

УДК 616.33-002.2-329:615.281

*А.А. Авраменко**Черноморський державний університет ім. Петра Могили,  
Центр прогресивної медицини і реабілітації «Rea+Med», г. Николаев*

## **ВЛИЯНИЕ ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ НА ФОРМИРОВАНИЕ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ НЕАТРОФИЧЕСКИМ ГАСТРИТОМ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ СТАНДАРТНОЙ АНТИХЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ТЕРАПИИ**

Проведен сравнительный анализ клинических проявлений у 38 больных хроническим неатрофическим гастритом до и после проведения стандартной антихеликобактерной терапии, которая включала ингибиторы протонной помпы «Нольпаза» и «Омепразол», а также анализ данных, полученных при комплексном обследовании после курса лечения. Было выяснено, что из 38 больных, которые до начала лечения отмечали изжогу только изредка или вообще не знали этого чувства, 22 (57,9 %) больных после лечения стали испытывать это чувство после каждого приема пищи, а 16 (42,1 %) пациентов испытывали настолько сильную изжогу, которая не зависела от приема пищи, что были вынуждены постоянно принимать ингибиторы протонной помпы. При комплексном обследовании у всех пациентов отмечался высокий уровень кислотности желудочного сока после окончания терапии сроком от полутора до трех месяцев, а у 25 (65,8 %) в слизистой средней-верхней трети тела желудка по малой кривизне были зафиксированы внутриклеточные «депо» хеликобактерной инфекции.

**Ключевые слова:** *хронический неатрофический гастрит, ингибиторы протонной помпы, феномен «отдачи», гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.*

Гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь называют болезнью XXI века. О ней написано немало научных трудов, она стала темой ряда диссертаций, однако многое в понимании этиологии и патогенеза болезни остается неизвестным [1–3]. Особенно скудны данные о событиях, предшествующих развитию данной патологии. Поэтому интерес вызывают выполненные нами исследования, затрагивающие роль широко применяемой во всем мире стандартной антихеликобактерной терапии, которая обязательно включает ингибиторы протонной помпы в развитии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

**Материал и методы.** Был проведен сравнительный анализ клинических проявлений патологии желудка, а именно частоты появления изжоги до и после проведения стандартной антихеликобактерной терапии, включавшей ингибиторы протонной помпы «Нольпаза» и «Омепразол», у 38 больных хроническим неатрофическим гастритом, у которых этот симптом остался после лечения, законченного за 1,5–3 месяца до проведения

обследования, а также данных, полученных при комплексном обследовании после курса антихеликобактерной терапии. Возраст больных колебался от 18 до 59 лет, средний возраст – (37,17±1,65) года; мужчин было 21 (55,3 %), женщин – 17 (44,7 %).

Комплексное обследование больных включало рН-метрию по методике В.Н. Чернобрового, эзофагогастродуоденоскопию по общепринятой методике, двойное тестирование на НР (уреазный тест и микроскопирование окрашенных по Гимзе мазков-отпечатков), биопсийный материал для которых брался из четырех топографических зон желудка: из средней трети антрального отдела и тела желудка по большой и малой кривизне по разработанной нами методике, а также гистологические исследования состояния самой слизистой желудка в этих же зонах согласно последней классификации [4–6]. Исследование проводили утром, натощак, через 12–14 часов после последнего приема пищи. За 3–4 дня до проведения комплексного обследования больные прекращали прием

© А.А. Авраменко, 2016

ингибиторов протонной помпы для того, чтобы закончилось постдействие данных препаратов [7]. Также всем пациентам проводилось тестирование на НР-инфекцию по уровню иммуноглобулинов G с использованием иммуноферментного анализа по общепринятой методике [7]. Уровень иммуноглобулинов G определяли до или после проведения комплексного обследования.

Полученные данные статистически обрабатывали с помощью t-критерия Стьюдента. Измерения считали статистически достоверными при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Данные опроса, отражающие частоту появления чувства изжоги у больных, получавших стандартную антихеликобактерную терапию, приведены в таблице.

