



Н.Б. Губергріц, І.В. Василенко,
О.М. Агібалов, П.Г. Фоменко, Е.Л. Баланцова
Донецький національний медичний університет
імені Максима Горького

Ефективність препарату «Мукоген» при ерозивно-виразкових ураженнях гастродуоденальної зони, асоційованих з *Helicobacter pylori* Частина I

Ключові слова

Ерозивно-виразкові хвороби органів травлення, *Helicobacter pylori*, лектинна гістохімія, цитопротекторний вплив лікування, ребаміпід.

Проблема надання спеціалізованої гастроентерологічної допомоги населенню України в останні роки набуває першочергового медико-соціального значення. Це зумовлено тенденцією до зростання, зокрема за останніх 5 років, поширення хвороб органів травлення на 24,7 %, захворюваності — на 8,7 %, смертності — на 14,0 % [23].

Актуальність теми пояснюється як значним поширенням ерозивно-виразкових та запальних хвороб шлунка та дванадцятипалої кишки (ДПК), так і частотою гелікобактеріозу, тобто хвороби, спричиненої *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) [19, 26]. Так, частота виразкової хвороби (ВХ) шлунка та ДПК серед населення різних країн і категорій сягає 10,0–25,0 % [8, 18]. Доведено, що *H. pylori* може не зумовлювати змін слизової оболонки шлунка (СОШ), але бути головним етіологічним чинником хронічного гастродуоденіту (ХГ) та ВХ [22]. У понад 90,0 % випадків ХГ є гелікобактерним, в середньому 70,0–90,0 % ВХ ДПК асоційовані з *H. pylori* [17]. Крім того, *H. pylori* є однією з причин раку шлунка (60,0–70,0 %), а також ініціює розвиток поліпоподібних утворень СОШ [7, 11].

Частота гастродуоденальної патології невпинно зростає і в Україні. Поширення ВХ шлунка та ДПК у нашій країні за період від 1997 до 2005 р. зросло на 24,3 %, хоча показник захворюваності збільшився лише на 1,4 %. Поширення ХГ зросло

за той самий період на 39,7 %, захворюваність — на 4,0 % [23]. На сьогодні в Україні понад 1 млн хворих на ВХ і понад 1,5 млн на ХГ. Кожний другий хворий на ВХ лікується в стаціонарі, понад третина користується листком непрацездатності повторно. На жаль, не є рідкісними випадки інвалідизації хворих на ВХ. Головними причинами інвалідності є наслідки оперативних втручань, які проводять за неефективності консервативного лікування, а також з приводу ускладнень ВХ, частота яких в останні роки зростає [23]. У 2005 р. в Україні загальна кількість операцій на шлунку з приводу ВХ становила майже 15 тис. Реабілітаційні заходи, які проводять на різних етапах, недостатньо ефективні, через що первинна інвалідизація хворих на ВХ шлунка та ДПК наближається в Україні до 20 % випадків інвалідизації хворих гастроентерологічного профілю [28].

І гелікобактерні, і негелікобактерні ураження органів травлення нерідко поєднуються як з іншими хворобами органів травлення [5], так і з патологією інших органів і систем [3].

Попри існування стандартних схем діагностики та лікування гелікобактеріозу [4], терапія не завжди виявляється достатньо ефективною, тому модифікація ерадикаційної терапії та доповнення її додатковими засобами в багатьох випадках є вкрай потрібними [20]. Зокрема, гастроентерологів приваблюють так звані гастроци-

топротектори, які спроможні підвищити ефективність лікування пацієнтів з ерозивно-виразковими ураженнями органів травлення [15]. Одним із найефективніших гастроцитопротекторів є «Мукоген» (ребаміпід), який виробляє компанія Macleods Pharmaceuticals Limited (Індія). Цей препарат уже багато років використовують в Японії та США як гастроцитопротектор при ураженнях стравоходу, шлунка, ДПК [14, 43].

Ребаміпід посилює гастроцитопroteкцію шляхом впливу на всі три групи компонентів, які забезпечують захист СОШ від агресивного впливу шлункового вмісту на преепітеліальні (слиз, гідрокарбонати, поверхнево-активні фосфоліпіди), епітеліальні (клітинна резистентність, регенерація, фактори росту, простагландини, проліферація) та субепітеліальні (кровообіг, лейкоцити) компоненти [43, 48].

Передусім ребаміпід стимулює продукцію простагландинів E_1 і E_2 СОШ. Простагландин E_2 має ключове значення для продукції шлункового слизу. Збільшення продукції простагландину E_2 під впливом ребаміпиду відбувається за рахунок підвищення експресії гена EP_4 у клітинах RGM-1. У процесі інкубування цих клітин з ребаміпідом підвищується синтез не тільки простагландину E_2 , але й циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ). Унаслідок цього зростає продукція слизу СОШ через рецептори EP_4 переважно в антральному відділі шлунка. Крім того, опубліковано експериментальні дані щодо посилення продукції простагландину E_2 ребаміпідом при індукованих оцтовою кислотою виразках у щурів. Загоювалися такі виразки під впливом ребаміпиду скоріше, ніж блокаторів H_2 -гістамінових рецепторів [30].

Ребаміпід збільшує вміст розчинного слизу до 160 % порівняно з початковими значеннями у хворих, що приймали індометацин [32]. Препарат не тільки підвищує продукцію шлункового слизу, а й поліпшує якість слизу, зокрема, збільшує кількість глікопротеїдних компонентів у ньому [45]. Стимуляція ребаміпідом сприяє не тільки продукції простагландину E_2 , а й поліпшенню якості слизу, збільшенню продукції гідрокарбонатів і пригніченню виробництва кислоти парієтальними клітинами [45].

Ребаміпід впливає на синтез як простагландину E_2 , так і простагландину I_2 , який бере участь у стабілізації мембран тучних клітин і лізосом, пригнічує продукцію вільних радикалів кисню. Важливо, що простагландин I_2 відіграє істотну роль у забезпеченні адекватного кровообігу в СОШ [14, 45].

За даними A.S. Tarnawsky та співавторів (2004) [44], ребаміпід поліпшує кровообіг у СОШ, діючи за кількома напрямками (рис. 1).

Унаслідок поліпшення кровообігу в СОШ прискорюється загоєння ерозій та виразок, підвищується якість рубцювання. Якщо до традиційної терапії додають ребаміпід, то здебільшого формуються пласкі рубці. У разі застосування тільки традиційних засобів лікування утворюються рубці з негладенькою поверхнею, що у майбутньому призводить до рецидивів ерозій та виразок, а в деяких випадках — до рубцевої деформації [42, 45]. Вплив ребаміпиду на кровообіг у СОШ пов'язують також зі збільшенням при цьому продукції оксиду нітрогену та активності NO-синтетази в ендотелії судин травного каналу [46].

Прискорення загоєння ерозій та виразок при лікуванні ребаміпідом доведено Т. Міва та співавторами (1993) [35]. Автори помітили, що додавання ребаміпиду до схеми терапії хворих зі шлунковими виразками супроводжується значним зменшенням строків загоєння.

Хоча ребаміпід не чинить прямий вплив на *H. pylori*, але він знижує ступінь адгезії бактерій до епітеліальних клітин шлунка, зменшує секрецію збудником прозапальних цитокінів (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α), інфільтрацію СОШ макрофагами, мононуклеарами та гранулоцитами [33, 35]. Ребаміпід зменшує звільнення еластази з активованих *H. pylori* нейтрофілів. Це дуже важливо, тому що еластаза руйнує міжклітинні зв'язки, наслідком чого є проникнення біологічно активних речовин у глибші шари стінки шлунка. Безумовно, ці механізми беруть участь у розвитку рецидиву виразки [50]. Крім того, препарат знижує активність нейтрофілів шляхом пригнічення водорозчинних токсинів *H. pylori*, гальмує їхній хемотаксис та адгезію до ендотеліальних клітин [14, 49, 50].

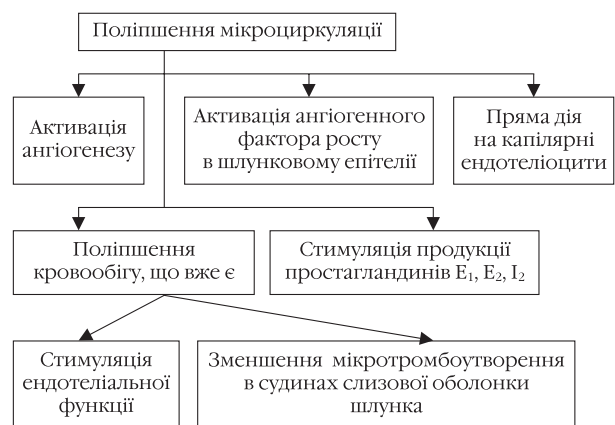


Рис. 1. Механізми поліпшення кровообігу в СОШ під впливом ребаміпиду [44]

Запалення СОШ при гелікобактеріозі послаблюється під впливом ребаміпиду також шляхом пригнічення процесів ліпопероксидації та оксидантно-опосередкованої активації NF-κB, у зв'язку з чим також зменшується продукція IL-8 [14]. Ребаміпід здатний як зв'язувати вільні радикали кисню, так і гальмувати їхню продукцію [49]. Препарат регулює апоптоз нейтрофілів при гелікобактеріозі [34].

У доказових клінічних дослідженнях доведено, що комбінація ерадикаційної терапії із ребаміпідом сприяє зменшенню виразності оксидативного стресу, вмісту прозапальних цитокінів, індексу апоптозу в СОШ. Усе це сприяє гоєнню виразок та поліпшенню якості життя [27].

Ребаміпід прискорює гоєння виразок також за рахунок збільшення експресії епідермального фактора росту та рецепторів до нього у краях виразки. Це доведено при лікуванні шлункових виразок, індукованих прийомом глюкокортикостероїдів [36].

Ребаміпід зменшує ушкодження СОШ жовчними кислотами, стимулює продукцію шлункових гідрокарбонатів, що важливо для утримання градієнта рН СОШ та слизової оболонки ДПК, і стимулює утворення грануляції та реепітелізації при запаленні слизової оболонки травного каналу [14].

Стимулювання ребаміпідом захисних властивостей СОШ має наслідком, як було вказано вище, зниження частоти рецидивів шлункових виразок, у тому числі асоційованих з *H. pylori*, порівняно з лікуванням тільки ерадикаційними засобами. Препарат дає змогу запобігти не тільки рецидивам, а й розвитку ерозивно-виразкових уражень травного каналу та раку шлунка [45].

