

## ИММУННЫЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ, АССОЦИИРОВАННОЙ С РАЗЛИЧНЫМИ ШТАММАМИ *HELICOBACTER PYLORI*

**А. А. Степченко**

*ГОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»*

В статье представлены исследования распространенности хеликобактерной инфекции при язвенной болезни в зависимости от тяжести течения, давности заболевания и наличия осложнений.

*Ключевые слова:* язвенная болезнь, *Helicobacter pylori*, полимеразная цепная реакция.

## IMMUNOLOGICAL DISTURBANCES IN PATIENTS WITH PEPTIC ULCER ASSOCIATED WITH DIFFERENT CULTURE OF *HELICOBACTER PYLORI*

**A. A. Stepchenko**

The paper presents the results of studying some immunological indices in patients with peptic ulcer associated with different culture of *Helicobacter pylori*.

*Keywords:* peptic ulcer, *Helicobacter pylori*, polymerase chain reaction.

Медико-социальная значимость язвенной болезни (ЯБ) определяется ее широкой распространенностью среди лиц трудоспособного возраста, рецидивирующим течением, возможностью развития опасных для жизни осложнений, число которых, несмотря на совершенствование схем терапии, имеет тенденцию к увеличению [3, 5—7].

Достигнутые в последние годы успехи в изучении этиологии и патогенеза ЯБ, связанные, прежде всего, с выявлением *Helicobacter pylori* (НР), заставили коренным образом пересмотреть существовавшие прежде подходы к фармакотерапии данного заболевания, однако остается еще много нерешенных проблем [3, 5, 8—10].

Уничтожение инфекции НР радикально меняет течение ЯБ, позволяет существенно уменьшить затраты на лечение данной категории больных благодаря снижению частоты рецидивирования заболевания [3, 5, 9, 10]. Однако использование современных схем эрадикации при ЯБ породило ряд проблем. Появились и стали широко распространенными штаммы НР, резистентные к антибактериальным препаратам [10].

Учитывая широкую распространенность и наличие опасных осложнений ЯБ, крайне важно повсеместное внедрение во врачебную практику современных методов диагностики ЯБ, что в известной мере не представляет больших трудностей. Каждому из предложенных методов выявления НР (гистологический, цитологический, иммунологический, бактериологический, дыхательный уреазный тест) присущи как преимущества, так и недостатки [1—4]. Все это позволяет продолжить поиски надежных, эффективных и, в то же время, экономически выгодных методов обнаружения НР у больных ЯБ, и оправдывает интерес к использованию метода полимеразной цепной реакции для определения НР.

В настоящее время течение ЯБ приобретает новые особенности, все менее заметна сезонность заболевания, для ЯБ все более характерным становится сочетание с другими нозологиями, особенно при тяжелой форме ЯБ с рецидивирующим течением. При этом соотношение факторов, способствующих неблагоприятному развитию ЯБ, требует дальнейшей детальной разработки [2, 8]. В связи с этим, изучение особенностей клинко-эндоскопической картины ЯБ при обнаружении различных штаммов НР представляет безусловный практический интерес, что позволит разработать дифференцированные подходы к терапии, улучшить прогноз и качество жизни пациентов с ЯБ, создать математическую модель прогрессирования язвенной болезни

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить особенности клинко-эндоскопической картины ЯБ при обнаружении различных штаммов НР.

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 135 больных ЯБ в возрасте от 15 до 68 лет (средний возраст  $36,4 \pm 15,2$  лет), из них — 86 мужчин и 49 женщин, соотношение мужчин и женщин 1,8:1. Длительность течения ЯБ колебалась от 6 мес. до 10 лет. Наблюдаемый контингент подразделялся на больных с локализацией язвенного дефекта в 12-перстной кишке — 95 человек (70,4 %) и с локализацией язвенного дефекта в желудке — 40 больных (29,6 %).

Диагноз язвенной болезни устанавливался на основании анамнеза, объективных данных, рН-метрии, фиброгастродуоденоскопии с визуальной оценкой слизистой оболочки и прицельной биопсией (не менее 3-4 биоптатов) из наиболее измененных участков слизистой оболочки антрального отдела желудка, луковицы 12-перстной кишки, из эрозий, краев язвы.

Биохимические и функциональные методы исследования проводились по общепринятым методикам, что позволило оценить функцию различных органов, выявить осложнения и сопутствующие заболевания.

Критериями исключения пациентов из исследования являлись: язвенный процесс в желудке и 12-перстной кишке, связанный с приемом НПВС и гастринотомией; наличие сосудистого генеза язвообразования (атеросклероз, узелковый периартериит); наличие осложнений ЯБ тяжелой степени (рубцовая деформация III ст., пенетрация язвы, малигнизация, рецидивы кровотечения, которые могли потребовать хирургической коррекции; проведенные хирургические операции на желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), поджелудочной железе, печени и ее воротах, которые могут влиять на секреторную и моторную функцию желудка, хирургическое лечение грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, ваготомии, эзофаготомии, холецистэктомии и т. д.).

