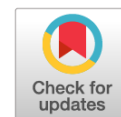


DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov70280>

Эрадикационная терапия *H. pylori*: транспорт амоксициллина к местам колонизации *H. pylori* при атрофических изменениях слизистой оболочки желудка

© А.О. Саблина¹, О.А. Саблин¹, Ю.В. Андреева², Г.Г. Родионов¹, И.И. Шантырь¹, И.Э. Ушал¹,
И.А. Самусенко¹

¹ Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова, Санкт-Петербург, Россия;

² Институт физиологии им. И.П. Павлова Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

Цель работы — выявить особенности системного транспорта амоксициллина, наиболее распространенного антибиотика в схемах эрадикационной терапии *H. pylori*, в полость желудка при атрофическом гастрите.

Материалы и методы. Системный транспорт амоксициллина в полость желудка у крыс при моделировании атрофического гастрита и в контрольной группе исследовали методом забора смывов со слизистой оболочки желудка после внутривенного введения препарата. Транспорт амоксициллина из кровотока в полость желудка оценивали также у пациентов с атрофическим и неатрофическим гастритом при заборе желудочного содержимого через назогастральный зонд после перорального приема препарата. Концентрацию амоксициллина в пробах определяли методом хромато-масс-спектрометрии.

Результаты. У крыс опытной группы макроскопически выявлены гиперемия и острые эрозивные изменения слизистой оболочки желудка, а также микроскопические признаки неактивного хронического гастрита тела желудка и неактивного хронического антрального атрофического гастрита. У крыс опытной группы концентрация амоксициллина в смывах со слизистой оболочки желудка была достоверно ($p < 0,01$) выше во всех временных точках (30, 60, 120, 240 мин после введения препарата), чем у крыс группы контроля. У пациентов средняя концентрация амоксициллина в желудочном секрете была самой низкой при атрофии антрального отдела желудка ($p < 0,01$). Максимальная концентрация амоксициллина в желудочном секрете отмечена у пациентов с атрофией слизистой оболочки желудка на 180-й минуте аспирации, а у лиц группы сравнения — с 30-й по 120-ю минуту.

Заключение. Острые эрозивные изменения слизистой оболочки желудка приводят к увеличению транспорта амоксициллина в просвет желудка у крыс. У пациентов атрофия слизистой оболочки в большей степени антрального отдела, чем тела желудка, характеризуется снижением транспорта амоксициллина из системного кровотока в полость желудка при пероральном приеме препарата. При прогнозе эффективности эрадикационной терапии *H. pylori* у пациентов с хроническим гастритом необходимо учитывать наличие атрофии слизистой оболочки желудка.

Ключевые слова: эрадикационная терапия; эффективность эрадикации; *Helicobacter pylori*; заболевания органов пищеварения; гастрит атрофический; эрозивный гастрит; амоксициллин; фармакокинетика; хроматография.

Как цитировать:

Саблина А.О., Саблин О.А., Андреева Ю.В., Родионов Г.Г., Шантырь И.И., Ушал И.Э., Самусенко И.А. Эрадикационная терапия *H. pylori*: транспорт амоксициллина к местам колонизации *H. pylori* при атрофических изменениях слизистой оболочки желудка // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2021. Т. 13. № 2. С. 57–66. DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov70280>

DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov70280>

***H. pylori* eradication therapy: impact of gastric mucosa atrophy on transport of amoxicillin to *H. pylori* colonization area**

© Anastasiya O. Sablina¹, Oleg A. Sablin¹, Julia V. Andreeva², Gennadii G. Rodionov¹, Igor I. Shantyr¹, Inna E. Ushal¹, Igor A. Samusenko¹

¹ Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, Saint Petersburg, Russia;

² Pavlov Institute of Physiology, Saint Petersburg, Russia

AIM: The aim was to assess systemic transport of amoxicillin, the most common antibiotic in *H. pylori* eradication regimens to the gastric in atrophic gastritis.

MATERIALS AND METHODS: Systemic transport of amoxicillin to the gastric lumen of rats was evaluated in washes from the gastric mucosa in the model of atrophic gastritis after intravenous drug infusion. Transport of amoxicillin from bloodstream to the gastric lumen was also assessed in patients with atrophic and non-atrophic gastritis in aspirated via nasogastric probe gastric juice after oral drug administration. Amoxicillin concentration was measured in samples using liquid chromatography-mass spectrometry.

RESULTS: In rats with induced atrophic gastritis, hyperemia and acute erosions of the gastric mucosa, as well as microscopic signs of non-active chronic body gastritis and non-active antral atrophic gastritis were found. Amoxicillin concentration in washes from the gastric mucosa was significantly ($p < 0.01$) higher in rats of experimental group than in control group at all time points (30, 60, 120, 240 min after drug infusion). The lowest mean amoxicillin concentration in gastric juice was observed in patients with antral atrophy ($p < 0.01$). The maximum amoxicillin concentration in gastric secretion was found at the 180th min of aspiration in patients with atrophy of gastric mucosa, while in patients of the group of comparison it was found at 30–120th min of aspiration.

CONCLUSIONS: Acute gastric mucosa erosions enhance amoxicillin delivery to gastric lumen in rats. Atrophy of antral mucosa more than in the corpus is characterized by decreased amoxicillin transfer from systemic bloodstream to gastric lumen in patients after oral amoxicillin intake. The gastric mucosa atrophy should be taken into consideration while predicting the efficacy of *H. pylori* eradication therapy in patients with chronic gastritis.

Keywords: eradication therapy; eradication efficacy; *Helicobacter pylori*; digestive diseases; atrophic gastritis; erosive gastritis; amoxicillin; pharmacokinetics; chromatography.

