

ВЛИЯНИЕ МЕЛАТОНИНА В КОМПЛЕКСНОЙ АНТИХЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ТЕРАПИИ НА ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЭПИТЕЛИОЦИТОВ ЖЕЛУДКА ПРИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

М. А. Осадчук, А. А. Сибряев, Н. В. Киреева, И. М. Кветной

ГБОУ ВПО Первый Московский Государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздравсоцразвития России; Сызранский военный госпиталь; Институт геронтологии и биорегуляции, Санкт-Петербург

*Обследовано 100 больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБДК), 30 больных хроническим неатрофическим гастритом и 12 практически здоровых лиц. В группы обследованных с ЯБДК и ХНГ вошли только инфицированные *Helicobacter pylori*, факт заражения которых подтверждался морфологическим исследованием материала слизистой оболочки желудка.*

*Больные ЯБДК были разделены на 2 равные группы, адекватно подобранные по возрасту, эндоскопическим, морфологическим и иммуногистохимическим признакам. В 1-й группе больных ЯБДК осуществлялась эрадикация *H. pylori* по традиционной 7-дневной схеме с использованием омепразола (по 20 мг 2 раза в сутки), кларитромицина (по 500 мг 2 раза в сутки) и амоксициллина (по 1000 мг 2 раза в сутки). Во 2-й группе больных ЯБДК к традиционной схеме эрадикации добавляли препарат мелатонин (по 3 мг на ночь). Затем больные 1-й группы продолжали получать омепразол до окончания второго месяца наблюдения. Больные 2-й группы продолжили лечение омепразолом в сочетании с приемом мелатонина также до окончания второго месяца наблюдения.*

Группы сравнения были представлены больными ХНГ и практически здоровыми лицами.

Наряду с фиброгастродуоденоскопическим контролем через 2, 4 нед у всех пациентов проводили иммуногистохимическое исследование, определяли количество эндотелин-1- и мелатонин-иммунопозитивных клеток и апоптозную активность эпителиоцитов слизистой оболочки антрального отдела желудка до начала лечения и через 6 нед от начала терапии.

*Установлено, что введение в схему эрадикационной терапии мелатонина достоверно повышает процент элиминации *H. pylori* и сокращает сроки рубцевания язв двенадцатиперстной кишки. При использовании мелатонина в течение 2 мес исследуемые иммуногистохимические показатели (эндотелин-1- и мелатонин-иммунопозитивные клетки) и апоптозная активность эпителиоцитов слизистой оболочки желудка восстанавливаются в значительно большей степени, чем при изолированном применении омепразола.*

К л ю ч е в ы е с л о в а: мелахсен, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, мелатонин, эндотелин-1, апоптоз

THE INFLUENCE OF MELATONIN INCLUDED IN THE COMBINED TREATMENT OF ANTICHELICOBACTERIAL THERAPY ON IMMUNOHISTOCHEMICAL CHARACTERISTICS OF GASTRIC EPITHELIOCYTES FROM PATIENTS WITH DUODENAL ULCER

M.A. Osadchuk, A.A. Sibiryayev, N.V. Kireeva, I.M. Kvetnoy

ГБОУ ВПО Первый Московский Государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздравсоцразвития России; Сызранский военный госпиталь; Институт геронтологии и биорегуляции, Санкт-Петербург

*The study included 100 patients with duodenal ulcer (DU), 30 with chronic non-atrophic gastritis (CNAG), 30 with chronic atrophic gastritis (CAG) and 12 practically healthy subjects. All patients with DU and CNAG had morphologically confirmed *H. pylori* infection. The patients with DU were divided into 2 groups each including age-matched subjects with endoscopically, morphologically, immunohistochemically identical characteristics. Those of group 1 underwent eradication of *H. pylori* by a traditional 7-day procedure including the use of omeprazole (20 mg BID), claritromycin (500 mg BID) and amoxicillin (1000 mg BID). In group 2 this scheme was supplemented by melatonin (3 mg before bedtime). Patients of group 1 continued to use omeprazole and those in group 2 omeprazole + melatonin till the end of the second month. Healthy subjects and patients with CAG served as controls. All patients underwent FGDS on weeks 2 and 4, immunohistochemical study was conducted to detect endothelin-1 and melatonin-positive cells, apoptotic activity of mucosal epitheliocytes from gastric antrum was determined before and 6 weeks after the onset of therapy. It was shown that introduction of melatonin in the scheme of eradication therapy increases efficacy of *H. pylori* elimination and accelerates DU cicatrization. Two-month therapy with omeprazole + melatonin more effectively normalizes immunohistochemical parameters (endothelin-1 and melatonin-positive cells) and epitheliocyte apoptotic activity than omeprazole alone.*

Key words: melaxen, duodenal ulcer, melatonin, endothelin-1, apoptosis

В Российской Федерации инфицированность населения *Helicobacter pylori* (HP) превышает 80%, что сопровождается развитием ассоциированных с HP заболеваний [1]. Наиболее распространенными заболеваниями, обусловленными HP, являются хронический гастрит (ХГ) типа В и язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (ЯБДК). Известно, что ХГ определяется у 50—80 % населения [2, 3]. В 85—90% всех случаев ХГ ассоциирован с HP [1, 4]. Частота встречаемости язвенной болезни в популяции достигает 7—10%. При этом ЯБДК встречается в 4 раза чаще язвенной болезни желудка и в 90% случаев связана с HP [5, 6]. Предполагают, что развитие

