



А. Е. Дорофеев¹, С. М. Ткач², О. О. Дядик¹,
Ю. В. Чичула³, Т. Є. Кутлер³, Ю. З. Гуркало¹

¹ Національний університет охорони здоров'я України
імені П. Л. Шупика, Київ

² Український науково-практичний центр ендокринної хірургії,
трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ

³ Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

Тактика ведення хворих із хронічним гастритом після ерадикації *Helicobacter pylori*

Мета — вивчити поширення інфекції *Helicobacter pylori* у пацієнтів з органічною та функціональною диспепсією, які мешкають у центральному регіоні України, та провести клініко-морфологічну оцінку ефективності застосування препарату «Гіалера» у комплексному лікуванні пацієнтів хронічним гастритом після ерадикації *H. pylori*.

Матеріали та методи. Для оцінки поширення *H. pylori* проведено аналіз ендоскопічних даних та частоти контамінації слизової оболонки шлунка *H. pylori* у 5903 пацієнтів гастроентерологічного профілю віком від 18 до 94 років. Дослідження мало мультицентровий, мультиплікативний крос-секційний характер і тривало з 2016 до 2022 р. Середній вік пацієнтів становив $(50,5 \pm 15,6)$ року. Жінок було 3188 (54,0%), чоловіків — 2715 (46,0%). Наявність інфекції *H. pylori* оцінювали за допомогою ¹³C-уреазного дихального тесту, який проводився за стандартною методикою до початку лікування. Пацієнтів із хронічним гастритом, у яких після успішної ерадикації *H. pylori*, підтвердженої повторним ¹³C-уреазним дихальним тестом, через 1 міс зберігалися диспепсичні явища ($n=60$), залучили в другу стадію дослідження. Проведено мультицентрове рандомізоване сліпе порівняльне дослідження оцінки ефективності та безпечності застосування «Гіалери» в комплексному лікуванні диспепсії у хворих із хронічним гастритом після ерадикації *H. pylori*. Пацієнтів розподілили на дві групи по 30 осіб: перша група отримувала інгібітор протонної помпи у дозі 40 мг/добу та «Гіалеру», друга група — лише інгібітор протонної помпи в аналогічній дозі. За наявності тяжкості в епігастрії хворі обох груп могли приймати прокінетик. Усім пацієнтам до та після лікування, окрім клінічного обстеження та оцінки інтенсивності абдомінального болю, проводили ендоскопічне дослідження стравоходу, шлунка та дванадцятипалої кишки із біопсією слизової оболонки шлунка. Біоптат забарвлювали гематоксилином та еозином, проводили PAS-реакцію, імуногістохімічне дослідження із герметизувальними білками щільних з'єднань (клаудини 1 та 7).

Результати. У популяції українських пацієнтів з ураженнями верхніх відділів шлунково-кишкового тракту переважають хворі з функціональною диспепсією (51,1%), тоді як на частку пацієнтів з органічною диспепсією припадає 46,1%, з яких 52,8% мають хронічний гастрит з високою інфікованістю *H. pylori*, що у більшості випадків потребує проведення ерадикаційної антигелікобактерної терапії. Після ерадикації у частини пацієнтів зберігаються диспепсичні скарги на тлі морфологічної картини хронічного гастриту без ознак виразної активності, з елементами атрофії залоз зі збереженою секрецією слизу, слабкою запальною клітинною інфільтрацією та підвищенням епітеліальної проникності при зниженні експресії клаудинів 1 та 7.

Висновки. Застосування комбінованої терапії із «Гіалерою» сприяє швидшому зменшенню інтенсивності абдомінального болю та його стабільній відсутності після закінчення лікування. Позитивна клінічна симптоматика поєднується з поліпшенням морфологічних змін слизової оболонки шлунка (мінімізація гістологічних ознак запалення, поліпшення слизоутворення, тенденція до стабілізації епітеліальної проникності слизової оболонки шлунка, нормалізація експресії клаудинів 1 та 7).

Ключові слова: хронічний гастрит, *Helicobacter pylori*, ерадикація.

© 2023 Автори • Authors

Опубліковано на умовах ліцензії CC BY-ND 4.0 • Published under the CC BY-ND 4.0 license

Отримано • Received 24/01/2023. Прийнято до опублікування • Accepted 15/02/2023

Контактна інформація

Дорофеев Андрей Едуардович, д. мед. н., проф. кафедри терапії. E-mail: dorofeyevand@gmail.com. <http://orcid.org/0000-0002-2631-8733>

Інфекція *Helicobacter pylori* призводить до розвитку багатьох захворювань верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (ШКТ), а також асоціюється з ураженнями інших органів і систем [4, 9]. Останніми роками збільшується кількість пацієнтів з функціональними розладами ШКТ, зокрема з функціональною диспепсією (ФД) — захворюванням, яке характеризується гетерогенним патерном клінічних виявів і суттєво знижує якість життя хворих [8, 16]. Етіопатогенетичними чинниками ФД можуть бути інфекція *H. pylori* та зміни слизового бар'єра шлунка з модифікацією слизоутворення і його проникності [2, 13]. Асоціація ФД та гелікобактерної інфекції досліджена недостатньо. Пацієнти з інфекцією *H. pylori* можуть скаржитися на диспепсичні симптоми без наявності макроскопічних уражень на гастродуоденальній слизовій оболонці. Роль *H. pylori* у цих пацієнтів є незрозумілою. У кількох дослідженнях оцінювали потенційне значення ерадикації *H. pylori* для поліпшення диспепсичних симптомів. Дані деяких метааналізів продемонстрували, що лікування інфекції пов'язане з невеликим (10 %) терапевтичним ефектом порівняно з плацебо [8, 9]. Не з'ясовано, чому у деяких пацієнтів диспепсичні симптоми регресують після ерадикації *H. pylori*, а в інших зберігаються. Недостатньо вивчено питання оцінки та корекції диспепсичних симптомів у хворих з органічною патологією, хронічним гастритом, асоційованим з *H. pylori*, після ерадикації гелікобактера [2, 9, 13]. Актуальність зазначеної проблеми для України зумовлена поширенням інфекції *H. pylori*, частота якої може підвищуватися у разі недотримання правил особистої та комунальної гігієни [1]. *H. pylori* пошкоджує слизовий бар'єр шлунка, модифікує його проникність, порушує синтез захисного шару слизу. Ці зміни, індуковані *H. pylori*, можуть зберігатися і після ерадикації гелікобактерної інфекції [8, 15].

