

**Федоренко Светлана Владимировна**

**ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ  
ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОГО АНТРАЛЬНОГО ГАСТРИТА И  
ГАСТРИТ-АССОЦИИРОВАННОЙ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ  
ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ**

**14.00.36 – аллергология и иммунология**

**14.00.05 – внутренние болезни**

**Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

**Челябинск – 2006**

Работа выполнена на кафедре иммунологии и аллергологии в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Челябинская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», на кафедре терапии, фтизиопульмонологии и профпатологии в Государственном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия дополнительного образования Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор,  
заслуженный деятель науки РФ  
кандидат медицинских наук, доцент

Теплова Светлана Николаевна  
Сарсенбаева Айман Силкановна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук  
доктор медицинских наук, профессор

Альтман Давид Шурович  
Белов Вячеслав Владимирович

Ведущая организация: ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», г. Москва.

Защита диссертации состоится « 26 » декабря 2006 г. в 11 часов на заседании диссертационного совета Д 208.117.03 при ГОУ ВПО «Челябинской государственной медицинской академии Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по адресу: 454092 г. Челябинск, ул. Воровского, 64.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО «Челябинской государственной медицинской академии Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Автореферат разослан « 24 » ноября 2006 года.

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
доктор медицинских наук,  
профессор

Л.Ф. Телешева

**ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

**Актуальность исследования** *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) - ассоциированных заболеваний гастродуоденальной зоны определяется широким распространением этой хронической инфекции, приобретающей все большее значение в патологии человека (Пахарес-Гарсия Х., 2002, Решетников О.В., 2001, Goodman K.J., 1996). В развивающихся государствах инфицированность населения *H. pylori* достигает 90%, в развитых – от 30 до 50% (Perez-Perez G.I., Salomaa A., 2002., Granberg C., 2001).

В настоящее время к *Helicobacter pylori* - ассоциированным заболеваниям гастродуоденальной зоны относят хронический антральный гастрит (ХАГ) (Подусенко В.В., 2001, Rauws E.A.J., Tytgat G.N.J., 1989), а также язвенную болезнь двенадцатиперстной кишки (ЯБДК), инфекционная этиология которой подтверждается в 82 - 98% случаев (Аруин Л.И., 1999., Циммерман Я.С., Зиннатулин М.Р., 1997). Установлено, что язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, как правило, протекает на фоне хронического геликобактерного антрального гастрита, что, по мнению многих исследователей, исключает случайное сочетание этих заболеваний (Маев И.В., Самсонов А.А., 2005, Циммерман Я.С., 1997, Логинов А.С., Аруин Л. И., 1995). Остается открытым вопрос о механизмах, лежащих в основе развития хронического антрального гастрита или «гастрит-ассоциированной язвенной болезни».

В качестве одного из таких механизмов рассматриваются генотипические особенности *H. pylori*. Имеются сообщения, что наиболее часто язвенная болезнь развивается при колонизации слизистой оболочки гастродуоденальной зоны штаммами *H. pylori*, имеющими s1/m1 вариант *vacA* гена и/или *cagA* гены (Чуков С.З., Пасечников В.Д., 2001, Van Doorn L.-J., 1999, Mobley H.L.T., 1997), цитотоксичность которых в 4 раза выше других штаммов (Figura N., 1996). Вирулентные генотипы возбудителя выявляются у 90% пациентов с язвенной болезнью и лишь у 48% - с клинически выраженным гастритом (Исаков В.А., 2002, Gerhard M., 1999, Atherton J.C., 1995). Наряду с этими публикациями европейских и американских авторов имеются сведения японских

исследователей об отсутствии связи штаммов *H. pylori* разной вирулентности с клиническими особенностями течения инфекции (Yamaoka Y., Kodama T., 1999). В связи с этим представляет интерес анализ генотипов возбудителя, выявляемых в разных регионах мира при хронических заболеваниях гастродуоденальной зоны. Спектр генотипических вариантов *H. pylori* у больных, проживающих на Южном Урале, до сих пор не исследовался.

Своеобразие развития геликобактер-ассоциированных заболеваний может быть связано не только с вирулентностью возбудителя, но и с действием других эндогенных и экзогенных факторов риска, а также с индивидуальными особенностями иммунного ответа организма, влияющего на клинические проявления инфекции. В настоящее время роль иммунной системы в патогенезе хронического гастрита и язвенной болезни, ассоциированных с *H. pylori*, признается большинством исследователей, но результаты анализа функционального состояния иммунитета при этих заболеваниях достаточно противоречивы (Циммерман Я.С., 2003, Ногаллер А. М., 2001, Rappuoli R., 1999).

Изучение генотипических особенностей микроба и системного иммунологического ответа у пациентов с *Helicobacter pylori* - ассоциированной патологией может дать ценные результаты для оптимизации диагностики заболевания и усовершенствования лечебно-профилактических мероприятий. Эти предпосылки и послужили основанием для проведения настоящей работы.

**Цель исследования :** установить этиологическую значимость вирулентных и авирулентных генотипов *H. pylori*, других факторов риска в развитии хронического антрального гастрита и гастрит-ассоциированной язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, изучить характер системного иммунного ответа для определения роли микро- и макроорганизма в особенностях клинического течения этих заболеваний.

**Задачи исследования:**

1. Установить ведущие факторы риска развития язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у мужчин на фоне хронического антрального гастрита, ассоциированного с *H. pylori*, этиологическую значимость вирулентных генотипов возбудителя.
2. Изучить морфологические особенности слизистой оболочки желудка при антральном гастрите и при его сочетании с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, провести анализ взаимосвязи выявленных морфологических изменений с микробной обсемененностью и наличием вирулентных генотипов *H. pylori*.
3. Оценить популяционный и субпопуляционный спектр лимфоцитов, уровень фактора некроза опухоли  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) в периферической крови пациентов с геликобактер-ассоциированным хроническим антральным гастритом и при его сочетании с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки.
4. Провести анализ показателей позитивной и негативной активации, апоптоза лимфоцитов крови, а также числа клеток, экспрессирующих антиапоптогенный протеин Bcl-2 у пациентов с геликобактер-ассоциированным хроническим антральным гастритом и при его сочетании с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки.
5. Оценить показатели гуморального иммунитета и титры специфических антител у мужчин с *H. pylori*-зависимым антральным гастритом и при его сочетании с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки.

### **Научная новизна**

Впервые представлены данные о вариантах и частоте обнаружения вирулентных генов (*cap A*, *vac A*, *ice A*, *bab A*) в ДНК *H. pylori*, выделенных от мужчин с антральным гастритом и при его сочетании с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в регионе Южного Урала.

Новыми являются сведения об особенностях клинического течения инфекции *H. pylori* гастродуоденальной зоны в зависимости от цитотоксических свойств возбудителя и состояния клеточного и гуморального звеньев иммунной

защиты организма, что имеет важное значение в клинической оценке заболевания.