To cite this article:

Sablina AO, Sablin OA, Andreeva JV, Rodionov GG, Shantyr II, Ushal IE, Samusenko IA. *H. pylori* eradication therapy: impact of gastric mucosa atrophy on transport of amoxicillin to *H. pylori* colonization area. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2021;13(2):57–66. DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov70280>

ОБОСНОВАНИЕ

Проблема повышения эффективности эрадикационной терапии *H. pylori* в гастроэнтерологии остается очень острой. Одной из наиболее трудных для изучения причин неэффективности эрадикации является низкая концентрация антибактериальных препаратов в полости желудка.

На концентрацию антибиотика в просвете желудка существенное влияние оказывают полостная деградация вещества, лекарственная форма, проницаемость слизистой оболочки желудка (СОЖ), скорость эвакуации желудочного содержимого. Для препаратов, входящих в схемы эрадикационной терапии, актуальны не только концентрация в просвете желудка сразу после приема, но и количество, попавшее в просвет из кровотока после всасывания в кишечнике. Поскольку большинство антибактериальных препаратов заключены в капсулу или энтеросолюбильную оболочку для предотвращения pH-зависимой деградации, после перорального приема они проходят через желудок в неизменном виде, всасываются в кишке и попадают в кровь. Откуда антибиотик поступает в полость желудка посредством фильтрации, простой диффузии, облегченной диффузии или активного транспорта, где и воздействует на *H. pylori*.

Такое опосредованное поступление препарата зависит от факторов, влияющих на проницаемость СОЖ и градиент концентрации между слизистой оболочкой и системным кровотоком: pH в полости желудка, связывание лекарственного вещества белками крови, его липофильность, возможность активного транспорта, а также иные факторы, например воспаление СОЖ, ассоциированное с *H. pylori* или приемом нестероидных противовоспалительных препаратов.

Еще один фактор, имеющий значение при системном транспорте, — ионизация препарата. Полярное ионизированное вещество с большим трудом проходит через биологические мембраны [1]. Амоксициллин — амфотерное вещество, находящееся в неионизированной форме в щелочных и очень кислых условиях, что может увеличивать его липофильность и способность проходить через мембраны [2].

В экспериментах на животных было показано, что лимитирующим фактором секреции слабых кислот, к которым относится амоксициллин, является кровоснабжение СОЖ. Увеличение кровоснабжения сопровождается повышением секреции исследуемого вещества [3]. Поскольку при атрофических изменениях СОЖ наблюдаются нарушения микроциркуляции [4], можно предположить уменьшение секреции исследуемого вещества в полость желудка при атрофии его слизистой оболочки.

Известны исследования, демонстрирующие пониженную эффективность эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* у пациентов с атрофией СОЖ [5], позволяющие предположить, что эффективность эрадикационной

терапии в определенной степени обусловлена особенностями транспорта антибиотиков из системного кровотока в полость желудка при атрофических изменениях СОЖ.

Целью нашего исследования было выявление особенностей системного транспорта амоксициллина, наиболее распространенного антибиотика в схемах эрадикационной терапии *H. pylori*, в полость желудка при атрофическом гастрите.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было проведено в два этапа. Первый этап включал оценку транспорта амоксициллина из системного кровотока в полость желудка в модели хронического атрофического гастрита у крыс.

Опыты проведены под контролем комиссии по биоэтике Института физиологии им. И.П. Павлова РАН. В работе использованы крысы линии Спрег-Дуоли, выращенные в виварии ИФ РАН (ЦКП «Биоколлекция ИФ РАН», Программа по сохранению и развитию биоресурсных коллекций ФАНО России). Экспериментальная модель была близка к описанной Т. Naguchi и соавт. [6]. В течение 12 нед. 15 самцов крыс в возрасте 4–6 нед. массой 300–350 г получали в виде питья только 0,2 % водный раствор NH_4OH . Кроме того, 2 раза в неделю после суточного голодания животным через зонд вводили в желудок 60 % водный раствор этанола в дозе 1 мл/100 г веса. Контрольная группа состояла из 14 крыс того же пола и возраста, не получавших агрессивного воздействия на СОЖ.

За 18 ч до оценки фармакокинетики амоксициллина крыс оставляли на голодание при свободном доступе к воде. Для наркоза использовали уретан в дозе 1,3 г/кг внутривенно. Препарирование включало канюлирование трахеи, срединную лапаротомию, катетеризацию бедренной вены. Через пищевод вводили зонд в безжелезистый преджелудок. Двенадцатиперстную кишку перевязывали выше луковицы. Желудок промывали через пищеводный зонд изотоническим раствором хлорида натрия (10 мл, 37 °С) и дренировали через канюлю в безжелезистой части желудка. Поскольку фармакокинетика антибиотика зависит от скорости его всасывания в кишечнике, который наряду с желудком подвергался длительному воздействию аммонием, амоксициллин вводили внутривенно в дозе 50 мг/кг в течение минуты. Порошок амоксициллина растворяли в изотоническом растворе хлорида натрия. Выбор дозировки был обусловлен тем, что фракция амоксициллина, транспортируемого из крови в желудочный сок, крайне мала и слишком малая концентрация препарата в крови может привести к затруднению обнаружения амоксициллина в желудочном содержимом [2].

Смывы с СОЖ брали через 30, 60, 120 и 240 мин после введения препарата. Для этого каждый раз за 2 мин до получения пробы в желудок вводили 2 мл

изотонического раствора хлорида натрия, а в момент получения пробы желудочное содержимое сливали в пробирку через канюлю в безжелезистой части желудка под действием силы тяжести. Пробы хранили при -70°C до накопления и одномоментного определения концентрации амоксициллина методом хромато-масс-спектрометрии во всех образцах от животных.

По окончании эксперимента производили вскрытие, извлекали желудок. Состояние СОЖ оценивали макроскопически, забирали биоптаты из тела и антрального отдела желудка. Гистологический материал фиксировали в 10 % нейтральном формалине по Лилли в течение 24 ч, затем проводили дегидратацию в спиртах возрастающей концентрации и заливали в парафин. Парафиновые срезы готовили традиционным методом. Полученные срезы толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином.