Лікування хворих як з ФД, так і з органічною диспепсією недостатньо вивчене, тому розробка індивідуалізованих схем терапії є актуальним завданням. Одним з напрямів удосконалення такого лікування може бути використання препаратів, які поліпшують захисні функції слизової оболонки шлунка (СОШ), підвищують слизоутворення та стабілізують проникність слизового бар'єра шлунка. Перспективним варіантом є комбінація полісахаридів альгінату і гіалуронату натрію, які при взаємодії із соляною кислотою шлункового соку утворюють гелеподібний шар — рухливий захисний бар'єр на поверхні шлункового вмісту, який успішно прилипає до СОШ та стравоходу, при цьому не змінюючи

його кислотність. Захисна дія альгінату натрію виявляється суттєвим зменшенням больових та диспепсичних виявів. Гіалуронова кислота (у вигляді гіалуронату натрію) зв'язує молекули води та утворює на поверхні слизової оболонки стравоходу і шлунка тонку захисну плівку, яка зберігається протягом тривалого часу та створює механічний бар'єр, що перешкоджає подразненню та пошкодженню слизової оболонки [6, 14]. В Україні засобом, що містить збалансовану комбінацію альгінату і гіалуронату натрію є «Гіалера» («Ворвартс Фарма», Україна).

Мета роботи — вивчити поширення інфекції *H. pylori* у пацієнтів з органічною та функціональною диспепсією, які мешкають у центральному регіоні України, та провести клініко-морфологічну оцінку ефективності застосування «Гіалери» у комплексному лікуванні диспепсії після ерадикації *H. pylori*.

Матеріали та методи

Дослідження мало мультицентровий, мультиплікативний крос-секційний характер і тривало з 2016 до 2022 р.

Проведено аналіз частоти контамінації слизової оболонки шлунка *H. pylori* у 5903 пацієнтів гастроентерологічного профілю віком від 18 до 94 років. Середній вік пацієнтів становив $(50,5 \pm 15,6)$ року. Жінок було 3188 (54,0 %), чоловіків — 2715 (46,0 %).

Візуальні ендоскопічні зміни верхніх відділів ШКТ оцінено у 5801 хворого, решті пацієнтів ендоскопічне дослідження не проведено через відмову хворого. Наявність інфекції *H. pylori* оцінювали за допомогою ^{13}C -уреазного дихального тесту за стандартною методикою до початку лікування.

Після оцінки скарг, ендоскопічних змін верхніх відділів ШКТ і гелікобактерного статусу всім пацієнтам призначали лікування.

Проведено мультицентрове рандомізоване сліпе порівняльне дослідження ефективності та безпечності застосування «Гіалери» в комплексному лікуванні диспепсії у 60 хворих із хронічним гастритом після успішної ерадикації *H. pylori*, підтвердженої результатом повторного ^{13}C -уреазного дихального тесту, в яких через 1 міс зберігалися диспепсичні явища. Пацієнтів розподілили на дві групи по 30 осіб: 1-ша група отримувала інгібітор протонної помпи у дозі 40 мг на добу та «Гіалеру» по 1 стіку тричі на добу, 2-га — лише інгібітор протонної помпи в аналогічній дозі. За наявності тяжкості в епігастрії хворі обох груп могли приймати прокінетик. Тривалість терапії в обох групах становила 4 тиж. Групи пацієнтів не відрізнялися за віком і розподілом статей.

Усім пацієнтам до та після лікування, окрім клінічного обстеження та оцінки інтенсивності абдомінального болю за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ), проводили ендоскопічне дослідження стравоходу, шлунка та дванадцятипалої кишки (ДПК) із біопсією СОШ.

Патоморфологічне дослідження біоптатів проведено на кафедрі патологічної і топографічної анатомії Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика. Біоптати СОШ фіксували в 10% розчині нейтрального забуференого формаліну, проводили за стандартною методикою, заливали у парафін. Із парафінових блоків на ротаційному мікротомі НМ 325 (Thermo Shandon, Англія) виготовляли серійні гістологічні зрізи завтовшки 2–3 мкм. Після забарвлення гематоксиліном та еозином ставили PAS-реакцію для оцінки наявності запалення і змін слизоутворення. Для вивчення проникності слизового бар'єра шлунка (СОШ) оцінювали стан щільних контактів – міжклітинних з'єднань епітелію за допомогою імуногістохімічного дослідження (ІГХД) із герметизувальними білками щільних з'єднань клаудинами 1 та 7 (Кл-1, Кл-7). Для цього зрізи поміщали на адгезивні скельця Super Frost Plus (Menzel, Німеччина). Для обробки епітопів антигенів застосовували цитратний буфер з рН 6 і EDTA-буфер з рН 8. Використовували кролячі поліклональні антитіла до Кл-1 та Кл-7 (Master Diagnostica, Spain), систему детекції Ultra Vision Quanto HRP, хромоген ДАБ Quanto (Thermo Fisher Scientific (США)) [3, 5, 7].

Для оцінки ступеня експресії клаудинів застосовували два напівкількісних методи [10–12], які вказували на кількість клітин, що прореагували з маркером, і це дало змогу об'єктивізувати отримані дані (табл. 1). Мікроскопічне дослідження та фотоархівування проводили із

використанням світлооптичних мікроскопів «Zeiss» (Німеччина) із системою обробки даних «AxioImager. A2» при збільшенні об'єктивів 5, 10, 20 та 40, біноккулярної насадки 1,5 та окулярів 10 і камерою ERc 5s, «Carl Zeiss» Primo Star з камерою AxioCam105 color.