**Теоретическое значение** работы состоит в обосновании особенностей иммунного ответа при *H. pylori*-ассоциированном гастрите и при его сочетании с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, уточнена при этом роль нарушения контроля процесса апоптоза лимфоцитов в изменении их количества. Впервые установлено, что при варианте сочетания хронического антрального гастрита с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в основе снижения числа В, Т лимфоцитов и их субпопуляций в кровотоке лежит усиление процессов апоптоза иммуноцитов и уменьшение численности клеток, экспрессирующих антиапоптогенный ядерный белок Bcl-2.

**Практическая значимость** исследования состоит в определении разнообразия генотипов *H. pylori*, встречающихся у пациентов с хроническим антральным гастритом и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки на Южном Урале. Полиморфизм генотипов *H. pylori* и высокий уровень изменчивости этого микроба является обоснованием для организации эпидемиологического мониторинга данной инфекции в регионе.

Установлены иммунологические особенности геликобактер-ассоциированных заболеваний, характеризующиеся иммуносупрессией на уровне гуморального и клеточного звена иммунитета в сочетании с высоким сывороточным уровнем провоспалительного цитокина TNF $\alpha$  при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, что определяет возможные направления иммунокоррекции при данном заболевании.

Настоящее исследование позволило выявить значимые для формирования язвенной болезни двенадцатиперстной кишки на фоне хронического геликобактерного антрального гастрита факторы риска у мужчин на основании определения показателя отношения шансов (ОШ): наличие вирулентных генотипов (ОШ=16,36), гиперацидность желудочного сока (ОШ=8,0), гипермоторика желудка (ОШ=4,8), интенсивное курение (ОШ=4,09), нарушение

ощелачивающей функции антрума (ОШ=4,0), стрессовые воздействия (ОШ=3,25), частое употребление алкоголя (ОШ=3,19), а также сочетание факторов (ОШ= 3,44), что необходимо учитывать в профилактике заболевания.

#### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Выделение ДНК *H. pylori* с генетическими маркерами цитотоксичности (cag A, vac A, ice A) из слизистой оболочки желудка характерно для большей части пациентов с хроническим антральным гастритом, сочетающимся с язвенной болезнью, и не типично для изолированного антрального гастрита.

2. Характер и выраженность морфологических изменений слизистой антрального отдела желудка при хроническом гастрите и при его сочетании с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки определяется степенью контаминации слизистой оболочки желудка и вирулентностью *H. pylori*.

3. Формирование иммуносупрессии на уровне клеточного и гуморального компартментов иммунитета с нарушением контроля и усилением процессов апоптоза лимфоцитов, ростом иммунозависимого системного провоспалительного потенциала отличает гастрит-ассоциированную язвенную болезнь двенадцатиперстной кишки от хронического антрального гастрита.

4. Развитие хронического гастрита антрального отдела желудка или гастрит-ассоциированной язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в условиях инфицирования *H. pylori* зависит не только от вирулентных свойств микроорганизма, но и действия других эндогенных и экзогенных факторов риска, особенностей иммунного ответа макроорганизма.

#### **Апробация работы**

Основные результаты исследования доложены на V съезде Научного общества гастроэнтерологов России (Москва, 2005), заседании общества гастроэнтерологов (Челябинск, 2005), областной междисциплинарной конференции «Актуальные проблемы иммунологии и аллергологии» (Челябинск, 2006).

По материалам диссертации опубликовано 12 научных работ.

**Объем и структура диссертации** Диссертация изложена на 152 страницах машинописного текста, содержит 16 таблиц, 9 рисунков. Работа включает разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований (4 главы), заключение, выводы и практические рекомендации. Библиографический список содержит 213 литературных источников, из них - 107 отечественных, 106 - зарубежных.

### **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

**Материалы и методы исследования** На базе гастроэнтерологического кабинета Медико-санитарной части ОАО «Уралтрак» за период с 2003г. по 2005г. был обследован 181 мужчина в возрасте от 18 до 71 года с хроническим гастритом антрального отдела желудка. Из них 94 пациента (51,9%) имели сочетанную патологию: хронический антральный гастрит и язвенную болезнь двенадцатиперстной кишки, а 87 (49,1%) пациентов только хронический антральный гастрит. Средний возраст мужчин в двух группах достоверно не отличался и составил  $42,59 \pm 2,42$  и  $37,95 \pm 2,25$  лет соответственно. В группу сравнения были включены 30 мужчин без заболеваний верхнего отдела желудочно-кишечного тракта, средний возраст которых значимо не отличался от основной группы ( $36,8 \pm 2,09$  лет).

Критериями включения в группу исследования были:

1. мужской пол; 2. хронический антральный гастрит, ассоциированный с инфекцией *H. pylori* (неатрофический и атрофический); 3. хронический геликобактерный антральный гастрит в сочетании с хронической или впервые выявленной язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в стадии обострения; 4. стадия клинического и эндоскопического обострения изучаемых заболеваний.

Критериями исключения были:

1. женский пол; 2. отсутствие *H. pylori* в биоптатах слизистой оболочки желудка; 3. отсутствие морфологических критериев хронического гастрита в



биоптатах слизистой оболочки антрального отдела желудка; 4. острые и симптоматические язвы двенадцатиперстной кишки.

В работе использовалась Международная классификация болезней, травм и причин смерти X пересмотра (1992), классификация хронического гастрита группы американских морфологов (Хьюстон, 1996г.), согласно которой термин антральный гастрит является синонимом хронического неатрофического гастрита, ассоциированного с *H. pylori*. Для оценки клинической картины и течения заболевания применялась рабочая классификация язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки Циммермана Я.С. (1992).

Общеклиническое обследование включало сбор анамнеза, физикальный осмотр, рутинные лабораторные, инструментальные методы (ЭКГ, УЗИ брюшной полости, ФГС, рентгеновское обследование, внутрижелудочная рН-метрия). Эзофагогастродуоденоскопия проводилась аппаратом типа "Olympus" (Япония) для визуального осмотра слизистой пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки, забора биопсийного материала для гистологического анализа. Рентгеноконтрастное исследование пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки использовали для оценки конфигурации, размеров, тонуса, моторно-эвакуаторной функции. Оценка кислотообразующей функции желудка проводилась методом интрагастральной рН-метрии с применением трехоливных зондов системы Линара Е.Ю. с сурьянокаломельными электродами (Линар Е.Ю. с соавт., 1974) на аппарате Гастроскан-3. Использовались методы оценки болевого синдрома с помощью опросника Мак-Гиля (1971), психологический тест Спилбергера (1970) для определения уровня личностной (ЛТ) и реактивной тревожности (РТ) пациентов.

Морфологическая диагностика хронического гастрита проводилась с помощью гистологического исследования биоптатов слизистой оболочки, взятых из антрального отдела желудка во время фиброгастродуоденоскопии. Для оценки выраженности морфологических изменений слизистой оболочки желудка использовалась визуально аналоговая шкала (Dixon M.F. et al., 1994).

