

А.А. СЕЙДАХМЕТОВА, Г.М. КАЛМЕНОВА, Н.Д. КАЛМЕНОВ, А.Н. УМАРОВА

Оңтүстік Қазақстан мемлекеттік фармацевтика академиясы,

Қ.А. Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университеті, Шымкент медицина институты,

Шымкент қ, Қазақстан Республикасы

АСҚАЗАН ШЫРЫШТЫ ҚАБАТЫНДАҒЫ HELICOBACTER PYLORI ЭРАДИКАЦИЯСЫНЫҢ ДИНАМИКАСЫ

Асқазанның шырышты қабатындағы *Helicobacter Pylori* (HP) бактерияларының эрадикациясына протон помпасы ингибиторлармен емдеу схемалары әсері зерттелді. Ойық жара ауруының емдеу схемасында лансобелды қолдану барысында эрадикациялық терапияда омепразолға қарағанда әсері басым болып табылды. Лансобел асқазан секрецияның терең және ұзақ тежеуін туғызады, сондықтан ол қабылданған дәрілік заттардың сіңіруіне кедергі келтіруі мүмкін, ол үшін асқазан рН биожетімділігі маңызды факторы болып табылады.

Түйінді сөздер: хеликобактер пилори, асқазан, эрадикациялық ем.

Кіріспе. 1983 жылы Б. Маршал және Ж. Уаррен алғаш рет созылмалы гастритпен ауыратын науқастың шырышты қабатынан «бұрмаланған» бактерияларды анықтап, олар *Campylobacter* тобына жатқызылған. Кейін қайта зерттеліп *Helicobacter pylori* тобына енгізілді.

Helicobacter pylori организмде қоныстануы мен персистенуінің бірнеше вируленттік факторлары белгілі:

-*Helicobacter pylori* жіпшелері арқылы асқазан сөлімен шырыш қабатында қозғалады.

-*Helicobacter pylori* асқазан эпителиалды клеткаларының плазмолеммасына жабысуға қабілетті және осы клетка цитоскелет компоненттерін зақымдайды.

-*Helicobacter pylori* уреаз және каталазаны өндіреді. Асқазан сөлі құрамындағы мочевианы уреаз ыдыратады, салдарынан микроб айналысындағы рН жоғарылап, оны асқазан қышқылының бактерицидтік әсерінен қорғайды.

-*Helicobacter pylori* кейбір иммундық реакцияларды (фагоцитоз) тежейді.

-*Helicobacter pylori* адгезиндерді өндіреді, эпителиалды клеткаға бактериалардың адгезиясын икемдейді және полиморфты-ядролы лейкоциттердің фагоцитозын қиындатады.

Helicobacter pylori негізгі өміртіршілік орны асқазанның антралды бөлігінің шырышты қабаты - *Helicobacter pylori* ассоцирленген қабыну. *Helicobacter pylori* ассоцирленген он екі ішек ойық жарасының пайда болуы үшін, он екі елі ішек шырышты қабатында асқазан метаплазиясы болуы қажет, ол өз кезегінде он екі елі ішек қышқылыдануының жоғарылауымен байланысты.

Helicobacter pylori ассоцирленген он екі елі ішек ойық жарасы және дуоденит үнемі он екі елі ішекте қышқыл-пептик агрессия фонында дамиды, яғни қышқыл-тәуелді патология. Асқазан –түз қышқылы гиперсекрециясының маңызды факторы: ол *Helicobacter pylori* өндіретін уреазаның гидролиз өнімі мочевина, асқазанның антралды бөлігін сілтіленуін арттыру жолымен *Helicobacter pylori* -секреторлы процеске тікелей әсер етеді.