*Частота появления чувства изжоги у больных, получавших стандартную антихеликобактерную терапию, до и после лечения, абс. ч. (%) (n=38)*

Частота появления изжоги	До лечения	После лечения
Отсутствие изжоги	12 (31,6)	–
1–2 раза в месяц	8 (21,1)	–
1–2 раза в неделю	18 (47,3)	–
Постоянно после каждого приема пищи	–	22 (57,9)
Постоянно, независимо от приема пищи	–	16 (42,1)

Изучение уровня кислотности у обследованных больных хроническим неатрофическим гастритом после лечения показало наличие выраженной гиперацидности у 20 (100 %).

При проведении эзофагогастродуоденоскопии у всех пациентов в 100 % случаев отсутствовал активный язвенный процесс как на слизистой двенадцатиперстной кишки, так и на слизистой желудка, однако у 7 (18,4 %) пациентов имелись проявления перенесенной в прошлом язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в виде рубцовой деформации разной степени выраженности.

При анализе данных, полученных при гистологическом исследовании состояния слизистой желудка, у всех пациентов в 100 % случаев был выявлен хронический воспалительный процесс как в активной, так и в неактивной форме при разной степени тяжести – от (+) до (+++); у 13 (34,2 %) была выявлена атрофия эпителия желез (+) – (++) , у 3 (7,9 %) – дисплазия эпителия (+) – (++) , а у 2 (5,3 %) – толстокишечная метаплазия (++) .

При анализе полученных данных было выяснено, что после проведения стандартной антихеликобактерной терапии и двойного тестирования (уреазный тест и микроско-

пирование окрашенных мазков-отпечатков) обсеменение слизистой желудка НР-инфекцией у больных хроническим неатрофическим гастритом осталось у всех пациентов только на теле желудка по малой кривизне в средней-верхней трети при небольшой концентрации. Степень обсеменения составляла  $1,12 \pm 0,33$ . У 25 (65,8 %) пациентов в слизистой данной зоны были зафиксированы внутриклеточные «депо» хеликобактерной инфекции. При анализе результатов исследований на наличие НР-инфекции по уровню иммуноглобулинов G было выяснено, что у всех пациентов он был повышен и колебался от 35 до 148 МЕ/мл и в среднем составил  $(74,00 \pm 1,45)$  МЕ/мл.

**Обсуждение результатов.** Полученные результаты объяснимы с точки зрения путей

формирования внутриклеточных «депо» НР-инфекции, а также феномена «отдачи», который формируется после окончания применения ингибиторов протонной помпы. Внутриклеточные «депо» формируются как естественным путем при длительном психоэмоциональном стрессе, который длится не менее трех месяцев, так и искусственным путем при применении ингибиторов протонной помпы именно в слизистой тела желудка по малой кривизне в средней-верхней трети [8]. Поскольку жизненный цикл париетальной клетки длится около одного года [7], при наступлении апоптоза бактерии снова попадают на слизистую желудка и при наличии благоприятных для них условий начинают вновь развиваться, что приводит к новому обострению. Высокий уровень иммуноглобулинов G подтверждает наличие и высокую концентрацию НР-инфекции на слизистой желудка у пациентов до начала лечения, однако такой высокий уровень может сохраняться от шести месяцев до двух лет как иммунный «след» и после проведения эрадикации [7].

Но самым интересным является механизм формирования стойкой изжоги у этих пациентов. Как известно, формирование гастроэзо-

фагеальной рефлюксной болезни связывают с ухудшением функции нижнего пищеводного сфинктера и повышением давления со стороны кислотного «кармана», который образуется над пищей в процессе пищеварения и который непосредственно прилегает к нижнему пищеводному сфинктеру [1, 2].