Для подтверждения инфекции *H. pylori* использовали:

(1) гистологический метод с окраской биоптата антрального отдела желудка 0,1% водным раствором метиленового голубого и определением степени обсемененности слизистой оболочки желудка *H. pylori* методом световой микроскопии по критериям Аруина Л.И. с соавт. (1993); (2) неинвазивный уреазный дыхательный тест по Корниенко Е.А., Милейко В.Е. (1996); (3) количественное определение специфических антител к *H. pylori* класса Ig G в крови с использованием диагностических наборов «BCM Diagnostic systems laboratories INC –05-10 Helicobacter pylori Ig G ELISA»; (4) выделение ДНК и идентификация вирулентных генов *H. pylori* *cag A*, *vac A* (*s1/s2*, *m1,m2*), *ice A* (*A1,A2*), *bab A* из биоптата слизистой оболочки антрального отдела методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с помощью диагностических наборов ОАО НПФ «Литех» (Россия).

Иммунологическое обследование включало:

-оценку популяционного спектра лимфоцитов методом непрямой иммунофлюоресценции с применением моноклональных антител серии ICO производства НИИ "Препарат", Н. Новгород;

-для морфологического определения апоптоза лимфоцитов использовали метод суправитальной окраски клеток ядерным флюоресцирующим красителем Hoechst 33342 с последующим морфологическим учетом на микроскопе ЛЮМАМ-АИ1 при длине возбуждения 360 нм и эмиссии 470 нм. Подсчитывали процент лимфоцитов имеющих выраженную фрагментацию ядра. (I. Vermes et al., 2000);

-определение числа лимфоцитов, экспрессирующих белок Bcl-2, проводили на проточном цитофлуориметре EPICS XL, Beckman Coulter (USA).

- определение сывороточных иммуноглобулинов классов A, M, G по методу Manchini G. et al. (1965) проводили с помощью антиглобулиновых сывороток производства НПО "Препарат" (Н. Новгород);

- определение субклассов иммуноглобулинов G (G1, G2, G3, G4) и фактора некроза опухоли  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) в сыворотке крови осуществляли иммуноферментным методом с использованием тест-системы производства «Вектор-бест» (Новосибирск) и тест-системы ТОО "Цитокин" (Москва), соответственно, с учетом на фотометре "Multiskan Plus" при длине волны 450 нм;

- определение общей гемолитической активности комплемента в сыворотке крови делали по 50% гемолизу, а активности основных компонентов классического пути активации комплемента по методу молекулярного титрования Красильникова А.П., (1984), Tanaka S. et al., (1986).

Методы статистической обработки. Результаты исследований представлены в таблицах в виде среднего арифметического (M) и стандартной ошибки (m). Достоверность различий оценивали по непараметрическим критериям Манна – Уитни (U), Пирсона ( $\chi^2$ ). Достоверными считали различия при  $p < 0,05$  (Сергиенко В.И., Бондарева И.Б., 2000, Гланц С., 1998). Корреляционные взаимосвязи изучали с использованием непараметрического критерия Спирмена (rs). Роль факторов риска развития язвенной болезни у больных с хроническим антральным гастритом оценивали по показателю отношение шансов (ОШ) по формуле  $(A/B) / (C/D)$ , где А – наличие воздействия в группе с хроническим антральным гастритом в сочетании с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки; В – отсутствие воздействия в группе с хроническим антральным гастритом в сочетании с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки; С – наличие воздействия в группе с хроническим антральным гастритом; D – отсутствие воздействия в группе с хроническим антральным гастритом. Значение  $ОШ > 1$  указывало на повышенный риск развития язвенной болезни двенадцатиперстной кишки при воздействии фактора.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Проведен анализ клинических симптомов у 87 больных хроническим антральным гастритом и 94 пациентов, имеющих хронический антральный гастрит в сочетании с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (табл. 1).

Таблица 1

Клинические симптомы при ХАГ и при его сочетании с ЯБДК

Клинический симптом	ХАГ+ЯБДК		ХАГ		P
	n=94		n=87		
	абс	%	абс	%	
Эпигастральная боль	86	91,5	75	86,2	>0,05
Боль другой локализации	6	6,4	6	6,9	>0,05
Безболевого вариант	2	2,1	6	6,9	>0,05
Суточная циркадность боли	46	48,9	25	28,7	0,005
Изжога	49	52,1	53	60,9	>0,05
Тошнота	32	34,0	32	36,8	>0,05
Рвота	18	19,1	13	14,9	>0,05
Запоры	43	45,7	19	21,8	0,0007

В клинической картине изучаемых заболеваний ведущей жалобой была эпигастральная боль. Описывая боль, пациенты с хроническим гастритом и дуоденальной язвой в 49,5% отмечали суточный ритм ее выраженности: усиление в ночные часы и натощак, уменьшение болей после приема пищи. Достоверно реже (в 29,3% случаев) аналогичную тенденцию обнаруживали больные с антральным гастритом без язвенной болезни. С помощью опросника Мак-Гиля мы установили, что пациенты с хроническим антральным гастритом используют большее количество слов-определителей, характеризующих восприятие боли в фазу обострения заболевания (ИДСШ = 3,84±0,6), тогда как респонденты с сочетанием антрального гастрита и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки описывают эпигастральную боль значительно однообразнее и меньшим числом определений (ИДСШ=3,2±0,34, p=0,042).

Достоверно чаще у пациентов с хроническим геликобактерным гастритом в сочетании с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки отмечалась склонность к запорам, что, возможно, объясняется исключением воспалительным процессом в дуоденуме клеток-водителей ритма I порядка для

кишечника и гиперваготонией. Диспептические расстройства (изжога, тошнота, рвота) встречались у мужчин приблизительно с одинаковой частотой независимо от варианта гастродуоденальной патологии.

Рассматривая этиологические аспекты изучаемых заболеваний, прежде всего инфекционный фактор, мы не выявили достоверных различий по уровню контаминации *H. pylori* слизистой оболочки антрального отдела у пациентов с хроническим антральным гастритом и при его сочетании с дуоденальной язвой (рис. 1).

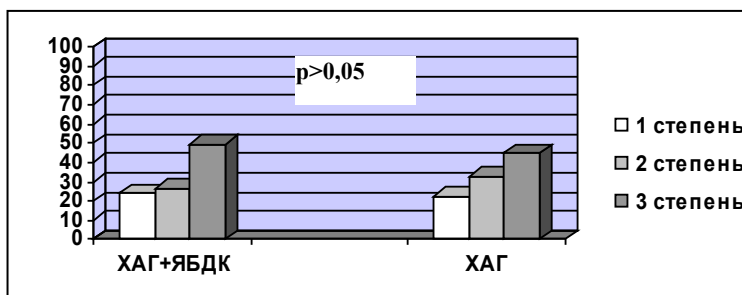


Рис.1  
Характеристика исследуемых групп по степени обсемененности *H. pylori* слизистой оболочки антрального отдела желудка

По литературным данным, также нет указаний на релевантность степени геликобактерной контаминации и клинического проявления инфекции (Чуков С.З., Пасечников В.Д., 2001). Наряду с этим, имеются ссылки на патогенетическую значимость вирулентности микроба в реализации более тяжелых повреждений гастродуоденальной зоны (Исаков В.А., 2002, Ito Y., 2000, Van Doorn L.J., 1998).

