

На правах рукописи

КАМНЕВА ЕЛЕНА ВАДИМОВНА

ДИАГНОСТИКА ХЕЛИКОБАКТЕРИОЗА, АССОЦИИРОВАННОГО С САГА ГЕНОМ И ФАРМАКОДИНАМИКА ОМЕПРАЗОЛА ПОСЛЕ ЭРАДИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

14.01.04 - "Внутренние болезни"

14.03.06 - "Фармакология, клиническая фармакология"

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Астрахань 2011 г.

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования "Астраханская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию"

Научные руководители: доктор медицинских наук, профессор
Левитан Болеслав Наумович;
доктор медицинских наук, доцент
Умерова Аделя Равильевна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук,
профессор

Бакумов Павел Анатольевич

доктор медицинских наук,
профессор

Попов Евгений Антонович

Ведущая организация: ГОУ ВПО "Ставропольская государственная медицинская академия Росздрава"

Защита состоится " ____ " _____ 2011г. в ____ часов
на заседании совета по защите докторских и кандидатских
диссертаций Д 208.005.01 при ГОУ ВПО "Астраханская
государственная медицинская академия Росздрава"
(414000 г. Астрахань, ул. Бакинская 121.)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО
Астраханская государственная медицинская академия

Автореферат разослан " ____ " _____ 2011г.

Учёный секретарь

совета по защите докторских
и кандидатских диссертаций Д 208.005.01
к.м.н., доцент

Л.В. Заклякова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Хеликобактерная инфекция является одной из основных причин возникновения пептических заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки у людей молодого и среднего возраста [Ивашкин В.Т., Исаков В.А., 2002; Комаров Ф.И. с соавт., 2010; Blaser M.J., 1999; Kokkola A. et al., 2002; Arkkila P.E.T. et al., 2006]

Штаммы хеликобактерий, содержащие *cagA* ген, обладают большей вирулентностью, способностью к адгезии и, следовательно, вызывают большее повреждение. По всем этим показателям они в 4 раза превосходят остальные штаммы *Hp* [Atherton J.C. et al. 1996; 1997; Su B. et al., 1999]. Ген *cagA* (citotoxin associated gene) является маркером «островка патогенности», кодирующего образование протеина *CagA* (характерного для штаммов *Hp* с высокой вирулентностью) и ассоциированного с язвенной болезнью, раком желудка и лимфомой [Ткаченко Ю.П. и соавт, 2009; Atherton J.C., 1995; Ikenoue T. S. et al., 2001; Mohaboob et al., 2005]. После поступления протеина *CagA* в эпителиальные клетки происходит продукция цитокинов (в частности, интерлейкина-8), которые играют важную роль в индукции и регуляции воспаления и фагоцитоза, оказывая влияние на динамику патологического процесса при язвенной болезни и других заболеваниях желудочно-кишечного тракта [Фрейдлин И.С., 2001; Симбирцев А.С., 2002; Демьянов А.В., 2003; Царегородцева Т.М., 2003; Недоспасов С.А., 2004; Кетлинский С.А., 2008; Радионова О.Н., 2009; Audibert C. et al., 2001].

Подавляющая часть плазмочитов в слизистой оболочке желудка людей, инфицированных *Hp*, секретируют иммуноглобулины класса G [Царегородцева Т.М., 2006; Царегородцева Т.М., Серова Т.И., 2007], и, поскольку *Hp*-инфекция является хронической, серологическая реакция остаётся положительной в течение ряда лет [Исаков, В.А., 2000; Маев И.А. и соавт., 2000; Megraud F., 2005].

Исследования роли *cagA* гена *Hp*, а также специфических и неспецифических ответов макроорганизма на *Hp*-инфекцию для уточнения клинической формы хеликобактериоза (от бессимптомного носительства до язвенной болезни и рака желудка) не привели до сих пор к однозначным результатам [Scott D.R., 2007; Sachs G., 2007; van Zenden S.V., 2008]. В связи с этим представляет интерес дальнейшее изучение проблемы, установление взаимосвязи между присутствием *cagA* гена и возможным ответом макроорганизма на его воздействие у практически

здоровых людей и у больных язвенной болезнью, включая близкие, переходные нозологические формы.

Одной из ведущих групп лекарственных препаратов, применяемых в комплексном лечении язвенной болезни, ассоциированной с хеликобактерной инфекцией, являются ингибиторы протонной помпы. Их основная фармакодинамическая характеристика - блокирование протонной помпы (H⁺/K⁺-АТФазы) обкладочных (париетальных) клеток слизистой оболочки желудка, приводящее к снижению выработки соляной кислоты, что опосредованно влияет на кислотоустойчивую микрофлору желудка, в том числе Hр. Кроме того, ингибиторы протонной помпы способны подавлять рост Hр за счёт воздействия на уреазу хеликобактерий, что приводит к перераспределению участков инфицирования Hр в желудке, а также к избыточному росту других бактерий.

Опубликованные в литературе многочисленные метаанализы с позиций доказательной медицины свидетельствуют о высокой эффективности ингибиторы протонной помпы, в частности, препарата омепразол в комплексной терапии язвенной болезни. Согласно международному «Консенсусу Маастрихт-3» (Флоренция, 2005), ингибиторы протонной помпы включены во все схемы эрадикации *Helicobacter pylori*. Существуют доказательства преимуществ использования в качестве I линии эрадикационной терапии схемы омепразол + амоксициллин + кларитромицин [Megraud F., 2005 и др.]. Вместе с тем, вопрос об эффективности и целесообразности использования ингибиторы протонной помпы в качестве монотерапии после завершения курса противоязвенного лечения до настоящего времени остается открытым.