Второй этап работы представлял собой оценку транспорта амоксициллина из кровотока в полость желудка у пациентов с атрофическим и неатрофическим гастритом. Исследование одобрено независимым этическим комитетом ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России. У всех включенных в исследование пациентов оценивали состояния СОЖ эндоскопическим, гистологическим (исследование биоптатов тела и антрального отдела желудка) и серологическим (иммуноферментный анализ, тест-система Гастропанель®, Biohit, Финляндия) методами. Морфологические изменения СОЖ, выраженность атрофии, клеточной инфильтрации стромы и кишечной метаплазии определяли в соответствии с дополненной Сиднейской классификацией хронических гастритов [7]. Хронический атрофический гастрит диагностировали по результатам гистологического исследования биоптатов СОЖ, исследования пепсиногена I и гастрин-17 в сыворотке крови. Всем пациентам проводили диагностику инфекции *H. pylori* с помощью быстрого уреазного теста и определения IgG к *H. pylori* в сыворотке крови. Все участники исследования подписали добровольное информированное согласие.

В соответствии с результатами оценки состояния СОЖ пациенты были разделены на три группы.

1. Пациенты с хроническим атрофическим гастритом тела желудка (АГТ) (пепсиноген I <50 мкг/л, гастрин-17 базальный >7 пмоль/л) и гистологическими признаками атрофии в теле желудка — 12 человек, средний возраст — $69,2 \pm 7,7$ года.
2. Пациенты с хроническим атрофическим антральным гастритом (ААГ) (пепсиноген I >50 мкг/л, гастрин-17 базальный <1 пмоль/л) и гистологическими признаками атрофии в антральном отделе — 26 человек, средний возраст — $67,3 \pm 4,7$ года.
3. Группа сравнения: пациенты с неатрофическим неактивным гастритом (пепсиноген I >50 мкг/л, гастрин-17 базальный 1–7 пмоль/л) и без гистологических

признаков диффузной атрофии СОЖ — 27 человек, средний возраст — $65,2 \pm 6,8$ года. В данную группу допускали включение пациентов с легкой очаговой атрофией по данным эндоскопического и гистологического исследований.

Транспорт амоксициллина из системного кровотока в полость желудка у пациентов с показаниями к эрадикационной терапии *H. pylori* исследовали утром в первый день лечения. До приема препарата устанавливали назогастральный зонд на глубину 45–55 см. Спустя 30, 60, 120, 180 и 240 мин после перорального приема натошак 2 капсул по 500 мг амоксициллина аспирировали 20 мл желудочного секрета при положении пациента на левом боку. Пробы желудочного секрета замораживали при температуре -70°C и по мере накопления одномоментно исследовали.

Полостная pH-зависимая деградация препарата имеет существенное значение в фармакокинетике антибиотиков. Известно, что метронидазол очень стабилен в желудочном соке. При pH от 2 до 7 период его полувыведения свыше 800 ч [8]. Кларитромицин — наименее кислотоустойчивый препарат, период полувыведения которого при указанном значении pH меньше часа. Достаточно стабилен амоксициллин при pH, равном 2, период его полувыведения составляет более 15 ч. При этом ингибиторы H^+, K^+ -АТФазы в схемах эрадикационной терапии уменьшают или предотвращают кислотозависимое разрушение антибиотика в полости желудка, а также повышают концентрацию антибиотиков в желудочном секрете посредством торможения эвакуации желудочного содержимого, устранения вымывания антибиотиков из тканей, уменьшения объема желудочного сока [9, 10], не влияя на концентрацию амоксициллина в плазме и сыворотке крови [2, 11–14]. В связи с этим изучение фармакокинетики амоксициллина в нашем исследовании проводили до начала применения ингибиторов H^+, K^+ -АТФазы.

Концентрацию амоксициллина в пробах определяли на высокоэффективном жидкостном хроматографе Agilent 1200 с масс-спектрометром с тройным квадруполем Agilent 6460 (Agilent Technologies, США). Предварительно провели валидацию методики определения амоксициллина. Идентификацию амоксициллина осуществляли по времени удерживания и характеристическим ионам, регистрируемым в режиме мониторинга выбранных реакций (MRM), установленном при предварительной градуировке прибора.

Количественное определение выполняли методом внутреннего стандарта. Хроматографические условия измерения: колонка Zorbax Eclips Plus C18 Rapid Resolution 100 мм \times 4,6 мм \times 3,5 мкм, скорость элюирования — 0,5 мл/мин, подвижная фаза А — вода + 0,2 % муравьиной кислоты (90 %), подвижная фаза Б — ацетонитрил (10 %), режим элюирования изократический. Регистрировали масс-хроматограммы, соответствующие

параметрам сканирования для амоксициллина, при переходе масс: 364 → 223. Нижний предел количественного обнаружения амоксициллина этим методом — 0,25 мкг/мл.

Статистическую обработку данных выполняли с использованием программного обеспечения фирмы Agilent Technologies Mass Hunter В 06.00, Excel 2010 и Statistica 10.0. При сравнении показателей использовали критерий Манна – Уитни. Достоверными считали различия при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При морфологическом исследовании у крыс контрольной группы в СОЖ были отмечены высокие ворсинки, ямочно-шеечные отделы не были углублены, наблюдалось равномерное распределение желез, в слизистой оболочке выявлены единичные лимфоциты. Мышечный слой представлен пучками гладкомышечных волокон, серозная оболочка покрыта однослойным мезотелием. Толщина слизистой оболочки тела желудка составляла $0,50 \pm 0,01$ мм, антрального отдела — $0,30 \pm 0,03$ мм. При гистохимическом обнаружении гликозаминогликанов альциановым синим при pH 2,5 в теле желудка зафиксирована их очаговая слабо выраженная продукция эпителием поверхностных отделов СОЖ. В антральном отделе желудка очаговая продукция гликозаминогликанов наблюдалась в донных отделах желез (рис. 1, 2).