Сілтілену артуының салдары-гипергастринемия, ол өз кезегінде түз қышқылдың гиперөніміне алып келеді. *Helicobacter pylori* ассоцирленген гастрит, қышқыл түзу регуляциясын бұзады. Айқын цитотоксикалық штамды *Helicobacter pylori* инфицирленуге жауап ретінде асқазанның антралды бөлігінің шырышты қабатында синтезделетін медиаторларға (цитокиндер және эпидермалды өсу факторлары) арнайы қабыну процессіне байланысты. Аталған штамдар асқазанда қабынуды шақырып қоймай, он екі елі ішекте асқазандық метаплазияланған аймағында деструктивті процессті ойық жара пайда болуын шақырады.

Осыған дуоденалды ортаның агрессивті факторлары, шырышты кедергінің қорғаныс қабілетінің төмендеуі, микроциркуляцияның бұзылысы және тұқымқуалаушылық бейімдейді. Дәлелді медицина тұрғысынан хеликобактериоз мәселесін қарқынды зерттеу *Helicobacter pylori* микробының асқазан және он екі елі ішек шырышты қабатының колонизация мен контаминациясы, ойық жара ересектер мен балалардағы дамуының негізгі себептік факторы. LgA тапшылығы *Helicobacter pylori* көп мөлшерде себілуі және инвазиясын бейімдейтін фактор.

Helicobacter pylori - дің негізгі белгісі энзимді жүйелермен қаныққан. *Helicobacter pylori* -дің басты ферменті уреаз мочевианы аммиак және көмірқышқылына (бикорбонат) ыдыратады, ол микроорганизмге оңды болып келеді. Микроқоршаудағы сілтілі өнім «бұлты», қоздырғышты қышқылды ортадан қорғайды және *Helicobacter pylori* көбейіп дамуын бейімдейді (рН 6,0-8,0). *Helicobacter pylori* – дің шырышты қабатта болуы секреторлық аппаратты белсендіреді – гастринді ынталандырады, соматоститин секрециясын төмендетеді және түз қышқылын үнемі ынталандырады. *Helicobacter pylori* жалпы ас-ыдыстармен, сүйіскенде, баланың емізкітерін сорғанда беріледі.

Берілу факторлары - су, тағам, арқылы. Суда *Helicobacter pylori* бірнеше тәулік сақталады. Кір қолдар, жеке гигиена заттары арқылы да берілуі мүмкін. Хеликобактер пилори инфекциясы анықталып зерттелуінің нәтижесінде асқазан ауруын анықтау мен емдеу бағыттары толық өзгерді. Келесі көрсеткіштер асқазан жарасын туындатудағы HP рөлін анықтап береді: асқазан және 12 елі ішек жарасымен науқастардың 80%-90% ауыратыны белгілі. Екі бірдей зерттеуде 5 және 18 жыл 12 елі ішектің жарасымен HP бар ауырып жүрген науқастарда, HP жоқ науқастарға қарағанда жиі дамыған. Тағыда зерттеу барысында инфекция элиминациясы кезінде HP бар науқастарда асқазан және 12 елі ішек жара ауруының қайталану жиілігі 60-100% дан 15%ға төмендеген.

Асқазан жарасының микробқа қарсы терапия нәтижесін эпидемиологиялық және клиникалық тұрғыдан қолдап отыр. Хеликобактер пилори инфекциясында диагностика мақсатында гастродуоденоскопиялық және инвазивті емес әдістер қолданылады. Асқазан және 12 елі ішек шырышты қабатының биоптатынан HP –ді егу арқылы гистологиялық не бактерия уреазасын түс бояудың өзгеруі арқылы экспресс-тесттермен (CLO-тест, *pyloritek*) анықтауға мүмкіндік бар. Егу әдісі ең нақты микроорганизмнің антибактериалды емге сезімталдығын анықтайтын негізгі әдіс болып табылады.