язвенной болезни невозможно без предшествующего ХГ [3]. Приблизительно в 50% случаев в течение жизни происходит прогрессирование ХГ типа В с появлением атрофических изменений в антральном отделе желудка, а затем и в фундальном отделе [1—3, 7, 8]. Ведущее значение в этом процессе принадлежит соотношению пролиферативной и апоптозной активности эпителиоцитов, находящихся под контролем регуляторных молекул и диффузной эндокринной системы: клеток, продуцирующих мелатонин (МТ) и эндотелин-1 (End-1) [9—14]. Данные о том, что эрадикация HP сопровождается обратным развитием морфологических изменений слизистой обо-

лочки желудка (СОЖ), включая метаплазию, дисплазию и атрофию, имеют противоречивый характер и требуют дальнейшего исследования [14, 15]. Недостаточно изучены механизмы влияния нейрогормонов (МТ и End-1) на процессы клеточного гомеостаза. Отсутствие возможности контролировать клеточный гомеостаз эпителиоцитов СОЖ не позволяет прогнозировать течение заболеваний, ассоциированных с *HP*. В настоящее время невозможно добиться 100% эрадикации *HP* даже при повторных курсах антихеликобактерной терапии, что требует поиска более совершенных средств элиминации *HP*. Перспективными являются синтез и применение лекарственных средств, способных эффективно влиять на процесс клеточного обновления эпителиоцитов СОЖ при заболеваниях, ассоциированных с *HP*.

В ряде работ продемонстрирован мощный цитопротективный, противовоспалительный и антихеликобактерный эффект МТ у больных язвенной болезнью [12, 16—18].

Реализация актуальных задач по улучшению клеточного гомеостаза эпителиоцитов СОЖ у пациентов с заболеваниями, ассоциированными с *HP*, предотвращению прогрессирования нарушения процессов клеточного обновления и возможности их нормализации с целью предупреждения онкологической патологии, уменьшению резистентности *HP* к эрадикационной терапии может способствовать сокращению стоимости затрат на ее проведение. В связи с этим необходимо провести оценку стоимости и эффективности эрадикации *HP* и терапии обострения ЯБДК с МТ и оценить их влияние на количество End-1- и МТ-иммунопозитивных клеток и апоптоз эпителиоцитов СОЖ.

Цель работы — повышение эффективности и экономичности схемы антихеликобактерной терапии первой линии, а также улучшение качества достижения ремиссии у больных ЯБДК.

Материалы и методы

Всего обследовано 172 пациента: 100 больных ЯБДК, 30 больных хроническим неатрофическим гастритом (ХНГ), 30 больных хроническим атрофическим гастритом (ХАГ) и 12 практически здоровых лиц. В группы обследованных с ЯБДК, ХНГ и ХАГ вошли только инфицированные *HP*, факт заражения которых подтверждался морфологическим исследованием материала СОЖ. Больные ЯБДК были разделены на 2 группы по 50 человек в каждой. Пациенты обеих групп были адекватно подобраны по возрасту, эндоскопическим, морфологическим и иммуногистохимическим признакам. Возраст обследованных 1-й группы — от 21 до 56 лет (в среднем $34,9 \pm 1,8$ года), длительность заболевания ЯБДК — от 2 до 26 лет (в среднем $8,7 \pm 2,2$ года), возраст больных 2-й группы — от 22 до 58 лет (в среднем $35,8 \pm 1,9$ года), длительность заболевания — от 1 года до 27 лет (в среднем $9,6 \pm 1,9$ года). В 1-й группе проводилась эрадикационная терапия по традиционной схеме с применением омепразола (по 20 мг 2 раза в сутки), амоксициллина (по 1000 мг 2 раза в сутки) и кларитромицина (по 500 мг 2 раза в сутки). Во 2-й группе больных с ЯБДК традиционная схема эрадикации 1-й линии дополнялась назначением МТ (по 3 мг на ночь). В соответствии с Маастрихтскими соглашениями III (2005), антихеликобактерная терапия осуществлялась в течение 7 дней. После проведения эрадикационной терапии больные ЯБДК 1-й группы продолжали терапию омепразолом (по 20 мг 2 раза в сутки) вплоть до рубцевания язвы, а затем — поддерживающую терапию до окончания второго месяца наблюдения. Больные ЯБДК 2-й группы после проведения курса эрадикации получали терапию омепразолом (по 20 мг 2 раза в сутки) и МТ (по 3 мг на ночь) также до окончания второго месяца наблюдения. В 1-ю группу сравнения

вошли 15 практически здоровых лиц в возрасте от 20 до 38 лет (в среднем $25,7 \pm 2,9$ года), во 2-ю группу сравнения — 30 больных ХНГ в возрастном диапазоне от 22 до 53 лет (в среднем $32,77 \pm 2,76$ года). Длительность заболевания гастритом колебалась от 3 до 30 лет (в среднем $11,8 \pm 2,64$ года). В 3-ю группу сравнения включили 30 больных ХАГ в возрасте от 43 до 59 лет (в среднем $53 \pm 1,58$ года). Анамнез заболевания составлял от 1 года до 18 лет (в среднем $10,47 \pm 2,47$ года).