Особливе місце займає ребаміпід у лікуванні гастропатій, спричинених нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП), а також стероїдних виразок шлунка [13]. У цьому напрямку проведено низку експериментальних та клінічних досліджень, в яких доведено, що ребаміпід:

- відновлює інгібовану глюкокортикостероїдами продукцію епідермального фактора росту, експресію циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) і вміст простагландину E₂ у СОШ [36];
- індукує експресію ЦОГ-2, збільшує рівень простагландину E₂ і кількість шлункового слизу [35];
- ефективний при «аспіринових» виразках [35];
- зменшує клінічні, гістологічні вияви гастропатії, поліпшує ендоскопічну картину у хворих на ревматоїдний артрит, які довго приймають НПЗП [35];
- запобігає розвитку гастропатії при прийомі НПЗП здоровими добровольцями [41];
- здатний гальмувати канцерогенез [47].

Препарат є ефективним не тільки при виразках шлунка та ДПК, а й при афтозному стоматиті. Зокрема, він сприяє зменшенню кількості афт та болю [35]. Ребаміпід у 62,0 % випадків афтозного стоматиту забезпечує високий ефект, а в 25 % — помірний, про що свідчить спостереження за хворими протягом 6 міс [35]. Експериментальні дані підтверджують перспективність застосування ребаміпиду при неспецифічному виразковому коліті [38].

У експерименті виявлено ще й додаткові властивості ребаміпиду. Наприклад, при ендотоксичному шоці в пацюків ребаміпід пригнічує нейтрофільну інфільтрацію печінки та підйом рівня TNF-α у сироватці крові [31]; при гострій ішемії печінки зменшує активність перекисного окиснення ліпідів, запобігає зниженню вмісту НАДФ у печінці [39].

Ребаміпід ефективний при деяких недигестивних захворюваннях. Наприклад, при лікуванні 15 хворих на хронічний гломерулонефрит ребаміпідом (по 100 мг 3 рази на добу) протягом 24 тиж зменшувалися протеїнурія, гематурія [35]; при індукції стрептозоцином цукрового діабету в пацюків ребаміпід знижував глікемію, показники фібронектину та TGF-β₁ в культурі мезангіальних клітин [35].

Дані літератури стали підставою для нашого дослідження.

Мета дослідження — підвищити ефективність лікування ерозивно-виразкових хвороб шлунка та ДПК, асоційованих з *H. pylori*, на підставі введення до комплексу лікування «Мукогену» (ребаміпиду).

Матеріали та методи дослідження

Під нашим наглядом перебували 104 хворі на хронічні запальні та ерозивно-виразкові хвороби органів травлення у стадії загострення та 30 здорових.

Серед хворих було 56 (53,8 %) жінок та 48 (46,2 %) чоловіків віком від 18 до 58 років. Вік та стать здорових були такими, як і хворих.

Серед них 32 (30,8 %) пацієнти страждали на хронічний неерозивний гастродуоденіт — ХНГ (без виразок або ерозій); у 50 (48,1 %) було діагностовано ВХ та у 22 (21,1 %) — хронічний ерозивний гастродуоденіт (ХЕГ). Серед хворих на ВХ переважали пацієнти з виразкою в ДПК — 20 (40,0 %), з тією самою частотою виявляли поєднану локалізацію виразкового дефекту — і в шлунку, і в ДПК; виразка шлунка була у 20,0 % (10 осіб) хворих.

Серед хворих на ХЕГ ерозії локалізувалися в цибуліні ДПК у 8 (36,4 %), а в антральному відділі шлунка — у 7 (31,8 %); у 7 (31,8 %) хворих ерозії виявлено і в шлунку, і в ДПК.

Супутня патологія органів травлення була представлена гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою (ГЕРХ) — у 24 (23,1 %) пацієнтів, у тому числі з хіатусною грижею — у 12 (11,5 %), з хронічним панкреатитом — у 12 (11,5 %), з хронічним холециститом — у 24 (23,1 %), з хронічним реактивним гепатитом — у 8 (7,7 %), із синдромом подразненої кишки — у 8 (7,7 %), зі спайковою хворобою — у 2 (1,9 %), ішемічною хворобою серця — у 5 (4,8 %), цукровим діабетом — у 5 (4,8 %). У 44 (42,3 %) хворих супутньої патології не виявлено.

H. pylori виявлено (хоча б одним із трьох методів — див. нижче) у 82 (78,8 %) хворих. Це дало підставу розподілити всіх хворих на дві групи: основну — інфіковані *H. pylori* (82 пацієнти) та групу порівняння — неінфіковані *H. pylori* (22 пацієнти).

H. pylori виявлено також і у 17 (56,7 %) здорових.

У основній групі переважали хворі з ерозивно-виразковими ураженнями травного каналу: 46 з 50 хворих на ВХ та 16 з 22 хворих на ХЕГ. Крім того, до основної групи увійшли 20 хворих на ХНГ. У групі порівняння, навпаки, переважали хворі без ерозій та виразок — 12 пацієнтів. До тієї самої групи зараховано 3 хворих на ВХ шлунка, хворого на ВХ ДПК та 6 хворих на ХЕГ. У останніх 10 хворих з групи порівняння в анамнезі вказувалося на частий (1—3 рази на тиждень протягом 1—5 років) прийом НПЗП для купірування головного болю, болю у попереку.

У всіх хворих під час опитування з'ясовували скарги, анамнез; виконували фізикальне обстеження. Крім того, досліджували кров та сечу. Такі самі дослідження проводили й у здорових.

Для вивчення стану слизової оболонки стравоходу, шлунка та ДПК під час госпіталізації, а потім через 4 тиж після лікування виконували фіброєзофагогастродуоденоскопію (ФЕГДС) апаратом Olympus GIF Q10 (Японія). При цьому звертали увагу на наявність набряку, гіперемії, ерозій, виразок, рубцево-виразкової деформації цибулини ДПК, а також на тонус кардіального сфінктера, воротаря, на наявність гастроєзофагеального та дуоденогастрального рефлюксів. Під час ФЕГДС до лікування проводили уреазний тест (набори виробництва Українського НДІ гастроентерології, Дніпропетровськ). Біопсію фундального, антрального відділів СОШ та слизової оболонки ДПК (СОДПК) виконували під час ФЕГДС до та після лікування. Таким чином, *H. pylori* до лікування виявляли за допомогою уреазного тесту та забарвлення гістологічних зрізів за Гімзе [1]. Ступінь виразності результатів обох тестів оцінювали напівкількісно.

Для оцінки морфологічних змін СОШ та СОДПК до та після лікування тканинні зрізи

фарбували гематоксиліном та еозином. Характеристики ХГ оцінювали також за допомогою напівкількісної шкали відповідно до Сіднейської класифікації в сучасній модифікації [2]. Таким чином, враховували атрофію залоз або ворсинок, виразність клітинної інфільтрації у власній пластинці, наявність сегментоядерних лейкоцитів у ній та внутрішньоепітеліально — як показник активності процесу. Враховували також наявність шлункової метаплазії у СОДПК та кишкової метаплазії у СОШ. Крім того, фіксували випадки виявлення обкладових клітин в антральному відділі шлунка (фундальна метаплазія), пілоричних залоз у фундальному його відділі (пілорична метаплазія). Виконували PAS-реакцію для оцінки секретії муцину (ця реакція виявляє нейтральний шлунковий муцин). Забарвлювали зрізи альціановим синім при рН = 2,5 для виявлення кислого несультатованого муцину та при рН = 1 — для виявлення кислого сульфомуцину. Для детальної розшифровки вуглеводного складу муцину застосовували лектинну гістохімію з панеллю з 8 лектинів, мічених пероксидазою. Використовували такі лектини: лектин зародків пшениці (WGA), специфічний до глюкозаміну, меншою мірою — до сіалових кислот; лектин арахісу (PNA), специфічний до D-галактози, галактозаміну; лектин виноградногo равлика (HRA), специфічний до галактозаміну й глюкозаміну; лектин сої (SBA), специфічний до D-галактози та галактозаміну; лектин бузини чорної (SNA), специфічний до сіалових кислот і галактозаміну; лектин золотого дощу (LAL), специфічний до L-фукози; лектин омели (VAL), специфічний до галактози; лектин сочевиці (LCA), специфічний до манози, глюкози й глюкозаміну. Зв'язування лектинів з рецепторами клітин залежить не тільки від відповідних моносахаридів, а й від їхнього взаємного розташування, ступеня глікозилювання структур, можливості блокування рецепторів до окремих вуглеводних детермінант, найчастіше — сіаловими кислотами [10].

Нейроендокринні клітини в залозах шлунка виявляли імпрегнацією зрізів сріблом за Гримеліусом, яка дає змогу визначити майже всі ендокринні клітини (крім тих, що продукують соматостатин), а також імпрегнацією сріблом за Масоном — для виявлення серотоніноцитів [21].

Проводили також класичний дихальний тест із сечовиною, міченою ¹³C, який є «золотим стандартом» діагностики інфекції *H. pylori*. За допомогою інфрачервоного ізотопного аналізатора IRIS (Німеччина) досліджували видихуване повітря натще та через 30 хв після перорального прийому 200 мл апельсинового соку з розведеною у ньому ¹³C-сечовиною (75 мг). Обидва ви-

дихи робили у марковані герметичні мішечки зі спеціальними клапанами, які потім приєднували до відповідних каналів інфрачервоної спектрометричної системи IRIS. Висновки робили на підставі вимірювання різниці концентрації CO₂ в обох мішечках. Результат вважався негативним при значеннях до 3,5 %. При показниках понад 5,0 % результат тесту вважали позитивним. Отримання відповіді в інтервалі 3,5–5,0 % диктувало потребу або в повторному обстеженні через 4 тиж, або в застосуванні додаткових методів діагностики. Дихальний тест із ¹³C-сечовиною проводили як для діагностики інфекції *H. pylori* до лікування, так і через 4 тиж після закінчення антигелікобактерної терапії (АГБТ) — для контролю ерадикації *H. pylori*.

До та після лікування у хворих оцінювали психосоматичний статус з використанням опитувача САН (самопочуття — активність — настрої).

Інтенсивність болю та інших суб'єктивних виявів захворювання оцінювали за напівкількісною шкалою з обчисленням середнього ступеня тяжкості (ССТ).

Статистичну обробку результатів проведено з використанням стандартних пакетів програм Microsoft Excel. Вираховували середню величину (M), її похибку (m), критерій Стьюдента (S), вірогідність (p) із забезпеченням ймовірності різниці не менше ніж 95 %. Аналізували кореляційні зв'язки відносно прямої та непрямої кореляції з вираховуванням їхніх коефіцієнтів (відповідно r і η).

