

Применение Актовегина в лечении больных хроническим атрофическим гастритом

Хронический атрофический гастрит (ХАГ) – хроническое воспалительно-дистрофическое поражение слизистой оболочки желудка (СОЖ), которое характеризуется нарушением ее физиологической регенерации, уменьшением количества железистых клеток, а в случае прогрессирования – атрофией железистого эпителия, расстройством секреторной, моторной и инкреторной функций желудка.

Хронический атрофический гастрит занимает особое место в структуре гастроэнтерологической патологии в связи с высоким риском развития рака желудка, который по распространенности в мире занимает 4-е место (после рака легких, молочной железы и колоректального рака), а по показателям смертности стабильно удерживает 2-е место после рака легких [1, 6, 8].

К сожалению, в настоящее время в Украине отсутствуют достоверные данные о распространенности и заболеваемости ХАГ, что связано с латентным течением заболевания, недостаточной осторожностью врачей относительно возможности развития и прогрессирования атрофических изменений в СОЖ. В большинстве поликлиник и стационаров Украины не проводятся современные методы исследования больных с патологией гастродуоденальной зоны, прежде всего эзофагогастродуоденоскопия с последующим морфологическим исследованием. В результате страдает эффективность лечения ХАГ, а пациенты обращаются к врачу на терминальном этапе развития аденокарциномы желудка.

В настоящее время основными предраковыми состояниями считают ХАГ, наличие инфекции *Helicobacter pylori*, атрофически-гиперпластический гастрит, гастрит резецированного желудка, гипертрофический гастрит и полипоз желудка [5]. К основным предраковым морфологическим изменениям СОЖ относят кишечную метаплазию, в частности эпителиальную дисплазию разной степени выраженности [3, 4, 8, 13]. При этом риск развития рака значительно повышается при сочетании предраковых состояний с предраковыми изменениями СОЖ [3, 4].

После открытия *H. pylori* в 1983 г. и установления роли этого микроорганизма в этиологии и патогенезе ряда гастроэнтерологических заболеваний большинство исследователей обратили внимание на наличие определенной связи между колонизацией СОЖ *H. pylori* и развитием рака желудка.

Установлено, что среди *H. pylori*-инфицированных людей заболеваемость раком желудка в 1,6-4,2 раза выше, чем у неинфицированных, а вероятность развития карциномы у пациентов с ХАГ, ассоциированной с *H. pylori*, возрастает в 4-5 раз, особенно в случаях инфицирования в детском возрасте [3, 4, 8]. Большинство авторов [3, 5, 12-15] считают наличие *H. pylori* основной причиной возникновения атрофии СОЖ, а *H. pylori*-ассоциированный ХАГ – причиной рака желудка.

Достижения, связанные со снижением заболеваемости раком желудка,

в некоторых странах являются результатом уменьшения роли данной инфекции как наиболее частого и распространенного этиологического фактора развития ХАГ. Доказательством может служить тот факт, что наиболее быстрое снижение заболеваемости раком желудка за последние 10 лет наблюдается в тех странах (например, в Бельгии), в которых была проведена эрадикация инфекции практически у всего населения [14].

Существует и другое мнение, согласно которому роль контаминации *H. pylori* в злокачественной трансформации атрофических процессов в СОЖ является, безусловно, важной, однако отнюдь не ведущей, при этом инфекция выступает лишь в роли катализатора онкологического процесса [9]. Другие авторы признают, что *H. pylori* действует, скорее, как промотор, нежели инициатор желудочного канцерогенеза [1, 3, 4, 6, 8]. В связи с этим до настоящего времени остается актуальным вопрос, улучшается ли атрофия СОЖ или кишечная метаплазия после успешного лечения инфекции *H. pylori*.

Имеющиеся на сегодня научные данные, касающиеся этого вопроса, достаточно противоречивы. Так, результаты исследования [15] *H. pylori*-положительных пациентов свидетельствуют о том, что атрофия может уменьшаться или вовсе исчезать, особенно в антральном отделе, в течение одного года наблюдения после эрадикации инфекции [10]. В то же время согласно авторитетному мнению Р. Согеа [11] и других авторов [4], эрадикация *H. pylori* способствует ликвидации воспаления в СОЖ, однако регресс атрофических и метапластических процессов слизистой оболочки не наблюдается, а в некоторых случаях процесс прогрессирует. Другие исследователи [4] сообщают об изменении степени атрофии только у части пациентов и лишь через несколько лет после антихеликобактерной терапии.