Обе группы больных с ЯБДК обследованы в динамике по единой программе, включающей клинические методы исследования, фиброгастроуденоскопию (ФГДС), общее морфологическое и цитологическое, иммуногистохимическое исследования, гистиобактериоскопию. ФГДС проводили с помощью фиброгастроуденоскопа Olympus-GF-401 (Япония) и набора инструментов к нему. Оценка заживления пептического дефекта производили через 2 и 4 нед с помощью ФГДС. Эффективность эрадикационной терапии у больных с заболеваниями, ассоциированными с *HP*, оценивали через 6 нед от начала лечения.

Пациенты групп сравнения обследованы по той же программе однократно.

Материал для цитологического и гистологического исследования забирали из антрального и фундального отделов желудка. Биопсийный материал фиксировали в 10% забуференном нейтральном формалине по Лилли в течение 24 ч с последующей промывкой в проточной воде в течение суток. После фиксации материал обезвоживали и заливали в парафин. Для обзорного гистологического изучения депарафинированные серийные срезы толщиной 5—7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. Парафиновые срезы толщиной 4—6 мкм помещали на предметные стекла, покрытые пленкой из поли-L-лизина.

Для определения *HP* применяли гистологический метод исследования с окраской по Романовскому—Гимзе, являющийся «золотым стандартом» диагностики [1, 4]. Для выявления апоптотных ядер исследуемый материал импрегнировали по Мозеру (1995).

Имуногистохимический метод использовали для идентификации эпителиоцитов антрального отдела желудка, продуцирующих МТ и End-1. Иммуногистохимическое исследование проводили с использованием моноклональных мышиных антител к End-1 (титр 1:200; Sigma, St. Louis, США), поликлональных кроличьих антител к МТ (1:100; CIDtech Res. Comp., США).

Морфологические изображения, поступающие через оптическую систему микроскопа Nikon Eclipse 400 (увеличение 320: объектив 40, окуляр 10, фильтр 0,8) регистрировали цифровой цветной видеокамерой Nikon DXM1200, смонтированной в тубус микроскопа, и передавали в персональный компьютер с процессором IBM Pentium-4. Количество End-1-иммунопозитивных и МТ-иммунопозитивных клеток автоматически подсчитывали в 10 рандомизированных полях зрения. При указанном увеличении цифровые данные пересчитывали на $0,1 \text{ мм}^2$ с помощью пакета прикладных морфометрических программ «Видеотест-Морфология 4.0».

Гибель клеток в форме апоптоза определяли по индексу апоптоза ($I_{\text{АПТ}}$) по формуле: $I_{\text{АПТ}} (\%) = (\text{число апоптотных ядер, окрашенных по методу Мозера}) / (\text{общее число ядер}) \times 100$.

Показатели, характеризующие клеточный гомеостаз эпителиоцитов СОЖ антрального отдела, определяли до проведения эрадикационной терапии и через 6 нед от начала лечения.

Подсчет $I_{\text{АПТ}}$ проводили в 10 полях зрения по трем срезам исследуемой биопсии. Тестовая площадь для определения индексов включала не менее 2000 клеточных ядер.

Рассчитывали среднюю стоимость проведения эрадикационной терапии у 1 больного ЯБДК в 1-й и 2-й группах.

Альтернативные варианты медикаментозного лечения оценивались по формуле:

$$CEA_1, CEA_2 = \frac{DC_1, DC_2}{Ef_1, Ef_2}$$

где CEA_1, CEA_2 — коэффициент «затраты—эффективность» (cost—effectiveness analysis), в 1-й и 2-й группах; DC_1 и DC_2 — затраты на лечение (в рублях), по первой и второй схемам; Ef_1, Ef_2 — эффективность первой и второй схем (в процентах). Расчеты проводили в соответствии с рекомендациями Ю. Б. Белоусова и соавт. [19], И. В. Маева и соавт. [20].

Математическая обработка результатов исследования проводилась с помощью программы SPSS 15.0 на персональном компьютере с процессором IBM Pentium 4.

Результаты и обсуждение

У больных ХНГ при ФГДС определялся гастрит в антральном отделе желудка. При морфологическом исследовании обнаруживали признаки активного воспаления, присущего хеликобактерному гастриту. В результате проведенных исследований установлено, что для больных ХНГ характерно увеличение количества МТ-иммунопозитивных клеток желудка (рис. 1, см. вклейку), что очевидно, имеет протективное значение, связанное с компенсаторной реакцией диффузной эндокринной системы на патогенное влияние НР в виде усиления апоптозной активности эпителиоцитов СОЖ ($I_{АПТ} = 0,55 \pm 0,03$). Усиление апоптозной активности эпителиоцитов СОЖ у пациентов с ХНГ отмечают и другие исследователи указанной проблемы [1, 4]. Количество End-1-иммунопозитивных клеток не отличалось от нормальных показателей (см. таблицу).