Инвазивті емес әдістерге серологиялық және тыныс алу тесттері жатады. Тыныстық тестті жүргізу негізінде микроорганизмдердің уреаздық белсенділігі бойынша асқазанның шырышты қабатының НР жұқпасын анықтаудың биохимиялық әдісі жүргізіледі. Уреаза мочевинының NH_4^+ және HCO_3^- ыдратып, нәтижесінде $\text{HCO}_3^- \text{CO}_2$ түзіліп, қанға енеді және өкпе арқылы бөлініп, тыныс шығарғанды аудан анықталады.

Хеликобактер пилори инфекциясының диагностика және терапия үшін зеріттеу аурудың жіті кезеңінде ғана емес ремиссия кезеңінде жасауға болады. Зерттеу мүмкіндігі болмағанда, не істеу керек? J. Walsh және W. Peterson айтуы бойынша асқазан және 12 ішек жарасымен ауыратын науқастар алдын ешқандай стероидты емес қабынуға қарсы және микробқа қарсы препараттар қабылдамаған науқастардың ауыру жиілігі өте жоғары болады және оларға арнайы тексерусіз емді бастай беру қажет.

Асқазан ауруымен науқастардың инфекцияны жұқтырып алу қауіпі жоғары болып табылады сондықтан берілген зеріттеулердің біреуін жасау қажет. Соңғы 10 жылда жара ауруының емі толық өзгерілді. Жиналған тәжірибе нәтижесінде жара ауруының емінде антихеликобактериялық препараттар комбинациясын қолдану асқазан шырышты қабатының НР жойып, аурудың қайталануын тежейді.

Комбинациялық емнің схемасының пайда болуының нәтижесінде бірнеше препараттың: антибиотик, нитроимидазол өнімдері және висмут препаратымен тұз қышқылының блокаторларын қолдану жара ауруының емінің жаңа бағытын ашты. Антибиотиктер соның ішінде өндірістік пенициллиндер тобы бактерияның клеткалық қабатының пентидокликан синтезіне әсер етіп бөлінуші бактериялық клеткаларды тежейді, висмут иондары тыныш қалыптағы бактериялар клетка сыртқы мембранасына әсер етіп периплазматикалық кеңістіктегі ферменттер белсенділігін тежейді. Қазіргі кезге дейін тұз қышқылы блокаторының тікелей және тікелей емес бактерицидтік әсері анық болмай тұр.

Зеріттеу мақсаты: емдеу схемасында тұз қышқылының екі ингибиторын - лансобел және омепразолды қолданғанда асқазан шырышты қабатының НР-мен себілуін анықтау.

Қажетті құрал-жабдықтар мен әдістер: Біз жара ауруымен ауыратын 74 науқасты тексеріп 2 топқа бөліп алдық. 2 топтада науқастар жасы 14-42 жасты қамтиды орта есеппен $28 \pm 1,1$ жас. Бірінші топта 14 (29,2%) – әйелдер, 34(79,8%) – ерлер. Екінші топта әйелдер- 9(34,6%) ерлер – 17(65,4%) қамтыды. Барлық науқастар жараға қарсы ем схема бойынша қабылдады: де-нол 120мг*2р, амоксициллин 1000мг*2рет тәулігіне. Бірінші (48 науқас) топқа тұз қышқылының блокаторы ретінде – лансобел перпаратын 30мг/тәу. Екінші топқа (26науқас) омепразол 40мг/тәу берілді.