Обратному развитию кишечной метаплазии способствует не только антихеликобактерная терапия – существенная роль отводится также длительному применению антиоксидантов, витаминно-минеральных комплексов, что свидетельствует в пользу полиэтиологичности триггерных механизмов развития дистрофических изменений СОЖ. Это еще раз подтверждает сложность патогенеза ХАГ, в котором значительную роль играют аутоиммунное воспаление СОЖ, нарушение процессов деления и дифференциации клеток эпителия слизистой оболочки, нарушения моторно-эвакуаторной функции желудка и микроциркуляции гастродуоденальной зоны.

Современные методы лечения ХАГ, как правило, основаны только на эрадикации инфекции *H. pylori* и воздействуют на одно из звеньев патогенеза этого заболевания. В связи с этим поиск наиболее эффективных методов лечения, основанных на применении средств, которые могут влиять на метаболические изменения СОЖ, является чрезвычайно актуальным.

Одним из таких средств является Актовегин – мощный универсальный антигипоксикант, используемый для лечения заболеваний, сопровождающихся гипоксией и ишемией тканей организма. Благодаря активации процессов синтеза АТФ препарат благотворно влияет на клеточный метаболизм, снижает выраженность воспалительного процесса в СОЖ, тем самым обеспечивая процессы репарации. Актовегин широко применяется при ишемической болезни сердца, сахарном диабете, диабетической нейропатии. Между тем в гастроэнтерологии препарат используется преимущественно при лечении неатрофического гастрита и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (ДПК) [7].

Целью нашего исследования было изучение эффективности применения препарата Актовегин в комплексе лечения больных хроническим атрофическим гастритом.

Материалы и методы

Нами обследовано 37 больных хроническим атрофическим гастритом (средний возраст – 48,26±2,83 года), которые проходили лечение в клинике Украинского НИИ медицинской реабилитации и курортологии (г. Одесса). Длительность заболевания составила от 3 до 5 лет. Среди сопутствующих заболеваний наиболее часто встречалась патология панкреатобилиарной зоны: хронический панкреатит (59,4%) и хронический некалькулезный холецистит (43,2%), а также гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и эрозивный эзофагит (24,3%).

В исследовании использованы такие методы, как анамнестический, клинический (оценка степени выраженности болевого, диспепсического и астенического синдромов на основании изучения субъективных и объективных признаков заболевания), параклинические методы (общий анализ крови и мочи, биохимическое исследование крови), фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФЭГДС) с последующим морфологическим исследованием 5 биоптатов СОЖ (по 2 биоптата из тела и антрального отдела желудка и 1 биоптат из области угла желудка). Кислотообразующую функцию желудка оценивали с помощью компьютерной рН-метрии по методу В.Н. Чернобрового. Степень контаминации СОЖ *H. pylori* определяли методом бактериоскопии мазков-отпечатков ткани желудка и уреазным тестом. Повторную эндоскопию с последующим морфологическим исследованием проводили через 3 мес после лечения.

Всех больных рандомизировали на две группы лечения. Участникам контрольной группы (15 человек) вначале была назначена антихеликобактерная терапия 1-й линии (амокксициллин, кларитромицин, ингибитор протонной помпы) в течение 10 дней согласно последнему Маастрихтскому соглашению, а затем плантаглоцид, поливитамины, ферментные препараты на протяжении 1,5 мес.

Пациентам основной группы (22 человека) был назначен тот же комплекс лечения и дополнительно Актовегин в дозе 5 мл (200 мг) 1 раз в день внутримышечно в течение 15 дней, а затем по 1 таблетке (200 мг) 3 раза в сутки в течение 30 дней.

Результаты

Контрольная группа

До начала лечения у большинства больных контрольной группы определяли проявления диспепсического синдрома, чаще всего в виде тошноты, отрыжки воздухом, вздутия живота. Болевой синдром отмечался у половины больных. Чаще всего это были боли и ощущения тяжести в эпигастрии, треть больных беспокоили боли в правом и левом подреберьях. Признаки астенического синдрома в виде утомляемости, головных болей, нарушения сна определялись в той или иной степени выраженности у 70,2% больных.

При объективном обследовании наиболее часто определялась болезненность при пальпации в эпигастрии и пилородуоденальной зоне (53,3% пациентов), правом подреберье (33,3%), положительный симптом Ортнера (33,3% больных).

Проведенное лечение способствовало исчезновению боли у 26,6% пациентов и ее уменьшению, а также тяжести в эпигастрии у 20,0% ($p < 0,05$) больных. Однако боль в правом подреберье оставалась у всех пациентов с этими жалобами, боль в левом подреберье сохранялась у половины обследованных. Что касается проявлений диспепсического синдрома, то существенных изменений относительно жалоб на тошноту, отрыжку воздухом, метеоризм выявлено не было. После лечения у 1/3 больных сохранялись признаки астенического синдрома.

