



ДИСКУССИЯ

discussion

ЧТО СПОСОБСТВУЕТ ПРЕВРАЩЕНИЮ *HELICOBACTER PYLORI* ИЗ СИМБИОНТА В ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ФАКТОР ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ?

Волков В.С., Колесникова И.Ю., Беляева Г.С., Леонтьева В.А., Смирнова А.А.

Тверская государственная медицинская академия

Колесникова Ирина Юрьевна

170530, Тверская обл., Калининский р-н, п. Эммаус, ул. Скобникова, д. 3, кв. 2

Тел.: (4822) 37-86-60, 55-96-10, 8-920-692-94-41

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить соотношение дуоденогастрального рефлюкса (ДГР) и хеликобактерной инфекции (*Hp*) при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (ЯБДК).

Материал и методы: 1-я группа — 50 больных с неосложненным течением ЯБДК, 2-я — 75 пациентов с деструктивными осложнениями ЯБДК; 3-я группа — 40 «здоровых» добровольцев. Выполнялись ЭГДС, суточная pH-метрия, полуколичественная оценка обсемененности *Hp*.

Результаты: кислотность в теле желудка была самой высокой во 2-й группе, а самой низкой — в 3-й; у больных ЯБДК выявлен ночной пик гиперацидности. В ночной период у пациентов 1-й и 3-й групп было зарегистрировано увеличение антрального pH, в том числе за счет прироста продолжительности ДГР, а во 2-й группе рефлюкс был крайне непродолжительным. Максимальной была обсемененность *Hp* в луковице при осложненном течении ЯБДК.

Заключение: у здоровых лиц ДГР участвует в регуляции интрагастрального pH; у больных неосложненной ЯБДК при снижении продолжительности ДГР сохраняется компенсация антрального ощелачивания, а при осложненном течении ДГР резко угнетен, что сопровождается выраженной декомпенсацией ощелачивания антрума; обсемененность луковицы *Hp* обратно пропорциональна выраженности ДГР.

Ключевые слова: язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки; дуоденогастральный рефлюкс; *Helicobacter pylori*.

SUMMARY

The aim was to study the relationship duodenogastral reflux (DGR) and *Helicobacter pylori* infection (*Hp*) at duodenal ulcer (DU).

Material and methods: Group 1 – 50 patients with uncomplicated course of DU, Group 2 – 75 patients with destructive complications of DU; Group 3 – 40 “healthy” volunteers. It was performed daily EGDS, pH meter, semi-quantitative assessment of contamination of the *Hp*.

Results: The acidity in the body of the stomach was highest in group 2, and lowest — in group 3, patients diagnosed DU night rush giperatsidnosti. In the night period patients from the 1st and 3rd groups were recorded an increase of antral pH, including the expense of growth duration of DGR, while in group 2 reflux was extremely short. The maximum *Hp* dissemination was in a bulb at fetomaternal of DU.

Conclusions: in healthy individuals DGR intragastral involved in the regulation of pH, in patients with uncomplicated DU while reducing the duration of this resonance persists compensation of antral alkalization, and complications throughout the DGR sharply depressed, which is accompanied by severe decompensation alkalization of antrum. Bulbs seminationwith *Hp* inversely proportional to the intensity of this resonance.

Keywords: duodenal ulcer; duodenogastral reflux; *Helicobacter pylori*.





Несмотря на то что *Helicobacter pylori* (*Hp*) открыт сравнительно недавно, его роль в этиопатогенезе язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (ЯБДК) доказана весьма убедительно [1]. Можно предполагать, что этот микроорганизм и ранее являлся причиной ЯБДК и, более того, в течение многих тысячелетий пребывал в симбиозе с человеком. В правомерности последнего положения убеждает тот факт, что у 3–40% практически здоровых людей он обнаруживается в желудке и клинически не проявляется [2; 3]. Естественно, возникает вопрос: в силу каких обстоятельств *Hp* из симбионта вдруг превращается в фактор патогенеза ЯБДК? Едва ли это связано с внезапным приобретением агрессивных свойств *Hp*. Тогда можно было бы предположить, что у больного ЯБДК на протяжении многих лет эта агрессивность то спонтанно возникает (при обострении болезни), то гаснет (в ремиссию). Такое предположение не укладывается в рамки представлений фундаментальной микробиологии. Следовательно, в организме человека существуют защитные механизмы, которые удерживают *Hp* в роли симбионта, и ослабление этих механизмов приводит к возникновению ЯБДК вообще и к ее обострению в частности. Наше внимание в этом отношении привлёк дуоденогастральный рефлюкс (ДГР).