Цель исследования: усовершенствовать диагностику хеликобактериоза и выработать рекомендации по антисекреторной терапии ингибиторами протонной помпы после курса противоязвенного лечения.

Задачи исследования

1. Установить частоту встречаемости *cagA* гена и кислотопродукцию желудка (pH-метрия) в антральном отделе у здоровых лиц пониженного питания, больных хроническим гастритом (бессимптомным и болевым вариантами) и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки.
2. Определить в анализируемых группах содержание в крови анти-CagA IgG и уровень интерлейкина-8.

3. Исследовать корреляционные связи, возникающие между частотой обнаружения *сagA* гена в гастробиоптате и реакциями макроорганизма (анти-*СagA* IgG, интерлейкин-8, рН) у здоровых лиц пониженного питания, больных хроническим гастритом (бессимптомным и болевым вариантами) и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки.

4. Изучить рН антрального отдела и тела желудка у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки после курса противоязвенного лечения и через 4-6 недель поддерживающей терапии омепразолом.

5. Проанализировать динамику обсеменённости хеликобактериями, частоты обнаружения *сagA* гена в гастробиоптатах из антрального отдела желудка и клинико-эндоскопической картины у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки после курса поддерживающей терапии омепразолом.

Научная новизна

Впервые проведена сравнительная клинико-диагностическая оценка хеликобактериоза у больных хроническим гастритом (бессимптомным и болевым вариантами), язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и у здоровых лиц молодого возраста с пониженным питанием.

Изучены связи, возникающие между частотой обнаружения *сagA* гена в гастробиоптате и реакциями макроорганизма (анти-*СagA* IgG, интерлейкин-8, рН желудка) у данного контингента обследуемых.

Впервые проанализирована фармакодинамика ингибитора протонной помпы (омепразол), принимаемого больными язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки после завершения курса противоязвенной терапии, с учетом рН желудка и частоты обнаружения *сagA* гена в гастробиоптате, и выработаны рекомендации по проведению антисекреторной терапии после курса противоязвенного лечения.

Практическая значимость

В результате проведенных исследований доказана возможность применения в практической медицине алгоритма диагностики хронического гастрита с бессимптомным клиническим течением. Лицам с эндоскопическими признаками хронического гастрита, нейтральными значениями рН желудка, высокими титрами анти-*СagA* IgG в крови, но с минимальными клиническими проявлениями данного заболевания,

необходимо проведение курса антихеликобактерной терапии. Больным язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки после курса противоязвенного лечения рекомендован приём омепразола в виде терапии "по требованию". Использование результатов работы в медицинской практике позволит улучшить диагностику и лечение гастродуоденальных заболеваний, ассоциированных с хеликобактерной инфекцией.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Генотипирование Hp по *saqA* гену из гастробиоптатов совместно с определением значений рН желудка имеет тесную взаимосвязь с колонизацией желудка *saqA*-содержащими хеликобактериями у лиц с хронически бессимптомным гастритом.

2. Уровень анти-*CagA* IgG в крови у здоровых лиц пониженного питания, у больных хроническим гастритом болевой формы и у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки находится в прямой зависимости от частоты обнаружения *saqA* гена у данных категорий пациентов.

3. Концентрация в крови интерлейкина-8 не коррелирует с частотой обнаружения *saqA* гена в гастробиоптате у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, хроническим гастритом и у здоровых лиц пониженного питания.

4. У больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки динамическое исследование рН антрального отдела и тела желудка, проведенное после курса противоязвенной терапии и через 4-6 недель поддерживающего лечения омепразолом, указывает на усиление кислотопродукции независимо от регулярности приёма препарата.

5. Определение частоты встречаемости *saqA* гена в гастробиоптате и обсеменённости микробными телами Hp слизистой оболочки желудка выявляет неизменность колонизации желудка хеликобактериями, включая *saqA*-содержащие штаммы, до и после поддерживающей терапии омепразолом.

Внедрение результатов исследования

Результаты настоящего исследования внедрены в практику гастроэнтерологического отделения городской клинической больницы №3 имени С.М. Кирова г. Астрахани. Основные положения работы используются в научно-педагогической деятельности кафедр факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом постдипломного образования, клинической фармакологии с курсом клинической аллер-

гологии и фитотерапии ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Росздрава (АГМА).

Выводы диссертации включены в лекционный материал по темам «Хронический гастрит» и «Язвенная болезнь», в план семинарских занятий со студентами, врачами-интернами, клиническими ординаторами на указанных кафедрах АГМА.

Апробация работы и публикации

Основные положения диссертации были представлены и обсуждены на IX и X съездах Научного общества гастроэнтерологов России (Москва, 2009, 2010) на съезде терапевтов Юга России «Врач XXI века: сегодня и завтра» (Ростов-на-Дону, 2009), VIII конференции «Лекарство и здоровье человека» (Астрахань, 2009). Работа апробирована на межкафедральной конференции с участием сотрудников кафедр АГМА и врачей ГУЗ Александрo-Мариинской областной клинической больницы и городской клинической больницы №3 имени С.М. Кирова г. Астрахани

По материалам диссертационного исследования опубликовано 6 научных работ, 2 из которых – в рецензируемых журналах.