В результате проведенной терапии отмечено уменьшение болезненности при пальпации в эпигастрии у большинства пациентов, исчезновение положительного симптома Менделя; у части больных (6,6%) незначительно уменьшилась болезненность при пальпации в правом подреберье. После лечения у всех пациентов оставалась болезненность при пальпации кишечника.

При исследовании состояния гастродуоденальной зоны по данным эндоскопии у 20,0% обследованных выявлены недостаточность розетки кардии и эрозивный эзофагит. У большей части больных (73,%) определялись атрофические изменения СОЖ и воспаление слизистой оболочки ДПК (66,6%),

эрозии антрума и ДПК — у 1/3 обследованных.

После проведенной терапии у части больных (6,6%) не выявлялись эрозии антрума и ДПК, недостаточность кардии, дуоденогастральный рефлюкс, признаки воспалительного процесса в ДПК, однако признаки атрофии (очаговой или диффузной) сохранялись.

При морфологическом исследовании биоптатов СОЖ выявлены отек слизистой оболочки, гиперплазия эпителия выводных протоков желез, атрофия желез и их деформация. Метаплазия и дисплазия (преимущественно I-II степени) наблюдались у 16,6% больных. Эти патологические изменения сопровождались инфильтрацией стромы слизистой оболочки лимфоидными элементами и гистиоцитами, увеличением в ней количества фиброзных волокон, а также фиброзом стенок сосудов. При этом в большинстве случаев сосуды были спазмированы, но в редких случаях — с застойным кровенаполнением.

Проведенное лечение способствовало уменьшению воспалительного процесса в СОЖ (уменьшение отека, гистиолимфоцитарной инфильтрации), однако значительного изменения морфологической картины СОЖ не наблюдалось. Так, определялось повышенное количество фиброзных волокон в строме, деформация желез; состояние сосудов прежние.

Частота выявления *H. pylori* составила 80,0%, степень контаминации СОЖ у всех обследованных перед началом лечения была высокой. Назначение стандартной антихеликобактерной терапии 1-й линии привело к полной элиминации *H. pylori* у 7 (46,6%) больных и снижению степени контаминации у большинства инфицированных пациентов.

При исследовании состояния кислотообразования более чем у половины больных определяли умеренную селективную гипоацидность, при этом средний показатель pH составил $3,25 \pm 0,32$. У 26,6% обследованных выявлена выраженная тотальная гипоацидность. У 20,0% пациентов зарегистрирована умеренная гиперацидность, и только у 2 обследованных определялась нормоацидность. На фоне проведенной стандартной терапии достоверных изменений кислотообразующей функции желудка не наблюдалось.

Основная группа

В основной группе больных до начала лечения также отмечали преобладание диспепсического синдрома в виде отрыжки и сухости во рту (68,2%), вздутия живота (59,1%), тошноты (54,5%), изжоги (40,9%). Основными проявлениями болевого синдрома были боль в эпигастрии (54,5%), тяжесть в эпигастрии после еды и боль в правом подреберье (27,2%). При объективном обследовании наиболее часто определялась болезненность при пальпации в эпигастрии (54,5%) и в правом подреберье (27,3%).

Проведенное лечение способствовало положительной динамике клинического течения заболевания, что выражалось достоверным ($p < 0,003$) уменьшением признаков диспепсического синдрома — жалоб на тошноту, сухость во рту. У большинства больных отсутствовали жалобы на боли в эпигастрии и правом подреберье. Следует

отметить благоприятное влияние проведенной терапии на динамику астенического синдрома: у 81% пациентов отсутствовали жалобы на общую слабость и повышенную утомляемость, нормализовался сон.

Отмечена положительная динамика объективных признаков заболевания: исчезновение болезненности при пальпации в эпигастрии, симптома Ортнера у большинства больных (до лечения $54,5 \pm 10,6\%$, после — $4,55 \pm 1,44\%$; $p < 0,003$).

До начала лечения у наблюдаемых больных по данным ФЭГДС отмечали признаки атрофического гастрита (16 пациентов), недостаточность розетки кардии, хронический эзофагит у трети обследованных, гиперемии СОЖ и ДПК, эрозии пищевода (27,2%), антральной части желудка (50,0%) и ДПК. После лечения отмечали нормализацию СОЖ пищевода, исчезновение недостаточности кардии и дуоденогастрального рефлюкса у большинства больных, ликвидацию эрозий антрума и ДПК.