При проведении молекулярно-генетического анализа биоптатов у 26 больных антральным гастритом в сочетании с язвой двенадцатиперстной кишки и у 13 больных с хроническим гастритом без дуоденальной язвы в 100% биоптатов слизистой оболочки антрального отдела нами выделена ДНК *H. pylori*. В 57,7% случаев у мужчин с геликобактер-ассоциированным гастритом в

сочетании с дуоденальной язвой идентифицированы вирулентные гены *H. pylori* (*cag A*, *vac A*, *ice A*), в то время как при отсутствии язвенной болезни вирулентный генотип обнаружен лишь у 1 (7,7%) больного (табл. 2). Остальные образцы ДНК микроба, выделенные в обеих группах (у 42,3% больных с сочетанием антрального гастрита и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и у 92,3% пациентов с гастритом антрального отдела), не содержали гены цитотоксичности.

Таблица 2  
Частота выявления вирулентных генов *H. pylori* у больных

Гены <i>H. pylori</i>	ХАГ + ЯБДК		ХАГ	
	Абс	%	Абс	%
<i>vac A</i>	14	53,8	1	7,7
<i>vac As1/s2</i>	10	38,5	0	0
<i>vac Am1</i>	2	7,7	0	0
<i>vac Am2</i>	6	23,1	1	7,7
<i>cag A</i>	2	7,7	0	0
<i>ice A</i>	4	15,4	0	0
<i>ice A1</i>	1	3,8	0	0
<i>ice A2</i>	3	11,5	0	0
<i>bab A</i>	0	0	0	0
Всего	15	57,7	1	7,7

В ДНК *H. pylori* у мужчин с геликобактер-ассоциированным гастритом в сочетании с дуоденальной язвой самым часто обнаруживаемым был *vac A* ген (53,8 %). Именно *vac A* ген многие исследователи считают ответственным за формирование язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (Маев И.В., 2004, Чуков С.З., 2001, Pai R., 2000, Atherton J.C., 1995). У пациентов из этой группы в геноме *H. pylori* кроме гена *Vac A* в 7,7% случаев нами идентифицированы *cag A*- и в 15,4% - *ice A*-аллели. *Bab A* ген не обнаружен ни в одном случае. Возможно, это отражает региональные особенности распространения вирулентных штаммов *H. pylori*, однако подобное заключение требует проведения более широких эпидемиологических исследований. В группе с хроническим антральным гастритом вирулентный генотип *H. pylori*,

идентифицированный у единственного пациента, был представлен m2-аллелью *vac A* гена, с исходно незначительной цитотоксической активностью (Маев И.В., 2004).

Предполагается, что одновременное наличие нескольких вирулентных генов в ДНК *H. pylori* усугубляет тяжесть течения гастродуоденальной патологии (Gerhard M. et al., 1999). Прогностически неблагоприятной, по литературным данным, считают комбинацию *vac A* и *cag A* аллелей (Пасечников В.Д. с соавт., 2000). Проведенный нами ПЦР-анализ показал, что у 4 пациентов с хроническим антральным гастритом в сочетании с язвой двенадцатиперстной кишки в биоптатах слизистой оболочки были идентифицированы одновременно несколько вирулентных генов *H. pylori*. В первом случае выявлена комбинация *vac As1/s2+cag A*, во втором – *vac As1/s2+ice A1+cag A*, в двух остальных случаях – *vac As1/s2+ice A2*. По особенностям проведения исследования мы не можем сделать определенное заключение о персистенции у больных одного или нескольких штаммов возбудителя. Расчет показателя отношения шансов у больных с антральным гастритом и при его сочетании с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки показал, что наличие хотя бы одного из генов цитотоксичности увеличивало шанс формирования язвенной болезни в 16 раз.

Наряду с инфекционным фактором воздействие других внутренних и внешних условий определяет фенотип заболевания у каждого конкретного человека (Циммерман Я.С., Телянер И.И., 1999). В нашем исследовании у пациентов с хроническим антральным гастритом значимо повышали риск язвообразования в двенадцатиперстной кишке такие экзо- и эндогенные факторы, как нарушение кислотообразующей и двигательной функции желудка, интенсивное курение, частое употребление алкоголя, стрессовые воздействия (табл. 3). Дополнительно к перечисленным агрессивным факторам для формирования изучаемых вариантов гастродуоденальной патологии в сравнении с группой контроля достоверно значимой была семейная предрасположенность.

Таблица 3

Роль факторов риска в формировании язвенной болезни двенадцатиперстной кишки на фоне хронического антрального гастрита

Факторы риска	ОШ	95% ДИ	P
Вирулентные генотипы <i>H. pylori</i>	16,36	1,84–145,2	0,008
Гиперацидность в теле желудка	8,0	2,77–23,06	0,002
Гипермоторика желудка	4,8	1,15–20,08	0,03
Интенсивное курение	4,09	1,59–10,51	0,005
Нарушение оцелачивания в антруме	4,0	1,68–9,55	<0,001
Стрессовые воздействия	3,25	1,34–7,89	0,015
Частое употребление алкоголя	3,19	1,23–8,27	0,014
Отягощенная наследственность	2,37	0,97–5,76	>0,05
Нерегулярное питание	1,63	0,67–7,89	>0,05

Анализ сочетанного воздействия агрессивных факторов в изучаемых группах показал, что в группе с геликобактер-ассоциированным гастритом антрального отдела желудка 80 % мужчин имели более одного фактора риска, а в группе мужчин с антральным гастритом в сочетании с язвенной болезнью – 92,3 % пациента. В целом среднее количество факторов риска у одного больного с хроническим антральным гастритом составило  $2,5 \pm 0,19$ , у мужчин с гастрит-ассоциированной язвенной болезнью –  $3,2 \pm 0,15$  ( $p=0,004$ ). Наличие 4 факторов риска достоверно повышало шанс язвообразования более чем в 3 раза (ОШ 3,44, 95%ДИ 1,04 – 11,39,  $p = 0,04$ ).

Полученные нами результаты изучения этиологических аспектов хронического антрального гастрита и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки соответствуют литературным данным о роли сочетанного воздействия «внешних» и «внутренних» агрессивных факторов в развитии более тяжелых повреждений гастродуоденальной слизистой оболочки желудка (Баранская Е.К., 2000). Определение показателя отношения шансов позволяет отводить главную роль в совокупности исследованных факторов риска при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки вирулентности возбудителя и кислотности желудочного сока.