Результати та обговорення

За результатами крос-секційного дослідження, серед обстежених хворих переважали пацієнти із ФД – 2962 (51,1%), які не мали візуальних ендоскопічних змін у верхніх відділах ШКТ. Органічну диспепсію діагностовано у 2673 (46,1%) хворих, з них у 88 (1,6%) виявлено хронічний гастрит, у 1323 (22,8%) – хронічний гастрит у поєднанні з дуоденітом, у 1262 (21,7%) – інші ураження верхніх відділів ШКТ: гастроезофагальну рефлюксну хворобу з рефлюкс-езофагітом – у 1155 (19,9%), пептичну виразку шлунка та ДПК (у 279 (4,8%) і 1093 (18,8%) відповідно). У 166 (2,8%) хворих виявлено злоякісні новоутворення стравоходу та шлунка (табл. 2).

Серед хворих з органічною диспепсією домінували пацієнти з хронічним гастритом у поєднанні з дуоденітом (49,5%) (рис. 1).

Інфікування *H. pylori* у пацієнтів з ФД спостерігали рідше, ніж у пацієнтів із запальними захворюваннями верхніх відділів ШКТ. Серед хворих на ФД *H. pylori* виявлено у 1216 (41,1%). Наявність *H. pylori* у групі з ізольованим хронічним гастритом та у поєднанні з дуоденітом діагностовано у 75 (85,2%) та 1005 (76,0%) пацієнтів відповідно, що значно перевищувало показник у хворих на ФД ($p < 0,01$).

Таким чином, серед пацієнтів з органічною диспепсією української популяції домінують хворі з хронічним гастритом (52,8%) з високою інфікованістю *H. pylori*, що у більшості пацієнтів потребує проведення ерадикаційної терапії.

Таблиця 1. Оцінка експресії клаудинів за методикою G. Sheehan (2007)

Інтенсивність забарвлення	Бал за інтенсивність забарвлення/ локалізація в епітелії*	Кількість позитивних клітин, %	Бал за кількість позитивних клітин	Сума балів (реакція)
Слабка	1/ +1	< 25	1	0**–3 (слабка)
Помірна	2/ +2	25–50	2	4–6 (помірна)
Виразна	3/ +3	> 51	3	7–9 (виразна)

Примітка. * локалізація в епітелії – у поверхневих відділах, в інших відділах;

** 0 – реакції немає.

Градація експресії клаудину за критерієм H-score (Shibutani, 2014; Suren, 2014):

0 – експресії немає;

1 – експресія є менше ніж у 1/3 поверхні мембран;

2 – від 1/3 до 2/3 поверхні мембран;

3 – більше ніж у 2/3 поверхні мембран.

Таблиця 2. Ендоскопічні зміни та *H. pylori*-статус обстежених хворих

Показник	Кількість пацієнтів	Вік, роки	Жінки/Чоловіки, %	<i>H. pylori</i>
Функціональна диспепсія	2962 (51,1%)	50,7 ± 14,2	61/39	1216 (41,1%)
Органічна диспепсія, з них:	2673 (46,1%)	49,4 ± 17,4	46/54	1341 (50,2%)
Хронічний гастрит	88 (1,6%)*	28,9 ± 15,4	66/34	75 (85,2%)*
Хронічний гастрит та дуоденіт	1323 (22,8%)	51,5 ± 13,2	62/38	1005 (76,0%)*
Злоякісні новоутворення	166 (2,8%)	63,2 ± 12,9	34/66*	51 (30,7%)*
Разом	5801 (100,0%)	50,5 ± 15,6	54/46	2608 (44,9%)

Примітка. * Різниця щодо показників хворих із функціональною диспепсією статистично значуща ($p < 0,05$).

У 60 пацієнтів із хронічним гастритом, у яких після ерадикації *H. pylori* зберігалися диспепсичні вияви, найчастішою скаргою був абдомінальний біль в епігастрії, який у 11 (18,3%) хворих не частіше ніж раз на 5–7 днів поєднувався із відчуттям тяжкості у шлунку, але ці додаткові скарги менше турбували хворого порівняно з інтенсивністю епігастрального болю. До терапії абдомінальний біль мав переважно ниючий характер, був слабким або помірним і за ВАШ становив у середньому ($6,4 \pm 0,9$) бала (рис. 2).

При проведенні ендоскопічного дослідження у жодного з пацієнтів не виявлено ерозивно-виразкових змін слизової оболонки шлунка і ДПК. У більшості (63,3%) хворих не було змін СОШ, тоді як у 19 (36,7%) зареєстрували вогнищеву гіперемію СОШ.

Гістологічні зміни СОШ у 52 (86,7%) пацієнтів мали ознаки субатрофії і атрофії залоз (рис. 3). У жодного пацієнта не виявлено поверхневих дефектів СОШ. У частині залоз

у 41 (68,3%) хворого спостерігали ділянки фо-волярної гіперплазії, а у 32 (53,3%) – кишкову метаплазію. У поверхневих відділах СОШ виявлено дрібні крововиливи, в стромі у 54 (90,0%) хворих мав місце набряк, у деяких випадках – із вогнищевими невеликими ділянками дисмукоїдозу та склерозу. До терапії у хворих домінувала вогнищева, переважно слабовиразна лімфогістіо-плазмоцитарна клітинна інфільтрація, у 12 (20,0%) – із домішкою нейтрофільних лейкоцитів, у 14 (23,3%) – із домішкою моноцитів. У судинах мікроциркуляторного русла спостерігали стаз із повнокрів'ям (рис. 4). При проведенні PAS-реакції виявлено, що майже в усіх пацієнтів (91,7%) інтенсивність секретії слизу в більшості залоз була збережена, в окремих залозах – нерівномірно знижена (рис. 5). За даними ІГХД з аналізом епітеліальної проникності, рівень Кл-1 та Кл-7 в епітеліальних клітинах у хворих із диспепсією до терапії був дещо зниженим ($(58,5 \pm 6,8)$ і $(58,5 \pm 6,8)$ %), хоча