Частота выявления *H. pylori* у пациентов основной группы составила 81,8%, а степень контаминации СОЖ до начала лечения была достаточно высокой.

При морфологическом исследовании биоптатов СОЖ до начала лечения в абсолютном большинстве случаев определялся воспалительный процесс в теле желудка, который проявлялся выраженной или умеренным отеком интерстиция, густой или умеренной гистиолимфоцитарной инфильтрацией. Желез при этом было мало, расположение их одиночное. На фоне очаговой и диффузной атрофии СОЖ наблюдалась выраженная кишечная метаплазия и дисплазия эпителия. Определялись участки со склерозированными сосудами, в некоторых из них выявлено застойное кровенаполнение.

Через 3 мес после проведенного лечения у всех больных отмечали отсутствие признаков воспалительного процесса, значительное улучшение сосудистой сети СОЖ. Атрофические изменения сохранялись, но в то же время отмечено уменьшение признаков выраженной метаплазии до умеренной и отсутствие дисплазии, что свидетельствовало о положительной динамике морфологических изменений в СОЖ больных ХАГ.

При изучении состояния кислотообразования у половины пациентов основной группы регистрировали умеренную селективную гипоацидность (средний показатель pH $4,24 \pm 0,16$). У 27,2% больных определяли выраженную тотальную гипоацидность, и только у 3 пациентов установлена нормоацидность. Проведенное лечение способствовало незначительной ($p > 0,05$) стимуляции кислотообразования у больных с умеренной гипоацидностью.

Выводы

- Применение стандартной терапии в контрольной группе больных ХАГ способствовало улучшению клинического течения заболевания, эрадикации *H. pylori* у 46,6% больных, но в то же время недостаточно уменьшало проявления диспепсического, болевого и астенического синдромов и не влияло на состояние кислотообразующей функции желудка. У некоторых пациентов

наблюдалось уменьшение воспалительного процесса в СОЖ и ДПК, нормализация моторно-эвакуаторной функции желудка; при этом не отмечены существенные морфологические изменения в СОЖ.

- Использование Актовегина в комплексе стандартной терапии ХАГ способствовало устранению признаков диспепсического, болевого и астенического синдромов; заживлению эрозий в желудке и ДПК; нормализации моторно-эвакуаторной функции желудка и ДПК; эрадикации *H. pylori*; исчезновению признаков воспалительного процесса, выраженной метаплазии и дисплазии СОЖ; улучшению состояния сосудистой сети СОЖ; незначительной стимуляции кислотообразования у больных с исходной гипоацидностью.
- Полученные данные свидетельствуют в пользу эффективности длительного (1,5 мес) применения Актовегина в комплексе лечения больных ХАГ в связи с благоприятным влиянием этого препарата на основные патогенетические звенья заболевания.

Литература

1. Аруин Л.И. Рак желудка // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. — 1999. — № 3. — С. 23-25.
2. Бабак О.Я., Протас Ю.В. Хронический атрофический гастрит — точка отсчета начала канцерогенеза // Суч. гастроэнтерол. — 2005. — № 5 (25). — С. 9-14.
3. Баранская Е.К., Ивашкин В.Т. Клинический спектр предраковой патологии желудка // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. — 2002. — № 4. — С. 7-14.
4. Маев И.В., Зайрагьянц О.В., Кучерявый Ю.А. Кишечная метаплазия слизистой оболочки желудка в практике гастроэнтеролога: современный взгляд на проблему // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. — 2006. — № 4. — С. 38.
5. Минушкин О.В., Бурков С.Г., Будина Е.Г. и др. Некоторые аспекты взаимосвязи хеликобактерной инфекции, полипоза и рака желудка // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. — 2001. — № 3. — С. 7-10.
6. Роккас Ф. Инфекция *Helicobacter pylori* как фактор риска рака желудка: современные доказательства // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. — 2002. — № 3. — С. 66-70.
7. Степанов Ю.М., Будзак И.Я., Довганюк И.Э. Использование Актовегина в лечении гастродуоденальной патологии // Consilium Medicum Ukraina. — Т. 2, пр. № 5. Гастроэнтерология/Хирургия. — 2008. — С. 1-3.
8. Циммерман А.С. *Helicobacter pylori* — инфекция и рак желудка // Клини. мед. — 2004. — № 4. — С. 9-14.
9. Шапошников А.В. Предраковые заболевания желудка // Клини. мед. — 2007. — № 2. — С. 4-8.
10. Arkilla P.E.T., Sepalla K., Farkkilla M.A. et al. *Helicobacter pylori* eradication in the healing of atrophic gastritis: A 1-year prospective study // Scand. J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 41. — P. 782-790.
11. Correa P. Human gastric carcinogenesis: A multistep and multifactorial process // Cancer Res. — 1992. — Vol. 52. — P. 6735-6740.
12. Ruge M., Bussato G., Cassaro M. et al. Patient younger for 40 years with gastritis carcinoma *Helicobacter pylori* genotype at associated phenotype // Cancer. — 1999. — P. 2506-2511.
13. Ruis B., Garay J., Correa P. et al. Morphometric evaluation of gastric antral atrophy: improvement after cure *H. pylori* infection // Scand. J. Gastroenterol. — 2002. — 16 (80). — P. 1449-1456.
14. Sipponen P., Marshall B.J. Gastritis and gastric cancer — Western countries // Gastroenterol. Clin. North Am. — 2000. — Vol. 29. — P. 579-592.
15. Webb P.M., Law M., Varghese C. et al. Gastric cancer and *Helicobacter pylori*: A combined analysis of 12 cases constitutes within prospective cohorts // Gut. — 2001. — Vol. 49. — P. 349-353.