Структура и объём диссертации

Диссертация изложена на 127 страницах машинописного текста, состоит из введения, литературного обзора, главы «Материалы и методы исследования», 4 глав, содержащих результаты собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя, содержащего 213 работ. Список литературы включает в себя 80 отечественных и 133 зарубежных первоисточника. Работа иллюстрирована 34 рисунками, 7 таблицами и 6 клиническими примерами. Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы Астраханской государственной медицинской академии.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В условиях специализированного гастроэнтерологического отделения городской клинической больницы №3 г. Астрахани рандомизированно проводился набор больных по мере их поступления в отделение для обследования и лечения.

Исследование материала на предмет наличия *cagA* гена (биоптаты слизистой оболочки желудка, полученные при эндоскопии) проводилось на базе Ростовского противочумного института.

На I этапе работы было обследовано 80 пациентов: 14 больных ЯБДК, 52 - хроническим гастритом (из них 30 больных ХГБФ и 22 – ХБГ согласно клинической классификации Комарова Ф.И. и соавт., 2010) и 14 - ЗЛ с недостаточностью питания с отсутствием жалоб гастроэнтерологического характера (средний индекс массы тела и его стандартное отклонение $17,2 \pm 0,8$). Наибольший процент больных ХГБФ приходился на возраст 20-29 лет (57% случаев), больные 16-19 лет составили 43%. В группе больных ХБГ пациенты в возрасте 16-19 лет составляли 77%, 20-25 лет - 23%. Больные ЯБДК в возрасте 16-19 лет составили 57%, в возрасте 20-35 лет - 43%. В группе ЗЛ с недостаточностью питания наибольший процент составили лица 16-19 лет - 71%, а 20-29 лет - 29%. По полу группа ЗЛ с недостаточностью питания была представлена только мужчинами, поскольку отбор производился из лиц, направленных по линии военкомата для обследования на предмет наличия гастроэнтерологической патологии.

Наибольшее количество больных с ХГБФ по продолжительности заболевания приходилось на срок до 1 года (40%) и от 7 лет и выше (37%); наименьший срок давности болезни составил от 4 до 6 лет (6%) и от 1 до 4 лет (17%). У больных ХБГ наибольший процент по продолжительности заболевания приходился на срок от 1 до 4 лет (50%), давность заболевания до 1 года встречалась в 45% случаев; наименьший процент больных укладывался в срок от 4 до 6 лет - 5%. В группе больных ЯБДК наибольшая продолжительность заболевания встречалась у лиц, страдавших язвенной болезнью от 4 до 6 лет (57%), наименьшая – до 1 года (14%); у 29% пациентов анамнез был от 1 года до 4 лет. Осложнение в виде деформации луковицы двенадцатиперстной кишки у больных ЯБДК составляли 21%.

На II этапе работы обследовано 30 больных ЯБДК, которые участвовали в исследовании дважды: после противоязвенного лечения и че-

рез 4-6 недель после поддерживающей терапии препаратом омепразол (компания «Акрихин», г. Москва) в дозе 20 мг в амбулаторных условиях. Больше всего больных ЯБДК было в возрасте от 18 до 24 лет (47%), в возрасте от 25 до 30 лет -20%, от 31 до 35 лет - 33% .

Основную часть больных ЯБДК составляли мужчины (87% от общего количества больных). Продолжительность заболевания до 1 года отмечалась у 57% больных ЯБДК, от 1 года до 5 лет – у 20%, от 6 до 10 лет – у 10% и более 10 лет язвенного анамнеза имели 13% больных.

На I этапе исследования у всех больных ЯБДК, ХГБФ, ХБГ и у ЗЛ с недостаточностью питания при поступлении в стационар во время эндоскопического исследования брали биоптаты из антрального отдела желудка; биоптаты использовались для определения методом ПЦР *сagA* гена *Нр* и для проведения гистологического исследования. Проводилась рН-метрия антрального отдела желудка. На II этапе, при исследовании фармакодинамики омепразола, у больных ЯБДК проводилось эндоскопическое исследование перед выпиской из стационара и через 4-6 недель после поддерживающей терапии омепразолом; биоптаты брались из антрального отдела желудка и использовались для определения методом ПЦР *сagA* гена, выполнения уреазного теста по Христенсену и гистологического исследования. Для проведения эндоскопической рН-метрии антрального отдела и тела желудка использовался эндоскопический рН-метрический зонд и ацидогастрометр АГМ-03, производства России. Значения рН для антрального отдела оценивались следующим образом: от 4,5 до 6,8 - в норме; для тела желудка: от 1,0 до 1,5 – в норме.

Забор крови для определения анти-CagA IgG и IL-8 проводился при поступлении пациентов в стационар параллельно с эндоскопическим исследованием. Наличие иммуноглобулинов класса G, вырабатываемых против CagA-цитотоксина (анти-CagA IgG), определяли в сыворотке крови методом ИФА с использованием реактивов фирмы DRG (Германия). Концентрацию IL-8 в сыворотке крови определяли методом ИФА с использованием реактивов фирмы ООО «Цитокин» (г. С.-Петербург).