При морфологическом исследовании СОЖ в группе моделирования атрофического гастрита были отмечены высокие ворсинки, ямочно-шеечные отделы не были углублены, наблюдалось равномерное распределение

желез, в слизистой оболочке тела и антрального отдела желудка выявлены слабо выраженная лимфогистиоцитарная инфильтрация, инфильтрация эозинофилами и одиночными плазматическими клетками. Мышечный слой представлен пучками гладкомышечных волокон, серозная оболочка покрыта однослойным мезотелием. Толщина слизистой оболочки тела желудка составляла $0,53 \pm 0,04$ мм, антрального отдела — $0,21 \pm 0,01$ мм, что было меньше, чем в контрольной группе, но статистической достоверности различия не достигали. При гистохимическом выявлении гликозаминогликанов альциановым синим при pH 2,5 в теле желудка их продукция не увеличивалась и была диффузной умеренно выраженной в поверхностных отделах СОЖ (рис. 3). В антральном отделе желудка продукция гликозаминогликанов увеличивалась по сравнению с группой интактных крыс и была умеренной как в поверхностных отделах, так и в донных отделах желез (рис. 4).

Таким образом, на основании полученных результатов морфологического исследования биоптатов СОЖ крыс с моделированием атрофического гастрита можно сделать заключение о развитии у них неактивного хронического гастрита тела желудка и неактивного хронического ААГ. При этом при анализе макроскопической картины СОЖ крыс опытной группы были выявлены признаки острого воспаления в виде гиперемии и острых эрозивных изменений, локализованных в теле и антральном отделе желудка.

Методом хромато-масс-спектрометрии определена концентрация амоксициллина в смывах с СОЖ крыс обеих групп (рис. 5): через 30 мин после введения препарата медиана (Q_1 ; Q_3) концентрации амоксициллина в образцах

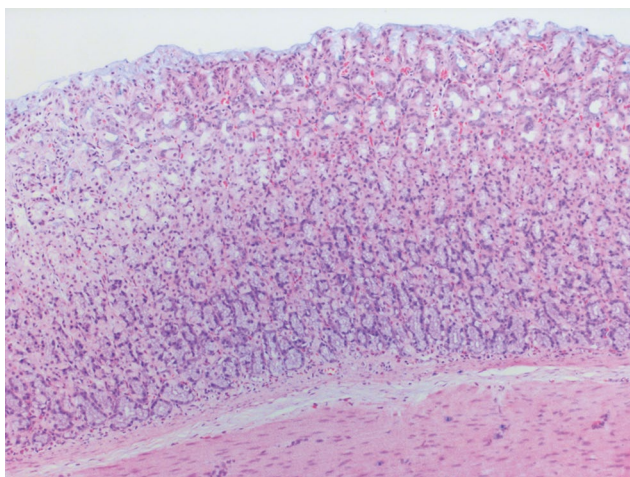


Рис. 1. Крыса группы контроля. Слизистая оболочка тела желудка¹

Fig. 1. Control group rat. Gastric body mucosa¹

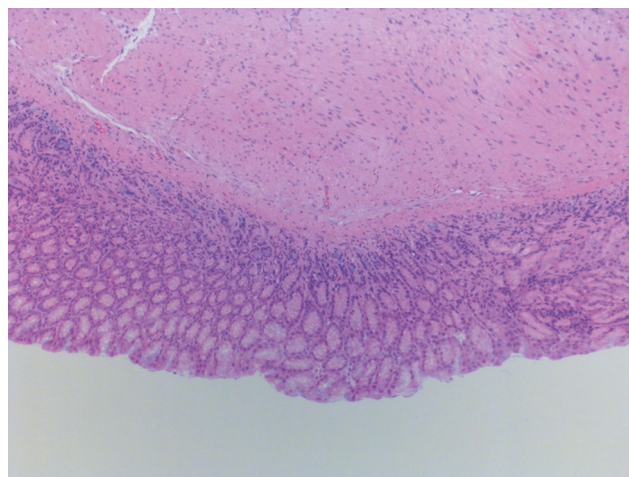


Рис. 2. Крыса группы контроля. Слизистая оболочка антрального отдела желудка с очаговой продукцией гликозаминогликанов в области желез

Fig. 2. Control group rat. Gastric antrum mucosa with focal production of glycosaminoglycans in the area of the glands

¹ На рис. 1–4 окраска гематоксилином и эозином с докрасиванием альциановым синим, $\times 200$.

¹ In the pictures 1–4 histology slides stained with hematoxylin and eosin with alcian blue additional staining, $\times 200$ magnification.

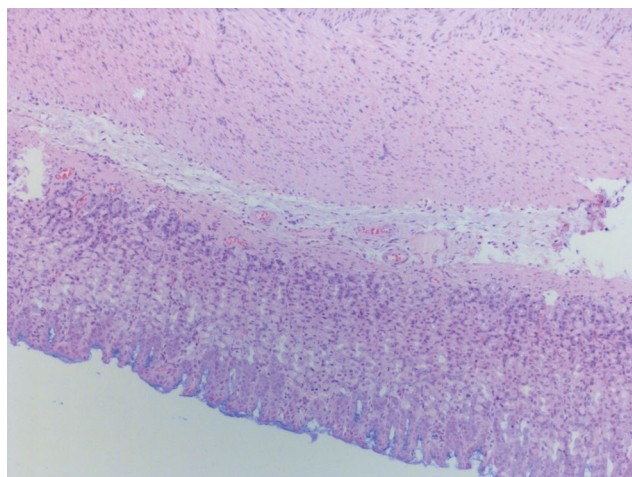


Рис. 3. Крыса с моделированием атрофического гастрита. Слизистая оболочка тела желудка с увеличением продукции гликозаминогликанов в поверхностном отделе эпителия

