

УДК 616.33-002.2-085:615.322

**Е.А. ИЗАТУЛЛАЕВ**

Ассоциация нутрициологов, гастроэнтерологов и эндоскопистов Казахстана, г. Алматы

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЦИТОПРОТЕКТОРА РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ ПРИ НПВП-ГАСТРОПАТИЯХ В СОЧЕТАНИИ С НР-АССОЦИИРОВАННЫМ ХРОНИЧЕСКИМ ГАСТРИТОМ



Изатуллаев Е.А.

Основной патологией, ассоциированной с НПВП, являются эрозивно-язвенные повреждения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, которые относят к НПВП-гастропатиям, достаточно часто встречающимся и угрожающим серьезными осложнениями.

**Целью исследования** была оценка эффективности цитопротектора растительного происхождения при НПВП-гастропатиях.

**Материал и методы.** В исследование были включены 60 пациентов в возрасте от 20 до 65 лет с эндоскопически подтвержденной НПВП-гастропатией в сочетании с лабораторно подтвержденным Нр-ассоциированным хроническим гастритом. Пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа (30 человек) получала ИПП + Норвела® 3 раза в день. Пациенты 2 контрольной группы (также 30 человек) получали ИПП в той же дозе, что и 1 группа. Всем пациентам проводилось эндоскопическое исследование с оценкой тяжести повреждений слизистой оболочки желудка по модифицированной шкале Ланца (Lanza F.L score, 1984); морфологическое исследование, ХелпилТест и полуколичественное определение с целью выявления ассоциированности хронического гастрита с инфекцией *Helicobacter pylori*; исследование качества жизни (по балльной системе).

**Результаты и обсуждение.** Установлено, что комплексная терапия ИПП + Норвела® привела к полному исчезновению эрозий и геморрагий у большинства пациентов из основной группы, уменьшилась степень эрозивно-геморрагических повреждений в сравнении со второй группой, получавших только ИПП. Результаты морфологического исследования показали значительное уменьшение инфильтрации мононуклеарных клеток в антральном отделе и в теле желудка после лечения в группе, принимающей комбинацию ИПП с Норвелой®. Уровни инфильтрирующих нейтрофилов также значительно уменьшились в основной группе.

**Выводы.** На основании проведенных клиничко-эндоскопических исследований можно полагать, что комбинация ИПП и цитопротектора растительного происхождения Норвела® повышает эффективность терапии НПВП-гастропатии. Повышение эффективности комплексной терапии с включением препарата Норвела® связано с ускорением заживления СОЖ, улучшением качества заживления, восстановлением функции желудочного эпителия, сокращением сроков лечения. Отмечено положительное влияние цитопротекции не только как дополнительной терапии, но и с целью предупреждения рецидива заболевания.

**Ключевые слова:** цитопротектор растительного происхождения, НПВП-гастропатия, эрозивные повреждения слизистой желудка.

Основными нежелательными эффектами, связанными с применением нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), являются эрозивно-язвенные повреждения слизистой оболочки желудка и 12-перстной кишки, которые относят к НПВП-гастропатиям. Известно, что более чем у половины больных, принимающих НПВП и ацетилсалициловую кислоту, отмечаются желудочно-кишечные кровотечения [3]. В 1970 г. А. Роберт с сотрудниками обнаружил защитное действие простагландинов (ПГ) на СОЖ при воздействии различных токсических веществ, не зависящее от кислотопродукции. Это свойство ПГ было названо «цитопротекцией». В настоящее время установлено, что основное значение в защите слизистой оболочки имеют ПГЕ2 и ПГ12. Ми-

зопропростол – синтетический аналог ПГЕ1 и рекомендован наряду с ИПП в качестве защиты от ulcerогенного действия НПВП. Из-за значительного количества побочных эффектов и относительно высокой стоимости препарата широкого распространения мизопропростол не получил.

В настоящее время не так много эффективных и безопасных средств, усиливающих защитные факторы слизистой желудка. В этом плане интерес представляет новый оригинальный препарат Норвела, компании Донг-А, Ю.Корея для лечения и профилактики эрозивных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта при гастритах и НПВП-гастропатиях.