ПЦР проводили путём выделения ДНК-гена *cagA* Нр с последующим его выявлением, используя наборы НПФ «Литех» (Москва). Образцы биоптатов (объемом 1-3 мм³) хранили до исследования при 20°С. ПЦР проводили в амплификаторе «Терцик МС-2» производства НПФ «ДНК-технология» (Москва). Интенсивность реакции оценивали полуколичественным методом по системе «степеней выраженность от I до IV»; минимальной интенсивности соответствовал результат «I степень», а максимальной – «IV степень».

Для определения корреляции между выраженностью ПЦР (*cagA*) в гастробиоптатах и уровнем анти-CagA IgG в крови, уровнем IL-8 в крови и значениями рН в антральном отделе желудка использовался метод ранговой корреляции Спирмена. Коэффициент корреляции Спирмена (r_s) вычислялся с оценкой уровня значимости: r_s при $p < 0,05$ считался достоверным.

Для выявления достоверных различий при сравнении показателей рН (у больных ЯБДК после стационарного лечения и через 4-6 недель после поддерживающей терапии омепразолом) использовался критерий Уилкоксона (W). Критерий W также использовался для выявления достоверных различий по обнаружению *cagA* гена и микробных тел Нр в гастробиоптатах как после противоязвенного лечения, так и через 4-6 недель после поддерживающей терапии. Найденные значения W считались достоверными при $p < 0,05$.

Для вычисления средних значений параметрических величин (концентрация IL-8 в крови) использовался дисперсионный анализ, средние значения учитывались со стандартной ошибкой среднего, результаты считались достоверными при $p < 0,05$.

Для вычислений использовалась компьютерная программа "Биостатистика" v. 4.03.

Результаты исследований

На I этапе исследования при определении частоты встречаемости *cagA* гена в биоптатах у четырех групп пациентов (рис. 1) были полу-

чены следующие данные: *saqA* ген определялся более чем у половины больных с ЯБДК (64%) и ХБГ (64%), несколько реже - у ХГБФ (57%), в ещё меньшей степени - у ЗЛ с недостаточностью питания (43%).

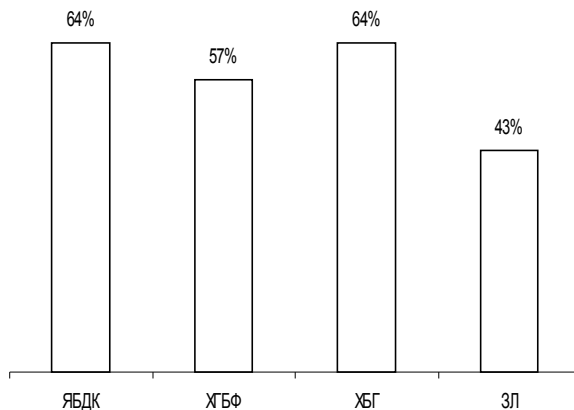


Рисунок 1 Обнаружение *saqA* гена в четырёх группах пациентов

Изучение показателей рН в антральном отделе желудка во всех анализируемых группах пациентов показало преобладание сдвига в кислую сторону. Средние значения рН в исследуемых группах составили: ЗЛ с недостаточностью питания – $3,4 \pm 0,4$; ЯБДК – $2,5 \pm 0,4$; ХБГ – $2,6 \pm 0,4$ и ХГБФ – $2,5 \pm 0,3$ (средние значения даны со стандартной ошибкой среднего). При норме рН в антральном отделе 4,5-6,8 следует отметить повышенную кислотность во всех группах, но у ЗЛ значения рН были ближе к норме, тогда как у больных ЯБДК и ХГБФ средние значения рН оказались самыми высокими. В процентном выражении нормальные значения рН наиболее часто встречались в группе ЗЛ с недостаточностью питания (29% случаев), в группе ХБГ – 18%, в группе ЯБДК – 14%, и в группе ХГБФ – лишь 10% случаев (рис. 2).

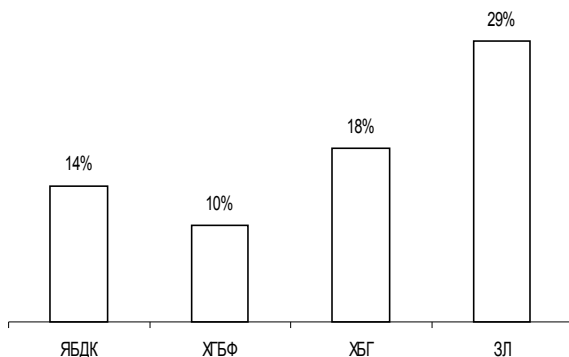


Рисунок 2 Показатели рН-метрии антрального отдела желудка в четырех группах пациентов

Корреляция *cagA* и рН была статистически значимой лишь в группе ХБГ ($r_s = 0,57$); это значит, что у больных ХБГ с высокой антральной кислотностью (1-2-3) *cagA* ген не обнаруживался, а у больных ХБГ с нормальной для антрума рН (4-5-6) выраженность ПЦР была самой высокой - IV степени. Корреляция, близкая к наблюдаемой у больных ХБГ, отмечалась и в группе ЗЛ ($r_s = 0,50$), но достоверность здесь не достигала статистической значимости ($p=0,067$). Совершенно иная картина наблюдалась в группах ХГБФ и ЯБДК, где корреляции практически отсутствовали (табл. 1).

