартных схем терапии второй линии язвенной болезни на показатели NO-системы и анаэробного гликолиза в слизистой

- ткани желудка / Н. И. Пулатова, А. В. Якубов, А. А. Хамраев // Врач-аспирант.— 2012.— № 12 (50).— С. 296–302.
7. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection — The Maastricht III Consensus Report / P. Malfertheiner, F. Megraud, C. O'Morain [et al.] // Gut.— 2007.— Vol. 56.— P. 772–781.
 8. Фишер А. А. Методика исследования реологических свойств желудочной слизи и ее диагностическая информативность / А. А. Фишер, Ю. Ю. Борисов // Лаб. дело.— 1989.— № 5.— С. 29–32.
 9. Линевиц Л. И. Сиаловые кислоты / Л. И. Линевиц // Успехи биол. химии: ежегодник.— 1962.— Вып. 4.— 262 с.
 10. Рабинович П. Д. Биологическое окисление и основные функции желудка у больных язвенной болезнью / П. Д. Рабинович, П. В. Лилушкин // Тер. архив.— 1979.— № 11.— С. 103–105.
 11. Protein measurement with the folin phenol reagent / O. H. Lowry, N. J. Rosebrough, A. L. Farr, R. J. Randall // J. Biol. Chem.— 1951.— Vol. 193, № 1.— P. 265–275.
 12. Осадчук Т. К. Исследование оксипролина в желудочном соке и его диагностическое значение / Т. К. Осадчук, Ю. К. Мотин, М. А. Осадчук // Лаб. дело.— 1982.— № 4.— С. 16–18.
 13. Properties of gastric and duodenal mucus: Effect of proteolysis disulfide reduction, bibe, acid, etanol and hypertonicity on mucus gel structure / A. E. Bell, L. A. Sellers, A. Allen, W. S. Cunliffe // Gastroenterol.— 1995.— Vol. 88, № 1.— P. 269–280.
 14. Slomany B. L. Nature of enhancement of the protective qualities of the gastric mucus by sucralfate / B. L. Slomany, J. Piotrowski, K. Okazaki // Digestion.— 1989.— Vol. 44.— P. 222–231.
 15. Мазуров В. И. Биохимия коллагеновых белков / В. И. Мазуров.— М.: Медицина, 1974.— 220 с.
 16. Arisawa T. Fluctuation of the mucosal hydroxyproline content in compound 48/80 induced gastric lesions in rats / T. Arisawa, S. Nakarawa, K. Segawa // Scand. J. Gastroenterol.— 1989.— Vol. 24, № 162.— P. 27–30.
 17. Ito M. Studies on defensive factors of experimental ulcers (2). Increasing action of aceglutamide aluminum on defensive factors in acetic acid ulcers of rats / M. Ito, E. Yakochi, C. Kobayashi, Y. Suzuki // Folia Pharmacol. Jap.— 1982.— Vol. 79, № 4.— P. 327–334.
 18. Effects of Histamine H2 — reseptor antagonists and proton pump inhibitor on the mucosal hydroxyprolini content of the ethanol — HCl — induced gastric lesions in rats / T. Suzuki, Y. Tsukamoto, H. Gote [et al.] // Digestion.— 1992.— Vol. 51, № 3.— P. 161–167.
 19. Is omeprazole or misoprostol superior for improving indometacin induced delayed maturation of granulation tissue in rat gastric ulcers? / T. Arisawa, M. Harata, Y. Kamiga [et al.] // Digestion.— 2006.— Vol. 73, № 1.— P. 32–39.

ВПЛИВ СТАНДАРТНИХ СХЕМ ПРОТИВИРАЗКОВОЇ ТЕРАПІЇ НА КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ПОКАЗНИКИ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ВИРАЗКОВОЮ ХВОРОБОЮ ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ

А. В. ЯКУБОВ, Н. І. ПУЛАТОВА

При вивченні впливу стандартних схем квадритерапії другої лінії на динаміку клініко-лабораторних показників у пацієнтів із виразковою хворобою дванадцятипалої кишки встановлено, що схеми з омепразолом, де-нолом, амоксициліном, тетрацикліном та омепразолом, де-нолом, тетрацикліном, метронідазолом однаково впливають на динаміку клінічних симптомів і частоту ерадикації *H. pylori*. Однак перша схема ефективніше впливає на порушені механізми синтезу захисного слизового бар'єру і процеси регенерації, що сприяє більш високій частоті рубцювання виразки.
Ключові слова: виразкова хвороба, квадритерапія другої лінії, цитопротекція, рубцювання, *H. pylori*.

THE INFLUENCE OF STANDARD SCHEMES OF ANTI-ULCER THERAPY ON CLINICAL LABORATORY FINDINGS IN PATIENTS WITH DUODENAL ULCER

A. V. YAKUBOV, N. I. PULATOVA

The investigation of the effect of standard schemes of second-line quadritherapy on the dynamics of clinical and laboratory parameters in patients with duodenal ulcer disease revealed that the scheme with Omeprazole, De-Nol, Amoxicillin, Tetracycline and Omeprazole De-Nol, Tetracycline, Metronidazole influence equally the dynamics of clinical symptoms and frequency of eradication of *H. pylori*. However, the first scheme more effectively influenced the disorders in the mechanism of synthesis of protective mucus barrier and regeneration processes, which contributed to the high frequency of ulcer cicatrisation.

Key words: ulcer, second-line quadritherapy, cytoprotection, cicatrisation, *H. pylori*.

Поступила 05.03.2013