Лікування хворих на ерозивно-виразкові хвороби шлунка і ДПК, асоційовані з *H. pylori*, було традиційним. Наслідки лікування вивчали у 80 хворих, інфікованих *H. pylori* (2 хворих, інфікованих *H. pylori*, вивели з дослідження, бо в них на ерадикаційну терапію розвинулася виразна алергічна реакція).

Схеми лікування відпрацьовано та регламентовано Маастрихтськими консенсусами [24].

Хворих, інфікованих *H. pylori*, розподілили на 2 лікувальні підгрупи по 40 пацієнтів у кожній. Лікування полягало у проведенні ерадикаційної терапії другого ступеня протягом 10 діб з подальшим прийомом інгібітора протонної помпи (ІПП) ще протягом 14 діб. Хворим призначали II лінію (ступінь) АГБТ, бо до госпіталізації за місцем проживання вони вже отримували АГБТ I лінії.

Хворі 1-ї (основної) підгрупи отримували:

- амоксицилін по 1000 мг 2 рази/добу (10 діб);
- фуразолідон по 100 мг 4 рази/добу (10 діб);
- «Гастро-Норм» по 120 мг 4 рази/добу (10 діб);
- омепразол по 20 мг 2 рази/добу (24 доби);
- «Мукоген» по 100 мг 3 рази/добу (28 діб).

Хворі 2-ї підгрупи (порівняння) отримували:

- амоксицилін по 1000 мг 2 рази/добу (10 діб);
- фуразолідон по 100 мг 4 рази/добу (10 діб);
- «Гастро-Норм» по 120 мг 4 рази/добу (10 діб);
- омепразол по 20 мг 2 рази/добу (24 доби).

ІПП призначали на 24 доби, бо у хворих були супутні хвороби (ГЕРХ, хронічний панкреатит та ін.), які потребують тривалої антисекреторної терапії.

Розподіл хворих за лікувальними підгрупами проводили за методом випадкової вибірки.

Результати

Усі хворі скаржилися на біль в надчеревній ділянці. Однак інтенсивність больового синдрому була різною у хворих двох груп. Так, ССТ болю у хворих з основної групи становив 2,45, а у хворих з групи порівняння — 1,82, тобто в 1,3 разу менше. Причому хворі з групи порівняння часто скаржилися не на біль, а на його еквіваленти — тяжкість, розпирання, дискомфорт у надчеревній ділянці (6 хворих з групи порівняння, або 27,3 %). У таких хворих ми умовно оцінювали виразність больового синдрому в 1 бал. Серед хворих з основної групи (інфікованих *H. pylori*) біль був виразним або дуже виразним у 51 (62,2 %) пацієнта, помірним — у 17 (20,7 %), мінімальним — у 14 (17,1 %). У неінфікованих *H. pylori* хворих (група порівняння) виразний біль був у 9,1 % (2 пацієнти) випадків, помірний — у 63,6 % (14) та мінімальний, у тому числі еквіваленти больового синдрому, — в 27,3 % (6 пацієнтів).

Виразність болю залежала від ступеня інфікування *H. pylori* ($\eta = +0,42$).

У хворих обох груп біль був частіше періодичним, мав чіткий зв'язок з прийомами їжі (постійний біль з періодичним посиленням був характерним для хворих іншими ураженнями шлунка та ДПК. З інших пацієнтів лише 8 скаржилися на дискомфорт, розпирання в надчеревній ділянці між епізодами виразного болю). Виявлено різницю між групами щодо зв'язку болю з прийомами їжі. Так, 64 (78,0 %) хворих з основної групи вказували на «пізній», «голодний» біль, тобто через 1,5–2 год після їди, вночі. Цей біль купірувався їжею, антацидами, блокаторами H₂-гістамінових рецепторів або ІПП. Тобто у переважної частини хворих з основної групи (*H. pylori*+) біль був виразкоподібним навіть без ерозивно-виразкового ураження слизової оболонки травного каналу. У хворих з групи порівняння такий біль спостерігався лише в третині випадків (7 хворих, або 31,8 %), тоді як у інших хворих (15 пацієнтів, або 68,2 %) біль виникав одразу після їди (через 5–20 хв). У хворих з групи порівняння біль частіше купірувався обволікальними засобами («Віні-

лін») або антацидами з обволікальними, в'яжучими властивостями («Маалокс», «Фосфолюгель», «Гастро-Норм»), сукральфатом («Вентером»). Ці препарати хворі приймали самостійно до початку дослідження. Названі вище засоби приносили полегшення 16 (72,7 %) хворим з групи порівняння (*H. pylori*-).

Усі хворі вказували на посилення болю після гострих, солоних, копчених страв; 58 (55,8 %) — після споживання гарячого; 26 (25,0 %) — після грубої їжі, свіжих яблук.

Іррадіація болю спостерігалася тільки у 16 (15,4 %) хворих. Причому у 6 біль віддавав у праве підребер'я, у 6 — в нижньо-грудний відділ хребта, у 2 — в передсерцеву ділянку та у 2 — у ліве підребер'я.

Диспепсичні вияви були також виразнішими у хворих з основної групи, у яких їхній ССТ становив 1,82. У хворих з групи порівняння відповідний показник був нижчим — 1,14. Диспепсія у хворих з основної групи виявлялася: у вигляді блювання — у 4 (4,9 %), нудоти — у 35 (42,7 %), печії — у 37 (45,1 %), відрижки — у 57 (69,5 %). У хворих з групи порівняння диспепсичні вияви не тільки були менш виразнішими, а й рідше спостерігалися. Так, блювання у хворих цієї групи не було, на нудоту нарікали 7 (31,8 %), на печію — 6 (27,3 %), на відрижку — 9 (40,9 %) хворих. Порухення випорожнення частіше виявлялися закрепом та чергуванням закрепу й проносу. Так, закреп був у 19,5 % (16 пацієнтів) хворих з основної групи, чергувалися закреп та пронос — у 14,6 % (12 пацієнтів). Лише у 4 (4,9 %) хворих з основної групи переважав пронос, а у останніх 50 (61,0 %) хворих порушень випорожнення взагалі не було. Нормальним було випорожнення в 68,2 % (15) хворих з групи порівняння, переважав закреп у 18,2 % (4 хворих), випорожнення були нестійкими у 9,1 % (2) хворих, переважав пронос у 4,5 % (1 хворий).

Під час аналізу клінічних виявів поєднаних ерозивно-виразкових змін СОШ та СОДПК (20 хворих з виразками і в шлунку, і в ДПК та 7 хворих з ерозіями і в шлунку, і в ДПК) виявлено низку особливостей. У 16 (59,3 %) хворих біль був розлитим — у надчеревній ділянці з поширенням в обидва підребер'я, тоді як для класичної пептичної виразки є характернішим локалізований біль. Причому виразність больового синдрому у хворих з поєднаним ураженням була вищою (ССТ 2,76). Цікаво, що у пацієнтів з поєднаними ерозивно-виразковими ураженнями шлунка та ДПК біль був практично постійним, посилюючись одразу після їди та через 1,0–1,5–2,0 год після неї. Тобто створювалося враження раннього болю, який через деякий час доповню-

вався пізнім болем. У всіх хворих з поєднаними ураженнями були диспептичні розлади (ССТ 2,27). Причому у всіх випадках домінувала печія.

У анамнезі звертали на себе увагу сезонність загострень, нерегулярність харчування та спадковість. Зокрема, сезонність загострень ХГ, пептичної виразки (весняно-осіння) зауважено у 49 (59,8 %) хворих з основної та у 7 (31,8 %) з групи порівняння. Відповідно нерегулярне харчування — у 57 (69,5 %) та у 11 (50,0) хворих, спадкова схильність — у 24 (29,3 %) та у 6 (27,3 %) хворих. Крім того, у 5 (22,7 %) хворих з групи порівняння в анамнезі вказували на частий та тривалий прийом НПЗП. У 16 (59,3 %) хворих з поєднаними ерозивно-виразковими змінами шлунка та ДПК в анамнезі вказували на шлунково-кишкові кровотечі та/або перфорацію, що свідчить про тяжчий перебіг хвороби у таких пацієнтів. Частота ускладнень в анамнезі хворих з ізольованими ерозивно-виразковими ураженнями сягала 20,5 %.

Під час фізикального обстеження значних змін кольору шкіри та слизової оболонки не виявлено. У 82 (78,8 %) хворих язик був вкритий білуватим або сіруватим нальотом, у 76 (73,1 %) помічено відбитки зубів по краях язика. Периферичні лімфатичні вузли не були збільшені.

Під час перкусії над легенями вислухували ясний легеневий звук, межі легенів не змінені. Аускультативно у всіх хворих дихання було везикулярним. Межі відносної та абсолютної тупості серця майже не були змінені у всіх хворих, аускультативно тони серця були ритмічними.

Під час пальпації у 33 (40,2 %) хворих з основної групи та у 4 (18,2 %) з групи порівняння виявляли локальну болісність у пілородуоденальній зоні, а в інших хворих — поширену болісність у надчеревній ділянці. У 22 (26,8 %) хворих з основної групи та у 2 (9,1 %) з групи порівняння виявляли локальну резистентність у пілородуоденальній зоні, а у 16 (19,5 %) з основної — болісний м'язовий валик у тій самій зоні.

Крім того, хворі скаржилися на зміни, причинами яких були супутні захворювання.

Під час лабораторних досліджень істотних змін не виявлено.

Особливий інтерес становив аналіз результатів ФЕГДС на момент госпіталізації в гастроентерологічне відділення. У 20 (24,4 %) хворих з основної групи та у 4 (18,2 %) з групи порівняння виявляли дистальний рефлюкс-езофагіт, але зміни слизової оболонки стравоходу обмежувалися її набряком, гіперемією (без ерозій та виразок). Халазію кардії виявляли частіше — у 16 (19,5 %) хворих з основної групи та у 4 (18,2 %) з групи порівняння. Тобто і рефлюкс-езофагіт, і халазію

кардії частіше виявляли у хворих з основної групи. Цікаво, що у 8 (9,8 %) хворих з основної групи та у 2 (9,1 %) з групи порівняння халазія кардії не супроводжувалася макроскопічними змінами слизової оболонки стравоходу, які характерні для рефлюкс-езофагіту. Можливо, у цих пацієнтів була ендоскопічно негативна ГЕРХ. Однак для уточнення такого діагнозу потрібні ІПП-тест та внутрішньостравохідне рН-моніторування, що не входили у перелік наших досліджень. У 10 (12,2 %) хворих з основної групи та у 2 (9,1 %) з групи порівняння, у яких були халазія кардії та рефлюкс-езофагіт, виявляли також пролапс СОШ у стравохід, тобто ковзну грижу стравохідного отвору діафрагми.