Таблица 1. Корреляция между выраженностью ПЦР *cagA* гена и значениями рН в антральном отделе желудка

	ЗЛ n=14 $n_{cagA} = 6$	ХБГ n=22 $n_{cagA} = 14$	ХГБФ n=30 $n_{cagA} = 17$	ЯБДК n=14 $n_{cagA} = 11$
<i>cagA</i> с рН	$r_s = 0,502$ $p = 0,067$	$r_s = 0,572$ $p = 0,006$	$r_s = 0,253$ $p = 0,175$	$r_s = 0,130$ $p = 0,648$

n - общее число пациентов в группе; n_{cagA} - число пациентов в группе, у которых обнаружен *cagA* ген; r_s - коэффициент ранговой корреляции Спирмена; p - вероятность отсутствия корреляции.

Однако средние значения рН в антруме, как было показано выше, были ниже нормы для данного отдела желудка во всех четырёх группах пациентов, то есть по данному показателю группы практически не различались. Следовательно, заселение *сagA*-содержащим хеликобактером слизистой оболочки желудка у больных ХБГ происходило пропорционально улучшению условий обитания для микроба (сдвиг рН в сторону нейтральных значений), так как хеликобактер является нейтралофилом, способным, лишь при необходимости повышать рН в периплазме микробной клетки. Исходя из этого, можно предположить, что *сagA*-содержащий хеликобактер у пациентов с ХБГ иначе адаптируется к кислой среде и иначе активировывает свои вирулентные гены, чем при ХГБФ и ЯБДК.

Анализ полученных результатов позволил нам предложить алгоритм диагностики хронического гастрита, протекающего без характерной клиники заболевания - ХБГ с высоким обсеменением слизистой желудка *сagA*-содержащими хеликобактериями (рис. 3).



Рисунок 3. Алгоритм диагностики хронического бессимптомного гастрита

Поиск начинается с выявления эндоскопического гастрита, а при отсутствии у пациента жалоб на боли в верхнем отделе живота и диспептических расстройств целесообразно говорить о ХБГ. При этом лица, у которых обнаруживаются при рН-метрии нормальные значения для антрума, как правило, имеют высокое содержание саgА гена Hp. Такие больные требуют более пристального внимания и динамического наблюдения.

Изучение частоты обнаружения анти-CagA IgG в четырех исследуемых группах (рис. 4) показало, что большинство больных с ЯБДК имели в крови анти-CagA IgG (86%), реже он обнаруживался у пациентов с ХГБФ (77%) и с ХБГ (59%). У ЗЛ с недостаточностью питания анти-CagA IgG встречался относительно редко (36% случаев).

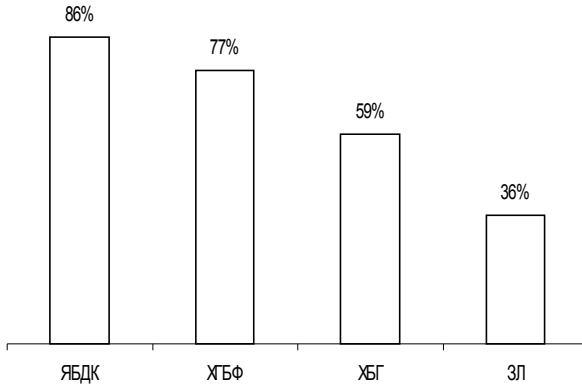


Рисунок 4. Обнаружение анти-CagA IgG в четырех группах пациентов.

Поиск корреляционной зависимости между выраженностью ПЦР (*cagA* ген) и уровнем анти-CagA IgG (табл. 2) позволил установить наличие достоверных связей от средней до высокой степени (r_s от 0,49 до 0,73) в большинстве обследованных групп, за исключением группы ХБГ. Поскольку у больных ХБГ не обнаруживалось резкого уменьшения *cagA* гена в гастробиоптате, можно предположить, что именно эта группа пациентов выделяется неадекватным иммунным ответом на хеликобактерную агрессию.

Таблица 2. Корреляция между выраженностью ПЦР *cagA* гена и обнаружением анти-CagA IgG

	ЗЛ n=14 n _{cagA} =6	ХБГ n=22 n _{cagA} =14	ХГБФ n=30 n _{cagA} =17	ЯБДК n=14 n _{cagA} =11
<i>cagA</i> с анти-CagA IgG	r_s =0,730 p=0,004	rs =0,300 p=0,173	r_s =0,490 p=0,007	r_s =0,659 p=0,011

n - общее число пациентов в группе; n_{cagA} - число пациентов в группе, у которых обнаружен *cagA* ген; r_s - коэффициент ранговой корреляции Спирмена; p - вероятность отсутствия корреляции.

Поиск корреляционной зависимости между выраженностью ПЦР (*cagA* ген) и уровнем ИЛ-8 показал отсутствие таковой во всех четырёх наблюдавшихся группах пациентов (табл. 3).

Таблица 3. Корреляция между выраженностью ПЦР *cagA* гена и концентрацией ИЛ-8 в крови

	ЗЛ n=14 $n_{cagA}=6$	ХБГ n=22 $n_{cagA}=14$	ХГБФ n=30 $n_{cagA}=17$	ЯБДК n=14 $n_{cagA}=11$
<i>cagA</i> с ИЛ-8	$r_s=0,264$ $p=0,349$	$r_s=0,029$ $p=0,896$	$r_s=-0,204$ $p=0,277$	$r_s=-0,102$ $p=0,716$

n - общее число пациентов в группе; n_{cagA} - число пациентов в группе, у которых обнаружен *cagA* ген; r_s - коэффициент ранговой корреляции Спирмена; p - вероятность отсутствия корреляции.