Активность препарата определяется суммой флавоноидов – эупатилина и джасеосидина. Лечебный эффект

**Контакты:** Изатуллаев Елдос Абдыкалыкович, д-р мед. наук, профессор, руководитель Центра гастроэнтерологии и эндоскопии Объединенной Университетской клиники КазНМУ им С.Д. Асфендиярова, г. Алматы. Председатель Ассоциации нутрициологов, гастроэнтерологов и эндоскопистов Казахстана (АНГЭК). Тел. +7 777 212 36 38, e-mail: angekaz@mail.ru

**Contacts:** Eldos Abdykalykovich Izatullaev, MD, Professor, Head of the Center for Gastroenterology and Endoscopy at the University Hospital of the Joint KazNMU n.a. S.D. Asfendiyarov, Almaty c. Chairman of the Association of Nutritionists, Gastroenterology and Endoscopy Kazakhstan (ANGEK). Ph. +7 777 212 36 38, e-mail: angekaz@mail.ru

**Таблица 1 – Распределение пациентов основной и контрольной групп по возрасту и полу**

Возраст	Основная группа			Контрольная группа		
	20-35 лет	35-50 лет	50 лет и старше	20-35 лет	35-50 лет	50 лет и старше
Мужчины	2	7	16	1	7	14
Женщины	-	2	3	1	3	4

осуществляется путем стимуляции выработки слизи и бикарбонатов эпителием желудка, высвобождения эндогенного простагландина E2 из перитонеальных нейтрофилов и снижения выработки простагландина F1, вызванного применением НПВП, усиления регенеративных процессов в клетках слизистой оболочки за счет активации синтеза белка и улучшения местного кровоснабжения, а также выраженными антиоксидантными свойствами, которые проявляются в подавлении активности ксантиноксидазы и оксидативного стресса [4, 5, 6, 7, 8].

Эффективность препарата Норвела® изучалась в сравнительных, плацебо-контролируемых многоцентровых рандомизированных исследованиях при острых и хронических гастритах и при НПВП-гастропатии [10, 11]. В исследовании эффективности препарата Норвела® при гастритах принимали участие 2979 пациентов, эффективность препарата наблюдалась в 93,5% (2782), в 6,5% – без эффекта (194/2976). За период исследования, который составил 6 лет (с июня 2002 по июнь 2008 гг.) не наблюдалось значимых побочных эффектов.

В исследовании по профилактике НПВП-гастропатий в сравнении с Сайтотеком (мисопролол) участвовали 346 пациентов [11]. Норвела® показала эффективность в 98,3% (340/346) и отрицательный результат в 1,7% (6/346).

Цель исследования – оценка эффективности 2-недельного перорального приема ИПП и цитопротектора с противорозивным действием растительного происхождения Норвела® на клинические, эндоскопические и морфологические проявления при НПВП-гастропатиях.

#### Материал и методы

С октября по декабрь 2014 года мы провели собственное наблюдение 30 пациентов в возрасте от 20 до 65 лет с эндоскопически подтвержденной НПВП-гастропатией в сочетании с лабораторно подтвержденным Нр-ассоциированным хроническим гастритом. Пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа (30 человек) получала ИПП+Норвела® 3 раза в день. Пациенты 2 контрольной группы (также 30 человек) получали ИПП в той же дозе, что и 1 группа. В таблице 1 показано распределение пациентов основной и контрольной групп по возрасту и полу.

Проведенные обследования:

1. Эндоскопические проявления НПВП-гастропатии с оценкой по шкале Ланца (дважды)
2. Выявление ассоциированности хронического гастрита с инфекцией Нр (ХелпилТест и полуколичественное определение при морфологическом исследовании)
3. Морфологические исследования СО желудка (дважды).

*Основные показатели.* Клинический, эндоскопический контроль за проявлениями НПВП-гастропатии в сочетании с хроническим Нр-гастритом у пациентов, принимающих

препарат Норвела® в комплексе с ИПП в течение 2-х недель. Морфологические изменения слизистой оболочки желудка. Степень обсемененности слизистой оболочки желудка хеликобактерной инфекцией.

*Второстепенные показатели.* Данные исследования качества жизни (балльная система).

В целях эндоскопической оценки тяжести повреждений СО желудка применена модифицированная шкала – Lanza score [1].

0 – отсутствие эрозий; 1 – единичные эрозии и геморрагии; 2 – от 2 до 10 эрозий или подслизистых геморрагий; 3 – более 10 эрозий или подслизистых геморрагий; 4 – язвы – глубокие повреждения СО желудка более 5 мм в диаметре.