Морфологическая картина геликобактерного антрального гастрита характеризуется повреждением эпителиальных клеток, полиморфноядерной и мононуклеарной инфильтрацией, исчезновением желез (атрофией) и их замещением метаплазированными железами кишечного типа (Correa P., 2000). Выраженность повреждения слизистой оболочки, по данным литературы (Бондаренко О.Ю., 2003) и собственным результатам, достоверно коррелирует со степенью бактериальной контаминации. Коэффициенты ранговой корреляции Спирмена при анализе выраженности воспаления (1), атрофии (2) и кишечной метаплазии (3) в слизистой оболочке желудка в зависимости от обсемененности *H. pylori* в группе мужчин с сочетанием антрального гастрита и язвенной болезни составили:  $rs1=0,48$ ,  $rs2=0,41$  и  $rs3=0,36$  соответственно; в группе пациентов с хроническим геликобактерным гастритом:  $rs1=0,27$ ,  $rs2=0,29$ ,  $rs3=0,48$ . У пациентов с язвенным процессом в двенадцатиперстной кишке инфицирование *H. pylori* сопровождалось достоверно более интенсивным воспалением и атрофией желез в антральном отделе желудка, чем у больных с хроническим антральным гастритом.

По данным ряда исследователей (Пахарес-Гарсия Х., 2002, Чуков С.З., Пасечников В.Д., 2001), характер морфологических изменений определяется в значительной степени вирулентностью возбудителя, ассоциированной с *vac A*- и *cag A*-позитивностью, его способностью индуцировать выработку IL-8, мощного хемоаттрактанта для нейтрофильных лейкоцитов, провоцирующего тяжелые повреждения слизистых мембран.

Сходные результаты получены нами при гистологическом анализе биоптатов слизистой антрального отдела желудка в зависимости от вирулентности *H. pylori* у исследуемых нами пациентов (табл. 4).

Таблица 4

Гистологические изменения слизистой оболочки антрального отдела у больных с язвенной болезнью в зависимости от вирулентности генотипа *H. pylori*

Морфологическая характеристика антрального гастрита		Вирулентные генотипы		Невирулентны е генотипы		P
		n =15		n =11		
		Абс	%	абс	%	
Неактивный		0	0	0	0	0,03
Воспаление	1 степень	3	20	7	63,6	
	2 степень	7	46,7	4	36,4	
	3 степень	5	33,3	0	0	
Атрофия	отсутствует	2	13,3	6	54,5	0,03
	начальная	5	33,3	4	36,4	
	выраженная	8	53,3	1	9,1	
Кишечная метаплазия		4	26,6	2	18,1	>0,05
Дисплазия		0	0	0	0	-

Средний балл выраженности воспаления при антральном гастрите, ассоциированном с *H. pylori*, несущими маркеры цитотоксичности (*cag A*, *vac A*, *ice A*) в ДНК, составил  $2,13 \pm 0,19$ , при отсутствии вирулентного генома был достоверно ниже –  $1,36 \pm 0,15$  ( $p=0,012$ ). Частота выявления атрофии и ее выраженность также была достоверно выше при наличии *cag A*, *vac A*, *ice A* генов *H. pylori*, чем при их отсутствии. Статистически значимых различий по уровню обсемененности ( $M \pm m$ ) *H. pylori* с вирулентными и невирулентными генотипами не получено ( $2,13 \pm 0,19$  и  $1,9 \pm 0,21$  соответственно,  $p > 0,05$ ).

Высказываются предположения, что *H. pylori* лишь вызывает воспаление, тогда как повреждение клеток желудочно-кишечного тракта вторично и связано с несоразмерной реакцией иммунной системы (Ющук Н. Д., 2002; Kountouras J., 2000). Сопоставление данных, характеризующих клеточный компартмент иммунной системы, количественное содержание популяций и субпопуляций лимфоцитов, уровень TNF $\alpha$  в периферической крови у обследованных нами пациентов с хроническим антральным гастритом и при его сочетании с язвой двенадцатиперстной кишки, а также в группе контроля представлено в табл. 5.

Таблица 5

Характеристика популяционного спектра лимфоцитов и уровень TNF $\alpha$  в периферической крови у исследуемых мужчин

Показатель	ХАГ+ЯБДК		ХАГ		Контроль		P1	P2	P3
	n	80	n	37	n	30			
Лейкоциты x10 <sup>9</sup> /л	abc	6,45±0,21	abc	6,21±0,31	abc	4,75±0,12	>0,05	<0,01	<0,01
Лимфоциты	n	77	n	35	n	30	-	-	-
	abc	169,27±6,52	abc	175,94±9,97	abc	151,2±19,31	>0,05	>0,05	>0,05
CD3	n	21	n	26	n	30	-	-	-
	abc	0,87±0,06	abc	1,07±0,04	abc	1,03±0,04	0,02	<0,05	>0,05
CD4	n	21	n	26	n	30	-	-	-
	abc	0,51±0,04	abc	0,63±0,02	abc	0,62±0,03	0,015	<0,05	>0,05
CD8	n	21	n	26	n	30	-	-	-
	abc	0,34±0,02	abc	0,4±0,01	abc	0,38±0,01	0,02	>0,05	>0,05
CD4/CD8	n	21	n	26	n	30	-	-	-
	abc	1,52±0,04	abc	1,54±0,02	abc	1,63±0,04	>0,05	>0,05	>0,05
CD22	n	21	n	26	n	30	-	-	-
	abc	0,18±0,02	abc	0,36±0,03	abc	0,26±0,01	<0,001	<0,01	<0,01
CD25	n	23	n	27	n	30	-	-	-
	abc	0,27±0,03	abc	0,29±0,02	abc	0,3±0,03	>0,05	>0,05	>0,05
CD95	n	23	n	27	n	30	-	-	-
	abc	0,23±0,03	abc	0,24±0,03	abc	0,5±0,05	>0,05	<0,01	<0,01
CD25/CD95	n	23	n	27	n	30	-	-	-
	abc	1,55±0,17	abc	1,44±0,15	abc	0,7±0,08	>0,05	<0,01	<0,01
CD 16	n	22	n	27	n	30	-	-	-
	abc	0,32±0,02	abc	0,31±0,02	abc	0,20±0,03	>0,05	<0,01	<0,01
TNFα, пг/мл	n	16	n	16	n	30	-	-	-
	abc	384,06±32,1	abc	176,2±25,42	abc	134,7±44,3	0,036	<0,05	>0,05

\*P1-достоверность различий в группе ХАГ+ЯБДК и ХАГ; P2-достоверность различий в группе контроля и ЯБДК; P3-достоверность различий в группе контроля и ХАГ.