Fig. 3. Rat with atrophic gastritis modeling. Gastric body mucosa with enhanced glycosaminoglycans production in superficial epithelium

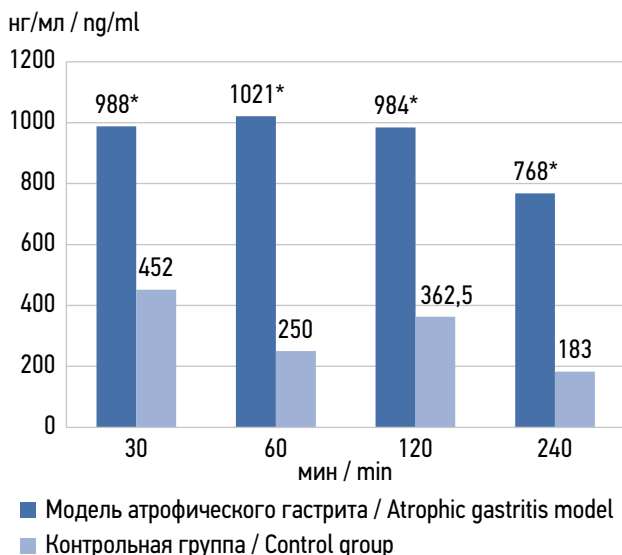


Рис. 5. Концентрация амоксициллина в смывах слизистой оболочки желудка крыс разных групп в разных временных точках, Ме. * различия с уровнем значимости $p < 0,01$

Fig. 5. Amoxicillin concentration in washes from the gastric mucosa of rats from both groups at different time points, Me. * $p < 0.01$

Таблица. Серологические маркеры функциональной активности воспаления и атрофии слизистой оболочки желудка (тест-система ГастроПанель®, Biohit, Финляндия) и результаты гистологического исследования в разных группах пациентов, Ме ($Q_1; Q_3$)

Table. Serological markers of gastric mucosa inflammation functional activity and atrophy (GastroPanel® test system, Biohit, Finland) and histological examination results in different groups of patients, Me ($Q_1; Q_3$)

Показатель	АГТ	ААГ	Группа сравнения
Пепсиноген I, мкг/л	42,1 (11,6; 45,9)	86,3 (74,2; 95,0)	104,6 (73,1; 146,4)
Пепсиноген II, мкг/л	9,9 (7,7; 16,7)	9,2 (7,3; 11,2)	11,9 (9,0; 25,5)
Пепсиноген I/II	2,5 (0,7; 5,2)	9,2 (6,9; 12,8)	6,9 (4,7; 10,1)
Гастрин-17, пмоль/л	12,3 (8,8; 19,0)	0,5 (0,4; 0,6)	4,1 (2,3; 6,4)
IgG к <i>H. pylori</i> , иммуноферментный анализ	19,1 (12,0; 37,4)	14,8 (3,3; 38,7)	51,8 (16,4; 100,4)
Атрофия (гистология; 0–1–2–3)	2,0 (1,8; 3,0)	2,0 (1,3; 2,8)	0,0 (0,0; 0,0)

Примечание. АГТ — атрофический гастрит тела желудка; ААГ — атрофический антральный гастрит.

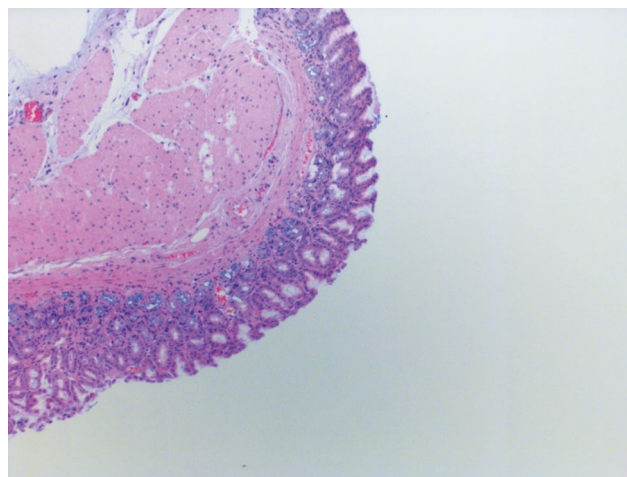


Рис. 4. Крыса с моделированием атрофического гастрита. Слизистая оболочка антрального отдела желудка с атрофией и умеренной продукцией гликозаминогликанов в области желез

Fig. 4. Rat with atrophic gastritis modeling. Gastric antrum mucosa with atrophy and moderate glycosaminoglycans production in the area of the glands

от контрольных и опытных животных составляла 452,0 (304,6; 541,6) нг/мл и 988,0 (700,0; 1258,5) нг/мл соответственно, через 60 мин — 250,0 (153,8; 361,8) нг/мл и 1021,0 (807,5; 1386,0) нг/мл соответственно, через 120 мин — 362,5 (235,0; 422,8) нг/мл и 984,0 (783,0; 1486,0) нг/мл соответственно и через 240 мин — 183,0 (121,3; 298,3) нг/мл и 768,0 (638,5; 1002,5) нг/мл соответственно. В группе модели атрофического гастрита концентрация амоксициллина в образцах была достоверно ($p < 0,01$) выше во всех временных точках.

Более высокая концентрация амоксициллина в смывах с СОЖ у крыс опытной группы означает, что в отношении увеличения проницаемости СОЖ для амоксициллина острые эрозивные изменения слизистой оболочки имеют большее значение, чем умеренные атрофические изменения антрального отдела.

Таким образом, развитие острых эрозивных изменений СОЖ на фоне хронического ААГ сопровождается увеличением поступления амоксициллина в просвет желудка.