Наличие НР в биоптатах определяли методом полимеразной цепной реакции, направленной на нахождение ДНК «банального» штамма НР, а также локусов ДНК «токсигенного» штамма (*saA+*, *vacA+*) (тест-наборы на банальный и токсигенный штамм научно-производственной фирмы «ДНК-технология»), и цитологическим методом с окраской по Граму на предметном стекле мазков-отпечатков биоптата слизистой оболочки желудка или 12-перстной кишки.

В сыворотке крови, взятой из вены, исследовали наличие антител к НР — иммуноглобулинов класса G — методом иммуноферментного анализа (набор «Анти-N-pylog IgG ИФА» фирмы «ДИАПлюс»).

Степень обсемененности слизистой оболочки желудка и 12-перстной кишки оценивали методом световой микроскопии по критериям Л. И. Аруина (1998): 1) слабая степень (+) — 20 микробных тел в поле зрения при X 630; 2) средняя степень (++) — до 50 микробных тел в поле зрения; 3) высокая степень (+++) — более 50 микробных тел в поле зрения [1, 2].

Базисная терапия включала трехкомпонентную схему «первой линии»: блокатор протонной помпы омепразол 40 мг/сут., кларитромицин 1 г/сут., амоксициллин 2 г/сут. 7 дней.

Статистическая обработка цифровых данных произведена с применением стандартного пакета прикладных программ «Microsoft Excel» и «Statistica 6,0 for Windows».

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В нашей работе установлена зависимость частоты обнаружения различных штаммов НР в слизистой оболочке желудка и 12-перстной кишки от давности язвенного анамнеза, характера и тяжести клинического течения ЯБ.

Результаты исследования показали низкую степень инфицированности НР у больных ЯБ на ранних

этапах заболевания. У больных с анамнезом заболевания до 1 года ( $n=21$ ) при использовании ПЦР банальный штамм НР обнаружен у 13 пациентов (61,9%), токсигенный — у 7 человек (33,3%). При длительности заболевания от 1 года до 3 лет ( $n=22$ ) банальный штамм выявлен у 21 человека (95,5%), токсигенный — у 9 пациентов (40,9%). При изучении частоты обнаружения НР у больных с длительностью язвенного анамнеза свыше 5 лет ( $n=54$ ) банальный штамм в слизистой оболочке желудка и 12-перстной кишки определен у всех больных, токсигенный обнаружен у 34 пациентов ЯБ (63%).

Кроме того, у больных с коротким язвенным анамнезом (до 1 года) низкая степень обсемененности слизистой оболочки выявлена в 77,8% случаев, средняя — у 22,2% пациентов ЯБ. При изучении степени обсемененности НР в зависимости от язвенного анамнеза отмечена тенденция к ее усилению параллельно длительности течения ЯБ. Так, у пациентов с анамнезом ЯБ более 5 лет в 60,6% случаев зарегистрирована высокая, в 30,3% случаев — средняя степень обсемененности и только у 12,1% — слабая степень обсемененности НР слизистой оболочки желудка и 12-перстной кишки. Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что у больных ЯБ параллельно длительности язвенного анамнеза достоверно увеличиваются частота и степень обсемененности НР слизистой оболочки желудка и 12-перстной кишки ( $p<0,05$ ).

В связи с этим представляет интерес изучение частоты и степени обсемененности НР слизистой оболочки желудка и 12-перстной кишки у больных ЯБ в зависимости от течения заболевания. Исследования показали, что у 43 больных с редко рецидивирующим течением заболевания или с впервые выявленной ЯБ, по данным полимеразной цепной реакции (ПЦР), банальный штамм НР обнаружен в 90,7% случаев, токсигенный штамм — в 41,9%. По данным цитологического исследования, инфицирование НР выявлено в 81,8% случаев, в 37,2% случаев при этом обсеменение слизистой оболочки НР было слабым, в 18,6% — средним, в 22,2% — высоким ( $p<0,05$ ).

При рецидивирующем течении заболевания с использованием ПЦР банальный штамм НР диагностирован у 84,3% больных ЯБ, токсигенный штамм — в 37,3% случаев. При цитологическом исследовании НР определен у 86,3% больных. Слабая и средняя степень обсемененности слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у этих пациентов зарегистрирована в 27,5%, тогда как высокая степень — у 41,7% больных. При часто и непрерывно рецидивирующем течении ЯБ, согласно данным ПЦР, банальный штамм НР выявлен у 96,8% больных, токсигенный — в 87,1% случаев. По данным цитологического метода, НР диагностирована у 93,5% человек, причем у 58,1% из них была средняя, а в 45,2% случаев — высокая степень обсемененности.

Медико-социальная острота определяет интенсивные научные поиски эффективных методов контроля прогрессирования ЯБ. В нашей работе установлена статистически значимая закономерность между частотой выявления токсигенного штамма НР, степенью обсемененности слизистой оболочки и частотой возникновения рецидивов у больных язвенной болезнью, что вероятно обусловлено возможным участием именно токсигенного штамма НР в возникновении рецидивов язвы и сказывается, в свою очередь, на тяжести течения заболевания.