При применении ингибиторов протонной помпы происходит почти полная блокировка выработки соляной кислоты в париетальной клетке, что приводит к увеличению уровня гормона гастрин, что приводит к возникновению гипергастринемии, что является, с нашей точки зрения, естественной реакцией организма на ухудшение работы париетальной клетки, направленной на стимуляцию плохо функционирующей клетки [7]. При прекращении приема ингибиторов протонной помпы гипергастринемия мгновенно не исчезает, так как является процессом адаптации гормональной регуляции пищеварения в желудке при его ухудшении и может сохраняться до двух месяцев в виде феномена «отдачи» – повышенной кислотности желудочного сока [7]. При проведении наших исследований у пяти (13,2 %) пациентов этот феномен отмечался и через три месяца. При этом обязательно будет повышена функция и других клеток желез желудка – главной и слизистой, так как функции клеток желез находятся в тесной взаимосвязи. Вследствие этого кислотный «карман» становится не только более кислым, но и объемным, что резко повышает давление на нижний пищевой сфинктер и приводит, с нашей точки зрения, к его неспособности. Это способствует появлению изжоги не только после каждого приема пищи, но и без приема пищи, превращая жизнь больного в ад, что подтверждается нашими исследованиями.

Если отследить хронологию формирования проблемы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, то и здесь четко прослеживается причастность ингибиторов протонной помпы к развитию этой мировой проблемы:

- 1979 г. – синтез омепразола шведской фирмой «Астра» и широкое его внедрение в медицинскую практику под торговой маркой «Лосек»;
- 1997 г. – появление термина гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в международной классификации (Генваль);
- 2005 г. – Монреальское определение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (глобальный консенсус).

За 25 лет с момента создания омепразола было синтезировано и внедрено в медицинскую практику пять поколений ингибиторов протонной помпы, причем все время расширялись показания к их применению [9]. Кроме того, во многих странах, в том числе и в Украине, эти препараты продавались и продаются без рецепта, поэтому не удивительно, что проблема приобрела глобальный характер.

Не разобравшись с патогенезом данной проблемы, современные мировые консенсусы, а именно Маастрихтский консенсус, призывают лечить гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь путем длительного подавления кислотности при помощи ингибиторов протонной помпы [10]. Однако это приводит к формированию порочного патологического круга: как только пациент прекращает прием ингибиторов протонной помпы, тут же срабатывает феномен «отдачи», который приводит к формированию еще более выраженной изжоги, что заставляет пациента опять принимать ингибиторы протонной помпы. Это приводит к развитию зависимости, которую бывает очень трудно преодолеть, так как эти «кислотно-гормональные качели» останавливаются медленно, а каждый новый прием ингибиторов протонной помпы раскачивает эти «качели» снова и снова.

Кроме того, длительное применение ингибиторов протонной помпы обнажает многие пороки этих препаратов. При снижении уровня кислотности нарушается процесс переваривания белков, снижается процесс денатурации потенциально иммуногенных белков, нарушается процесс абсорбции железа, кальция и витамина B12, ухудшается процесс инактивации потенциально патогенных микроорганизмов, поступающих *per os*; длительный прием ингибиторов протонной помпы приводит к увеличению переломов бедра более чем на 30 %; повышает риск развития в кишечнике *Clostridium difficile*-инфекции в два раза, а также повышает риск рецидива *Clostridium difficile*-инфекции на 42 % (у пожилых людей на 86 %); у детей использование препаратов данной группы увеличивает риск развития острого инфекционного гастроэнтерита более чем в два раза; нарушение защитного кислотного барьера при применении ингибиторов протонной помпы сопровождается синдромом избыточного бактериального роста в тонкой кишке; на фоне приема ингибиторов протонной помпы

отмечается частое развитие пневмонии как у взрослых, так и у детей, а также угнетение функции нейтрофилов [3, 11, 12].