Это позволяет предположить, что *cag* "островок патогенности" (или его часть) является не единственным элементом, отвечающим за индукцию секреции ИЛ-8. Вероятно, в клинических условиях более важная роль принадлежит другим факторам, вызывающим секрецию медиаторов воспаления.

Тем не менее, анализ средних значений концентрации ИЛ-8 в крови указывает на адекватность продукции данного медиатора воспаления тяжести патологического процесса: у ЗЛ пониженного питания выявлялись значения, не превышающие норму; у больных ЯБДК, как у больных с наиболее тяжёлыми повреждениями, регистрировались самые высокие концентрации ИЛ-8. Обращает внимание тот факт, что у пациентов с ХБГ концентрация ИЛ-8 была в 1,5 раза выше, чем у больных ХГБФ (ЗЛ - $16,4 \pm 1,2$ пг/мл; ЯБДК - $217,0 \pm 115,0$ пг/мл; ХБГ - $59,0 \pm 25,2$ пг/мл; ХГБФ - $40,0 \pm 22,0$ пг/мл при $p=0,03$).

На II этапе исследования изучалась эффективность монотерапии препаратом омепразол после курса противоязвенного лечения ЯБДК. В ходе исследования выделилось две группы пациентов: 1) больные, принимавшие омепразол регулярно и 2) больные, принимавшие омепразол нерегулярно.

Сравнение данных рН-метрии антрального отдела непосредственно после противоязвенного лечения и через 4-6 недель поддерживающей терапии омепразолом в группе больных, принимавших препарат регулярно, показало, что в динамике у большинства больных (77%) произошел сдвиг рН в кислую сторону, частота выявления нормальных значений уменьшилась вдвое - с 46% до 23% (рис. 5).

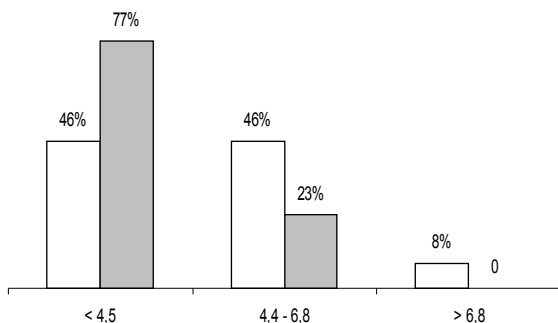


Рисунок 5. рН-метрия антрального отдела после противоязвенного лечения и через 4-6 недель поддерживающей терапии омепразолом при регулярном приеме препарата (13 чел.)

При этом если сдвиг в щелочную сторону после курса противоязвенного лечения имелся в 8% случаев, то через 4-6 недель подобные изменения рН отсутствовали.

Сравнение показателей рН-метрии антрального отдела после противоязвенного лечения и через 4-6 недель поддерживающей терапии омепразолом в группе больных ЯБДК, принимавших препарат нерегулярно (рис. 6) показало, что если после выписки из стационара сдвиг в сторону кислой среды отмечался в 59% случаев, то через 4-6 недель динамического наблюдения - в 82% случаев. При этом число больных с нормальными значениями рН сократилось более, чем вдвое - с 41% до 18%.

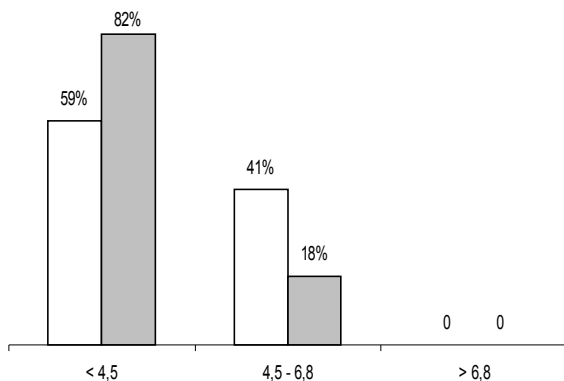


Рисунок 6. рН-метрия антрального отдела после противоязвенного лечения и через 4-6 недель поддерживающей терапии омепразолом при нерегулярном приеме препарата (17чел.)

Сравнение данных рН-метрии тела желудка после курса противоязвенного лечения и через 4-6 недель поддерживающей терапии омепразолом у больных ЯБДК, принимавших препарат регулярно (рис.7) показало отсутствие исходных резких изменений рН в кислую сторону и выявление их у 15% больных через 4-6 недель поддерживающей терапии.

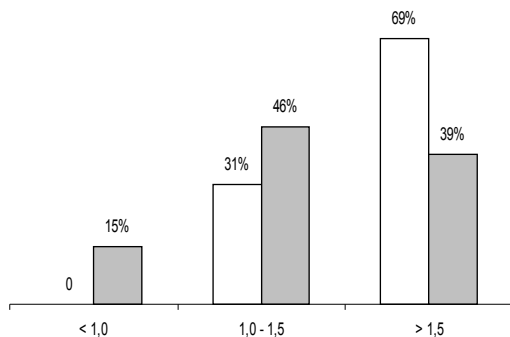


Рисунок 7. рН-метрия тела желудка после противоязвенного лечения и через 4-6 недель поддерживающей терапии омепразолом при регулярном приеме препарата (13 чел.)