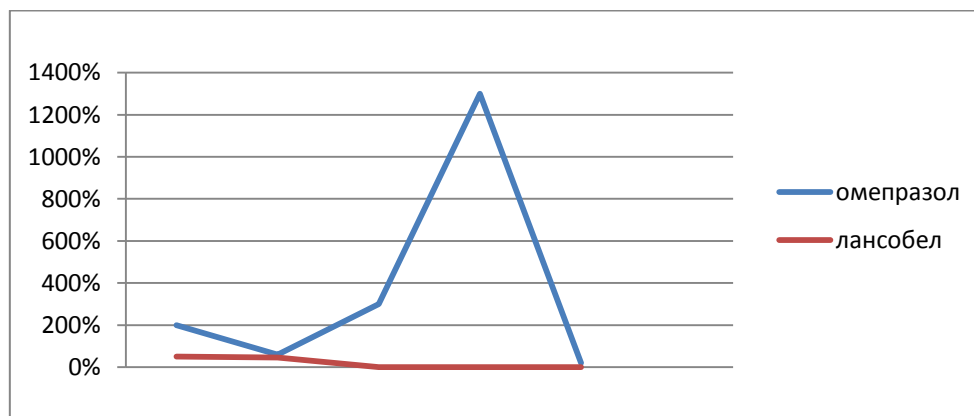
Лансобел препараты асқазан қышқылының секрециясын арнайы ингибиторлық ферменттік жүйе (Н-К), асқазан клеткасының париетальді беткейінің секрециялық АТФ азасына әсер етеді. НР дәрежесі сандық түрде жүргізілді (көру алаңында қанша микроб саны барына байланысты) 1ші дәреже – 0-20 микроб көру алаңында; 2- ші дәреже – 20-40; 3-ші дәреже - 40-60, 4-ші дәреже – 60-100; 5-ші дәреже – 100 ден жоғары микробтар анықталса, зеріттеу материал биоптатын эндоскопиялық тексеру арқылы алып отырдық. Кесілген тін бөліндісын арнайы айнаға салып 20 мин аралығында кептіріп бетіне айнамен бекітіп лабораторияға Рамановский – Гимза әдісімен бояуға жібереміз.

Микроскопты 70 есе ұлғайтып көру алаңында қанша микроб барын анықтаймыз. Ем нәтижесі 10-14 күннен кейін эндоскопиялық зеріттеу нәтижесінде анықталды. Алынған мәліметтерді Стьюдент –Фишер коэффициентімен есептеп шығарамыз.

Бірінші топта лансобелмен эрадикациялық ем алған науқастарда асқазаан жарасының негізгі белгісі ауырсынудың жойылуы алғашқы тәуліктен байқалды. Екінші топтағы омепразол блокаторын қабылдаған науқастарда ауырсынудың жойылуы, препаратты қабылдаған соң 2-3 тәуліктен басталды, ал 2 науқаста тек 7 күннен кейін ғана жойылды. Сонымен қоса лансобелмен емдеу кезінде науқастарда жанама әсерлері болмады, ал омепразолмен емделген науқастар жүрек айну (6 науқас-23,1%), бауыр аймағында ауырсыну (5 науқас- 19,2%), ауызда құрғау (2 науқас – 7,7%) байқалды.

Жараның жазылуы бірінші лансобел қабылдаған топта 86% да 2 аптадан кейін ал қалған науқастарда жараның тыртықтануы 4 аптаны құрады. Екінші топтағы омепразол қабылдаған науқастарда 2 аптадан кейін 70% да жазылу болды. Барлық бірінші және екінші топтағы науқастар емді бастауға дейін НР-мен себілу дәрежесіне тексерілген, содан 14 күн ем нәтижесінен кейін қайта эндоскопиялық тексеру арқылы биоптат алынып тексерілді.

НР жұқтыруы.



Сурет 1- Емдеуге дейінгі екі топтағы НР жұқтыруы

Лансобел емдік схемасын қабылдаған бірінші топта НР инфекциясы мөлшері төмендеді: 5 дәрежеде ешқандай науқас болмады, 4 дәреже – 12,5% науқас, 3 дәреже – 20,8%, 2-дәреже – 47,9% және 1 дәреже – 18,8% науқаста, ал

омепразолмен емделгендерде 1 дәреже тек 7,7% науқастарда анықталды. Бұл бірінші топқа қарағанда 2,4 есе аз көрсеткіш. Осылай омепразол терапияда антибиотиктердің әсерін күшейтпейді.