В последнее время все больше говорят о ретроградной транслокации НР-инфекции при приеме ингибиторов протонной помпы из антрального отдела в тело желудка, а именно на слизистую средней - верхней трети тела по малой кривизне, где, по данным наших исследований, НР формирует внутриклеточные «депо», что усиливает его негативное воздействие на генетический код клетки, формирует предраковые изменения слизистой, что видно и по полученным нами данным, а также резко повышает вероятность формирования онкопроцесса [8, 13, 14]. С нашей точки зрения, это и стало причиной изменения топографии развития рака желудка: сейчас резко

уменьшилось количество дистальных раков и увеличилось количество проксимальных. Наш взгляд на эту проблему поддерживают и ведущие зарубежные онкологические центры, в частности Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН [13, 15].

Таким образом, широкое внедрение ингибиторов протонной помпы в схемы лечения кислотозависимых заболеваний способствовало формированию гастроэзофагеальной рефлюксной болезни как мировой медицинской проблемы.

Перспективы дальнейших исследований: дальнейшее изучение этиологии и патогенеза гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, а также создание схем лечения данной патологии без применения ингибиторов протонной помпы.

### Литература

1. *Мастыкова Е.К.* Прогноз развития эрозий при наличии желудочной метаплазии слизистой оболочки пищевода у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / Е.К. Мастыкова, М.Р. Конорев, М.Е. Матвеев // РЖГГК. – 2012. – № 6. – С. 9–13.
2. Гастроэнтерология. Национальное руководство: краткое издание / под ред. В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 480 с.
3. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: патогенетические основы дифференцированной тактики лечения / Е.И. Ткаченко, Ю.П. Успенский, А.Е. Каратеев и др. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2009. – № 2. – С. 104–114.
4. *Авраменко А.А.* Достоверность стул-теста при тестировании больных хроническим хеликобактериозом при наличии активных и неактивных форм хеликобактерной инфекции на слизистой оболочке желудка / А.А. Авраменко // Сучасна гастроентерологія. – 2014. – № 3 (77). – С. 22–26.
5. Пат. 17723 на корисну модель Україна, UA МПК А61В1/00. Спосіб діагностики хронічного гастриту типу В, а також виразкової хвороби та раку шлунка, асоційованих з гелікобактерною інфекцією / Авраменко А.О. – № u 200603422; заявл. 29.03.06; опубл. 16.10.06. Бюл. № 10. – 4 с.
6. Ендоскопія травного каналу. Норма, патологія, сучасні класифікації / за ред. В.Й. Кімаковича і В.І. Нікішаєва. – Львів: Медицина Світу, 2008. – 208 с.
7. *Авраменко А.А.* Язвенная болезнь (очерки клинической патофизиологии) / А.А. Авраменко, А.И. Гоженко, В.С. Гойдык. – Одесса: ООО «РА «АРТ-В», 2008. – 304 с.
8. *Авраменко А.А.* Частота выявления внутриклеточных депо хеликобактерной инфекции у больных хроническим хеликобактериозом при их плановом тестировании (результаты 529 исследований) / А.А. Авраменко, И.Н. Шухтина // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2012. – Т. 7, № 3. – С. 124–127.
9. *Бельмер С.В.* Пять поколений ингибиторов протонного насоса: проблема выбора / С.В. Бельмер // Лечащий врач. – 2009. – № 7. – С. 14–17.
10. *Лапина Т.Л.* Эзомепразол – первый блокатор протонной помпы – моноизомер: новые перспективы в лечении кислотозависимых заболеваний / Т.Л. Лапина // Внутренняя медицина. – 2008. – № 5–6. – С. 11–12.
11. *Ткач С.М.* Современные взгляды на безопасность и побочные эффекты ингибиторов протонной помпы / С.М. Ткач, В.Б. Доготарь, В.И. Кутовой // Сучасна гастроентерологія. – 2012. – № 1 (63). – С. 79–87.
12. *Томаш О.В.* Антисекреторная терапия в реальной клинической практике: от привычных стереотипов к доказательным стандартам / О.В. Томаш, Н.Н. Руденко, Е.А. Юренко // Сучасна гастроентерологія. – 2011. – № 2 (58). – С. 123–135.