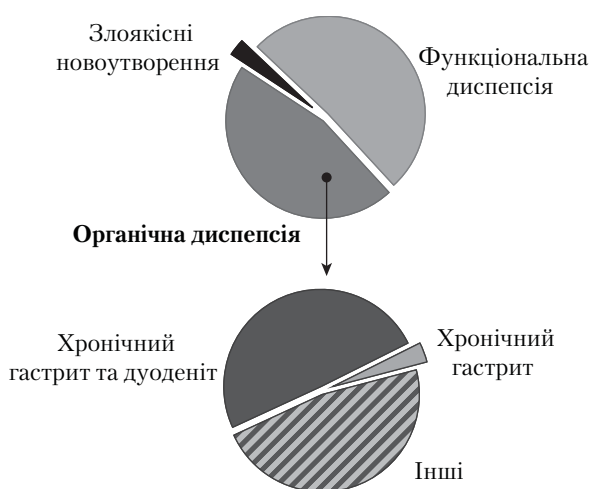


Рис. 1. Розподіл хворих з органічною диспепсією

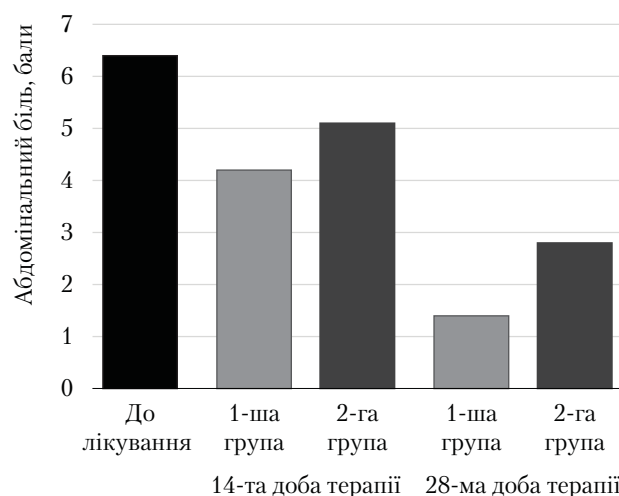


Рис. 2. Динаміка інтенсивності абдомінального болю за ВАШ до та після терапії

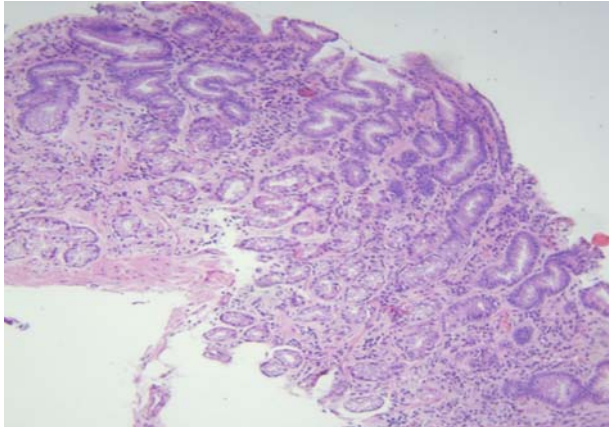


Рис. 3. СОШ: субатрофія епітелію, слабовиразна лімфо-гістіо-плазмоцитарна клітинна інфільтрація, повнокрів'я судин мікроциркуляторного русла, вогнищевий дисмукоїдоз та склероз у зоні власної пластинки. Забарвлення гематоксилином та еозином. $\times 100$

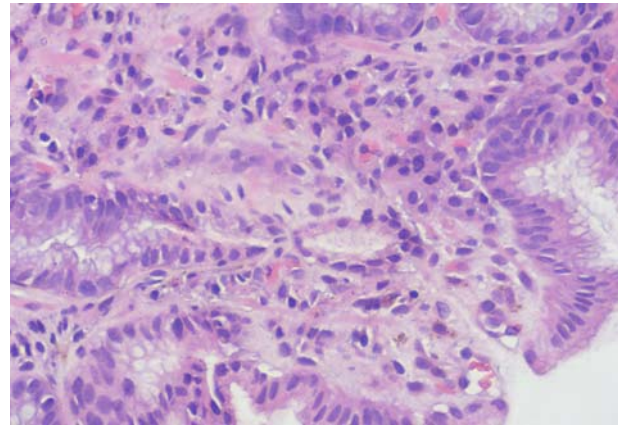


Рис. 4. Фрагмент СОШ: в окремих залозах ознаки кишкової метаплазії, дрібні клітинні інфільтрати в стромі, в судинах мікроциркуляторного русла повнокрів'я, стаз. Забарвлення гематоксилином та еозином. $\times 400$

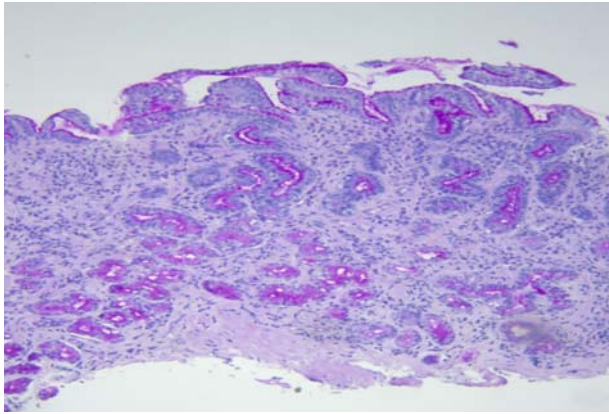


Рис. 5. Секреція слизу збережена, в частині залоз – знижена. PAS-реакція. $\times 100$