Для оценки влияния атрофии СОЖ при отсутствии острых эрозивных изменений на транспорт амоксициллина

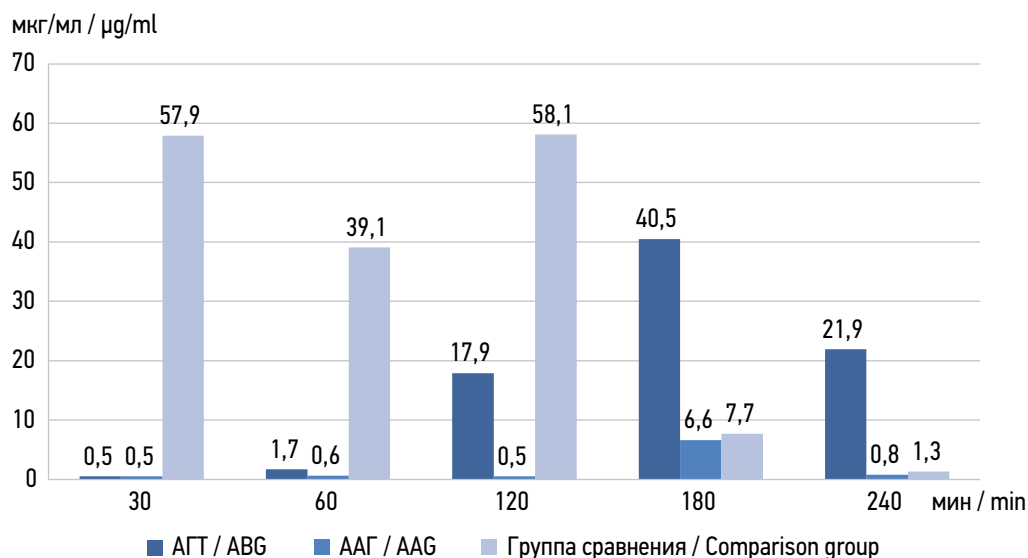


Рис. 6. Средняя концентрация амоксициллина в пробах желудочного секрета у пациентов разных групп в разных временных точках. АГТ — атрофический гастрит тела желудка; ААГ — атрофический антральный гастрит

Fig. 6. Amoxicillin mean concentration in gastric secretion samples in patients of different groups in different time points. ABG — atrophic body gastritis, AAG — atrophic antral gastritis

в полость желудка из системного кровотока проведена вторая часть нашего исследования, в рамках которой у пациентов всех групп определены уровни пепсиногена I, II, гастрин-17 базального, антител к *H. pylori* в сыворотке крови, а также степень выраженности атрофии по результатам гистологического исследования биоптатов СОЖ. Медианы значений серологических и гистологических показателей у пациентов разных групп представлены в таблице.

В группе пациентов с АГТ были выявлены достоверно ($p < 0,01$) более низкие, чем у пациентов группы сравнения, значения пепсиногена I, соотношение пепсиноген I/II, а также более высокие значения гастрин-17. Для пациентов с ААГ характерны более низкие показатели пепсиногена II ($p = 0,02$), гастрин-17 базального ($p < 0,01$), антител класса IgG к *H. pylori* ($p = 0,02$) при норме < 30 EIU по сравнению с пациентами группы сравнения. По результатам гистологического исследования атрофия СОЖ в группах пациентов с АГТ и ААГ была достоверно ($p < 0,01$) более выражена, чем в группе сравнения.

Результаты анализа проб желудочного секрета методом хромато-масс-спектрометрии показали, что среди всех групп средняя концентрация амоксициллина в образцах была самой низкой (среднее значение — 1,8 мкг/мл) у пациентов с ААГ ($p < 0,01$). У пациентов с АГТ концентрация амоксициллина в пробах желудочного секрета также была ниже (среднее значение — 17,3 мкг/мл), чем у пациентов группы сравнения (среднее значение — 30,4 мкг/мл) ($p < 0,05$).

Анализ динамики концентрации амоксициллина в пробах желудочного секрета показал, что концентрация антибиотика в желудочном содержимом через 30 и 60 мин после приема препарата у па-

циентов с АГТ была достоверно ($p = 0,02$) ниже, а через 240 мин — достоверно ($p < 0,01$) выше, чем у пациентов группы сравнения (рис. 6). У пациентов с ААГ концентрация амоксициллина в образцах через 30, 60 и 120 мин после приема была достоверно ($p < 0,01$) ниже, чем у пациентов без атрофии, а также достоверно ниже через 120 мин ($p < 0,01$), 180 мин ($p = 0,02$) и 240 мин ($p < 0,01$) после приема, чем у пациентов с АГТ. Обращает на себя внимание, что для пациентов с АГТ на фоне значительно более низких (в сравнении со значениями в группе сравнения) концентраций антибиотика в желудочном секрете в первые 2 ч исследования было характерно увеличение его концентрации через 3 и 4 ч после приема препарата.

При этом максимальная концентрация амоксициллина в желудочном секрете отмечена у пациентов с атрофией СОЖ на 180-й минуте аспирации, а у лиц группы сравнения — с 30-й по 120-ю минуту аспирации.

Вероятно, снижение концентрации амоксициллина в желудочном секрете у пациентов в группах АГТ и ААГ обусловлено снижением его транспорта из кровеносного русла в полость желудка, сопровождающим атрофию СОЖ. Обнаружение амоксициллина в желудочном секрете уже через 30 мин после перорального приема, скорее всего, обусловлено быстрым транзитом препарата через желудок в неизменном виде, всасыванием в кишке и транспортом в полость желудка из крови. Мы допускали, что у некоторых пациентов желудочная эвакуация могла быть замедленной и разрушение капсулы происходило в желудке, поэтому мы исключили из исследования трех пациентов, у которых на 30-й минуте аспирации зарегистрированы чрезвычайно высокие концентрации амоксициллина,

превышавшие в 100–1000 раз значения у большинства обследованных. Не исключали также, что у некоторых пациентов изменения концентрации амоксициллина в желудочном секрете были связаны с нарушением моторики гастродуоденальной зоны и дуоденогастральным рефлюксом. В доступной нам литературе не найдено исследований, посвященных данной проблеме.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в результате проведенных исследований можно сделать следующие выводы.