Бұл НР инфекция көрсеткішінің 3-ші дәрежесінде айқын анықталды. Егер емге дейін 3 дәрежедегі инфекция 62,1% науқаста болса, лансобел қолданғаннан кейін бұл көрсеткіш 3 есеге төмендеді, омепразолмен емдеуде -1,3 ғана төмендеген ($P < 0,001$).

Нәтиже: Ойық жара ауруын емдеу схемасында лансобелді қолдану омепразолмен емдегенге қарағанда эрадикациялық терапияның айқын оң әсеріне бейімдейді.

Лансобел асқазан қышқылының секрециясының терең және ұзақ басылуына көмек береді. Осыған қарай теориялық түрде, лансобел қабылданған препараттардың сорылуын тежейді, ал олар асқазанның РН маңызды биожетімді факторы. Асқазанда антибиотиктердің концентрациясы жоғарылап, шырышты қабаттың НР жұқпасын жояды.

ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

- 1 Гончар М.Г., 1. Дельцова Е.И., Куричка Я.М. Хеликобактер пилори у больных с осложненной язвенной болезнью // Хирургия. – 1999. – №6. – С. 25–26.
- 2 Маев И.В. 2. Современные представления о заболеваниях желудочно-кишечного тракта, ассоциированных с *Helicobacter pylori* // Терапев. архив. – 2006. – №2. – С. 10–15.
- 3 Мансуров Х.Х. 3. Современный взгляд на некоторые спорные вопросы язвенной болезни и хеликобактерной инвазии // Клинич. мед. – 2005. – №2. – С. 63–65.
- 4 Bazzoi F. 4. Choice of first line treatment to optimize eradication of *Helicobacter pylori* resistance and management strategies. // World Congress of Gastroenterology. – Montreal: 2005. – P. 48-52.
- 5 Imorain C. 5. Indications for *Helicobacter pylori* eradication revisited. // Maastricht -3 Guidelines for *Helicobacter pylori* infection. // 3 United European Gastroenterology Week. – Copenhagen: 2005. – P. 88-93.
- 6 Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (пятое Московское соглашение) // XIII съезд НОГР. 12 марта 2013 г.
- 7 Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (четвертое Московское соглашение) / Методические рекомендации № 37 Департамента здравоохранения города Москвы. – М.: ЦНИИГ, 2010. – 12 с.
- 8 Корниенко Е.А., Паролова Н.И. Антибиотикорезистентность *Helicobacter pylori* у детей и выбор терапии // Вопросы современной педиатрии. – 2006. – Том 5. – № 5. – с. 46–50.
- 9 Циммерман Я.С. Проблема растущей резистентности микроорганизмов к антибактериальной терапии и перспективы эрадикации *Helicobacter pylori*-инфекции / В кн.: Нерешенные и спорные проблемы современной гастроэнтерологии. – М.: МЕДпресс-информ, 2013. – С.147-166.
- 10 Диагностика и лечение инфекции *Helicobacter pylori* – отчет согласительной конференции Маастрихт IV / Флоренция // Вестник практического врача. Спецвыпуск 1. 2012. С. 6-22.
- 11 Исаков В.А. Диагностика и лечение инфекции, вызванной *Helicobacter pylori*: IV Маастрихтское соглашение / Новые рекомендации по диагностике и лечению инфекции *H.Pylori* – Маастрихт IV (Флоренция). Best Clinical Practice // Русское издание. - 2012. - Вып.2. - С.4-23.
- 12 Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н., Кочетов С.А., Андреев Н.Г., Дичева Д.Т. Современные аспекты диагностики и лечения инфекции *Helicobacter pylori* // Медицинский Совет. - 2012. - №8. - С. 10–19.
- 13 Ракитин Б.В. *Helicobacter pylori* – Маастрихт IV.
- 14 Маев И.В., Рапопорт С.И., Гречушников В.Б., Самсонов А.А., Сакович Л.В., Афонин Б.В., Айвазова Р.А. Диагностическая значимость дыхательных тестов в диагностике инфекции *Helicobacter pylori* // Клиническая медицина. - 2013. - № 2. - С. 29–33.
- 15 И.Г. Акопян, Н.В. Барышникова, Т.М. Григорян, Ю.С. Евстратова, А.В. Козлов, И.Ю. Мельникова, В.П. Новикова, Л.П. Хорошина, О.Ю. Хочинская Методы диагностики хеликобактериоза: учебное пособие. – СПб.: Диалект, 2008. – 88 с.
- 16 Graham D.Y., Klein P.D., Evans D.J. JR et al. *Campylobacter pylori* detected noninvasively by the 13C-urea breath test // Lancet. – 1987. – P. 1174-1177.
- 17 Корниенко Е.А., Милейко В.Е., Самокиш В.А., Нажиганов О.Н. Неинвазивные методы диагностики инфекции, вызванной *Helicobacter pylori* // Педиатрия. – 1999. - №1. – С. 37-41.
- 18 Корниенко Е.А., Антонов П.В., Нажиганов О.Н. и соавт. О причинах вариабельности *Helicobacter pylori*-ассоциированных гастродуоденальных заболеваний у детей // Русский медицинский журнал. – 2003. – Т.11. - №13. – С. 782-786.
- 19 Кишкун А.А., Садоков В.М., Арсенин С.Л. Полимеразная цепная реакция в оценке эффективности лечения инфекции *Helicobacter pylori* // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2001. – Т.11. - № 5. – С.31-36.
- 20 Kullavanijaya P., Thong-Ngam D., Hanvivatvong O. et al. Analysis of eight different methods for detection of *Helicobacter pylori* infection in patients with dyspepsia // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2004. – Vol.19. – P. 1392-1396.
- 21 Исаков В.А., Домарадский И.В. Хеликобактериоз. – М.: ИД Медпрактика, 2003. - 412 с.
- 22 Gressman H., Linz B., Ghai L. et al. Gain and loss of multiple genes during the evolution of *Helicobacter pylori*. // PLoS Genetics. – 2005. - Vol. 1(4). - P. 419-428.