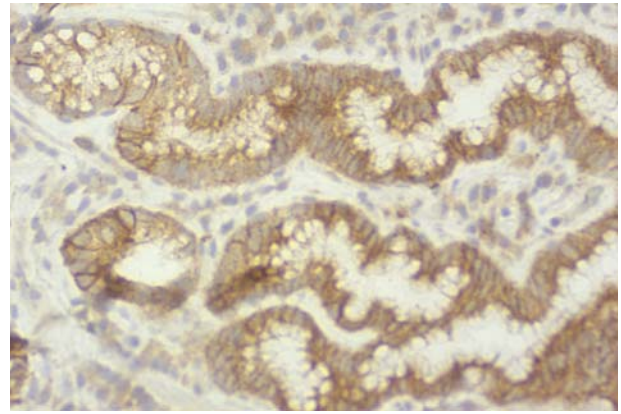


Рис. 6. Фрагмент СОШ: у залозах від помірної до виразної поширеної мембранної експресії клаудину-1. ІГХД з клаудином-1. $\times 400$

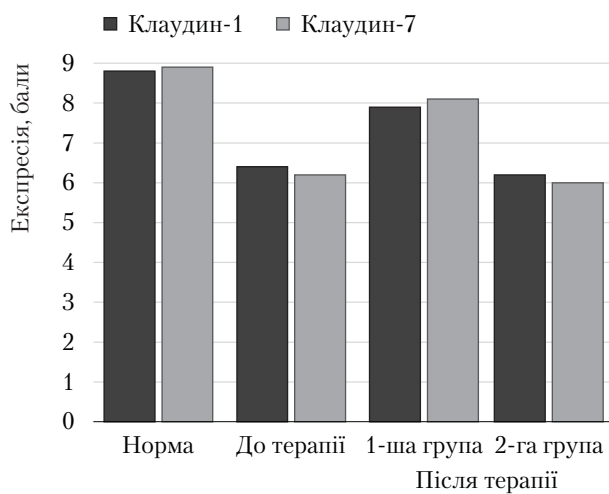


Рис. 7. Підсумковий бал експресії клаудинів 1 та 7 до і після лікування

становив $(2,3 \pm 0,3)$ та $(2,4 \pm 0,4)$ бала. У цих хворих була позитивною мембранна експресія обох клаудинів, у різних відділах СОШ її інтенсивність була переважно помірною, у частині залоз траплялася як виразна, так і слабка мембранна експресія клаудинів (рис. 6).

Інтенсивність експресії за критерієм H-score становила $(2,2 \pm 0,3)$ бала для Кл-1 та $(2,1 \pm 0,3)$ бала для Кл-7, що відповідає наявності фарбування від 1/3 до 2/3 поверхні мембран епітеліальних клітин СОШ. Підсумковий бал експресії Кл-1 у хворих до терапії становив $(6,4 \pm 0,7)$ бала, експресії Кл-7 – $(6,2 \pm 0,8)$ бала (рис. 7).

Таким чином, морфологічна картина у хворих до терапії відповідала хронічному гастриту без ознак виразної активності, з елементами вогнищеві субатрофії або атрофією залоз зі збереженою

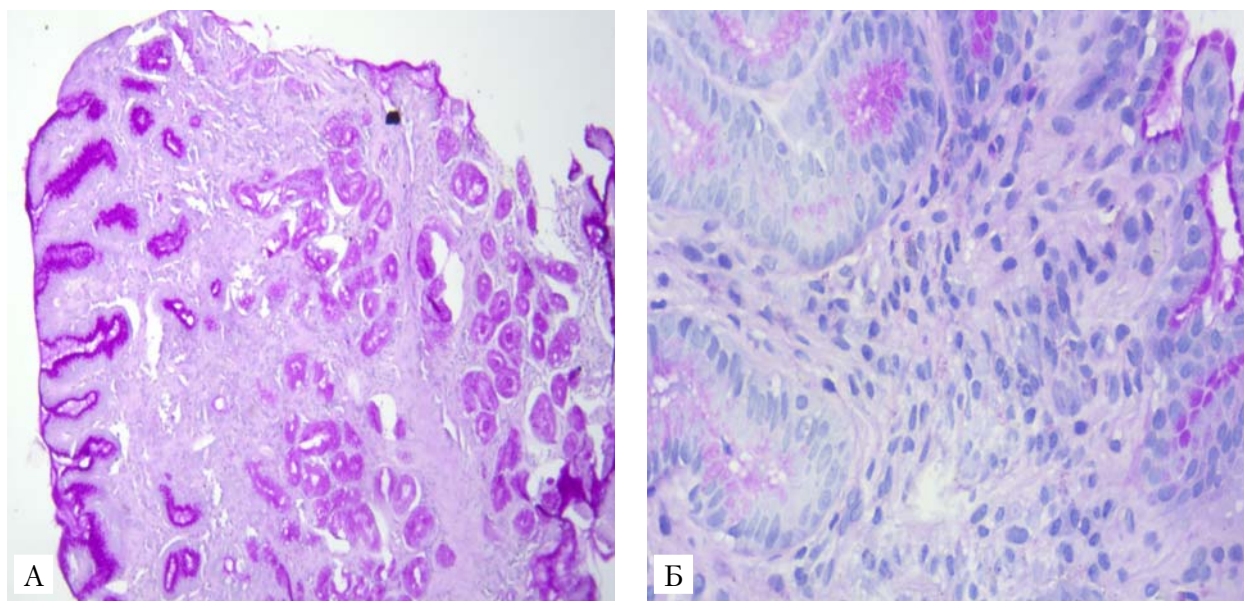


Рис. 8. Фрагмент СОШ після лікування: А — переважне збереження слизоутворення, ділянки виразної та помірної експресії слизу. PAS-реакція. $\times 100$; Б — зниження слизоутворення, в окремих залозах нерівномірне збереження експресії слизу. PAS-реакція. $\times 400$

секрецією слизу, слабкою запальною клітинною інфільтрацією та підвищенням епітеліальної проникності при зниженні експресії Кл-1 та Кл-7, на тлі клінічних виявів органічної диспепсії.