При анализе данных иммунограммы пациентов с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями в сопоставлении с контрольной группой выявляется увеличение содержания лейкоцитов, NK клеток, соотношения CD25/CD95 и снижение лимфоцитов с маркерами готовности к апоптозу (CD95). Достоверные различия с контрольной группой в отношении низкого количества Т лимфоцитов, включая CD4 клетки, CD22 лимфоцитов и высокого уровня TNFα выявлены при гастрит-ассоциированной язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. По сравнению со здоровыми мужчинами при хроническом антральном гастрите в периферической крови выявлен достоверный рост В лимфоцитов.

Исходя из основной цели и задач исследования, мы сравнили иммунологические показатели между группами больных с хроническим антральным гастритом и гастрит-ассоциированной язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. Как видно из табл. 5, у мужчин, имеющих хронический антральный гастрит в сочетании с дуоденальной язвой количество CD3 лимфоцитов и их субпопуляций (CD4, CD8), CD22 было достоверно ниже, чем у мужчин с хроническим антральным гастритом без язвы. Аналогичную тенденцию в своих исследованиях отмечают другие авторы (Маев И.В., 1998).

Снижение числа лимфоцитов разных популяций в кровотоке может быть связано с более выраженной локальной воспалительной реакцией и миграцией иммуноцитов в область гиперпродукции флогогенных цитокинов, а также с нарушением лимфопоэза. Другой причиной усиления апоптоза может быть установленный нами достоверный рост уровня провоспалительного цитокина TNF $\alpha$  в периферической крови у пациентов с хроническим гастритом в сочетании с дуоденальной язвой (табл. 5).

При сравнении числа лимфоцитов с маркерами позитивной (CD25) и негативной активации (CD95) у больных с *H. pylori*-ассоциированным гастритом и у пациентов, имеющих сочетание гастрита с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, отличий не выявлено. Тем не менее, только при сочетании антрального гастрита и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки установлена достоверная корреляционная связь между степенью обсемененности слизистой оболочки желудка *H. pylori* и числом CD95 лимфоцитов ( $r_s=0,5$ ,  $p=0,035$ ), а также выраженностью воспаления в слизистой антрального отдела и количеством CD25 и CD95 клеток ( $r_s=0,59$ ,  $p=0,01$  и  $r_s=0,54$ ,  $p=0,02$  соответственно). У пациентов с хроническим антральным гастритом эти показатели были независимыми.

Количество лимфоцитов с морфологическими маркерами апоптоза в группе с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки было достоверно выше и

составило  $4,7 \pm 0,45\%$  против  $3,5 \pm 0,41\%$  ( $p=0,045$ ) у мужчин с хроническим антральным гастритом без дуоденальной язвы.

В основе усиления процессов апоптоза в данном случае может лежать не только повышение готовности к запрограммированной клеточной смерти, но и изменение уровня регуляторного антиапоптогенного протеина Bcl-2 в лимфоцитах. В нашем исследовании при гастрит-ассоциированной язвенной болезни двенадцатиперстной кишки количество Bcl-2 позитивных лимфоцитов было достоверно ниже, чем при хроническом геликобактерном гастрите ( $23,9 \pm 8,7$  и  $25,44 \pm 8,03$  соответственно). В сравнении с группой здоровых мужчин для пациентов с хроническим H. pylori-ассоциированным гастритом было характерно достоверное снижение иммуноцитов, подвергнутых апоптозу ( $3,5 \pm 0,4$ ,  $p < 0,01$ ), и повышение экспрессирующих Bcl-2 лимфоцитов ( $25,44 \pm 8,03$ ,  $p < 0,05$ ). Значимых отличий по этим показателям в контроле и в группе с сочетанием хронического гастрита и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки не было.

Наряду с лабораторными признаками депрессии клеточного звена иммунной системы в нашем исследовании при хроническом антральном гастрите в сочетании с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в сопоставлении с пациентами с антральным гастритом без язвы выявлено более низкое содержание В лимфоцитов (табл. 5), а также количества Ig G с нарушением баланса его противомикробных субклассов Ig G1 и Ig G2 и достоверным снижением уровня специфических антигеликобактерных антител класса G (табл. 6).

Таблица 6

Количественная характеристика гуморального звена иммунитета

Показатель	ХАГ+ЯБДК		ХАГ		Контроль		P1	P2	P3
	n	M±m	n	M±m	n	M±m			
Ig A, г/л	34	1,25±0,1	16	1,4±0,32	30	2,35±0,04	>0,05	<0,01	<0,01
Ig M, г/л	34	1,12±0,11	16	1,02±0,17	30	1,24±0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Ig G, г/л	34	8,5±0,37	16	9,81±0,43	30	12,4±0,05	0,03	<0,01	<0,01
Ig G1, г/л	10	3,51±0,93	15	1,71±0,31	12	7,54±0,67	0,02	0,003	<0,001
Ig G2, г/л	10	4,32±1,41	15	13,24±8,33	12	5,93±1,05	0,002	>0,05	0,026
Ig G3, г/л	10	0,18±0,05	15	0,18±0,06	12	3,1±0,45	>0,05	<0,001	<0,001

Ig G4, г/л	10	0,38±0,11	15	0,23±0,05	12	0,36±0,08	>0,05	>0,05	>0,05
Специфически й Ig G, МЕ/мл	13	102,19±15,7	13	166,72±9,3	-	-	0,015	-	-

\*P1-достоверность различий в группе ХАГ+ЯБДК и ХАГ; P2-достоверность различий в группе контроля и ЯБДК; P3-достоверность различий в группе контроля и ХАГ.

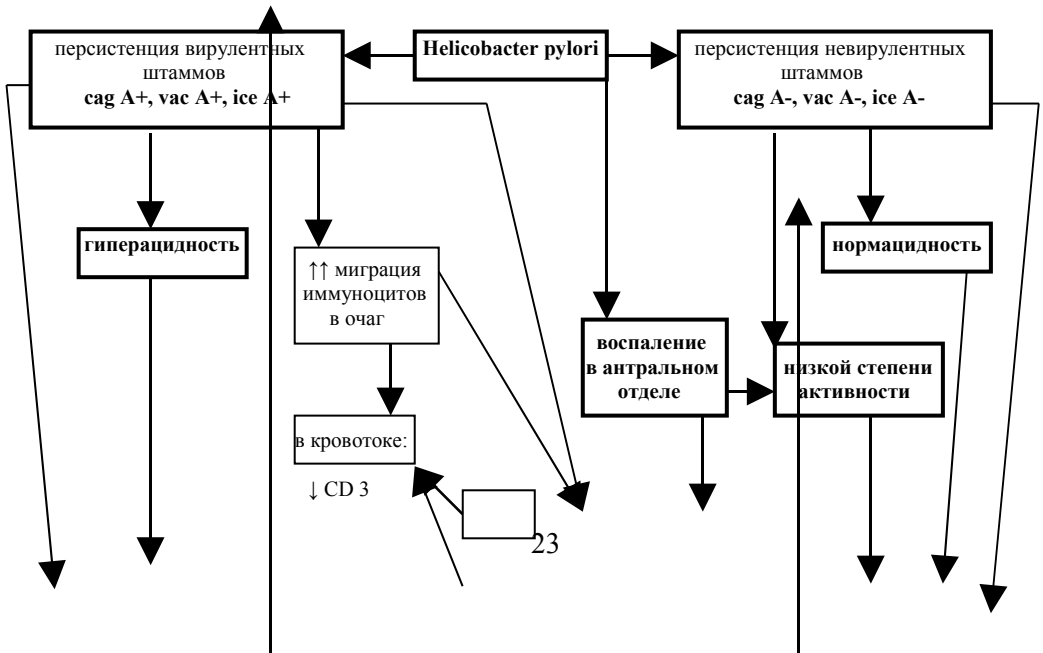
Логично предположить, что сниженный фон специфического противоинфекционного Ig G - зависимого иммунитета, сопутствующий язвенной болезни, приводит к неадекватности эффекторных реакций (нейтрализующее действие антител, завершенность фагоцитоза), что создает предпосылки для выживания и персистенции *H. pylori*, его ухода от контроля иммунной системы.