Из взятых в наблюдение пациентов у 22 определено от 2 до 10 эрозий и подслизистых геморрагий (2-я степень по шкале Lanza), у 38 пациентов – 3 степень по шкале Lanza (более 10 эрозий и подслизистых геморрагий). Кроме того, при первом эндоскопическом обследовании определялось наличие или отсутствие *Helicobacter pylori* (Нр) путем взятия биоптатов (из антрума и из тела желудка) и проведения быстрого уреазного теста (Orion diagnostics, Finland) в течение 20 минут + 3 часа, кроме того, 2 биоптата (тело и антрум) подвергались дальнейшему гистологическому исследованию для морфологического определения выраженности гастрита.

У 38 пациентов обнаружили Нр в СО антрального отдела желудка, из них в 8-х случаях – в СО тела и антрального отдела. У всех этих пациентов определена 3-я степень поражения желудка по шкале Lanza.

Для характеристики морфологической выраженности гастрита применялась балльная шкала оценки в соответствии с модифицированной Сиднейской системой (Хьюстонский пересмотр, 1996 – Dixon F.M., Genta R.M., Yardley J.N., et al., 1996) [2] по следующим параметрам: наличие Нр, активность воспаления, лимфоплазмозитарная инфильтрация, атрофия и кишечная метаплазия. При этом баллы по каждому параметру суммировались по нижеприведенной шкале: 0 – отсутствие, 1 – минимальная степень, 2 – слабая степень, 3 – умеренная степень, 4 – тяжелая степень.

Установлено, что при наличии Нр у пациентов в сумме набиралось не менее 12 баллов, а у Нр-негативных пациентов сумма баллов выраженности гастрита не превышала 9 баллов. Повторная эндоскопия проводилась через 2 недели.

#### Результаты и обсуждение

Установлено, что комплексная терапия ИПП + Норвела® привела к полному исчезновению эрозий и геморрагий у 26 пациентов из контрольной группы, у троих уменьшилась степень эрозивно-геморрагических повреждений с 3 до 1 и у 1 пациента с 3-й до 2-й степени.

Во второй группе сравнения пациентов, получавших только ИПП, полное исчезновение эрозий и геморрагий установлено у 23 человек, у 5, имевших 3-ю степень, – уменьшение степени эрозивно-геморрагических повреждений до 1-й и с 3-й до 2-й – у двух пациентов.

Результаты морфологического исследования показали значительное уменьшение инфильтрации мононуклеарных клеток в антральном отделе и теле желудка после лечения в группе, принимающей комбинацию ИПП с Норвелой®. Уровни инфильтрирующих нейтрофилов также уменьшились значительно в основной группе.

Кроме того, все пациенты заполнили опросник субъективной оценки эффективности: 1 – нет симптомов, 2 (слабое) – симптомы беспокоят раз в неделю, 3 (умеренное) – симптомы появляются более 2 раз в неделю, но не оказывают влияние на самочувствие, 4 (сильное) – симптомы беспокоят каждый день и оказывают негативное влияние на образ жизни.

**Выводы**

Наблюдение показало эффективность комбинированного использования препаратов, подавляющих секрецию соляной кислоты и цитопротекторов для ускорения заживления СОЖ, повышения качества заживления, а также для восстановления функции желудочного эпителия. Цитопротекция не просто дополнительная терапия, она необходима как обязательное условие для предупреждения рецидива заболевания. Применение для этой цели препарата Норвела® поддерживает безопасность и эффективность лечения и профилактики НПВП-гастропатий.

На основании проведенных клинико-эндоскопических исследований можно полагать, что комбинация ИПП и цитопротектора растительного происхождения Норвела® повышает эффективность терапии НПВП-гастропатии, которые из-за серьезных осложнений приобрели значение не только медицинской, но и социальной проблемы.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Lanza F.L. Endoscopic studies of gastric and duodenal injury after the use of ibuprofen, aspirin and other NSAIDs // *Am. J. Med.* – 1984. – No. 7. – P. 19–24
2. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994 // *Am J Surg Pathol.* – 1996. – No. 20. – P. 1161-1181
3. Singh G, Rosen Ramey D. NSAID induced gastrointestinal complications: The ARAMIS Perspective – 1997 // *J. Rheumatology.* – 1998
4. Lee JJ, Han BG, Kim MN, Chung MH. The inhibitory effect of eupatilin on *Helicobacter pylori*-induced release of leukotriene D4 in the human neutrophils and gastric mucosal cells // *Korean J Physiol Pharmacol.* – 1997. – No1. – P. 573-580
5. Yoshikawa T, Naito Y. The role of neutrophils and inflammation in gastric mucosal injury // *Free Rad Res.* – 2000. – No 33. – P. 785-794
6. Oh TY, Ryu BK, Yang JI, Kim WB, Park JB, Oh TY, Lee SD, Lee EB. Studies on antiulcer effects of DA-9601, an Artemisia herbal extract against experimental gastric ulcers and its mechanism // *J Appl Pharmacol.* – 1996. – No 4. – P. 111-121