По сравнению с ХНГ при ХАГ происходит достоверное снижение количества МТ-иммунопозитивных клеток, коррелирующее с усилением апоптозной активности эпителиоцитов СОЖ, что, вероятно, индуцирует развитие и прогрессирование атрофических изменений (рис. 2, см. вклейку). Количество End-1-иммунопозитивных

Количество End-1 и МТ-иммунопозитивных клеток и $I_{АПТ}$ у больных ЯБДК в периоде ремиссии заболевания ($M \pm m$)

Обследованные	End-1-иммунопозитивные клетки	МТ-иммунопозитивные клетки	$I_{АПТ}$
Практически здоровые лица ($n = 15$)	22,1 ± 1,5	14,0 ± 1,1	0,34 ± 0,02
Больные			
ХНГ ($n = 30$)	23,8 ± 1,7*	20,4 ± 1,3*	0,52 ± 0,04*
ЯБДК всего ($n = 100$)	48,1 ± 2,2*** 38,7 ± 1,9**	9,4 ± 0,9*** 12,1 ± 0,8**	1,96 ± 0,05*** 0,83 ± 0,04**
ЯБДК (1-я группа) ($n = 50$)	48,3 ± 1,8*** 42,8 ± 1,8**	9,6 ± 0,7*** 10,9 ± 0,7**	1,94 ± 0,06*** 0,94 ± 0,05**
ЯБДК (2-я группа) ($n = 50$)	47,9 ± 1,9*** 34,6 ± 2,0**	9,2 ± 0,5*** 13,3 ± 0,6**	1,98 ± 0,06*** 0,75 ± 0,04**
ХАГ ($n = 30$)	21,2 ± 1,4****	10,9 ± 1,2****	0,71 ± 0,04****

Примечание. В числителе указаны показатели клеточного обновления у больных ЯБДК до проведения эрадикационной терапии, в знаменателе — через 6 нед после начала лечения. Достоверные ($p < 0,05$) различия: * — с показателями у здоровых лиц, ** — с показателями в период обострения ЯБДК, *** — с показателями при ХНГ, **** — между показателями у больных ЯБДК и ХАГ.

клеток у пациентов ХАГ не отличалось от таковой при ХНГ и в группе практически здоровых лиц.

У больных ЯБДК определялся разная степени выраженности атрофический процесс в антральном отделе желудка. Морфометрический анализ показал, что развитие обострения ЯБДК ассоциировано с гиперплазией End-1-иммунопозитивных эпителиальных клеток желудка, увеличением $I_{АПТ}$ и значительным уменьшением количества МТ-иммунопозитивных клеток по сравнению с соответствующими показателями у практически здоровых лиц и больных ХНГ и ХАГ.

Назначенная эрадикационная терапия у больных ЯБДК 1-й группы приводила к элиминации НР в 74% случаев (у 26% констатировалась 1 степень обсемененности слизистой оболочки). У больных ЯБДК 2-й группы, получавших эрадикационную терапию с мелатонином, качество эрадикации было более значимым: элиминации НР удавалось достичь в 92% случаев ($p < 0,05$). Полученные нами данные согласуются с результатами недавно проведенных исследований, в которых мы подтвердили высокое качество эрадикационной и противовоспалительной терапии с мелатонином [10, 16].

У всех больных ЯБДК через 6 нед после начала лечения обострения заболевания наблюдалось рубцевание язвенных дефектов. Явления воспалительной инфильтрации уменьшались, но продолжали существовать у всех обследованных больных ЯБДК. Атрофические и метапластические изменения СОЖ констатировались в таком же проценте случаев, как и до проведения противоязвенной терапии. Уровень диспластических изменений несколько снижался, что, вероятно, связано с уменьшением воспалительного процесса и улучшением процессов клеточного обновления. Необходимо отметить, что у больных ЯБДК 2-й группы, получавших мелатонин, наблюдалась достоверно более низкая степень инфильтративных и диспластических изменений СОЖ антрального отдела. Число больных во 2-й группе, имеющих признаки активности гастрита, также было значительно меньше. Наши данные доказывают тот факт, что 7-дневная эрадикационная терапия и терапия обострения ЯБДК с мелаксеном позволяет добиться повышения качества эрадикации НР на 18%: в 1-й группе у 37 (74%) больных, во 2-й — у 46 (92%), а также значительного уменьшения воспалительных изменений СОЖ, связанных с эксхеликобактерным гастритом.

При включении мелатонина в схему эрадикационной терапии эрадикация достигалась у 92% больных. Через 2 нед у 68% больных ЯБДК 1-й группы и 80% больных ЯБДК 2-й группы происходило рубцевание язвенных дефектов. Эпителизация язвенных дефектов через 4 нед определялась у 84% больных 1-й группы и у всех больных 2-й группы. При этом различия в сроках рубцевания между группами больных считали статистически значимыми ($p < 0,05$).

Спустя 6 нед после начала терапии при обострении ЯБДК у больных обеих групп намечалась тенденция к нормализации исследуемых иммуногистохимических показателей. При этом происходило значительное уменьшение количества End-1-иммунопозитивных клеток на фоне значительного увеличения численности МТ-иммунопозитивных клеток и уменьшения апоптозной активности эпителиоцитов СОЖ.