Нормальная кислотность для тела желудка (норма рН 1,0-1,5) после противоязвенного лечения определялась в 31% случаев, а после 4-6 недель - в 46%. Сдвиг рН в сторону менее кислой среды наблюдался у 69% больных после противоязвенного лечения и у 39% пациентов через 4-6 недель поддерживающей терапии.

В группе больных, принимавших омепразол нерегулярно, показатели рН-метрии тела желудка непосредственно после противоязвенного лечения в 12% случаев отмечались значения, соответствующие норме и столько же - сдвигу рН в более кислую сторону (менее 1). Через 4-6 недель поддерживающей терапии у больных, принимавших омепразол нерегулярно, эти показатели увеличились до 18% со сдвигом рН в кислую сторону и до 59% в сторону нормальных значений. Показатели сдвига в сторону менее кислых значений непосредственно после лечения составили 48%, а через 4-6 недель - 24% случаев (рис. 8).

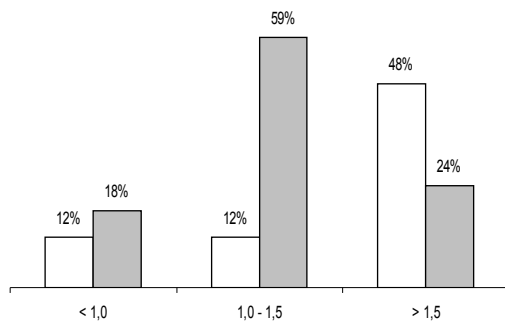


Рисунок 8. рН-метрия тела желудка после противоязвенного лечения и через 4-6 недель поддерживающей терапии омепразолом при нерегулярном приеме препарата (17 чел.)

Как следует из таблицы 4, достоверные изменения рН в теле желудка были выявлены нами в группах больных, как регулярно, так и нерегулярно принимавших омепразол; изменения рН в антральном отделе при нерегулярном приёме препарата также достигали статистической значимости, а, при регулярном приёме не достигали статистической достоверности. Через 4-6 недель после завершения курса противоязвенной и антихеликобактерной терапии кислотосупрессивный эффект омепразола практически не сохранялся ни в антральном

отделе, ни в теле желудка как у больных принимавших омепразол регулярно, так и у пациентов, принимавших препарат нерегулярно.

Таблица 4. Показатели рН-метрии в антральном отделе и теле желудка при регулярном и нерегулярном приеме омепразола

Группа наблюдения	рН-метрия в антральном отделе желудка			рН-метрия в теле желудка		
	при выписке	через 4-6 недель	сравнение по Уилкок-сону	при выписке	Через 4-6 недель	Сравнение по Уилкок-сону
Регулярный прием омепразола (n = 13)	3,9±2,8	2,3±1,7	W=43 p>0,05	4,2±2,6	2,0±1,7	W=64 p<0,02
Нерегулярный прием омепразола (n = 17)	3,8±2,3	2,3±1,6	W=91 p<0,05	3,8±2,4	1,4±0,5	W=128 p<0,02

n – количество больных в группе; W – критерий Уилкоксона;
p – вероятность отсутствия различий; средние значения рН даны со стандартным отклонением.

Различие средних значений рН в антральном отделе у больных, принимавших омепразол регулярно и нерегулярно, были близки (от 3,9±2,8 до 2,3±1,7 и от 3,8±2,3 до 2,3±1,6, соответственно), но разброс значений в группе лиц, принимавших омепразол регулярно, был больше, в результате чего различия не достигли статистической достоверности (p>0,05). Это увеличение разброса вряд ли можно трактовать как тенденцию к сохранению кислотосупрессивного эффекта в антральном отделе при регулярном приеме препарата.

Спустя 4-6 недель *saqA* ген обнаруживался как в группе лиц, регулярно принимавших омепразол, так и у принимавших препарат нерегулярно, причем различия были недостоверны (табл. 5).

Таблица 5. Обнаружение микробных тел *Hp* и *saqA* гена при регулярном и нерегулярном приеме омепразола

Группа наблюдения	Микробные тела <i>Hp</i>			<i>saqA</i> ген		
	при выписке	через 4-6 недель	сравнение по Уилкок-сону	при выписке	через 4-6 недель	сравнение по Уилкок-сону
Регулярный прием омепразола (n = 13)	$x_{\square}=8$ $x=5$	$x_{\square}=7$ $x=6$	$W=-5,0$ $p>0,05$	$a_{\square}=7$ $a=6$	$a_{\square}=3$ $a=10$	$W=-27,0$ $p>0,05$
Нерегулярный прием омепразола (n = 17)	$x_{\square}=10$ $x=7$	$x_{\square}=12$ $x=5$	$W=17,0$ $p>0,05$	$a_{\square}=8$ $a=9$	$a_{\square}=6$ $a=11$	$W=-2,0$ $p>0,05$

n – количество больных в группе; x_{\square} – количество больных, у которых не было обнаружено микробных тел *Hp*; x – количество больных, у которых микробные тела *Hp* были обнаружены; a_{\square} – количество больных, у которых не был обнаружен *saqA* ген; a – количество больных, у которых *saqA* ген был обнаружен; p – вероятность отсутствия различий;

Микробные тела, через 4-6 недель, в группе больных, регулярно принимавших омепразол, обнаруживались чаще, а в группе сравнения – реже, но различия также не были статистически достоверными. Из этого следует, что приём омепразола в качестве поддерживающей терапии после курса противоязвенного лечения больными ЯБДК заметно не влиял на то состояние обсемененности слизистой оболочки

желудка Нр (включая вирулентные штаммы), которое было исходно выявлено у пациентов. Следовательно, отсутствие достоверного изменения колонизации хеликобактериями связано не столько с состоянием кислотности в желудке, сколько с фактом недавно проведенной антибактериальной терапии и достижением клинической ремиссии язвенной болезни.