7. Lee EB, Kim WB, Ryu BK, Ahn BO, Oh TY, Kim SH. Studies on protective effect of DA-9601, an Artemisiae Herba extract, against ethanol-induced gastric mucosal damage and its mechanism // *J Appl Pharmacol.* – 1997. – No 5. – P. 202-210
8. Oh TY, Ryu BK, Ko JI, Ahn BO, Kim SH, Kim WB, Lee EB, Jin JH, Hahm KB. Protective effect of DA-9601, an extract of Artemisiae Herba, against naproxen-induced gastric damage in arthritic rats // *Arch Pharm Res.* – 1997. – No 20. – P. 414-419
9. Kashiwagi H. Ulcers and gastritis // *Endoscopy.* – 2003. – No 35. – P. 9-14
10. Sang Yong Seol, Myung Hwan Kim, Jong Sun Ryu, Myung Gyu Choi, Dong Wook Shin, Byoung Ok Ahn. DA-9601 for erosive gastritis: Results of a double-blind placebo-controlled phase III clinical trial // *World J Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 10(16). – P. 2379-2382
11. Kang Nyeong Lee, Oh Young Lee, Myung-Gyu Choi, Seok Reyol Choi Prevention of NSAID-Associated Gastroduodenal Injury in Healthy Volunteers-A Randomized, Double-Blind, Multicenter Study Comparing DA-9601 with Misoprostol // *J Korean Med Sci.* – 2011. – No 26. – P. 1074-1080
12. Napapan Kangwan, Jong-Min Park, Eun-Hee Kim, Ki Baik Hahm. Quality of healing of gastric ulcers: Natural products beyond acid suppression // *World J Gastrointest Pathophysiol.* – 2014 Feb 15. – Vol. 5(1). – P. 40–47

**Т Ұ Ж Ы Р Ы М**

**Е.А. ИЗАТУЛЛАЕВ**

*Қазақстанның нутрициологтар, гастроэнтерологтар және эндоскопистер қауымдастығы, Алматы қ.*

**НР-АССОЦИИРЛЕНГЕН СОЗЫЛМАЛЫ ГАСТРИТ КЕЗІНДЕГІ ҚҚСЕ-ГАСТРОПАТИЯҒЫ ӨСІМДІК ҮЛГІСІНДЕГІ ЦИТОПРОТЕКТОРДЫҢ ТИІМДІЛІГІН БАҒАЛАУ**

ҚҚСЕ-пен ассоциирленген негізгі паталогия болып асқазанның және ұлтабардың шырышты қабығының эрозивтік-ойық жарасы табылады, олар ҚҚСЕ –гастропатияларға жатқызылады, өте жиі кездеседі және жағдайды ушықтырып жіберуі әбден ықтимал.

**Зерттеудің мақсаты.** ҚҚСЕ – гастропатия кезінде өсімдік үлгісіндегі цитопротектордың тиімділігін бағалау.

**Материал және әдістері.** Зерттеуге 60 пациент қатыстырылды, жастары 20-65 жас арасында, ҚҚСЕ – гастропатиясы эндоскопиялық түрде расталған және Нр-ассоциирленген созылмалы гастриті лабораториялық түрде дәлелденген. Пациенттер екі топқа бөлінді: 1-ші топ (30 адам) ИПП + Норвеланы® күніне үш рет қабылдап отырды. 2-ші бақылау тобындағы пациенттер (олар да 30 адам) ИПП-ны 1-ші топ алған дозада қабылдап отырған. Бүкіл пациенттерге эндоскопиялық зерттеу жүргізілді, зерттеу барысында Ланца (Lanza F.L score, 1984) шкаласы бойынша асқазанның шырышты қабығының жарақаттану дәрежесі бағаланған және де морфологиялық зерттеу, Хелпил-Тест, созылмалы гастриттің *Helicobacter pylori* инфекциясымен ассоциирленуін анықтау мақсатында жартылай сандық анықтама; (балл жүйесі бойынша) өмір сапасын зерттеу жүргізілді.