А.А. СЕЙДАХМЕТОВА, Г.М. КАЛМЕНОВА, Н.Д. КАЛМЕНОВ, А.Н. УМАРОВА
ДИНАМИКА ЭРАДИКАЦИИ HELICOBACTER PYLORI В СЛИЗИСТОЙ ЖЕЛУДКА

Резюме: Проведено изучение обсемененности helicobacter pylori (HP) слизистой желудка при использовании в схеме лечения ингибиторов протонной помпы. Применение лансобела в схеме лечения язвенной болезни способствует более значительному эффекту эрадикационной терапии, чем при лечении омепразолом. Лансобел вызывает глубокое и длительное подавление секреции желудочной кислоты, поэтому возможно, он может препятствовать всасыванию принимаемых препаратов, для которых PH желудка является важным определяющим фактором биодоступности.

Ключевые слова: хеликобактер пилори, желудок, эрадикационная терапия.

A.A. SEYDAHMETOVA, G.M.KALMENOVA, N.D.KALMENOV, A.N. UMAROVA

*South Kazakhstan State pharmaceutical academy,
The international Kazakh-Turkish university of H.A.Yasavi.
St. Shymkent, Republic of Kazakhstan*

DYNAMICS OF HELICOBACTER PYLORI ERADICATION IN THE GASTRIC MUCOSA

Resume: The study of contamination of helicobacter pylori (HP) gastric mucosa when used in the treatment regimen of proton pump inhibitors. Application lansobela in the scheme of treatment of peptic ulcer disease contributes to a significant effect of eradication therapy than with omeprazole. Lansobel causes deep and lasting inhibition of gastric acid secretion, so it is possible that it may interfere with the absorption of drugs taken for which gastric pH is an important determinant of bioavailability.

Keywords: helicobacter pylori, gastric, eradication therapy.