Выводы

1. В группе больных хроническим бессимптомным гастритом саgА ген в большем количестве определяется у пациентов, имеющих нормальные значения рН для антрального отдела желудка; коэффициент корреляции $r_s = 0,6$, $p = 0,006$. У здоровых лиц с недостаточностью питания прослеживается та же тенденция, а у больных хроническим гастритом болевой формы и у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки корреляционные связи между саgА и рН отсутствуют.

2. Уровень анти-SaгА IgG достоверно коррелирует с частотой обнаружения саgА гена в группах здоровых лиц с недостаточностью питания, больных хроническим гастритом болевой формы и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, но не коррелирует с частотой обнаружения саgА гена у больных хроническим бессимптомным гастритом.

3. В группах здоровых лиц с недостаточностью питания, больных хроническим гастритом (бессимптомным и болевым вариантами) и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки не выявлено корреляции между частотой обнаружения саgА гена в гастробиоптате и уровнем интерлейкина-8 в крови.

4. У больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки после поддерживающей антисекреторной терапии омепразолом, проводимой в течение 4-6 недель после курса противоязвенного лечения, наблюдается повышение кислотности в антральном отделе и в теле желудка, как при регулярном, так и при нерегулярном приеме препарата.

5. После 4-6 недель поддерживающей антисекреторной терапии омепразолом, проводимой после курса лечения больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, частота встречаемости саgА гена и обсеменённость слизистой оболочки желудка микробными телами Нр у них не изменяется.

Практические рекомендации

1. Лицам с эндоскопическими признаками гастрита, но с минимальными клиническими проявлениями данного заболевания, следует рекомендовать проведение рН-метрии и определение анти-CagA IgG в крови.

2. При наличии у лиц с эндоскопическими признаками гастрита, но с минимальными клиническими проявлениями данного заболевания, нейтральных значений рН желудка и при обнаружении анти-CagA IgG в крови рекомендуется проведение курса антихеликобактерной терапии.

3. Больным язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки после курса противоязвенного лечения рекомендуется приём омепразола в виде терапии "по требованию".

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. *Камнева, Е.В.* Диагностическая информативность различных тест-систем ИФА для определения *Helicobacter pylori* при язвенной болезни / **Е.В. Камнева**, Умерова А.Р., Левитан Б.Н., Камнева Н.В. // **Астраханский медицинский журнал**. – 2010. - №1. – С. 80-83.

2. *Камнева, Е.В.* Фармакодинамика омепразола, назначенного после антихеликобактерной терапии / **Камнева Е.В.**, Умерова А.Р., Левитан Б.Н., Камнева Н.В. // **Уральский медицинский журнал**. – 2010. - №7. – С. 73-75.

3. *Камнева, Е.В.* Корреляция между частотой обнаружения *cagA* гена *Helicobacter pylori* и результатами внутрижелудочной рН-метрии / **Камнева Е.В.**, Касаткина Т.И., Камнева Н.В., Панов А.Н., Чистяков А.А. // **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология (приложение)**. – 2009. – С. 71-72.

4. *Камнева, Е.В.* Только выраженная воспалительная реакция, наблюдаемая при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, но не при гастрите и гастропатии, коррелирует с иммунным ответом на хеликобактерную инфекцию / **Камнева Е.В.**, Касаткина Т.И., Камнева Н.В., Чечухина О.Б., Смирнов В.Д. // **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология (приложение)**. – 2009. – С. 72- 73.

5. *Камнева, Е.В.* Обнаружение *cagA* гена *Helicobacter pylori* в гастробиоптатах у юношей с гипотрофией / **Камнева Е.В.**, Умерова А.Р., Левитан Б.Н., Камнева Н.В. // **Материалы VIII конференции «Лекарство и здоровье человека»**. – 2009. – С. 78-80.

6. Камнева, Е.В. Фармакодинамика омепразола на постгоспитальном этапе у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки / Камнева Е.В., Умерова А.Р., Левитан Б.Н., Камнева Н.В., Панов А.Н. // Материалы X съезда научного общества гастроэнтерологов России. – 2010. – С. 40-41.

Список сокращений

ЗЛ – здоровые лица

ИФА – иммуноферментный анализ

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ХГБФ – хронический гастрит болевая форма

ХБГ – хронический бессимптомный гастрит

ЯБДК – язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки

анти-CagA IgG - антитела класса G к цитотоксину CagA,

cagA – citotoxin-associated gene (цитотоксин-ассоциированный ген)

CagA – citotoxin-associated protein (цитотоксин ассоциированный белок)

Нр – Helicobacter pylori

Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии
www.gastroscan.ru/literature/