Цель исследования — изучить соотношение ДГР и *Hp* при ЯБДК.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 125 больных ЯБДК (мужчин — 76, женщин — 49; средний возраст $38 \pm 2,8$ года) и 40 здоровых лиц (мужчин — 20, женщин — 20; средний возраст $36 \pm 2,1$ года). Минимальная продолжительность заболевания на момент включения в исследование составила три года. Все больные ЯБДК разделены на две группы: 1-я группа (50 пациентов) — с неосложненным течением заболевания, 2-я группа (75 пациентов) — с наличием

деструктивных осложнений (перфорация, кровотечение в анамнезе — не менее месяца назад). Условно здоровые добровольцы представили 3-ю группу. Здоровыми считались лица, не имеющие гастроэнтерологических жалоб и патологии слизистой оболочки пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки при эндоскопическом исследовании.

Помимо клинического обследования, всем пациентам выполнялись ЭГДС и суточная интрагастральная рН-метрия (до назначения лечения у пациентов с ЯБДК). При оценке результатов суточной рН-метрии изучались [4] средний рН тела желудка и антрума, продолжительность гиперактивности в теле желудка и в антруме, продолжительность ДГР («засубренное» ощелачивание в антральном отделе больше 4,0 [5]).

Для первичной диагностики *Hp* с образцов биопсийного материала слизистой оболочки антрального отдела, тела желудка, луковицы двенадцатиперстной кишки делали мазки-отпечатки. Степень бактериальности определялась по числу *Hp* в поле зрения. При этом выделялись три степени бактериальности *Hp*: + — слабая степень — до 20 микробных тел в поле зрения; ++ — средняя — до 50 микробных тел в поле зрения; +++ — высокая степень — более 50 микробных тел в поле зрения [2]. Все больные ЯБДК были *Hp*-позитивными.

Протокол испытаний был одобрен локальным этическим комитетом. Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи пакета программ *Microsoft Excel for Windows XP Professional* (для количественных величин — критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони на множественные сравнения; для качественных и дихотомических — χ^2 -критерий Пирсона). Статистически значимыми считались различия при уровне значимости $p < 0,05$.

Таблица 1

ПОКАЗАТЕЛИ КИСЛОТНОСТИ В ТЕЛЕ ЖЕЛУДКА ПРИ ЯБДК И У ЗДОРОВЫХ ($M \pm m$)				
Показатель		Группа		
		1-я, $n = 50$	2-я, $n = 75$	3-я, $n = 40$
рН тела желудка, ед.	средний	$2,4 \pm 0,13$	$1,9 \pm 0,11$	$3,1 \pm 0,18^*$
	день	$2,4 \pm 0,13$	$1,9 \pm 0,12$	$2,9 \pm 0,16^*$
	ночь	$2,2 \pm 0,17$	$1,7 \pm 0,12$	$3,3 \pm 0,24^*$
Длительность гиперактивности в теле желудка, %	средняя	$63 \pm 3,3$	$72 \pm 3,8$	$52,4 \pm 3,66^*$
	день	$59 \pm 3,3$	$67 \pm 3,7$	$51,8 \pm 3,82^*$
	ночь	$69 \pm 3,7^{**}$	$80 \pm 3,4^{**}$	$54,2 \pm 4,66^*$

Примечание: * — различие по показателю между обозначенной группой и другими статистически значимо ($p < 0,05$);

** — различие между дневным и ночным значением статистически значимо в пределах своей группы ($p < 0,05$).



РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Кислотность в теле желудка была самой высокой во 2-й группе (табл. 1), при этом средний pH был значимо ниже, а продолжительность гиперацидности — существенно выше, чем в 3-й группе. Те же показатели в 1-й группе занимали промежуточное положение между таковыми у здоровых лиц и пациентов с осложненной ЯБДК, статистически значимо отличаясь от условно здоровых обследуемых. У последних не было выявлено значимых изменений кислотности в течение суток, в то время как у больных ЯБДК была отмечена тенденция к ночному снижению pH, а продолжительность гиперацидности в обеих группах больных ЯБДК в ночной период была достоверно выше дневной ($p < 0,05$). Это нарушение циркадного ритма кислотообразования существенно отличало больных от здоровых.

Между группами были выявлены существенные различия и в показателях, характеризующих кислотность антрального отдела желудка (табл. 2). Особенно выделялась 2-я группа (осложненная ЯБДК), характеризовавшаяся самой высокой и продолжительной гиперацидностью, выраженным снижением длительности ДГР. В ночной период у пациентов 1-й и 3-й групп было зарегистрировано как достоверное увеличение pH, так и прирост продолжительности ДГР (все $p < 0,05$) при неизменной длительности периода гиперацидности. Напротив, во 2-й группе наблюдалось существенное повышение длительности гиперацидности в антруме, а продолжительность ДГР была значительно ниже по сравнению с другими

группами обследованных и практически не менялась на протяжении суток.