У всіх хворих при ФЕГДС виявляли набряк, гіперемію СОШ та СОДПК. Крім того, на цьому тлі у 19 (23,2 %) хворих з основної групи та у 1 (4,5 %) з групи порівняння виявили виразку в цибулині ДПК; у 7 (8,5 %) хворих з основної групи була виразка шлунка (у 3 в антральному відділі та у 4 – в середній третині тіла на малій кривині); у 20 (24,4 %) хворих з тієї ж групи – 2 виразки (в антральному відділі шлунка та в цибулині ДПК). У 4 (4,9 %) хворих з основної групи та у 3 (13,6 %) з групи порівняння виявлено «повні» ерозії в антральному відділі шлунка. У 8 (9,8 %) хворих з основної групи виявлено ерозії в цибулині ДПК. Крім того, у 24 (29,3 %) хворих з основної групи та у 4 (18,3 %) з групи порівняння ендоскопічно виявляли післявиразкові рубці, рубцево-виразкову деформацію цибулини ДПК.

З великою частотою у хворих, що інфіковані *H. pylori*, спостерігався дуоденогастральний рефлюкс – в 37,8 % (31 пацієнт) випадків, тоді як у неінфікованих *H. pylori* – в 27,3 % (6 пацієнтів).

Таким чином, у хворих з основної групи частіше, ніж у хворих з групи порівняння, розвивалися рефлюкс-езофагіт, ерозивно-виразкові ураження слизової оболонки травного каналу, дуоденогастральний рефлюкс.

У 54 (65,9 %) хворих з основної групи *H. pylori* виявлено за всіма трьома методами (дихальним тестом, гістологічно та уреазним тестом), а ще у 28 (34,1 %) хворих – тільки двома методами (у 16 – дихальним тестом та гістологічно, у 12 – дихальним та уреазним тестами). У разі виявлення *H. pylori* тільки за допомогою уреазного тесту (при негативному дихальному тесті та гістологічному дослідженні) хворого зараховували до групи порівняння, тобто вважали *H. pylori*-негативним. У будь-якому разі під час вирішення питання про наявність *H. pylori* пріоритет віддавали дихальному тесту. Пацієнтів з позитивними результатами тільки гістологічного дослідження у разі негативного дихального тесту не було.

Висока інфікованість *H. pylori* спостерігалася у 15,8 % (13) хворих з основної групи, помірна – у 48,8 % (40), слабка – у 35,4 % (29) випадків.

Відповідно до обсіменіння СОШ *H. pylori* було проведено гістологічне дослідження СОШ та СОДПК у хворих з групи порівняння – без *H. pylori* (22 випадки); у хворих з основної групи зі слабким обсіменінням (29 випадків); з помірним (40 випадків) та високим обсіменінням (13 випадків). Порівнювали ступінь виразності морфологічних змін у СОШ (фундальний та антральний відділи) та ДПК й на підставі цього розподілили пацієнтів (табл. 1–3).

У антральному відділі шлунка (див. табл. 1) під час оцінки запальних змін у слизовій оболонці (виразність лімфо-плазмоцитарної інфільтрації власної пластинки) помічено деяку залежність ступеня їхньої виразності від обсіменіння *H. pylori*. Так, слабка виразність запальної інфільтрації спостерігалася майже з однаковою частотою в разі слабого (27,6 %) та помірного (22,5 %) обсіменіння *H. pylori*, але значно рідше – у разі високого (7,7 %). У групі порівняння частота слабкої виразності запальної інфільтрації становила 54,6 % випадків. За слабкої бактеріальної колонізації дещо частіше виявляли помірну запальну інфільтрацію (41,4 %), ніж виразну (31,0 %), тоді як за помірного обсіменіння, навпаки, переважала виразна (42,5 %) лімфо-плазмоцитарна інфільтрація, яку виявляли частіше за помірну (35,0 %). Отже, є певна відповідність між виразністю обсіменіння *H. pylori* та ступенем запальної інфільтрації в СОШ. Немає значної різниці щодо частоти появи лімфоїдних фолікулів у СОШ за різного обсіменіння *H. pylori*. У групі порівняння (без *H. pylori*) лімфоїдних фолікулів не виявлено (див. табл. 1).

Ступінь активності ХГ визначали за виразністю інфільтрації власної пластинки та епітелію поліморфноядерними лейкоцитами, особливо лейкоцитами з глікогеном у цитоплазмі, тобто лейкоцитами ще до «респіраторного вибуху», в процесі якого витрачається глікоген [12]. Частота слабкої активності ХГ була майже однаковою у групі порівняння (45,4 %) та у хворих зі слабким (44,9 %), помірним (45,0 %) і високим (53,8 %) обсіменінням *H. pylori*. Помірну активність ХГ засвідчено в 20,7 %, 22,5 % та в 23,1 % випадків за слабого, помірного та виразного обсіменіння *H. pylori* відповідно. Тим часом високого ступеня активності не зауважено у групах порівняння та зі слабким або помірним обсіменінням *H. pylori*, а спостерігався лише у групі з високим обсіменінням з частотою 23,1 % випадків (див. табл. 1). Таким чином, є зв'язок між ступенем обсіменіння *H. pylori* СОШ та виразністю активності ХГ. Це відповідає даним літе-

Таблиця 1. Морфологічні зміни слизової оболонки антрального відділу шлунка у хворих

| Виразність | Запальна інфільтрація | Активність | Кишкова металазія | Фундальна металазія | Атрофія залоз | Зниження секреції слизу | Лімфоїдні фолікули | Проліферація покривно-ямкового епітелію | <i>H. pylori</i> в контакті з епітелієм |
|-------------------------------------|-----------------------|--------------|-------------------|---------------------|---------------|-------------------------|--------------------|---|---|
| <i>H. pylori</i>+ (n = 29) | | | | | | | | | |
| Слабка | 8 27,6 % | 13 44,9 % | 6 20,7 % | 2 6,9 % | 5 17,2 % | 9 31,0 % | 8 27,6 % | 7 24,2 % | 4 13,8 % |
| Помірна | 12 41,4 % | 6 20,7 % | — | 2 6,9 % | 9 31,0 % | 5 17,2 % | 4 13,8 % | — | — |
| Виразна | 9 31,0 % | — | 4 13,8 % | — | 7 24,2 % | — | — | — | — |
| Нема ознаки | — | 10 34,4 % | 19 65,2 % | 25 86,2 % | 8 27,6 % | 15 51,8 % | 17 58,6 % | 22 75,8 % | 25 86,2 % |
| <i>H. pylori</i>++ (n = 40) | | | | | | | | | |
| Слабка | 9 22,5 % | 18 45,0 % | 6 15,0 % | 3 7,5 % | 11 27,5 % | 12 30,0 % | 13 32,5 % | 13 32,5 % | 13 32,5 % |
| Помірна | 14 35,0 % | 9 22,5 % | — | 1 2,5 % | 9 22,5 % | 7 17,5 % | — | — | — |
| Виразна | 17 42,5 % | — | — | — | 7 17,5 % | 7 17,5 % | — | — | — |
| Нема ознаки | — | 13 32,5 % | 34 85,0 % | 36 90,0 % | 13 32,5 % | 14 35,0 % | 27 67,5 % | 27 67,5 % | 27 67,5 % |
| <i>H. pylori</i>+++ (n = 13) | | | | | | | | | |
| Слабка | 1 7,7 % | 7 53,8 % | 3 23,1 % | 1 7,7 % | — | 4 30,8 % | 4 30,8 % | 4 30,8 % | 5 38,5 % |
| Помірна | 8 61,5 % | 3 23,1 % | 1 7,7 % | — | 4 30,8 % | — | — | — | — |
| Виразна | 4 30,8 % | 3 23,1 % | — | — | — | 3 23,1 % | — | — | — |
| Нема ознаки | — | — | 9 69,2 % | 12 92,3 % | 9 69,2 % | 6 46,1 % | 9 69,2 % | 9 69,2 % | 8 61,5 % |
| <i>H. pylori</i>- (n = 22) | | | | | | | | | |
| Слабка | 12 54,6 % | 10 45,4 % | — | — | — | 5 22,7 % | — | 5 22,7 % | — |
| Помірна | 5 22,7 % | — | — | — | 11 50,0 % | — | — | — | — |
| Виразна | 5 22,7 % | — | — | — | 6 27,3 % | — | — | — | — |
| Нема ознаки | — | 12 54,6 % | 22 100 % | 22 100 % | 5 22,7 % | 17 77,3 % | 22 100 % | 17 77,3 % | 22 100 % |

ратури про те, що *H. pylori* посилює продукцію епітелієм шлунка IL-8, який спричинює хемотаксис та активізацію нейтрофілів [29]. Нейтрофіли, збільшуючи концентрацію токсичних кисневих радикалів з потенцією до пошкодження тканини, сприяють розвитку ВХ [12].

Атрофія антральних залоз з максимальною частотою спостерігалася у групі порівняння (77,3%): частіше — помірна (50,0%), рідше — виразна (27,3%); а у хворих з високим обсіменінням *H. pylori* — лише в 30,8% випадків. У пацієнтів зі слабким та помірним обсіменінням *H. pylori*

СОШ атрофію залоз виявляли частіше — в 72,4 і 67,5% випадків відповідно. Як свідчать дані табл. 1, за високого обсіменіння *H. pylori* виразна атрофія залоз не спостерігається, тобто ступінь виразності атрофії знижується у міру зростання кількості *H. pylori* у СОШ. Це збігається з літературними даними та свідчить про порушення умов життя бактерій в атрофованій СОШ [1].

Зниження секреції муцину покривно-ямковим епітелієм виявляють у всіх групах з частотою від 35,0 до 77,3% випадків. Частота виразного зниження секреції слизу незначно зростає у міру

збільшення кількості *H. pylori* (див. табл. 1). Таким чином, знижується захисний слизовий бар'єр, що є важливим для ерозивно-виразкових уражень шлунка та ДПК.

Частота проліферації покривно-ямкового епітелію була приблизно однаковою у хворих без інфекції (22,7 %) та зі слабким обсіменінням *H. pylori* (24,2 %), трохи зростала за помірної (32,5 %) та виразної (30,8 %) мікробної колонізації (див. табл. 1).