13. Авраменко А.А. Случай образования недифференцированной формы рака верхней трети тела – кардиального отдела желудка после проведения стандартной последовательной антихеликобактерной терапии / А.А. Авраменко // Клінічна та експериментальна патологія. – 2014. – № 3 (49). – С. 242–244.

14. Авраменко А.А. Частота выявления предраковых изменений слизистой желудка у больных хроническим хеликобактериозом с внутриклеточным «депо» хеликобактерной инфекции / А.А. Авраменко, И.Н. Шухтина // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2012. – Т. 7, № 2. – С. 109–113.

15. Баткин И.З. Виртуальная клиника болезней органов пищеварения: интерактивное мультимедийное пособие для студентов и врачей. Часть 2. Практикум / И.З. Баткин, В.А. Добрых. – Электронный ресурс: <http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:oBljVY6BBs8J:www.fesmu.ru/www2/PolTtxt/U0011/gastro1/sl16/resum16.htm+&cd=5&hl=ru&ct=clnk&gl=ua>

*А.О. Авраменко*

**ВПЛИВ ІНГІБІТОРІВ ПРОТОННОЇ ПОМПИ НА ФОРМУВАННЯ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЇ РЕФЛЮКСНОЇ ХВОРОБИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ НЕАТРОФІЧНИЙ ГАСТРИТ ПРИ ПРОВЕДЕННІ СТАНДАРТНОЇ АНТИГЕЛІКОБАКТЕРНОЇ ТЕРАПІЇ**

Проведено порівняльний аналіз клінічних проявів у 38 хворих на хронічний неатрофічний гастрит до і після проведення стандартної антигелікобактерної терапії, яка включала інгібітори протонної помпи «Нольпаза» і «Омепразол», а також аналіз даних, отриманих при комплексному обстеженні після курсу лікування. Було з'ясовано, що з 38 хворих, які до початку лікування відзначали печію тільки зрідка або взагалі не знали цього почуття, 22 (57,9 %) хворих після лікування стали відчувати це почуття після кожного прийому їжі, а 16 (42,1 %) пацієнтів відчували настільки сильну печію, яка не залежала від прийому їжі, що були змушені постійно приймати інгібітори протонної помпи. При комплексному обстеженні у всіх пацієнтів відзначався високий рівень кислотності шлункового соку після закінчення терапії строком 1,5–3 місяці, а у 25 (65,8 %) у слизовій середньої-верхньої третини тіла шлунка по малій кривині були зафіксовані внутрішньоклітинні «депо» хеликобактерної інфекції.

**Ключові слова:** хронічний неатрофічний гастрит, інгібітори протонної помпи, феномен «віддачі», гастроєзофагальна рефлюксна хвороба.

*А.А. Avramenko*

**INFLUENCE PROTON PUMP INHIBITORS ON THE FORMATION OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE IN PATIENTS WITH CHRONIC NON-ATROPHIC GASTRITIS AFTER STANDARD THERAPY OF HELICOBACTER PYLORI**

Comparative analysis of the clinical manifestations were held at the of 38 patients with chronic non-atrophic gastritis before and after standard therapy antihelikobakter that included proton pump inhibitors «Nolpaza» and «Omeprazole» as well as the analysis of data obtained by complex examination after treatment. It was found that of 38 patients who had prior to treatment noted heartburn only occasionally or not at all aware of this feeling, 22 (57.9%) patients after treatment began to experience this feeling after every meal, and 16 (42.1%) patients experienced heartburn so severe, that does not depend on the meals that were forced to take proton pump inhibitors. With comprehensive examination of all patients had a high level of acidity of gastric juice after treatment ranging from 1.5 to 3 months, and in 25 (65.8%) in the lining of the middle – upper third of the gastric body on the lesser curvature were recorded intracellular «depot» of *H. pylori* infection.

**Key words:** chronic non-atrophic gastritis, proton pump inhibitors, phenomenon of «return», gastroesophageal reflux disease.

Поступила 28.04.16