Представленные данные позволяют высказать ряд принципиальных положений. По данным суточной интрагастральной pH-метрии, ДГР закономерно встречается у здоровых лиц и существенно угнетен у больных с осложненным течением ЯБДК. Величина pH и длительность гиперацидности в антральном отделе желудка у здоровых людей и у больных ЯБДК в значительной мере связана с длительностью ДГР, а не только с фундальной кислотностью. В связи с этим напрашивается вывод, что кислотность в желудке и антруме у обследованных лиц определяется не только секреторной активностью обкладочных клеток, но и ощелачивающим действием ДГР. Нельзя исключить, что именно крайне непродолжительный ДГР (скорее всего, врожденный) на фоне высокой фундальной кислотности у больных 2-й группы обуславливает тяжелую декомпенсацию антрального ошелачивания, а это, в свою очередь, предопределяет у них особенности течения болезни.

Однако нам представляется, что физиологический смысл ДГР значительно глубже и состоит не только в ошелачивании антрального отдела желудка. Известно, что желчь, составляющая значительную и обязательную часть рефлюктанта, обладает бактериостатическим действием и угнетает рост *Нр* [6]. По-видимому, этим можно объяснить обнаруженные различия в степени обсемененности данным микроорганизмом слизистой оболочки гастродуоденальной зоны при осложненном и неосложненном течении ЯБДК (табл. 3). Как видно из данных таблицы, плотность колонизации в теле желудка в обеих группах была невысока, что хорошо согласовалось с функциональными

Таблица 2

ПОКАЗАТЕЛИ КИСЛОТНОСТИ В АНТРУМЕ ПРИ ЯБДК И У ЗДОРОВЫХ ЛИЦ ($M \pm m$)				
Показатель		Группа		
		1-я, $n = 50$	2-я, $n = 75$	3-я, $n = 40$
pH антрума, ед.	средний	$3,9 \pm 0,26$	$2,8 \pm 0,22^*$	$4,0 \pm 0,17$
	день	$3,5 \pm 0,15$	$2,7 \pm 0,28^*$	$3,6 \pm 0,18$
	ночь	$4,4 \pm 0,21^{**}$	$2,8 \pm 0,18^*$	$4,5 \pm 0,23^{**}$
Длительность гиперацидности в антруме, %	средняя	$45 \pm 3,4$	$66 \pm 2,8^*$	$43 \pm 3,6$
	день	$47 \pm 3,8$	$64 \pm 2,7^*$	$43 \pm 3,7$
	ночь	$42 \pm 3,9$	$70 \pm 2,8^*$	$39 \pm 3,5$
Продолжительность ДГР, %	средняя	$34 \pm 2,4$	$19 \pm 1,9^*$	$39 \pm 3,8$
	день	$29 \pm 2,5$	$18 \pm 1,9^*$	$35 \pm 3,1$
	ночь	$41 \pm 3,1^{**}$	$21 \pm 1,8^*$	$51 \pm 3,5^{**}$

Примечание: * — различие по показателю между обозначенной группой и другими статистически значимо ($p < 0,05$);
** — различие между дневным и ночным значением статистически значимо в пределах своей группы ($p < 0,05$).

Таблица 3

СТЕПЕНЬ ОБСЕМЕНЕННОСТИ <i>Нр</i> СЛИЗИСТОЙ ТЕЛА ЖЕЛУДКА, АНТРУМА, ЛУКОВИЦЫ 12-ПЕРСТНОЙ КИШКИ У БОЛЬНЫХ ЯБДК, АБС. (%)				
Группа	Отдел	Степень обсемененности <i>Нр</i>		
		+	++	+++
1-я, <i>n</i> = 50	тело желудка	9 (18)	7 (14)	2 (4)
	анtrum	24 (48)	13 (26)	7 (14)
	луковица	28 (56)	14 (28)	8 (16)
2-я, <i>n</i> = 75	тело желудка	10 (13)	8 (11)	2 (3)
	анtrum	13 (17) *	17 (23)	6 (8)
	луковица	18 (24) *	37 (49) *	20 (27) *

Примечание: * — различия между группами статистически значимы ($p_{\chi^2} < 0,05$).