Під час вивчення *H. pylori* у гістологічних препаратах ми розрізняли його скупчення у слизу на поверхні СОШ та у безпосередньому контакті з епітелієм. Частота паличок *H. pylori* у контакті з епітеліальними клітинами зростала зі збільшенням їхньої кількості, тобто за низької кількості становила 13,8 %, за помірної — 32,5 %, за високої — 38,5 % випадків. Відомо, що лише частина мікробної популяції (2–20 %) з *H. pylori*, які є колонізаторами, демонструє адгезію до поверхні клітин епітелію, основна маса популяції залишається у шарі захисного слизу [6]. Контакт *H. pylori* з епітелієм може бути пов'язаний зі штамами, наприклад, Ісе А-позитивними, які розцінюють як маркери ВХ [25]. Відносно висока частота *H. pylori* у контакті з епітелієм у наших хворих може значною мірою пояснювати ерозивно-виразкові ураження шлунка.

Морфологічні зміни у фундальному відділі шлунка (див. табл. 2), як і в антральному, характеризувалися наростанням тяжкості запальних змін у міру збільшення ступеня мікробної колонізації СОШ. Так, слабка виразність лімфоплазмозитарної інфільтрації у СОШ без *H. pylori* становила 50,0 % випадків, за низького обсіменіння *H. pylori* спостерігалася в 51,8 %, за помірної — в 27,5 % та за виразної — в 30,8 % випадків. Помірна виразність запальної інфільтрації становила відповідно: 22,7, 31,0, 40,0 та 53,8 % випадків. Тяжкого ступеня інфільтрації не виявлено у хворих без *H. pylori*, рідше спостерігали за слабкого (17,2 %), частіше — за помірної (32,5 %) та високого (15,4 %) ступеня колонізації *H. pylori* (див. табл. 2).

Така сама закономірність простежувалася під час визначення ступеня активності запалення: не було випадків активності у групі порівняння; слабка активність — у 37,9 % випадків зі слабкою мікробною колонізацією, у 25,0 % випадків — з помірним та у 23,1 % — з виразним обсіменінням *H. pylori*. Помірна активність запалення дуже рідко (в 13,8 %) спостерігалася за слабкої мікробної колонізації, за помірної — у 25,0 % випадків та за виразної — в 23,1 %. Отже, як і в антральному відділі, частота та виразність активності запалення зростають зі збільшенням мікробної колонізації (див. табл. 2).

У низці випадків у фундальному відділі шлунка виявляли гіперплазію залоз та, особливо, гіперплазію парієтальних клітин у залозах. Такий стан може бути спадково обумовленим та, за деякими даними [6], спостерігається приблизно у 20,0 % населення. Однак гіперплазія парієтальних клітин може бути і наслідком впливу гелікобактерної інфекції на гастринний механізм: уреаз *H. pylori*, залужуючи середовище в антрумі, веде до активізації клітин, які продукують гастрин, а гастрин — до гіперплазії парієтальних клітин та гіперсекреції кислоти [25]. Ця гіперсекреція грає роль у патогенезі ерозивно-виразкових уражень, особливо в ДПК. Так, у хворих визначалася тенденція до зворотної залежності між гіперплазією парієтальних клітин та ступенем обсіменіння *H. pylori* СОШ. Така гіперплазія спостерігалася у 62,1 % пацієнтів зі слабкою бактеріальною колонізацією СОШ, у 32,5 % — з помірною та у 38,5 % — з високою (див. табл. 2). Отже, у наших пацієнтів у генезі гіперплазії парієтальних клітин, імовірно, велику роль відіграє спадкова схильність до гіперсекреції, а висока частота гіперплазії пояснюється особливістю матеріалу (ерозивно-виразкові ураження).

Атрофію залоз у фундальному відділі виявляли значно рідше, ніж в антральному. Слабка та помірна атрофія спостерігалася майже з однаковою частотою в усіх групах (коливання частоти слабкої атрофії — від 20,7 до 30,8 %; помірної — від 20,7 до 22,5 %), а виразну атрофію СОШ зауважено лише за помірної (20,0 %) та виразної (23,1 %) мікробної колонізації (див. табл. 2).

У 5,6 % випадків за слабкого обсіменіння виявлено ознаки автоімунного гастриту: у густому лімфо-плазмозитарному інфільтраті містилися фундальні залози, які гинуть. Автоімунний гастрит також може бути наслідком інфекції *H. pylori* і розвивається внаслідок антигенної спільності *H. pylori* та парієтальних клітин [6]. Однак, оскільки такий гастрит веде до зниження кислотної секреції та, ймовірно, захищає від виразкотворення, у наших хворих його виявляли доволі рідко. На тлі атрофії залоз рідко виявляли й пілоричну та кишкову метаплазію у хворих з *H. pylori* в СОШ, незначне зростання частоти цієї патології зауважували у міру збільшення обсіменіння (див. табл. 2).

Збереження секреції слизу покривно-ямковим епітелієм шлунка, тобто захисного слизового бар'єра, також залежить від виразності мікробного обсіменіння: за слабкої колонізації *H. pylori* воно спостерігалася в 51,8 % випадків, за помірної — в 40,0 % та за високої — в 23,1 %. Зниження секреції слизу у хворих зі слабким обсіменінням *H. pylori* було лише низької та помірної виразності (в 31,0 та в 17,2 %), тоді як за

Таблиця 2. Морфологічні зміни слизової оболонки фундального відділу шлунка у обстежених хворих

| Ступінь вираженості ознаки | Запальна інфільтрація | Активність | Кишкова метаплазія | Атрофія залоз | Зниження секреції слизу | Лімфодні фолікули | Проліферація покривно-ямкового епітелію | <i>H. pylori</i> в контакті з епітелієм |
|-------------------------------------|-----------------------|--------------|--------------------|---------------|-------------------------|-------------------|---|---|
| <i>H. pylori+</i> (n = 29) | | | | | | | | |
| Слабкий | 15 51,8 % | 11 37,9 % | 4 13,8 % | 6 20,7 % | 9 31,0 % | 5 17,2 % | 4 13,8 % | 14 48,3 % |
| Помірний | 9 31,0 % | 4 13,8 % | — — | 6 20,7 % | 5 17,2 % | — — | — — | 4 13,8 |
| Сильний | 5 17,2 % | — — | — — | — — | — — | — — | — — | — — |
| Нема ознаки | — — | 14 48,3 % | 25 86,2 % | 17 58,6 % | 15 51,8 % | 24 82,8 % | 25 86,2 % | 11 37,9 % |
| <i>H. pylori++</i> (n = 40) | | | | | | | | |
| Слабкий | 11 27,5 % | 10 25,0 % | 6 15,0 % | 11 27,5 % | 8 20,0 % | 8 20,0 % | 9 22,5 % | 13 32,5 % |
| Помірний | 16 40,0 % | 10 25,0 % | — — | 9 22,5 % | 7 17,5 % | — — | — — | — — |
| Сильний | 13 32,5 % | — — | — — | 8 20,0 % | 9 22,5 % | — — | — — | — — |
| Нема ознаки | — — | 20 50,0 % | 34 85,0 % | 12 30,0 % | 16 40,0 % | 32 80,0 % | 31 77,5 % | 27 67,5 % |
| <i>H. pylori+++</i> (n = 13) | | | | | | | | |
| Слабкий | 4 30,8 % | 3 23,1 % | 3 23,1 % | 4 30,8 % | 6 46,1 % | — — | — — | 5 38,5 % |
| Помірний | 7 53,8 % | 3 23,1 % | — — | — — | 4 30,8 % | — — | — — | — — |
| Сильний | 2 15,4 % | — — | — — | 3 23,1 % | — — | — — | — — | — — |
| Нема ознаки | — — | 7 53,8 % | 10 76,9 % | 6 46,1 % | 3 23,1 % | 13 100 % | 13 100 % | 8 61,5 % |
| <i>H. pylori-</i> (n = 22) | | | | | | | | |
| Слабкий | 11 50,0 % | — — | — — | — — | 5 22,7 % | — — | — — | — — |
| Помірний | 5 22,7 % | — — | — — | — — | 1 4,5 % | — — | — — | — — |
| Сильний | — — | — — | — — | — — | — — | — — | — — | — — |
| Нема ознаки | 6 27,3 % | 22 100 % | 22 100 % | 22 100 % | 16 72,8 % | 22 100 % | 22 100 % | 22 100 % |

помірної мікробної колонізації виявляли зниження секреції муцину не тільки низького та помірному, а й високого ступеня вираженості (див. табл. 2). Проліферація покривно-ямкового епітелію у фундальному відділі шлунка спостерігалася значно рідше, ніж в антральному, її частота становила 13,8 % для слабкої та 22,5 % для помірної мікробної колонізації.

У всіх випадках інфікування *H. pylori* в СОДПК зауважували ознаки хронічного запалення (див. табл. 3). *H. pylori* виявлено у вогнищах шлункової метаплазії за слабкої та помірної мікробної коло-

нізації. Виразність запальної інфільтрації тут не корелювала зі ступенем обмінення.

Атрофія ворсин кишки з їхнім укороченням, стовщенням, деформацією рідше спостерігалася за слабкого (20,7 %), дещо частіше — за помірною (35,0 %) та високою (46,2 %) обмінення *H. pylori*. Також помічено збільшення кількості келихоподібних клітин у міру збільшення кількості *H. pylori*: в 10,4, 27,5 та 30,8 % випадків відповідно (див. табл. 3). У стромі ворсин та зони крипт виявляли й нейтрофільні (рідше еозинофільні) лейкоцити, але частота цієї ознаки була

Таблиця 3. Морфологічні зміни слизової оболонки ДПК у обстежених хворих

| Ступінь вираженості ознаки | Запальна інфільтрація | Атрофія | Активність | Шлункова метаплазія | Набряк стромы | Збільшення кількості келихоподібних клітин |
|-------------------------------------|-----------------------|--------------|--------------|---------------------|---------------|--|
| <i>H. pylori+</i> (n = 29) | | | | | | |
| Слабкий | 10 34,4 % | 4 13,8 % | 7 24,2 % | 3 10,4 % | 3 10,4 % | 3 10,4 % |
| Помірний | 12 41,4 % | 2 6,9 % | — | 1 3,4 % | — | — |
| Сильний | 7 24,2 % | — | — | — | — | — |
| Нема ознаки | — | 23 79,3 % | 22 75,8 % | 25 86,2 % | 26 89,6 % | 26 89,6 % |
| <i>H. pylori++</i> (n = 40) | | | | | | |
| Слабкий | 7 17,5 % | 6 15,0 % | 12 30,0 % | 6 15,0 % | — | 11 27,5 % |
| Помірний | 19 47,5 % | 4 10,0 % | — | — | — | — |
| Сильний | 14 35,0 % | 4 10,0 % | — | — | — | — |
| Нема ознаки | — | 26 65,0 % | 28 70,0 % | 34 85,0 % | 40 100 % | 29 72,5 % |
| <i>H. pylori+++</i> (n = 13) | | | | | | |
| Слабкий | 4 30,8 % | 2 15,4 % | 4 30,8 % | — | — | 4 30,8 % |
| Помірний | 8 61,5 % | 4 30,8 % | — | — | — | — |
| Сильний | 1 7,7 % | — | — | — | — | — |
| Нема ознаки | — | 7 53,8 % | 9 69,2 % | 13 100 % | 13 100 % | 9 69,2 % |
| <i>H. pylori-</i> (n = 22) | | | | | | |
| Слабкий | 12 54,5 % | 5 22,7 % | 4 18,2 % | — | — | — |
| Помірний | 7 31,9 % | — | — | — | — | — |
| Сильний | — | — | — | — | — | — |
| Нема ознаки | 3 13,6 % | 17 73,3 % | 18 81,8 % | 22 100 % | 22 100 % | 22 100 % |

значно нижчою, ніж у антральному та фундальному відділах шлунка: 24,2 % за слабкої мікробної колонізації, 30,0 та 30,8 % — за помірної та виразної відповідно, тобто роль нейтрофільної інфільтрації у розвитку ерозій та виразок у ДПК є значно нижчою, ніж у шлунку.