1. Острые эрозивные изменения СОЖ, несмотря на атрофические процессы, увеличивают транспорт амоксициллина в просвет желудка крыс, что имеет значение для пациентов с эрозивным гастритом при эрадикационной терапии *H. pylori*.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Goddard A.F. Review article: factors influencing antibiotic transfer across the gastric mucosa // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1998. Vol. 12, No. 12. P. 1175–1184. DOI: 10.1046/j.1365-2036.1998.00425.x
2. Zheng H.-L., Hu Y.-M., Bao J.-J., Ju H.-M. Transfer and distribution of amoxicillin in the rat gastric mucosa and gastric juice and the effects of rabeprazole // *Acta. Pharmacol. Sin.* 2010. Vol. 31, No. 4. P. 501–508. DOI: 10.1038/aps.2009.191
3. Shore P.A., Brodie B.B., Hogben C.A.M. The gastric secretion of drugs: a pH partition hypothesis // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1957. Vol. 119, No. 3. P. 361–369.
4. Kurumado K., Yamakawa T., Ohara T. Changes in arterioles of the human gastric mucosa with atrophic gastritis // *Hepatogastroenterology.* 1990. Vol. 37, No. 2. P. 235–238.
5. Денисов Н.Л., Ивашкин В.Т., Лобзин Ю.В., Голофеевский В.Ю. Эффективность эрадикации *Helicobacter pylori* в зависимости от уровня продукции секреторного иммуноглобулина А и морфологических изменений слизистой оболочки желудка // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2007. Т. 17, № 3. С. 40–46.
6. Noguchi T., Umegaki E., Shimamoto C., Katsu K.-I. Effect of long-term administration of ammonia water on rat gastric mucosa – combined effect of gastric mucosal protective agents // *Bulletin of the Osaka Medical College.* 2007. Vol. 53, No. 1. P. 69–78.
7. Dixon M.F., Genta R.M., Yardley J.H., 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. Vol. 20, No. 10. P. 1161–1181. DOI: 10.1097/00000478-199610000-00001

REFERENCES

1. Goddard AF. Review article: factors influencing antibiotic transfer across the gastric mucosa. *Aliment Pharmacol Ther.* 1998;12(12):1175–1184. DOI: 10.1046/j.1365-2036.1998.00425.x
2. Zheng H-L, Hu Y-M, Bao J-J, Ju H-M. Transfer and distribution of amoxicillin in the rat gastric mucosa and gastric juice and

2. Атрофия в большей степени антрального отдела, чем тела желудка, характеризуется снижением транспорта амоксициллина из системного кровотока в полость желудка при пероральном приеме препарата.
3. При прогнозе эффективности эрадикационной терапии *H. pylori* у пациентов с хроническим гастритом необходимо учитывать наличие атрофии СОЖ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа частично выполнена при финансовой поддержке Программы фундаментальных научных исследований государственных академий на 2014–2020 гг. (ГП-14, раздел 64).

8. Erah P.O., Goddard A.F., Barrett D.A. et al. The stability of amoxicillin, clarithromycin and metronidazole in gastric juice: relevance to the treatment of *Helicobacter Pylori* infection // *J. Antimicrob. Chemother.* 1997. Vol. 39, No. 1. P. 5–12. DOI: 10.1093/jac/39.1.5
9. Benini L., Castellani G., Bardelli E. et al. Omeprazole causes delay in gastric emptying of digestible meals // *Dig. Dis. Sci.* 1996. Vol. 41, No. 3. P. 469–474. DOI: 10.1007/BF02282320
10. Peterson W.L. The role of antisecretory drugs in the treatment of *Helicobacter pylori* infection // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1997. Vol. 11 Suppl 1. P. 21–25. DOI: 10.1046/j.1365-2036.11.s1.4.x
11. Goddard A.F., Jessa M.J., Barrett D.A. et al. Effect of omeprazole on the distribution of metronidazole, amoxicillin and clarithromycin in human gastric juice // *Gastroenterology.* 1996. Vol. 111, No. 2. P. 358–367. DOI: 10.1053/gast.1996.v111.pm8690200
12. Calafatti A.S., don Santos A., da Saliva C.M. et al. Transfer of metronidazole to gastric juice: impact of *Helicobacter pylori* infection and omeprazole // *Scand. J. Gastroenterol.* 2000. Vol. 35, No. 7. P. 699–704. DOI: 10.1080/003655200750023354
13. Pedrazzoli J.J., Calafatti S.A., Ortiz R.A. et al. Transfer of clarithromycin to gastric juice is enhanced by omeprazole in *Helicobacter pylori*-infected individuals // *Scand. J. Gastroenterol.* 2001. Vol. 36, No. 12. P. 1248–1253. DOI: 10.1080/003655201317097074
14. Ortiz R.A.M., Calafatti S.A., Corazzi A. et al. Amoxicillin and ampicillin are not transferred to gastric juice irrespective of *Helicobacter pylori* status or acid blockade by omeprazole // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2002. Vol. 16, No. 6. P. 1163–1170. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2002.01262.x

the effects of rabeprazole. *Acta Pharmacol Sin.* 2010;31(4):501–508. DOI: 10.1038/aps.2009.191

3. Shore PA, Brodie BB, Hogben CAM. The gastric secretion of drugs: a pH partition hypothesis. *J Pharmacol Exp Ther.* 1957;119(3):361–369.