характеристиками данных групп. Высокая фундаментальная кислотность, присущая больным ЯБДК, препятствует проксимальной экспансии хеликобактерной инфекции. В антральном отделе в целом степень контаминации слизистой оболочки была значимо выше в 1-й группе, чем во 2-й, — *Нр* был обнаружен соответственно у 44 (88%) и 36 (48%) пациентов ($p_{\chi^2} < 0,05$). Это представлялось закономерным, учитывая достоверно меньшее закисление антрума, по данным рН-метрии, у больных 1-й группы. Частота выявления умеренной и выраженной обсемененности *Нр* данного отдела желудка между группами существенно не различалась, поскольку преобладала слабая степень колонизации. Можно полагать, что желчный компонент ДГР в определенной степени выполняет роль физиологического защитного фактора, препятствуя выраженной колонизации *Нр*. Наконец, самыми выраженными были различия в степени контаминации *Нр* слизистой луковицы двенадцатиперстной кишки. Несмотря на то что *Нр*-инфекция была обнаружена на слизистой луковицы у всех больных обеих групп, при осложненном течении ЯБДК степень обсемененности была достоверно выше, чем в 1-й группе. Очевидно, это связано с тяжелой ацидификацией данного отдела при выраженной декомпенсации антрального ощелачивания у пациентов 2-й группы. «Кислотный ожог» слизистой оболочки с последующим развитием желудочной метаплазии, а также резкое угнетение естественного антибактериального действия рефлюктанта могут способствовать дистальному расселению *Нр*, возникновению и прогрессированию ЯБДК, развитию осложнений.

Ранее нами было показано, что ДГР более слабо выражен у мужчин, чем у женщин, и он реже является весной и осенью, совпадая с сезонностью обострения ЯБДК [7]. Иными словами, ослабление ДГР может вести к нарушению нормального антрального ощелачивания и угнетению местных защитных механизмов, что сопровождается активацией *Нр* и обострением ЯБДК.

Нельзя исключить, что ЯБДК является в определенной степени генетически детерминированной патологией, связанной с врожденной слабостью ДГР. У здоровых лиц нормально функционирующий ДГР, с одной стороны, приводит к снижению агрессивности соляной кислоты желудочного сока, а с другой — подавляет рост *Нр*. При «классическом», неосложненном течении ЯБДК наблюдается, вероятно, лишь небольшое снижение продолжительности ДГР, который кратковременно и обратимо угнетается в определенные сезоны года или под влиянием каких-либо стрессов. Естественно, в этот период начинается активное размножение *Нр*, что и заканчивается в итоге образованием язвы. Спонтанное восстановление ДГР приводит к подавлению агрессии микроорганизмов, возникновению ремиссии. У больных с осложненным течением ЯБДК имеется стойкое выраженное угнетение ДГР, что предопределяет тяжелое течение заболевания. Таким образом, согласно представленной концепции, *Нр* в патогенезе ЯБДК имеет не самостоятельное, а второстепенное значение. Главную роль в патогенезе и саногенезе данного заболевания играет ДГР, мощнейший и в принципе самодостаточный защитный механизм. Следует полагать, что учет этого обстоятельства позволит разработать новые подходы к лечению и профилактике ЯБДК.

ВЫВОДЫ

1. Для здоровых лиц характерен хорошо функционирующий дуоденогастральный рефлюкс, адекватно регулирующий рН в желудке, и прежде всего в его антральном отделе.
2. У больных неосложненной ЯБДК имеется тенденция к снижению общей продолжительности дуоденогастрального рефлюкса при сохранении компенсации антрального ощелачивания, что способствует благоприятному течению заболевания.

3. При осложненном течении ЯБДК дуоденогастральный рефлюкс резко угнетен, сопровождается выраженной декомпенсацией антрального опорожнения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ивашкин В. Т., Мезро Ф., Лапина Т. Л. *Helicobacter pylori*: революция в гастроэнтерологии. — М.: Трида Х, 2000.
2. Аруин Л. И. *Helicobacter pylori*: каким образом один возбудитель вызывает разные болезни // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2004. — № 1. — С. 36–41.
3. Исаков В. А., Домарадский И. В. Хеликобактериоз. — М.: Медпрактика-М, 2003.
4. Использование внутрижелудочной рН-метрии в клинической практике: методические рекомендации для врачей/Под ред. А. В. Охлобыстина. — М., 1996.

4. Обсемененность слизистой луковицы двенадцатиперстной кишки *Нр* обратно пропорциональна выраженности дуоденогастрального рефлюкса.

5. Mattioli S., Pilotti V., Felice V. Ambulatory 24-hour pH-monitoring of esophagus, fundus, and antrum; A new technique for simultaneous study of gastroesophageal and duodenogastric reflux // Dig. Dis. Sci. — 1990. — Vol. 35, № 8. — P. 929–938.
6. Graham D. J., Osato M. S. *Helicobacter pylori* in the pathogenesis of duodenal ulcer: interaction between duodenal acid load, bile and *Helicobacter pylori* // Am. J. Gastroenterol. — 2000. — Vol. 95, № 1. — P. 87–91.
7. Волков В. С., Колесникова И. Ю., Беляева Г. С. и др. О роли дуоденогастрального рефлюкса в патогенезе язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Клин. и эксперим. гастроэнтерол. — 2003. — № 1. — С. 12–17.