**Нәтижелері және талқылауы.** Белгілі болғандай, ИПП + Норвела® кешенді терапия барысында негізгі топтағы пациенттердің басым бөлігінде эрозия мен геморрагия толығымен жойылған, тек ИПП ғана алған екінші топпен салыстырғанда эрозивтік-геморрагиялық бүліністер дәрежесі азайған. Морфологиялық зерттеулер нәтижесі көрсеткендей, ИПП Норвеламен қоса қабылдаған топта емнен кейін антральды бөлім мен асқазан денесінде мононуклеарлы жасушалардың инфильтрациясы елеулі азайған.

**Қорытынды.** Жүргізілген клиникалық-эндоскопиялық зерттеулер негізінде ИПП мен Норвела өсімдік үлгісіндегі цитопротекторды біріктіріп қолдану ҚҚСЕ-гастропатия терапиясының тиімділігін арттырады, деп айтуға болады. Норвела® препаратын қолдану арқылы жүргізілген кешенді терапия тиімділігінің артуын мынадан көруге болады, яғни асқазанның шырышты қабығының жазылуы жылдам болады, жазылу сапасы жақсарады, асқазан эпителиясының функциясы қалпына келеді, ем алу мерзімдері қысқарады. Цитопротекцияның қосымша терапия ретіндегі ғана ықпалы жақсы болып қойған жоқ, ауру қайталанбас үшін оның алдын-алудағы ықпалының жақсы екендігі атап өтілген.

**Негізгі сөздер:** өсімдік үлгісіндегі цитопротектор, ҚҚСЕ-гастропатия, асқазанның шырышты қабығының эрозивтік бүлінулері.

SUMMARY

E.A. IZATULLAEV

Association of Nutritionists, Gastroenterologists and Endoscopists of Kazakhstan, Almaty c.

EVALUATION OF EFFECTIVENESS OF HERBAL CYTOPROTECTOR IN NSAID (NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUG) GASTROPATHIES COMBINED WITH HP (HELICOBACTER PYLORI)-ASSOCIATED CHRONIC GASTRITIS

**Relevancy.** The main pathologies, associated with NSAID, are erosive and ulcerative mucosal lesions of stomach and duodenum, which belong to NSAID-gastropathies, quite common and threaten by serious complications.

**Objective of research** is the evaluation of efficacy of herbal cytoprotector in NSAID-gastropathies.

**Material and methods.** 60 patients aged 20 to 65 years with endoscopically confirmed NSAID-gastropathy coupled with labora-

tory-confirmed Hp-associated chronic gastritis have been included into the study. Patients were divided into 2 groups: the 1st group (30 patients) received PPI (proton pump inhibitor) + Norvela® 3 times a day. Patients in the 2nd control group (also 30) received PPI in the same dose as the 1st group. All patients underwent endoscopic examination with an assessment of severity of lesions of mucous membrane of stomach by modified Lanza scale (Lanza F.L. score, 1984); morphological examination, HeliPil Test and semiquantitative determination in order to identify an association of chronic gastritis with infection Helicobacter pylori; study of quality of life (according to the point system).

**Results and discussion.** It was found that complex therapy PPI + Norvela® led to complete disappearance of erosions and hemorrhages in the majority of patients from the main group, the degree of erosive and hemorrhagic lesions has been decreased in comparison with the second group, received only PPI. Results of morphological studies have shown a significant decrease of infiltration of mononuclear cells in antrum and in body of stomach after treatment in the group, receiving the combination of PPI with Norvela®. Levels of infiltrating neutrophils also are decreased significantly in the main group.

**Conclusions.** On the basis of clinical and endoscopic studies undertaken, it can be assumed that combination of PPI and herbal cytoprotector Norvela® increases the efficacy of treatment of NSAID-gastropathy. Increasing the efficacy of complex therapy with including the drug Norvela® is due to the acceleration of healing of gastric mucosa, improving the quality of healing, restoration of function of gastric epithelium, reducing the duration of treatment. It was noted positive effect of cytoprotection not only as a complementary therapy, but also for prevention of disease recurrence.

**Key words:** cytoprotector of natural origin, NSAID-gastropathy, erosive damage of gastric mucos.

Для ссылки: Изатуллаев Е.А. Оценка эффективности цитопротектора растительного происхождения при НПВП-гастропатиях в сочетании с Hp-ассоциированным хроническим гастритом // J. Medicine (Almaty). – 2015. – No 9 (159). – P. 7-10

Статья поступила в редакцию 01.09.2015 г.

Статья принята в печать 11.09.2015 г.