При анализе связи степени обсемененности слизистой оболочки, обнаруженной цитологическим методом, и обнаружением токсигенного штамма методом полимеразной цепной реакцией у больных с часто рецидивирующим течением, с язвенным анамнезом больше 5 лет и с выраженной деформацией пилородуоденальной зоны, применяя критерий  $\chi^2$  и критерий корреляционной связи А. А. Чупрова для качественных признаков, выявлено, что имеет место достоверная сильная корреляционная зависимость между данными показателями [4].

Результаты определения частоты обнаружения НР у больных ЯБ, при наличии сопутствующего гастрита типа В и дуоденита показали, что у 110 (88 %) больных ЯБ, обострение сопровождалось выраженным воспалением в антральном отделе желудка, т. е. обострением хронического гастрита типа В, подтверждаемого и гистологическим исследованием.

При оценке эндоскопической картины отмечено, что у обследуемого контингента имела место пятнистая гиперемия различной величины и выраженности, отечность слизистой антрального отдела желудка и 12-перстной кишки. На этом фоне нередко наблюдалась легкая ранимость слизистой, подслизистые кровоизлияния, а в поздних стадиях обнаруживалась бледность, сглаженность и истончение слизистой оболочки с наличием обильного количества слизи.

У 52 (47,3 %) больных выявлены эрозии. Во всех случаях, при сочетании ЯБ 12-перстной кишки и желудка с различной степенью выраженности активного антрального гастрита или эрозиями антрального отдела желудка и луковицы 12-перстной кишки, методом ПЦР были обнаружены банальный и токсигенный штаммы НР. Следует отметить, что в 81,3 % случаев токсигенный штамм НР обнаружен у больных ЯБ с наличием эрозий в антральном отделе желудка или 12-перстной кишке.

Результаты определения частоты токсигенного штамма, в зависимости от выраженности постязвенной деформации, показали, что при деформации I степени (n=44) токсигенный штамм НР определен у 19 больных (43,2 %), при умеренной деформации (n=61) — у 29 человек (47,6 % случаев), а при выраженной (n=20) — у 19 пациентов (95 %).

При этом выявлена положительная корреляционная связь выраженности постязвенной деформации и степенью обсемененности слизистой оболочки желудка и 12-перстной кишки. При отсутствии и незначительной деформации луковицы низкая степень обсемененности НР слизистой оболочки выявлена у 40 больных (91 %), и только у 4 из 44 пациентов (9 %) определена сильная степень обсемененности. Кроме того, при выраженной деформации, наоборот, слабая степень обсемененности НР обнаружена только у 2 из 20 больных ЯБ (10 %), а средняя и сильная у 18 человек (90 %).

Таким образом, частота и степень обсемененности НР слизистой оболочки желудка и 12-перстной кишки зависят от длительности язвенного анамнеза, выраженности постязвенной деформации луковицы 12-перстной кишки.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных ЯБ имеет место различная частота обнаружения банального и токсигенного штаммов НР и степень обсемененности слизистой оболочки желудка и 12-перстной кишки в зависимости от длительности язвенного анамнеза и течения ЯБ.

Патогномоничными клинико-эндоскопическими признаками наличия токсигенного штамма НР и высокой степени обсемененности слизистой оболочки НР при язвенной болезни являются: часто и непрерывно рецидивирующее течение заболевания, сочетание язвы с эрозивным антральным гастритом и дуоденитом, выраженная рубцово-язвенная деформация пилородуоденальной зоны, язвенный анамнез более 5 лет.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Анчукова Э. Л., Чечулина А. П., Шаршукова Е. М. и др. // Клинич. лабор. диагностика. — 1992. — № 11—12. — С.66—68.
2. Аруин Л. И., Григорьев П. Я., Исаков В. А. // Клинич. Медицина. — 1991. — № 7. — С.124—125.
3. Губергарц Н. Б., Прилуцкая О. А. // Сучасна гастроентерологія. — 2005. — Т. 1, № 21. — С. 19—30.
4. Зайцев В. М., Лифляндский В. Г., Маринкин В. И. Прикладная медицинская статистика. — СПб.: ФОЛИАНТ, 2003. — 428 с.
5. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. // Болезни органов пищеварения. — 2002. — Т.4, №1. — С. 20—24.
6. Лапина Т. П. // Болезни органов пищеварения. — 2003. — Т. 5, № 2. — С. 86—91.
7. Маев И. В., Самсонов А. А., Подгорбунских Е. И. и др. // Педиатрия: Журнал им. Г. Н. Сперанского — 2002. — № 2. — С. 76—80.
8. Chang C. S., Yang C. Y., Wong F. N., et al. // Hepatogastroenterology. — 1999. — № 46. — P. 2713—2717.
9. Malfertheiner P., Megraud F., O' Morain C., et al. // Aliment Pharmacol Ther. — 2002. — Vol.16, № 2. — P. 167—180.
10. Marshall C. S., Goodwin B. J., Warren J. R., et al. // Lancet. — 1998. — № 36 — P.1437—1442.