Общая активность комплемента и его отдельных компонентов (C1-C5) в сыворотке крови у пациентов с изучаемыми заболеваниями гастродуоденальной зоны достоверно не отличалась, однако в сравнении с контролем (68,78±1,58 ед.) была достоверно ниже при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (58,94±1,69 ед.,  $p < 0,01$ ), главным образом за счет C5 компонента. В этой же группе обнаружена положительная корреляция активности отдельных компонентов комплемента со степенью геликобактерной обсемененности. С увеличением последней в сыворотке крови значимо повышалась активность C2 ( $r_s = 0,59, p = 0,006$ ), C3 ( $r_s = 0,71, p = 0,00$ ) и C4 ( $r_s = 0,58, p = 0,007$ ) компонентов комплемента. Таким образом, впервые показана достоверная связь активности ключевых компонентов комплемента, обладающих выраженным флогенным эффектом, с уровнем микробной обсемененности при язвенной болезни. Количество циркулирующих иммунных комплексов при данном заболевании было выше (70,62±7,81 у.ед.), чем при хроническом антральном гастрите (56,4±5,41 у.ед.), но значимо отличалось только от контроля (48,4±3,2 у.ед.,  $p < 0,05$ ).

Можно заключить, что при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки происходит снижение количества иммунных клеток, усиление процесса апоптоза иммуноцитов, формируется супрессия специфического гуморального иммунного ответа на фоне роста системного провоспалительного потенциала за счет

гиперпродукции флоготенных цитокинов, а также в условиях роста микробной обсемененности слизистых оболочек желудка за счет активности компонентов системы комплемента.

В целом результаты нашего исследования, представленные обобщенно и схематически на рис.2., позволяют считать главным фактором инициации и хронизации антрального гастрита персистенцию *H. pylori*, цитотоксические свойства которого и уровень обсемененности определяют выраженность гистологических повреждений слизистой оболочки желудка; подчеркивают патогенетическое значение сочетания микробного агента с другими экзогенными и эндогенными факторами риска, прежде всего, гиперацидностью желудочного сока, в особенностях клинического течения геликобактер-ассоциированных заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки. Особую роль в формировании дуоденальной язвы, по данным проведенной работы, имеет неадекватность гуморального иммунного ответа, формирующаяся Т и В лимфопения на фоне усиления их апоптоза и гиперпродукции провоспалительного цитокина TNFα.



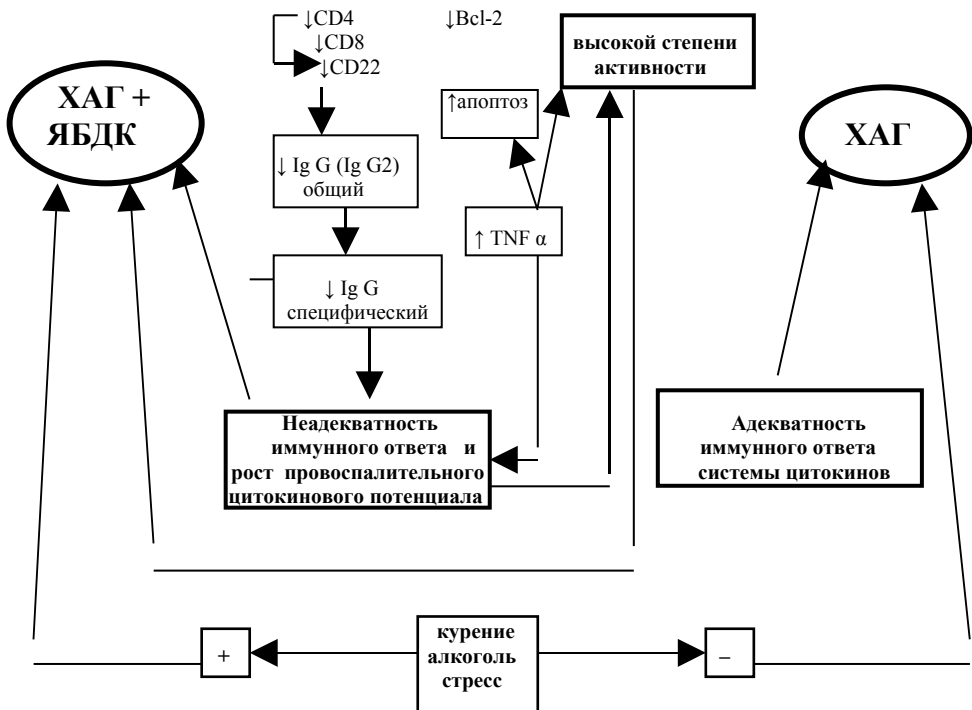


Рис.2.Этиологические аспекты и особенности иммунного реагирования макроорганизма при *Helicobacter pylori* - ассоциированном антральном гастрите и его сочетании с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки

### ВЫВОДЫ

1. В качестве достоверных факторов риска развития язвенной болезни двенадцатиперстной кишки на фоне хронического антрального гастрита установлены: выделение вирулентных генотипов *H. pylori* в биоптатах слизистой оболочки желудка (ОШ=16,5,  $p=0,008$ ), гиперацидность желудочного сока (ОШ=8,0,  $p=0,002$ ), нарушение двигательной функции желудка (ОШ=4,8,  $p=0,03$ ), интенсивное табакокурение (ОШ=4,09  $p=0,005$ ), нарушение ощелачивания в антральном отделе (ОШ=4,0,  $p<0,001$ ), наличие стрессовых воздействий (ОШ=3,25,  $p=0,015$ ), частое употребление алкоголя (ОШ=3,19,  $p=0,014$ ), а также их сочетание (ОШ=3,44,  $p=0,04$ ).

2. Степень выраженности воспалительной реакции, атрофии, кишечной метаплазии слизистой оболочки антрального отдела желудка при изучаемых



заболеваниях достоверно коррелирует с обсемененностью *H. pylori* и достигает максимальных значений при гастрит-ассоциированной язвенной болезни двенадцатиперстной кишки.