Новости

GUT
An International Journal of Gastroenterology and Hepatology

Интенсивные физические упражнения как независимый предиктор уменьшения жирового гепатоза при неалкогольной жировой болезни печени

У пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени изменение пищевого поведения (модификация диеты) и умеренное увеличение физической активности могут уменьшить гепатостеатоз. Однако прогнозировать степень такого уменьшения тяжело. Германские ученые предположили, что прогностическим фактором может выступить толерантность к физической нагрузке по данным кардиореспираторного теста со спирироэргометрией.

В исследование вошли 50 пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и 120 лиц с риском развития метаболических нарушений, составивших контрольную группу. Все участники получили диетические рекомендации, направленные на уменьшение потребления количества калорий и массы тела, а также на повышение аэробной физической активности.

Исследователи установили, что за период наблюдения (в среднем 8,7 мес) общая, подкожная брюшная и висцеральная жировая ткань уменьшилась в целом, а физическая форма улучшилась. Самым значительным достижением было снижение содержания жира в печени на 31%. У 20 пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени констатировали разрешение заболевания.

Физическая форма независимо от степени ожирения, распределения жировой ткани и интенсивности физических упражнений является сильным предикторным фактором изменения содержания жира в печени. Оценка кардиореспираторной тренированности может быть полезна для того, чтобы идентифицировать пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, которые более вероятно ответят на изменение образа жизни.

K. Kantartzis et al. Gut 2009; 58: 1281-1288

Helicobacter

Helicobacter pylori обуславливает изменения в иммунной системе, способствующие его персистенции

В предыдущих исследованиях показано, что инфекция *Helicobacter pylori* ассоциирована с повышением количества CD4+CD25high регуляторных Т-клеток в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки. В настоящем исследовании установлено количество и локализация CD4+ клеток, экспрессирующих фактор транскрипции FOXP3, в антральной области и в двенадцатиперстной кишке при дуоденальной язве, а также у асимптомных носителей и здоровых лиц. Кроме того, определены уровни экспрессии генов FOXP3, а также про- и противовоспалительных цитокинов до и после эрадикации *H. pylori*.

По результатам исследования установлено 6-кратное повышение уровня CD4+FOXP3+ Т-клеток в слизистой оболочке желудка у инфицированных пациентов. Интересно, что 26% этих клеток не ко-экспрессировали CD25. Повышение уровня FOXP3 экспрессирующих Т-клеток в антруме у инфицированных *H. pylori* пациентов было обусловлено присутствием возбудителя, поскольку после эрадикации происходило 4-кратное снижение уровня FOXP3 и ИЛ-10 мРНК в антруме. Кроме того, были установлены более высокие уровни CD4+FOXP3+ Т-клеток в областях дуоденальной метаплазии эпителия желудка у пациентов с язвой двенадцатиперстной кишки по сравнению с асимптомными пациентами с такими же изменениями слизистой оболочки, а также с нормальной слизистой. У пациентов с дуоденальной язвой CD4+FOXP3+ Т-клетки чаще всего ассоциировались с агрегатами в областях с дуоденальной метаплазией.

Таким образом, *H. pylori* оказывает влияние на течение иммунных процессов, способствуя хронизации инфекции.

B. Kindlund et al. Helicobacter. 14(3): 192-201, June 2009.