Кишкову метаплазію виявляли в антральному відділі шлунка з частотою 24,4 %, у фундальному — 15,9 % за наявності *H. pylori* і не виявляли без обсіменіння *H. pylori*. Шлункову метаплазію СОДПК за інфікування *H. pylori* виявляли в 12,2 % випадків і не виявляли без *H. pylori* (див. табл. 1—3).

Таким чином, у патогенезі ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони є значною роль інфекції *H. pylori*, а ступінь обсіменіння бактерією впливає на інтенсивність запальних змін та активність запалення, що створює умови для пошкодження епітелію СОШ. Зміни покривно-ямкового епітелію шлунка супроводжуються зниженням секреції ним слизу та порушенням захисного слизового бар'єру. Гіперплазія фундальних залоз та парієтальних клітин у них зумовлює кислотно-пептичну агресію. Але обернена кореляція між частотою гі-

перплазії фундальних залоз та обсіменінням *H. pylori* у гістологічному матеріалі обстежених дає змогу передбачати більшу роль у розвитку цього феномену спадкового чинника, ніж *H. pylori*-інфекції.

У СОДПК запальні зміни та, особливо, нейтрофільна інфільтрація спостерігаються рідше та є менш виразними, ніж у СОШ, тобто в патогенезі ерозивно-виразкових змін ДПК їхня роль є меншою. Феномен шлункової метаплазії та обсіменіння *H. pylori* СОДПК не є частим (див. табл. 3).

Після госпіталізації лектинне гістохімічне дослідження, імпрегнацію зрізів сріблом за Грімеліусом та Массоном, забарвлення зрізів альціановим синім виконано 17 хворим зі слабкою, 40 хворим із помірною та 11 хворим із високою інфікованістю *H. pylori*, а також 7 хворим, у яких гелікобактеріоз не виявлено.

У процесі вивчення біопатів хворих зі слабкою інфікованістю *H. pylori* отримано такі дані. При імпрегнації зрізів сріблом за Грімеліусом виявляли просту, а в 4 випадках — лінійну гіперплазію ендокринних клітин, тобто в одній залозі було до 6–7 нейроендокринних клітин, переважно в шийці залоз в антральному та фундальному відділах. В останньому їхня кількість досягала 55 у полі зору за збільшення в 400 разів. У разі імпрегнації сріблом за Массоном не виявлено в шлунку нейроендокринних клітин у жодному випадку, а це свідчить про те, що там немає клітин, які продукують серотонін. Отже, клітини, виявлені за допомогою сріблення за Грімеліусом у антральному відділі, продукують гастрин, це підтверджується й імуногістохімічним дослідженням з антитілами проти гастрину. У фундальному ж відділі ЕСЛ-клітини виробляють гістамін, тому що вони аргірофільні, тобто імпрегнуються сріблом за Грімеліусом, але не аргентафінні за Массоном [21]. Це відповідає й загальній морфології СОШ. Відомо, що гастрин стимулює проліферацію та секрецію парієтальних і ЕСЛ-клітин фундального відділу, які мають на поверхні рецептор до гастрину і холецистокініну В [49]. У тілі шлунка нейроендокринний непухлинний ріст здебільшого представлений гіперплазією ЕСЛ-клітин, тоді як в антральному — гіперплазією клітин, які продукують гастрин [40]. Гастрин веде до гіперплазії парієтальних клітин і стимуляції секреції соляної кислоти [16].

Попри гіперплазію нейроендокринних клітин, яка призводить до гіперплазії парієтальних клітин фундальних залоз, посилення кислотного-пептичного чинника, у цій підгрупі (зі слабкою інфікованістю *H. pylori*) не помічали значної альтерації клітин СОШ. Це, мабуть, пов'язано зі збереженням захисного слизового бар'єра, значною

продукцією PAS-позитивного муцину, а також з високим вмістом у ньому вуглеводних детермінант, виявлених за допомогою лектинної гістохімії. У покривно-ямковому епітелії помічено інтенсивне забарвлення з фукозо-специфічним лектином «золотої дощу» (LAL), помірно — з іншими лектинами (HRA, WGA, PNA, SBA), від помірного до низького — з лектином бузини чорної (SNA), специфічним до сіалових кислот. Від стану захисного слизового бар'єра в шлунку багато в чому залежить розвиток ерозивно-виразкових дефектів [9].

За допомогою імпрегнації сріблом за Грімеліусом біопатів СОДПК виявляли лінійну гіперплазію аргірофільних клітин, а у разі сріблення за Массоном — малу кількість аргентафінних (що продукують серотонін) клітин. Аргірофільні клітини найбільш імовірно продукують гастрин.

У хворих з помірною інфікованістю *H. pylori* муцин був збережений у шлункових ямках, але знижений його вміст на шлункових валиках у 6 випадках (рис. 2). Це підтверджувалося й виявленням рецепторів до лектину «золотої дощу» (LAL) — фукозовмісні вуглеводи виявляли в невеликих кількостях у слизу на поверхні та у шлункових ямках, вогнищево — тільки у вигляді вузької смужки або навіть їх зовсім не було (рис. 3).

У 35 випадках в антральному відділі, а також у 26 з 35 у фундальному відділі шлунка виявлено помірну секрецію несультатованого кислого муцину епітелієм ямок. Це може бути показником деякого «омолодження» епітелію, наближення його до епітелію плода. Одночасна поява кислого муцину в дні ямок, де розташовуються стовбурові, камбіальні клітини, може служити захисним механізмом епітелію від ушкодження [1].

Під час імпрегнації зрізів сріблом за Грімеліусом у всіх випадках в антральному відділі поміче-

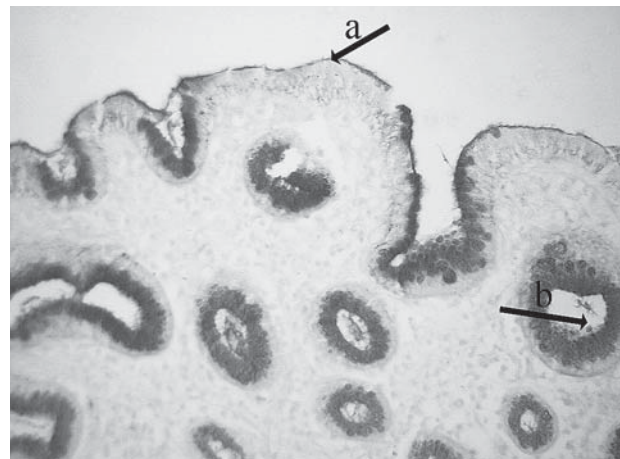


Рис. 2. Різке зниження секреції слизу поверхневим епітелієм (а), збереження його в шлуночних ямках (б). PAS-реакція. Зб. 200

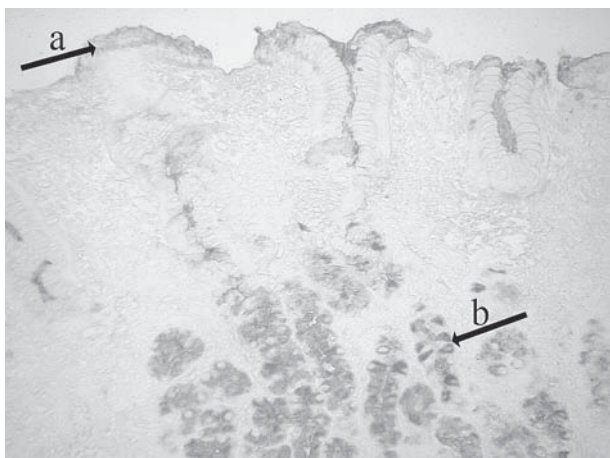


Рис. 3. Зниження рівня фукозовмісних вуглеводів у покривно-ямковому епітелії (а), велика кількість їх у епітелії фундаментальних залоз (б) Зв'язування епітелієм залоз лектину «золотого дощу» (LAL). Зб. 200

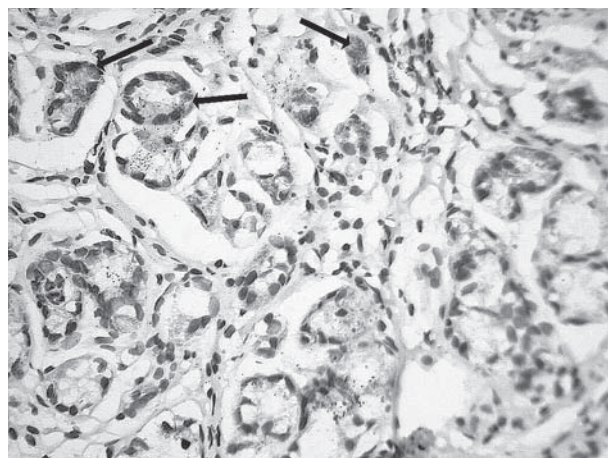


Рис. 4. Різка гіперплазія G-клітин, котрі продукують гастрин (зазначено стрілками) в пілоричних залозах. Імуногістохімічне дослідження з антитілами до гастрину. Система візуалізації En Vision (Dako). Зб. 400

но різку гіперплазію ендокринних клітин, переважно лінійну, в полі зору за збільшення в 400 разів кількість цих клітин коливалася від 39 до 112. Імуногістохімічно виявлено значну гіперплазію G-клітин, що продукують гастрин (рис. 4).

У фундаментальному відділі також зауважено гіперплазію ендокринних клітин, в основному просту, але кількість аргірофільних клітин була меншою, тобто коливалася від 20 до 54 у полі зору за збільшення в 400 разів.