Основываясь на данных собственных исследований, можно сделать вывод о том, что количество End-1-иммунопозитивных клеток у больных ЯБДК значительно превосходит таковое при ХАГ, а количество МТ-иммунопозитивных клеток уступает таковому при ХАГ, что обуславливает более высокие показатели апоптоза при данном заболевании. Более высокие значения End-1-иммунопозитивных клеток по сравнению с показателями при ХАГ создают меньший риск развития диспластических, метапластических изменений и рака желудка.

У больных ЯБДК 2-й группы в периоде ремиссии заболелания констатировалось статистически значимое расхождение изученных показателей экспрессии End-1, МТ и апоптозной активности с показателями у больных ЯБДК 1-й группы в сторону нормализации клеточного гомеостаза, доказывающее позитивное влияние мелатонина в схеме терапии обострения заболелания на процессы клеточного обновления эпителиоцитов СОЖ (см. таблицу).

Закупочная цена мелатонина составила 320 руб. 44 коп. за 24 таблетки по 3 мг, амоксициллина — 81 руб. 50 коп. за 16 таблеток по 500 мг, омеза — 41 руб. 10 коп. за 10 капсул по 20 мг, кларитромицина — 164 руб. 30 коп. за 14 капсул по 250 мг.

В среднем для проведения первичного курса эрадикации у 1 больного ЯБДК 1-й группы потребовалось кларитромицина на сумму 328,6 руб., амоксициллина — 142,63 руб., омеза — 57,54 руб. Всего средняя стоимость эрадикации у 1-го больного составила 528,77 руб., а для проведения первичной эрадикации в 1-й группе больных ЯБДК — 26 438,5 руб.

В среднем для проведения первичного курса эрадикационной терапии у 1 больного ЯБДК 2-й группы потребовалось амоксициллина, кларитромицина и омеза на сумму 528,77 руб., мелаксена — на 93,46 руб. Таким образом, стоимость эрадикации у 1 больного составила 622,23 руб., а в группе в целом — 31 111,5 руб.

Расчет показателя СЕА у пациентов, подвергшихся эрадикационной терапии разными схемами, показал следующие результаты:

$$CEA_1 = \frac{528,77 \text{ руб.}}{66\%} = 801,16 \text{ руб.},$$

где СЕА₁ — коэффициент «затраты—эффективность» в 1-й группе больных ЯБДК, подвергшихся эрадикационной терапии; 528,77 руб. — стоимость эрадикации у 1 больного 1-й группы, 66% — эффективность эрадикации в 1-й группе.

$$CEA_2 = \frac{622,23 \text{ руб.}}{92\%} = 676,34 \text{ руб.},$$

где СЕА₂ — коэффициент «затраты—эффективность» во 2-й группе больных ЯБДК, подвергшихся эрадикационной терапии; 622,23 руб. — стоимость эрадикации у

1 больного 2-й группы; 92% — эффективность эрадикации во 2-й группе.

Анализ коэффициента СЕА показал, что 7-дневная схема эрадикационной терапии первой линии более дорогостояща и менее эффективна, чем схема эрадикации НР первой линии, дополненная мелатонином.

Выводы

1. Использование в схемах эрадикационной терапии *Helicobacter pylori* и лечения обострения ЯБДК препарата мелатонина повышает эффективность эрадикации *Helicobacter pylori* на 18%, уменьшает проявления резидуальной клинической симптоматики и сокращает сроки рубцевания язв двенадцатиперстной кишки. При назначении мелатонина с омепразолом в схеме лечения обострения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки показатели функциональной морфологии эндотелин-1-иммунопозитивных, мелатонин-иммунопозитивных клеток и апоптозной активности эпителиоцитов слизистой оболочки желудка восстанавливаются в значительно большей степени, чем при изолированном применении омепразола.

2. Формирование хронического атрофического гастрита ассоциируется со значительным уменьшением количества мелатонин-иммунопозитивных клеток, что индуцирует усиление апоптозной активности эпителиоцитов слизистой оболочки желудка.

3. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки возникает на фоне значительного уменьшения количества мелатонин-иммунопозитивных клеток, увеличения количества эндотелин-1-иммунопозитивных клеток у больных хроническим гастритом в антральном отделе желудка при значительном, практически четырехкратном нарастании апоптозного потенциала эпителиоцитов слизистой оболочки желудка. Эрадикация *Helicobacter pylori* у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки способствует восстановлению функциональной морфологии диффузной эндокринной системы и соответственно апоптозной активности эпителиоцитов слизистой оболочки желудка, что сопровождается рубцеванием язвенного дефекта.

4. Схемы эрадикации *Helicobacter pylori* и лечения обострения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, содержащие мелатонин, эффективнее и экономичнее таковых без мелаксена. При этом коэффициент «затраты—эффективность» (СЕА) в группе больных, получающих эрадикационную терапию с мелатонином, составляет 676,34 руб.; без мелаксена — 801,16 руб.

Сведения об авторах:

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова

Кафедра поликлинической терапии лечебного факультета

Осадчук Михаил Алексеевич — д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой; e-mail: osadchuk.mikhail@yandex.ru

Киреева Наталья Викторовна — канд. мед. наук, доцент кафедры.

Сызранский военный госпиталь

Сибряев Андрей Анатольевич — начальник госпиталя.

Институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, Санкт-Петербург

Кветной Игорь Моисеевич — д-р мед. наук, проф., зав. отделом клеточной биологии и патологии.

ЛИТЕРАТУРА

- Исаков В. А., Домарадский И. В. Хеликобактериоз. М.: ИД Медпрактика-М; 2003.
- Аруин Л. И. Гастрит, дуоденит и язвенная болезнь. В кн.: Логинов А. С., Аруин Л. И., Ильченко А. А. (ред.). Язвенная болезнь и *Helicobacter pylori*. Новые аспекты патогенетической терапии: Сборник статей. М.; 1993. 71—75.
- Лапина Т. Л. Хронический гастрит. В кн.: Ивашкин В. Т., Лапина Т. Л. (ред.). Национальное руководство по гастроэнтерологии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 423—427.
- Аруин Л. И., Капуллер Л. Л., Исаков В. А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. М.: Триада-Х; 1998.
- Ивашкин В. Т. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения: Руководство для практикующих врачей. М.: Литера; 2003. т. 4.
- Шентулин А. А. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки. В кн.: Ивашкин В. Т., Лапина Т. А. (ред.). Национальное руководство по гастроэнтерологии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 427—437.
- Кононов А. В. Воспаление как основа *Helicobacter pylori*-ассоциированных болезней. Арх. патол. 2006; 5. 3—10.
- Jones N. L. Increase in proliferation and apoptosis of gastric epithelial cells early in the natural history of *H. pylori* infection. Am. J. Pathol. 1997; 151: 1695—1703.
- Исламова Е. А., Липатова Т. Е. Клинико-морфологические

особенности язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у мужчин и женщин. Саратов. науч.-мед. журн. 2010; 6 (3): 575—579.

10. **Осадчук А. М., Милова-Филиппова Л. А. Кветной И. М.** Эрадикационная терапия и процессы пролиферации и апоптоза в желудке больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. Клини. мед. 2009; 5: 43—47.
11. **Akimoto M., Hashimoto H., Maeda A.** et al. Roles of angiogenic factors and endothelin-1 in gastric ulcer healing. Clin. Sci. (Lond.). 2002; 103 (Suppl. 48): 450S—454S.
12. **Bandyopadhyay D., Ghosh G., Bandyopadhyay A.** et al. Melatonin protects against piroxicam-induced gastric ulceration. J. Pineal. Res. 2004; 36 (3): 195—203.
13. **Moss S. F., Calam J., Agarwal B.** et al. Induction of gastric epithelial apoptosis by *Helicobacter pylori*. Gut 1996; 38: 498—501.
14. **El-Zimaity H. M., Graham D. Y., Genta R. M.** et al. Sustained increase in gastric antral epithelial cell proliferation despite cure of *Helicobacter pylori* infection. Am. J. Gastroenterol. 2000; 95 (4): 930—935.
15. **Hoshi T., Sasano H., Kato K.** et al. Cell damage and proliferation before and after *H. pylori* eradication in non-atrophic gastritis. Hum. Pathol. 1999; 30 (12): 1412—1417.
16. **Малиновская Н. К., Комаров Ф. И., Рапопорт С. И.** и др. Мелатонин в лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Клини. мед. 2006; 84 (1): 5—11.
17. **Малиновская Н. К., Рапопорт С. И., Жернакова Н. И.** и др. Антихеликобактерные эффекты мелатонина. Клини. мед. 2007; 3: 40—43.
18. **Konturek S. J., Brzozowski I.** Role of COX-2 and PGE-2 system in gastric ulcer healing effects of proton pump inhibitors, histamine-H2 antagonists and melatonin. J. Physiol. Pharmacol. 2006; 57 (suppl. 2): 67.
19. **Белоусов Ю. Б., Леонова М. В.** Введение в клиническую фармакологию. Медицинское информационное агентство. М.; 2002. 128.
20. **Маев И. В., Зайратьянц О. В., Кучерявый Ю. А.** Кишечная метаплазия слизистой оболочки желудка в практике гастроэнтеролога: современный взгляд на проблему. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2006; 4: 38—37.