4. Kurumado K, Yamakawa T, Ohara T. Changes in arterioles of the human gastric mucosa with atrophic gastritis. *Hepatogastroenterology*. 1990;37(2):235–238.
5. Denisov NL, Ivashkin VT, Lobzin JuV, Golofeevskij VJu. Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication in relation to the level of secretory immunoglobulin A production and morphological changes of the stomach mucosa. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2007;17(3):40–46. (In Russ.)
6. Noguchi T, Umegaki E, Shimamoto C, Katsu K-I. Effect of long-term administration of ammonia water on rat gastric mucosa – combined effect of gastric mucosal protective agents. *Bulletin of the Osaka Medical College*. 2007;53(1):69–78.
7. 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;20(10):1161–1181. DOI: 10.1097/00000478-199610000-00001
8. Erah PO, Goddard AF, Barrett DA, et al. The stability of amoxicillin, clarithromycin and metronidazole in gastric juice: relevance to the treatment of *Helicobacter Pylori* infection. *J Antimicrob Chemother*. 1997;39(1):5–12. DOI: 10.1093/jac/39.1.5
9. Benini L, Castellani G, Bardelli E, et al. Omeprazole causes delay in gastric emptying of digestible meals. *Dig Dis Sci*. 1996;41(3):469–474. DOI: 10.1007/BF02282320
10. Peterson WL. The role of antisecretory drugs in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 1997;11 Suppl 1: 21–25. DOI: 10.1046/j.1365-2036.11.s1.4.x
11. Goddard AF, Jessa MJ, Barrett DA, et al. Effect of omeprazole on the distribution of metronidazole, amoxicillin and clarithromycin in human gastric juice. *Gastroenterology*. 1996;111(2):358–367. DOI: 10.1053/gast.1996.v111.pm8690200
12. Calafatti AS, don Santos A, da Saliva CM, et al. Transfer of metronidazole to gastric juice: impact of *Helicobacter pylori* infection and omeprazole. *Scand J Gastroenterol*. 2000;35(7):699–704. DOI: 10.1080/003655200750023354
13. Pedrazzoli JJ, Calafatti SA, Ortiz RA, et al. Transfer of clarithromycin to gastric juice is enhanced by omeprazole in *Helicobacter pylori*-infected individuals. *Scand J Gastroenterol*. 2001;36(12):1248–1253. DOI: 10.1080/003655201317097074
14. Ortiz RAM, Calafatti SA, Corazzi A, et al. Amoxicillin and ampicillin are not transferred to gastric juice irrespective of *Helicobacter pylori* status or acid blockade by omeprazole. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16(6):1163–1170. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2002.01262.x

ОБ АВТОРАХ

***Анастасия Олеговна Саблина**, аспирант;
адрес: Россия, 194044, Санкт-Петербург,
ул. Академика Лебедева, д. 4/2;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0337-453X>;
eLibrary SPIN: 1044-8392;
Scopus Author ID: 57216203494;
e-mail: a.o.sablina@mail.ru

Олег Александрович Саблин, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2597-1220>;
eLibrary SPIN: 5446-2329;
Scopus Author ID: 6508192177;
ResearcherId: U-1854-2017;
e-mail: gastroleg@yandex.ru

Юлия Владимировна Андреева, канд. биол. наук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7360-9306>;
eLibrary SPIN: 5122-4026;
Scopus Author ID: 42960935800;
ResearcherId: AAQ-9573-2021;
e-mail: jandreeva@mail.ru

Геннадий Георгиевич Родионов, д-р мед. наук, доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6237-7848>;
eLibrary SPIN: 6471-3933;
Scopus Author ID: 57220177362;
ResearcherId: AAQ-5773-2021;
e-mail: rodgengeor@yandex.ru

Игорь Игнатьевич Шантырь, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1840-5770>;
eLibrary SPIN: 8038-2999;
Scopus Author ID: 57216182544;
e-mail: shantyr@arterm.spb.ru

AUTHORS INFO

***Anastasiya O. Sablina**, MD, PhD student;
address: 4/2 Academica Lebedeva str.,
Saint Petersburg, 194044, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0337-453X>;
eLibrary SPIN: 1044-8392;
Scopus Author ID: 57216203494;
e-mail: a.o.sablina@mail.ru

Oleg A. Sablin, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2597-1220>;
eLibrary SPIN: 5446-2329;
Scopus Author ID: 6508192177;
ResearcherId: U-1854-2017;
e-mail: gastroleg@yandex.ru

Julia V. Andreeva, Cand. Sci. (Biol.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7360-9306>;
eLibrary SPIN: 5122-4026;
Scopus Author ID: 42960935800;
ResearcherId: AAQ-9573-2021;
e-mail: jandreeva@mail.ru

Gennadii G. Rodionov, MD, Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6237-7848>;
eLibrary SPIN: 6471-3933;
Scopus Author ID: 57220177362;
ResearcherId: AAQ-5773-2021;
e-mail: rodgengeor@yandex.ru

Igor I. Shantyr, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1840-5770>;
eLibrary SPIN: 8038-2999;
Scopus Author ID: 57216182544;
e-mail: shantyr@arterm.spb.ru

ОБ АВТОРАХ

Инна Эдвардовна Ушал, канд. биол. наук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5857-3627>;
eLibrary SPIN: 4726-8832;
Scopus Author ID: 23111545700;
e-mail: innaushal@mail.ru

Игорь Алексеевич Самусенко, канд. мед. наук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0622-3515>;
eLibrary SPIN: 6669-5602;
Scopus Author ID: 14020322000;
e-mail: egors_2000@mail.ru

AUTHORS INFO

Inna E. Ushal, Cand. Sci. (Biol.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5857-3627>;
eLibrary SPIN: 4726-8832;
Scopus Author ID: 23111545700;
e-mail: innaushal@mail.ru

Igor A. Samusenko, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0622-3515>;
eLibrary SPIN: 6669-5602;
Scopus Author ID: 14020322000;
e-mail: egors_2000@mail.ru