Імпрегнація сріблом за Массоном в антральному відділі шлунка дала змогу виявити гіперплазію ендокринних клітин від помірної до значної, кількість аргентафінних клітин, тобто ЕС-клітин, які продукують серотонін, коливалася від 22 до 96 у полі зору за збільшення в 400 разів. У фундаментальному відділі аргентафінних клітин у більшості випадків не помічено, а в 12 випадках їхня кількість коливалася від 1 до 6 у полі зору за збільшення в 400 разів.

Одночасно за помірного інфікування *H. pylori* гіперплазованих аргірофільних клітин було більше, ніж аргентафінних, особливо у фундаментальному відділі, де останніх практично не було. Отже, спостерігалася гіперплазія G-клітин, які продукують гастрин, у антральному відділі шлунка, що підтверджується й імуногістохімічним дослідженням з антитілами до гастрину (див. рис. 4). Гіперплазія ЕС-клітин, які продукують гістамін, у фундаментальному відділі призвела до значної, тривалої гіперплазії фундаментальних залоз та парієтальних клітин у них.

Стан захисного слизового бар'єра в цій підгрупі (з помірним інфікуванням *H. pylori*) в більшості випадків був задовільним як в антральному, так і у фундаментальному відділах шлунка. У більшості випадків (34 з 40) не помічено зовсім або

зауважено незначне зниження рівня нейтрального муцину, у ямках виявляли кислий муцин, що має значнішу протекцію. У більшості випадків спостерігалася значна продукція фукозовмісних вуглеводів та інших вуглеводних детермінант, що визначалися за допомогою лектинної гістохімії.

У ДПК більшості хворих із помірною інфікованістю *H. pylori* містилася переважно невелика (1–2) часом до помірної (11–27) кількість ендокринних клітин, збільшувалася концентрація муцину та вуглеводних детермінант у щітковій облямівці.

У 4 хворих з виразною інфікованістю *H. pylori* виявляли незрілий ямковий епітелій із секретією кислого нессульфатованого муцину. З такою ж самою частотою помічали проліферацію ямкового епітелію і у фундаментальному відділі, але вона була слабкою, в 5 випадках зауважено нессульфатований кислий муцин.

У разі імпрегнації сріблом за Грімеліусом в антральному відділі шлунка в невеликій кількості випадків (2 з 11) виявляли помірну гіперплазію ендокринних клітин, вогнища лінійної гіперплазії, ще рідше (в 1 випадку) — слабку просту гіперплазію, в інших випадках помічено поодинокі Грімеліус-позитивні клітини. Імпрегнація за Массоном дала змогу в цьому відділі шлунка виявити гіперплазію клітин, які продукують серотонін: у 1 випадку — значну, в 4 — помірну і в 2 — слабку. У фундаментальному відділі рідко (в 3 випадках) зауважували помірну (лінійну) гіперплазію Грімеліус-позитивних клітин, трохи частіше (5 випадків) — слабку гіперплазію їх, в інших випадках гіперплазії не було. У разі імпрегнації сріблом за Массоном також рідко виявляли гіперплазію серотоніноцитів: помірного ступеня — у 2 хворих, слабкого — в одного. Отже, в деяких

випадках можна думати про слабку (мінімальну) гіперплазію ЕС-клітин.

Рідко спостерігалася й була слабкою гіперплазією ендокринних клітин за виразного інфікування *H. pylori*, що пов'язано, ймовірно, з атрофією залоз.

Висока інфікованість *H. pylori* у всіх випадках цієї підгрупи, контакт збудника з епітелієм призводить до ушкодження останнього як через безпосередній вплив *H. pylori*, так і опосередковано, через запальну реакцію, котра травмує нейтрофіли. Цим, цілком ймовірно, зумовлене ослаблення захисного слизового бар'єра, що проявлялося зниженням секреції муцину, а також низьким вмістом вуглеводних детермінант, які зв'язуються з лектинами. У 9 з 11 випадків на всьому протязі або вогнищево в покривно-ямковому епітелії антрального відділу шлунка визначалося низьке, аж до відсутності, зв'язування з фукозо-специфічним лектином «золотого дощу» (LAL).

Аналогічна картина спостерігалася у разі зв'язування з лектином бузини чорної (SNA), специфічної до сіалових кислот. Вищим вмістом, переважно помірним, характеризувалися галактозо-, галактозаміноспецифічні вуглеводні детермінанти.

У ДПК за високого інфікування *H. pylori* в епітелії була збільшена кількість келихоподібних клітин, не виявляли ендокринних клітин з імпрегнацією сріблом за Грімеліусом, в основному помічали поодинокі клітини зі срібленням за Массоном, зрідка (в 2 випадках) — слабку гіперплазію серотоніноцитів.

У 4 хворих, не інфікованих *H. pylori*, секреція муцину була збережена в антральному відділі та в 5 — у фундальному, в інших біоптатах зауважено слабе вогнищеве зниження секреції слизу в поверхневих відділах. При цьому муцин містив фукозу в слизу на поверхні епітеліальних клітин і у над'ядерній зоні, де розташовується комплекс Гольджи та формуються гранули муцину. Сіалові кислоти в антральному відділі були у великій

кількості у половині випадків, а в інших — у низькій; у фундальному відділі у всіх випадках був низький вміст сіалових кислот аж до відсутності їх у покривно-ямковому епітелії.

Значне зв'язування лектинів у над'ядерній зоні покривно-ямкового епітелію спостерігалася й з іншими лектинами — виноградного равлика (HRA), паростків пшениці (WGA), сої (SBA). Отже, захисна функція слизового бар'єра без *H. pylori* була збережена.

У 4 хворих в антральному і фундальному відділах шлунка виявляли проліферацію ямкового епітелію з появою в ньому кислого муцину, у 2 з них — несультатований кислий муцин був і в епітелії шийок фундальних залоз.

У 2 хворих виявлено гіперплазію фундальних залоз і парієтальних клітин у них. У цих випадках і ще в одному спостереженні без гіперплазії залоз у парієтальних клітинах зауважили вуглеводні детермінанти, що зв'язувалися з лектинами, тобто можна думати про посилене відновлення парієтальних клітин.

Ендокринні клітини за імпрегнації сріблом за Грімеліусом в антральному відділі у 4 хворих містилися в невеликій кількості (від 2 до 5 у полі зору за збільшення в 400 разів). При цьому імпрегнація за Массоном дала змогу виявити таку саму кількість аргентафінних клітин; в інших випадках аргірофільних клітин було до 16, а аргентафінних — до 27. Отже, не було гіперплазії G-клітин, які продукують гастрин, а в частині випадків навіть переважали клітини, що продукують серотонін. У фундальному відділі Грімеліус-позитивних клітин було значно більше, ніж в антральному: 25–30 (у разі гіперплазії парієтальних клітин або наявності вуглеводних детермінант у них), а кількість серотоніноцитів була мінімальною — від 1 до 7 клітин.

У ДПК зростала кількість келихоподібних клітин, іноді різко; була добре збережена щіткова облямівка з наявністю в ній вуглеводних детермінант, які виявляли за допомогою лектинної гістохімії.

Список літератури

1. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника.— М.: Триада Х, 1998.— 496 с.
2. Аруин Л.И. Новая классификация гастрита // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 1997.— Т. 7, № 3.— С. 82–85.
3. Арямкина О.Л., Мартышева Л.Н., Тарарак Т.Я. Клинические аспекты хеликобактериоза в сочетанной патологии // Вестн. новых мед. технологий.— 2007.— Т. 14, № 3.— С. 111–114.
4. Бабак О.Я. Стандартная антихеликобактерная терапия (Maastricht 2 — 2000 Consensus): насколько она актуальна сегодня? // Сучасна гастроентерол.— 2005.— № 2.— С. 4–7.
5. Гастропатия и роль *H. pylori* в развитии измененной слизистой оболочки желудка у больных с портальной гипертензией / Л.Б. Лазебник, С.Г. Хомерики, С.В. Мельникова и др. // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга.— 2005.— № 1–2.— С. М73.
6. Григорьев П.Я., Яковенко А.В. Клиническая гастроэнтерология.— М.: Мед. информ. агентство, 2001.— 704 с.
7. Жукова В.Б. Стан ліпідного обміну у хворих на хронічний атрофічний гастрит, асоційований з *Helicobacter pylori* // Укр. тер. журн.— 2007.— № 1.— С. 40–44.
8. Калинин А.В. Язвенная болезнь: Метод. указания.— М.: ГИУВ МО РФ, 2004.— 64 с.
9. Кононов А.В. Цитопротекция слизистой оболочки желудка; молекулярно-клеточные механизмы // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 2006.— № 3.— С. 12–15.