Поступила 14.02.12

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 616.342.006.5-036.1-07

ПОЛИПЫ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА, ДИАГНОСТИКА

М. Р. Конорев, М. Е. Матвеев, Е. Л. Катина

УО Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет, Беларусь

*Проведено поперечное сравнительное исследование с участием 120 пациентов: 68 мужчин и 52 женщины (средний возраст 58,3 ± 14,5 года) с полипами двенадцатиперстной кишки (ДПК), обнаруженными при фиброэзофагогастроудоденоскопии. Морфологическое исследование полипов ДПК проведено у 118 пациентов. Участки желудочной метаплазии (ЖМ) в слизистой оболочке (СО) полипа выявлялись ШИК-реакцией с альциановым синим pH 1,0 и 2,5. Всего обследовано 82 859 пациентов. Частота встречаемости полипов при эндоскопическом исследовании ДПК оказалась равной 0,15%. Значение pH менее 6,5 в луковице ДПК определено у 85% обследованных с полипами луковицы ДПК и у 20,0% пациентов с полипами ДПК другой локализации. Билиарная патология выявлена у 80,0% обследованных с полипами в области большого сосочка ДПК и у 2,0% пациентов с полипами ДПК другой локализации. Отсутствие жалоб на болезненные ощущения в верхних отделах желудочно-кишечного тракта отмечено у 66,7% пациентов. Эрозии в СО полипа диагностированы у 21,2% обследованных (92,0% эрозий обнаружено в СО полипов луковицы ДПК, 56,5% эрозий — в СО гиперпластических полипов с участками ЖМ). *Helicobacter pylori* обнаружен в участках ЖМ СО полипов луковицы ДПК у 30,4% пациентов. Локализация полипов ДПК при эндоскопическом исследовании (n = 120): луковица ДПК — 83,4%, постбульбарный отдел — 8,3%, зона большого сосочка ДПК — 8,3%. Морфологическая структура полипов ДПК (n = 118): гиперпластические полипы — 49,2%, эпителиальные опухоли — 16,1%, неэпителиальные опухоли — 1,7%, фрагменты СО с наличием воспаления — 33%.*

Ключевые слова: двенадцатиперстная кишка, полипы, опухоли, эрозии, желудочная метаплазия, *Helicobacter pylori*.

DUODENAL POLYPS: EPIDEMIOLOGY, CLINICAL PICTURE, DIAGNOSTICS

M.R. Konorev, M.E. Matvienko, E.L. Katina

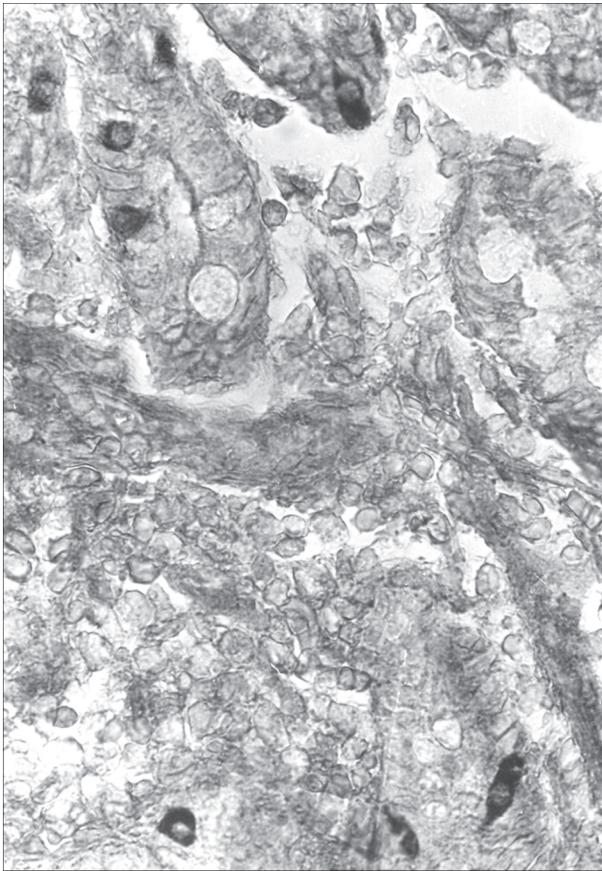
Vitebsk State Medical University

*This cross-sectional comparative study included 120 patients (68 men and 52 women, mean age 58.3+/-14.5 yr) with duodenal polyps (DP) diagnosed by fibroesophagogastroduodenoscopy. Morphological study was conducted in 118 patients. Gastric metaplasia (GM) areas in polyp mucosa (PM) were identified by alcian blue/PAS reaction at pH 1.0 and 2.5. A total of 82859 patients were examined. Endoscopy revealed DP in 0.15% of them. The pH value below 6.5 was documented in duodenal bulb polyps in 85% of the patients having them and in 20% of those with polyps of other localization. Biliary pathology was documented in 80% of the patient with DP in major duodenal papilla and in 2.0% of those with DP of different localization. 66.7% of the patients did not complain of pain in the upper part of the gastrointestinal tract. Erosion of polyp mucosa occurred in 21.2% of the patients (92% of erosions in duodenal bulbs and 56.5% in hyperplastic DP with GM areas). *H.pylori* was identified in GM areas of bulb DP in 30.4% of the patients. Endoscopic study of 120 patients revealed the following localization of DP: bulbs - 83.4%, postbulbar region - 8.3%, major duodenal papilla - 8.3%. The following morphological types of DP (n=118) were identified: hyperplastic DP — 49.2%, epithelial tumours — 16.1%, non-epithelial tumours — 1.7%, inflamed mucosal areas — 33.0%.*

Key words: duodenum, polyps, tumours, erosion, gastric metaplasia, *Helicobacter pylori*

Полип представляет собой патологическое образование, которое выдается или проецируется наружу или вверх от поверхности при росте из широкого основания (сидячий полип) или из тонкого стебля (полип на