Після терапії стан пацієнтів поліпшувався, але динаміка зменшення інтенсивності абдомінального болю в групах хворих дещо відрізнялась. У пацієнтів, які отримували комбіновану терапію із додаванням «Гіалери», вже на 14-й день лікування інтенсивність абдомінального болю за ВАШ істотно знижувалась (до $4,2 \pm 0,5$ бала) і була меншою, ніж у хворих, які отримували стандартне лікування ($5,1 \pm 0,7$ бала). Після закінчення лікування в першій групі абдомінальний біль був відсутній у 25 (83,3%) пацієнтів, тоді як у другій групі — лише у 17 (56,7%). Інтенсивність абдомінального болю за ВАШ у першій групі також була статистично значущо ($p < 0,05$) нижчою, ніж у пацієнтів після стандартної терапії ($1,4 \pm 0,3$ та $2,8 \pm 0,4$ бала відповідно).

За даними повторного ендоскопічного дослідження статистично значущої різниці між групами не виявлено. При патоморфологічному вивченні біоптатів СОШ після лікування зафіксували позитивну гістологічну динаміку, яка дещо відрізнялась залежно від лікування. У пацієнтів обох груп після лікування зменшувалися морфологічні ознаки запалення. Незначний набряк стромы діагностовано у 16 (53,3%) пацієнтів, які приймали «Гіалеру», та у 19 (63,3%) осіб, які отримали стандартне лікування. Частота дрібних крововиливів у поверхневих відділах СОШ не залежала від

виду терапії і також зменшилася після лікування: такі зміни виявлено у 17 (56,7%) та 18 (60,0%) хворих відповідно. За результатами повторної біопсії, у пацієнтів обох груп знизилася інтенсивність запального клітинного інфільтрату. У 10 (33,3%) пацієнтів першої групи та 7 (23,3%) другої групи рівень клітинного інфільтрату був у межах норми, тоді як в інших пацієнтів обох груп спостерігався лімфо-гістіо-плазмоцитарний клітинний інфільтрат низької інтенсивності. Після лікування у клітинному інфільтраті практично не зафіксовано домішок нейтрофільних лейкоцитів, а моноцити виявлено у 5 (16,7%) та 4 (13,3%) хворих відповідно. Характер терапії практично не впливав на виразність субатрофії і атрофії залоз. У хворих, які отримували «Гіалеру», відзначено тенденцію до поліпшення слизоутворення. При проведенні PAS-реакції у 20 (66,7%) пацієнтів цієї групи виявлена інтенсивна секреція слизу у залозах СОШ без наявності вогнищ зі зниженою секрецією (рис. 8), тоді як у 2-й групі такі зміни зафіксовано лише у третини обстежених (33,3%, $p < 0,05$).

На тлі поліпшення слизоутворення у пацієнтів, які приймали «Гіалеру», зареєстрували тенденцію до нормалізації проникності слизового бар'єра шлунка зі стабілізацією щільних міжклітинних контактів. При проведенні повторного ІГХД у цих хворих виявлено підвищення інтенсивності експресії клаудинів в епітелії СОШ ($2,6 \pm 0,3$ бала для Кл-1 та $2,7 \pm 0,4$ бала для Кл-7), хоча за рівнем експресії групи статистично значущо не відрізнялися. У пацієнтів на тлі

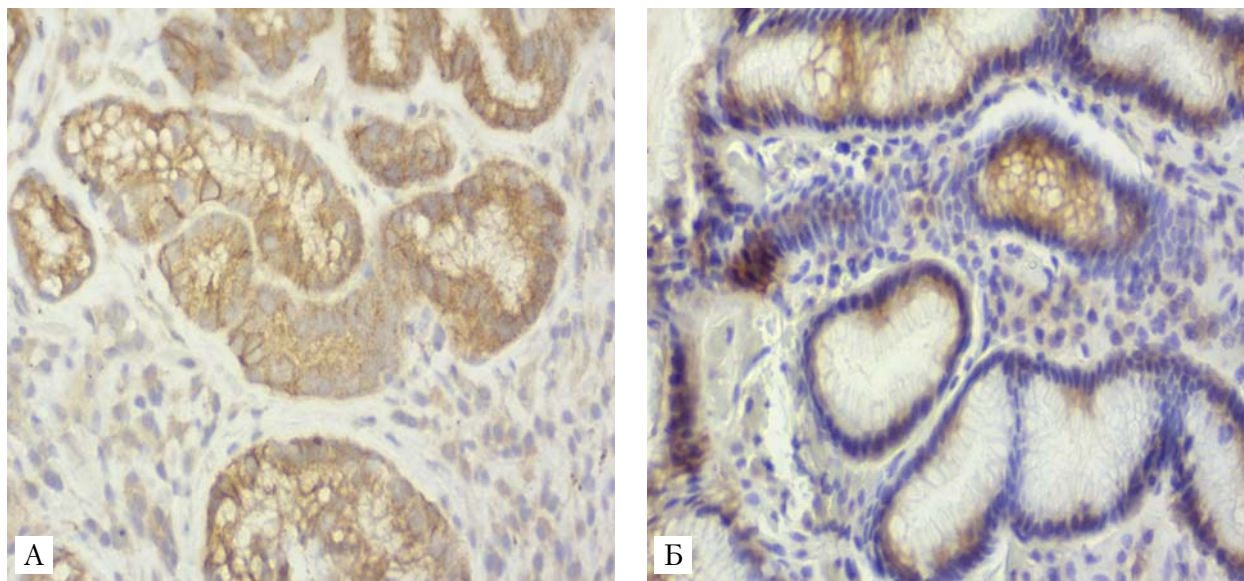


Рис. 9. Фрагмент СОШ після лікування: А – у залозах переважає виразна мембранна експресія клаудину-1. ІГХД з клаудином-1. $\times 400$; Б – у частині залоз відсутня експресія, у частині – мембранна експресія клаудину-1 від слабко до помірно виразної. ІГХД з клаудином-1. $\times 400$

застосування «Гіалери» відзначено збільшення мембранної експресії обох клаудинів у залозах СОШ на відміну від хворих 2-ї групи, в яких у частині залоз зафіксовано слабку експресією як Кл-1, так і Кл-7 (рис. 9).