3. У пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки при инфицировании *H. pylori*, имеющими генетические маркеры цитотоксичности (vac A, cag A, ice A), достоверно чаще встречается высокая степень выраженности воспаления (в 33,3%) и атрофии (в 53,3%) в слизистой оболочке антрального отдела, чем при отсутствии вирулентных генов в ДНК возбудителя (0% и 9,1% соответственно).

4. К особенностям иммунного ответа на *H. pylori*-инфекцию при сочетании антрального гастрита и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в отличие от изолированного хронического антрального гастрита на уровне клеточного компартмента иммунной системы относятся: снижение числа CD3, CD4, CD8, CD22 лимфоцитов в крови, усиление процесса апоптоза лимфоцитов с уменьшением числа клеток, экспрессирующих антиапоптогенный белок Bcl-2.

5. Особенностью гуморального иммунного ответа у больных, имеющих сочетание хронического антрального гастрита с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, является достоверное снижение уровня иммуноглобулинов вторичного иммунного ответа (общего Ig G, его противомикробного субкласса Ig G2), титра специфических антигеликобактерных антител.

6. Формирование язвенной болезни двенадцатиперстной кишки на фоне хронического антрального гастрита сопровождается нарастанием системного провоспалительного потенциала иммунозависимого характера, о чем свидетельствует рост уровня сывороточного TNF $\alpha$  и изменение активности ключевых компонентов комплемента, коррелирующих с уровнем микробной обсемененности слизистой оболочки желудка.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Для оптимизации диагностики хронического антрального гастрита и его сочетания с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки рекомендуется:

на этапе клинического осмотра больного учитывать циркадный характер и стереотипность эпигастральной боли; определять кислотность желудочного сока в базальную фазу секреции и степень компенсации ощелачивания в антральном отделе желудка; учитывать результаты гистологического исследования биоптата слизистой оболочки антрального отдела с оценкой выраженности воспаления и атрофии; верифицировать генотипы *H. pylori* в биоптате слизистой оболочки желудка; при оценке состояния иммунной защиты у больных гастрит-ассоциированной язвенной болезнью определять не только количество специфических противогеликобактерных антител, но и показатели клеточного иммунитета и уровень провоспалительных цитокинов.

2. С целью профилактики язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у пациентов с *H. pylori*-ассоциированным хроническим антральным гастритом своевременно выявлять дополнительные экзогенные факторы риска язвообразования (курение, употребление алкоголя, психоэмоциональное перенапряжение) и информировать больных об их значимости.

### **СПИСОК РАБОТ ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Сарсенбаева А.С. Генотипирование штаммов *Helicobacter pylori* у больных гастрит-ассоциированной язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки /А.С. Сарсенбаева, Г.Л. Игнатова, С.Н. Теплова, С.В. Воротникова

- //Материалы науч.-практ. конф. Челябинской областной общественной организации врачей - терапевтов. – Челябинск, 2004. – С. 131-132.
2. Сарсенбаева А.С. Генотипирование штаммов *Helicobacter pylori* у больных с хроническим гастритом и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки /А.С. Сарсенбаева, С.В. Воротникова, Л.И. Бахарева, Е.Н. Кандалова, Е.М. Назарова, Н.Г. Субботина //Мат. конф. «Современные проблемы диагностики и лечения дисбактериозов» – Челябинск, 2004. – С. 45 - 46.
  3. Воротникова С.В. Факторы риска формирования хронического гастрита, язвенной болезни и инфицирования *Helicobacter pylori* /А.С. Сарсенбаева, С.В. Воротникова //Тезисы V съезда научного общества гастроэнтерологов России. – Москва, 2005. – С. 62 - 64.
  4. Сарсенбаева А.С. Апоптоз лимфоцитов периферической крови при геликобактерной инфекции /А.С. Сарсенбаева, С.В. Воротникова //Тезисы V съезда научного общества гастроэнтерологов России. – Москва, 2005. – С. 150-151.
  5. Сарсенбаева А.С. Факторы вирулентности *Helicobacter pylori* при тяжелых формах язвенной болезни двенадцатиперстной кишки /А.С. Сарсенбаева, С.В. Воротникова // Тезисы V съезда научного общества гастроэнтерологов России. – Москва, 2005. – С. 153-154.
  6. Сарсенбаева А.С. Методы диагностики инфекции *Helicobacter pylori*: учебное пособие /А.С. Сарсенбаева, Г.Л. Игнатова, С.В. Воротникова. – Челябинск, 2005. – 30с.
  7. Сарсенбаева А.С. Современные подходы к эрадикации *Helicobacter pylori* при заболеваниях желудка и двенадцатиперстной кишки: учебное пособие /А.С. Сарсенбаева, Г.Л. Игнатова, С.В. Воротникова. – Челябинск, 2005. – 38с.
  8. Воротникова С.В. Оценка факторов риска и выраженности болевого синдрома у больных с хроническим гастритом и язвенной болезнью / С.В. Воротникова, А.С. Сарсенбаева // Проблемы геронтологии, нейроиммунологии. Организация медицинской помощи ветеранам войн: межрегиональный сб. науч. работ. – Челябинск, 2005. – Т. 2. – С. 100-104.
  9. Теплова С.Н. Оценка процессов позитивной и негативной активации лимфоцитов при геликобактерной инфекции гастродуоденальной зоны / С.Н. Теплова, С.В. Воротникова, А.С. Сарсенбаева //Проблемы геронтологии, нейроиммунологии. Организация медицинской помощи ветеранам войн: межрегиональный сб. науч. работ. – Челябинск, 2005. – Т. 2. – С. 104-107.
  10. Сарсенбаева А.С. Особенности инфекции *Helicobacter pylori* при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки тяжелого течения /А.С. Сарсенбаева, С.Н. Теплова, С.В. Воротникова // Проблемы геронтологии, нейроиммунологии. Организация медицинской помощи ветеранам войн: межрегиональный сб. науч. работ. – Челябинск, 2005. – Т. 2. – С. 107-110.

11. Сарсенбаева А.С. Прогноз осложнений язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori* / А.С. Сарсенбаева, С.В. Воротникова, Н.Г. Крушина // Проблемы геронтологии, нейроиммунологии. Организация медицинской помощи ветеранам войн: межрегиональный сб. науч. работ. – Челябинск, 2005. – Т. 2. – С. 111-113.
12. Игнатова Г.Л. Состояние процессов клеточного обновления в слизистой оболочке желудка и лимфоцитов крови при *Helicobacter pylori* инфекции / Г.Л. Игнатова, А.С. Сарсенбаева, С.Н. Теплова, С.В. Федоренко // Вестник Южно-Уральского государственного университета. – 2006. – № 36. – С. 234-237.

**Литература по функциональной гастроэнтерологии:**  
[www.gastroscan.ru/literature/](http://www.gastroscan.ru/literature/)