10. Луцик А.Д., Детюк Е.С., Луцик М.Д. Лектины в гистохимии.— Львов: Изд-во Львов. ун-та, 1989.— 144 с.
11. Маршалко О.В., Конорев М.Р. Прогностическое значение желудочной метаплазии в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки у Helicobacter pylori-позитивных пациентов с язвой луковицы двенадцатиперстной кишки // *Клин. мед.*— 2008.— № 2.— С. 43—48.
12. Маянский А.Н., Маянский Д.Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге.— Новосибирск: Наука, 1983.— 283 с.
13. Нестероидная гастропатия в сочетании с инфекцией Helicobacter pylori: Современное состояние проблемы / В.А. Ахмедов, В.А. Винжегина, А.Н. Судакова, Е.И. Розенблит // *Экспер. и клин. гастроэнтерол.*— 2007.— № 1.— С. 64—66.
14. Особливості гоєння ерозивно-виразкових уражень слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки під впливом ребаміпиду / Федів О.І., Багрій В.М., Труш В.В., Гресько Л.М. // *Сучасна гастроентерол.*— 2008.— № 3.— С. 53—56.
15. Оценка гастропротекторного эффекта сукральфата при язвенной болезни желудка, ассоциированной с Helicobacter pylori / Павленко О.А., Самойлова А.В., Кривова Н.А., Засва О.Б. // *Клин. мед.*— 2007.— Т. 85, № 10.— С. 65—67.
16. Пасечников В.Д., Чуков С.З. Доказательства H.pylori-ассоциированного желудочного канцерогенеза и разработка стратегии профилактики рака желудка // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.*— 2006.— № 5.— С. 82—90.
17. Передерий В.Г., Чернявский В.В. Как вылечить хронический гастрит, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки и предупредить рак желудка? В вопросах и ответах гастроэнтеролога врачу общей практики и пациенту.— Луганск: РИО ОАО «ЛОТ», 2005.— 314 с.
18. Передерий В.Г., Ткач С.М., Скопиченко С.В. Язвенная болезнь: прошлое, настоящее, будущее.— К: Б. и., 2003.— 256 с.
19. Проблемы и перспективы исследований инфекций Helicobacter pylori / Лазебник Л.Б., Морозов И.А., Ильченко А.А., Хомерики С.Г. // *Экспер. и клин. гастроэнтерол.*— 2006.— № 1.— С. 4—14.
20. Просоленко К.О., Фролова-Романюк Е.Ю., Черняк А.М. Застосування азитроміцину в схемі антигелікобактерної терапії при хронічному гастриті, асоційованому з Helicobacter pylori // *Сучасна гастроентерол.*— 2008.— № 1.— С. 93—97.
21. Райхлин Н.Т., Кветной И.М., Осадчук М.А. APUD-система (общепатологические и онкологические аспекты).— Обнинск, 1993.— 127 с.
22. Сучасний погляд на механізми виникнення окисного стресу у патогенезі Helicobacter pylori-асоційованих хвороб гастроодуоденальної зони / Єлісеєва О.П., Семен Х.О., Черкас А.П., Камінський Д.В. // *Сучасна гастроентерологія.*— 2008.— № 1.— С. 38—44.
23. Філіппов Ю.О. Хвороби органів травлення в Україні: якість медичної допомоги населенню // *Новости медицины и фармацевции (Гастроэнтерология).*— 2008.— № 239.— С. 6—7.
24. Форманчук О.К., Федоров Ю.В. Сучасні стандарти лікування кислото-залежних захворювань, асоційованих з Helicobacter pylori // *Актуальні питання медицини, фармації та біології.*— 2008.— № 4.— С. 34—45.
25. Хронический гастрит / Аруин Л.И., Григорьев П.Я., Исаков В.А., Яковенко Э.П.— Амстердам, 1993.— 362 с.
26. Циммерман Я.С. Этиология, патогенез и лечение язвенной болезни, ассоциированной с Helicobacter pylori-инфекцией. Состояние проблемы и перспективы // *Клин. мед.*— 2006.— Т. 84, № 3.— С. 9—19.
27. Augmented eradication rates of Helicobacter pylori by new combination therapy with lansoprazole, amoxicillin, and rebamipide / K.B. Nahm, K.J. Lee, Y.S. Kim. et al. // *Dig. Dis. Sci.*— 1998.— Vol. 43, N 2.— P. 235—240.
28. Cave D.R. How is the Helicobacter pylori infection transmitted? // *Gastroenterology.*— 1997.— Vol. 113.— P. S9—S14.
29. Crabtree J.E. Cytokines in the pathogenesis of Helicobacter pylori infection // *Helicobacter pylori infection* / Ed. A.P. Moran, C.A. O'Moran.— Bad Hamburg et al., 1997.— P. 128—139.
30. Effects of rebamipide on bile acid-induced inhibition of gastric epithelial repair in a rabbit cell culture model / S. Watanabe, X.E. Wang, M. Hirose et al. // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 1996.— Vol. 10, N 6.— P. 927—932.
31. Effect of rebamipide on liver damage and increased tumor necrosis factor in a rat model of endotoxin shock / K.W. Hong, K.E. Kim, B.Y. Rhim. et al. // *Dig. Dis. Sci.*— 1998.— Vol. 43, suppl. 9.— P. 154S—159S.
32. Effect of rebamipide on mucus secretion by endogenous prostaglandin-independent mechanism in rat gastric mucosa / K. Ishihara, Y. Komuro, N. Nishiyama. et al. // *Arzneimittelforschung.*— 1992.— Vol. 42, N 12.— P. 1462—1466.
33. Effect of Rebamipide on the expression of proinflammatory increase of inflammatory, cytokine production by macrophages / H. Bamba, S. Ota, A. Kato et al. // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2003.— Vol. 18, suppl. 1.— P. 113—118.
34. The effect of rebamipide on the expression of proinflammatory mediators and apoptosis in human neutrophils by Helicobacter pylori water-soluble surface proteins / J.S. Kim, J.M. Kim, H.C. Jung, I.S. Song // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2003.— Vol. 18, suppl. 1.— P. 45—54.
35. Gastric mucosal bioprotection / Ed.: K. Kobayashi.— Tokyo: Medicus K. K., 2002.— 46 p.
36. Gastric restitution is inhibited by dexamethasone, which is reversed by hepatocyte growth factor and rebamipide / M. Takahashi, H. Takada, K. Takagi et al. // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2003.— Vol. 18, suppl. 1.— P. 126—132.
37. Gastrin-stimulated gastric epithelial cell invasion: the role and mechanism of increased matrix metalloproteinase 9 expression / L.E. Wroblewski, D.M. Pritchard, S. Carter, A. Varro // *Biochem. J.*— 2002.— Vol. 365.— P. 873—879.
38. Iwai A., Iwashita E. Changes in colonic inflammation induced by dextran sulfate sodium (DSS) during short- and long-term administration of rebamipide // *Dig. Dis. Sci.*— 1998.— Vol. 43, suppl. 9.— P. 143S—147S.
39. Lee S.M., Kim K.H. Rebamipide ameliorates hepatic dysfunction induced by ischemia/reperfusion in rats // *Eur. J. Pharmacol.*— 1995.— Vol. 294, N 1.— P. 41—46.
40. Morphological molecular and prognostic of gastric endocrine tumors / E. Solcia, G. Rindi, S. Larosa, C. Capella // *Microsc. Res. Tech.*— 2000.— Vol. 48, N 6.— P. 339—348.
41. Preventive effects of rebamipide on NSAID-induced gastric mucosal injury and reduction of gastric mucosal blood flow in healthy volunteers / H.K. Kim, J.I. Kim, J.K. Kim et al. // *Dig. Dis. Sci.*— 2007.— Vol. 52, N 8.— P. 1776—1782.
42. Quality of ulcer healing and rebamipide / Y. Fujiwara, K. Higuchi, K. Tominaga. et al. // *Nippon Rinsho.*— 2005.— Vol. 63, suppl. 11.— P. 397—400.
43. [Rebamipide] / T. Shimoyama, S. Fukuda, Q. Liu, K. Sugawara // *Nippon Rinsho.*— 2002.— Vol. 60, suppl. 2.— P. 698—703.
44. Rebamipide activates genes encoding angiogenic growth factors and Cox2 and stimulates angiogenesis: a key to its ulcer healing action? / A.S. Tarnawsky, J. Chai, R. Pai, S.K. Chiou // *Dig. Dis. Sci.*— 2004.— Vol. 49, N 2.— P. 202—209.
45. Rebamipide, a gastro-protective and anti-inflammatory drug, promotes gastric ulcer healing following eradication therapy for Helicobacter pylori in a Japanese population: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / A. Terano, T. Arakawa, T. Sugiyama et al. // *J. Gastroenterol.*— 2007.— Vol. 42, N 8.— P. 690—693.
46. Rebamipide, anti-gastric ulcer drug, up-regulates the induction of iNOS in proinflammatory cytokine-stimulated hepatocytes / K. Tokuhara, Y. Hamada, H. Tanaka et al. // *Nitric Oxide.*— 2008.— Vol. 18, N 1.— P. 28—36.
47. Rebamipide inhibits gastric cancer cell growth / T. Tanigawa, R. Pai, T. Arakawa, A.S. Tarnawsky // *Dig. Dis. Sci.*— 2007.— Vol. 52, N 1.— P. 240—247.
48. Rebamipide: overview of its mechanisms of action and efficacy in mucosal protection and ulcer healing / T. Arakawa, K. Kobayashi, T. Yoshikawa, A. Tarnawsky // *Dig. Dis. Sci.*— 1998.— Vol. 43 (suppl. 9).— P. 5S—13S.
49. Sakurai K., Osaka T., Yamasaki K. Rebamipide reduces recurrence of experimental gastric ulcers: role of free radicals and neutrophils // *Dig. Dis. Sci.*— 2005.— Vol. 50, suppl. 1.— P. 90—96.
50. Suppressive effect of Rebamipide, an antiulcer agent, against activation of human neutrophils exposed to formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine / T. Kobayashi, V.S. Zinchuk, E. Garcia del Saz et al. // *Histol. Histopathol.*— 2000.— Vol. 15, N 4.— P. 1067—1076.

Н.Б. Губергриц, И.В. Василенко, А.Н. Агибалов, П.Г. Фоменко, Э.Л. Баланцова
**Эффективность препарата «Мукоген»
при эрозивно-язвенных поражениях
гастродуоденальной зоны,
ассоциированных с *Helicobacter pylori***

В статье содержится подробный обзор литературы о свойствах ребамипида («Мукогена»). Приведено патогенетическое обоснование целесообразности включения этого препарата в комплекс лечения эрозивно-язвенных заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированных с *Helicobacter pylori*. Авторы провели собственное исследование и доказали, что при дополнении антихеликобактерной терапии «Мукогеном» лечение указанной выше патологии имеет преимущества перед применением только эрадикационной терапии в отношении достижения клинического и антихеликобактерного эффектов, частоты заживления язв, уменьшения частоты рецидивов, влияния на психосоматический статус больных. «Мукоген» способствует уменьшению воспалительной инфильтрации слизистой оболочки органов пищеварения, активности гастрита, повышению продукции желудочной слизи и улучшению ее состава, снижению частоты гиперплазии гастринпродуцирующих клеток слизистой оболочки желудка.

N.B. Gubergrits, I.V. Vasilenko, O.M. Agibalov, P.G. Fomenko, E.L. Balantsova
**Mucogen efficacy in treatment of patients
with erosive-ulcerative lesions of gastroduodenal zone
associated with *Helicobacter pylori***

The article presents a detailed literature review regarding rebamipid (*Mucogen*) properties. There was conducted a pathogenetic substantiation of the advisability of inclusion of this preparation in the complex treatment of gastric and duodenal erosive-ulcerative pathology associated with *Helicobacter pylori*. The authors conducted own investigations to prove that supplementation of antihelicobacter therapy with *Mucogen* in case of the mentioned diseases has advantages in comparison to application the only eradication therapy as regards the achievement of clinical, antihelicobacter effects, frequency of ulcers healing, reduction of relapses rate, influence on patients' psychosomatic status. *Mucogen* promotes the reduction of inflammatory infiltration of gastroduodenal mucosa, of gastritis activity, increase in gastric mucus production and improvement of its composition, reduction of hyperplasia rate of gastric mucosa gastrin-producing cells.

Контактна інформація

Губергриц Наталя Борисівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри внутрішньої медицини № 1 ДНМУ
83003, м. Донецьк, просп. Ілліча, 16
Тел. (062) 297-00-28

Стаття надійшла до редакції 20 листопада 2008 р.