Експресія за критерієм Н-score становила $(2,5 \pm 0,4)$ бала для Кл-1 та $(2,4 \pm 0,5)$ бала для Кл-7 у хворих першої групи і $(2,1 \pm 0,4)$ та $(2,0 \pm 0,3)$ бала – у пацієнтів 2-ї групи. Підсумковий бал експресії обох клаудинів у хворих, які отримували «Гіалеру», після терапії збільшувався та мав тенденцію до нормалізації, тоді як у пацієнтів 2-ї групи – практично не змінювався (для Кл-1 – від $(7,9 \pm 0,7)$ до $(6,1 \pm 0,7)$ бала ($p < 0,1$), для Кл-7 – від $(8,1 \pm 0,7)$ до $(6,0 \pm 0,7)$ бала ($p < 0,05$)). Це свідчить про стабілізацію епітеліальної проникності слизового бар'єра шлунка у хворих, які отримували «Гіалеру», що асоціювалося з позитивною клінічною динамікою.

Таким чином, використання комбінованої терапії із «Гіалерою» сприяло швидшому поліпшенню стану хворих і зменшенню абдомінального больового синдрому порівняно із стандартною терапією. Це супроводжувалося позитивною морфологічною динамікою: поліпшенням слизоутворення та стабілізацією епітеліальної проникності СОШ.

Статтю опубліковано за інформаційної підтримки фармацевтичної компанії «Ворвартс Фарма».

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, написання тексту – А. Е. Д., С. М. Т., О. О. Д.; збір та опрацювання матеріалу – А. Е. Д., С. М. Т., О. О. Д., Ю. В. Ч., Т. Є. К., Ю. З. Г.; редагування – А. Е. Д.

Висновки

У популяції українських пацієнтів з ураженнями верхніх відділів ШКТ переважали хворі з функціональною диспепсією (51,1%), тоді як на частку пацієнтів з органічною диспепсією припадало 46,1%, з них 52,8% мали хронічний гастрит з високою інфікованістю *H. pylori*, що у більшості випадків потребувало проведення ерадикаційної антигелікобактерної терапії.

Після ерадикації *H. pylori* у частині пацієнтів зберігалися диспепсичні скарги на тлі морфологічної картини хронічного гастриту без ознак виразної активності, з елементами атрофії залоз зі збереженою секрецією слизу, слабкою запальною клітинною інфільтрацією та підвищенням епітеліальної проникності при зниженні експресії Кл-1 та Кл-7.

Застосування комбінованої терапії із «Гіалерою» сприяло швидшому зниженню інтенсивності абдомінального болю та його стабільній відсутності після закінчення лікування. Позитивна клінічна симптоматика у цих хворих поєднувалася з поліпшенням морфологічних змін СОШ: мінімізацією гістологічних ознак запалення, поліпшенням слизоутворення, тенденцією до стабілізації епітеліальної проникності СОШ, нормалізацією експресії Кл-1 та Кл-7.

Список літератури

1. Уніфікований клінічний протокол первинної медичної допомоги «Диспепсія» Наказ МОЗ України від 03.08.2012 р. № 600.
2. Alsinbili A, Minn KS. Subacute dyspepsia: a curious presentation of an ominous pathology. *Clin Med (Lond)*. 2022 Jul;22(Suppl 4):2-3. doi: 10.7861/clinmed.22-4-s2.
3. Dabbs D. Diagnostic Immunohistochemistry. In: *Theranostic and genomic applications*; 2014. 960 p.
4. Ghaleb R, Mansour H, Amer MO, et al. Is there a role of *Helicobacter pylori* infection in incidence of acute coronary syndrome? *Int. J. Adv. Biomed*. 2018. 3 (1):1-4. doi: 10.18576/ab/030101.
5. Hou J. *The Paracellular channel biology, physiology, and disease*. Academic Press; 2018. 248 p.
6. Leiman DA, Riff BP, Morgan S, et al. Alginate therapy is effective treatment for GERD symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Dis Esophagus*. 2017 May 1;30(5):1-9. doi: 10.1093/dote/dow020.
7. Lu S, Singh K, Mangray S, Tavares R, Noble L, Resnick MB, Yakirevich E. Claudin expression in high-grade invasive ductal carcinoma of the breast: correlation with the molecular subtype. *Mod Pathol*. 2013 Apr;26(4):485-95. doi: 10.1038/modpathol.2012.187. Epub 2012 Dec 7. PMID: 23222490; PMCID: PMC4000969.
8. Medić B, Babić Ž, Banić M, Ljubičić L. Modern approach to dyspepsia. *Acta Clin Croat*. 2021 Dec;60(4):731-8. doi: 10.20471/acc.2021.60.04.21.
9. Oustamanolakis P, Tack J. Dyspepsia: organic versus functional. *J Clin Gastroenterol*. 2012 Mar; 46 (3):175-90. doi: 10.1097/MCG.0b013e318241b335. PMID: 22327302.
10. Sheehan GM, Kallakury BV, Sheehan CE, et al. Loss of claudins-1 and -7 and expression of claudins-3 and -4 correlate with prognostic variables in prostatic adenocarcinomas. *Hum Pathol*. 2007 Apr;38(4):564-9. doi: 10.1016/j.humpath.2006.11.007. Epub 2007 Feb 15. PMID: 17306334.
11. Shibutani M, Noda E, Maeda K, Nagahara H, Ohtani H, Hirakawa K. Low expression of claudin-1 and presence of poorly-differentiated tumor clusters correlate with poor prognosis in colorectal cancer. *Anticancer Res*. 2013 Aug;33(8):3301-6. PMID: 23898096.
12. Süren D, Yıldırım M, Kaya V, Alikanoğlu AS, Bülbüller N, Yıldız M, Sezer C. Loss of tight junction proteins (Claudin 1, 4, and 7) correlates with aggressive behavior in colorectal carcinoma. *Med Sci Monit*. 2014 Jul 20;20:1255-62. doi: 10.12659/MSM.890598. PMID: 25038829; PMCID: PMC4113573.
13. Tanaka I, Ono S, Shimoda Y, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* may improve dyspepsia in the elderly for the long term. *BMC Gastroenterol*. 2021;21:445. doi: 10.1186/s12876-021-02027-6.
14. Uberti F, Secondini L, Stoppa I, Catera M, Molinari C. Role of alginates combined with natural extracts to prevent the gastric acid-related damage. *Alginates — recent uses of this natural polymer*. Intech Open, Crossref. 2020. doi: 10.5772/intechopen.88135.
15. Wauters L, Ceulemans M, Schol J, Farré R, Tack J, Vanuytsel T. The role of leaky gut in functional dyspepsia. *Front Neurosci*. 2022 Mar 29;16:851012. doi: 10.3389/fnins.2022.851012.
16. Zullo A, Hassan C, De Francesco V, et al. *Helicobacter pylori* and functional dyspepsia: an unsolved issue? *World J Gastroenterol*. 2014 Jul 21;20 (27):8957-63. doi: 10.3748/wjg.v20.i27.8957.