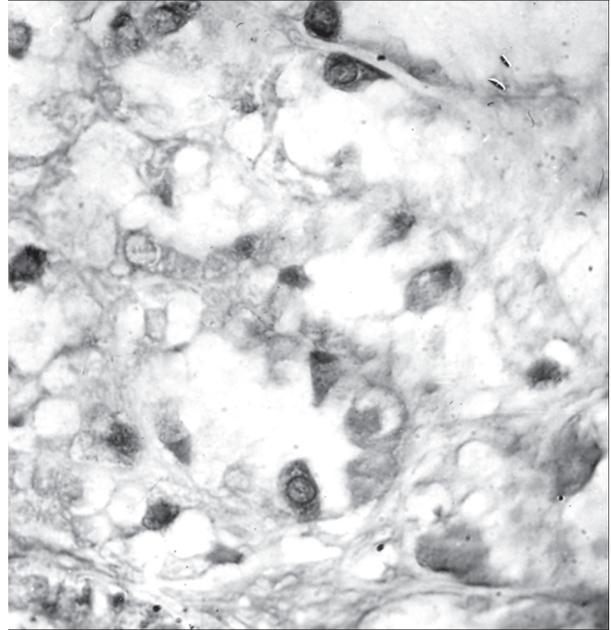
ножке) [1]. Термином «полип двенадцатиперстной кишки» обозначают макроскопическое образование, выступающее в просвет кишки относительно нормальной слизистой оболочки (СО) двенадцатиперстной кишки



К ст. Осадчука М.А. и соавт.

▲ Рис. 1. Гипоплазия МТ-иммунопозитивных клеток в СОЖ при ХГ. Иммуногистохимический метод. × 180.

Рис. 2. Гиперплазия МТ-иммунопозитивных клеток в СОЖ при ХГ. Гиперплазия М-ЕС-клеток. Иммуногистохимический метод. × 240.



К ст. Конорева М.Р. и соавт.

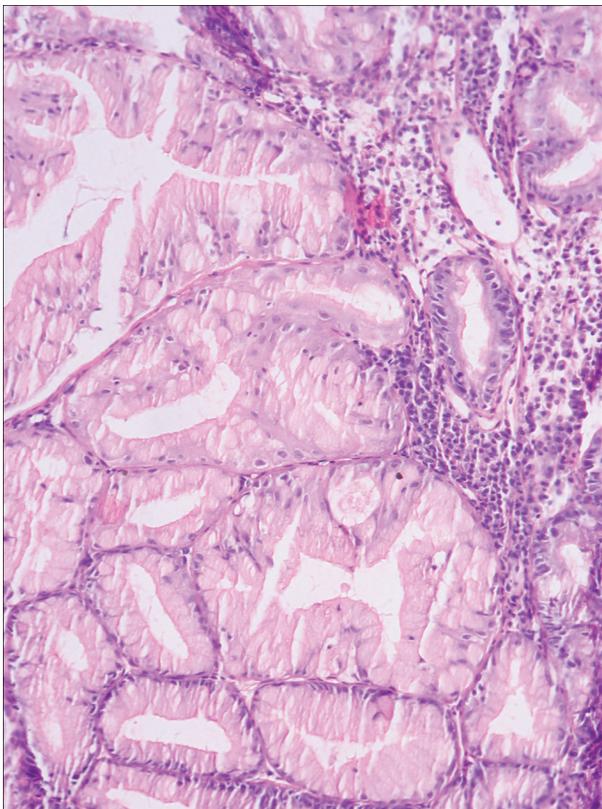


Рис. 1. Фрагмент гиперпластического полипа. Гиперплазия бруснеровых желез, атрофия слизистой оболочки. Выраженная лимфоцитарная инфильтрация в строме. Окраска гематоксилином и эозином. × 200.

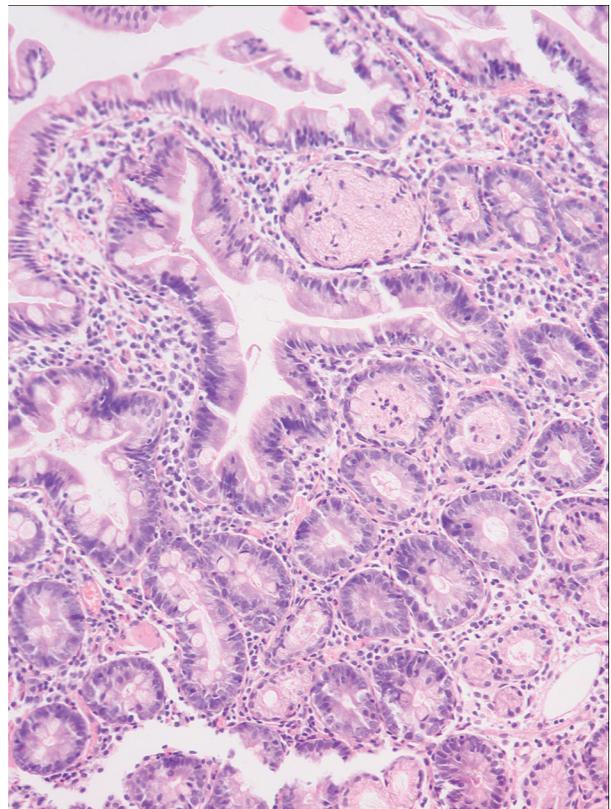


Рис. 2. Гиперпластический полип. Удлиненные и разветвленные ворсинки с ослизнением у основания, единичные кисты. Окраска гематоксилином и эозином. × 200.