A. E. Dorofeyev¹, S. M. Tkach², O. O. Dyadik¹,
Y. V. Chichula³, T. E. Kugler³, Y. Z. Gurkalo¹

¹ Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

² Ukrainian Research and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv

³ Bogomolets National Medical University, Kyiv

Management of patients with chronic gastritis after *H. pylori* eradication

Objective — to study the prevalence of *H. pylori* infection in patients with organic and functional dyspepsia in the central region of Ukraine and to perform clinical and morphological evaluation of the efficacy of “Gialera” preparation in the complex treatment of patients with chronic gastritis after *H. pylori* eradication.

Materials and methods. To assess *H. pylori* prevalence, an analysis of endoscopic data and the frequency of contamination of the gastric mucosa with *H. pylori* was carried out in 5903 gastroenterological patients aged 18 to 94 years. The study was multicenter, multiplicative cross-sectional and lasted from the year 2016 to 2022. The average age of patients was 50.5 ± 15.6 years, there were 3188 (54.0 %) women and 2715 (46.0 %) men. The presence of *H. pylori* infection was assessed using a ¹³C-urease breath test, performed according to the standard method before the start of the treatment. Sixty patients with chronic gastritis, who, after successful eradication of *H. pylori*, confirmed by a repeated ¹³C-urease breath test, had dyspeptic symptoms after 1 month, were transferred to the second stage of the study. A multicenter, randomized, blinded, comparative study was conducted to evaluate the efficacy and safety of Gialera in the complex treatment of dyspepsia in patients with chronic gastritis after *H. pylori* eradication. The patients were divided into 2 groups: the first group — 30 patients received a proton pump inhibitor (PPI) in a dose of 40 mg/day and Gialera, the second group — 30 patients received only PPI in the same dose. In addition, in the presence of heaviness in the epigastrium, patients in both groups could take a prokinetic. All patients before and after treatment, in addition to clinical examination and assessment of the intensity of abdominal pain, underwent endoscopic examination of the esophagus, stomach and duodenum with a biopsy of the gastric mucosa. The biopsy was stained with hematoxylin and eosin, and PAS reaction and immunohistochemical study with tight junction sealing proteins claudins 1 and 7 were carried out.

Results. Patients with functional dyspepsia predominate (51.1 %) in the population of Ukrainian patients with lesions of the upper gastrointestinal tract, while patients with organic dyspepsia account for 46.1 %, of which 52.8% have chronic gastritis with high *H. pylori* infection, which is the majority cases, eradication anti-*Helicobacter* therapy is required. After eradication, some patients still have dyspeptic complaints in the presence of a morphological picture of chronic gastritis without signs of pronounced activity, with elements of gland atrophy with preserved mucus secretion, weak inflammatory cell infiltration and increased epithelial permeability with a decrease in the expression of sealing claudins.

Conclusions. The use of combined therapy with Gialera resulted in a more rapid decrease in the intensity of abdominal pain and its stable absence after the end of treatment. Positive clinical symptoms in such patients are combined with improvement in morphological changes in the gastric mucosa (GM): minimization of histological signs of inflammation, improvement in mucosal formation and a tendency to stabilize the epithelial permeability of the GM, normalization of the expression of claudins 1 and 7.

Keywords: chronic gastritis, *Helicobacter pylori*, eradication. □

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Дорофеев АЕ, Ткач СМ, Дядик ОО, Чичула ЮВ, Куглер ТЕ, Гуркало ЮЗ. Тактика ведення хворих із хронічним гастритом після ерадикації *Helicobacter pylori*. Сучасна гастроентерологія. 2023;2:26-34. <http://doi.org/10.30978/MG-2023-2-26>.

Dorofeyev AE, Tkach SM, Dyadik OO, Chichula YV, Kugler TE, Guralko YZ. Management of patients with chronic gastritis after *H. pylori* eradication. Modern Gastroenterology (Ukraine). 2023;2:26-34. <http://doi.org/10.30978/MG-2023-2-26>. Ukrainian.