

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусова Е.А., Златкина А.Р. // Международные медицинские обзоры. – 1993, N.5. – С.378-386.
2. Белоусова Е.А., Златкина А.Р., Мишуровская Т.С., Морозова Н.А. // Проблемы гастроэнтерологии. – Смоленск, 1995. – С.20-23.
3. Златкина А.Р. Лечение хронических болезней органов пищеварения. М., 1994. – 334 с.
4. Фролькис А.В. Заболевания желудочно-кишечного тракта и наследственность. – СПб., 1995. – 288 с.
5. Belousova E.A., Morozova N.A., Serova L.D., Zlatkina A.R. // Gut. – 1996. – P.170-429.
6. Calkins B.M., Mendeloff A.I. // Epidemiol.Rev.–1986.– N.8.– P.60-91.
7. Dalton H.R., Jewell D.P. // Inflammatory Bowel Diseases. Corona, Astra, 1993. – P. 327-348.
8. Dalton H.R., Jewell D.P. // Inflammatory Bowel Disease. Corona, Astra, 1993. – P. 125-147.
9. De Dombal F.T. // Inflammatory Bowel Diseases, 2nd ed. Oxford Medical Publications, 1993. – P.96-126.
10. Fireman Z., Grossman A., Lilas P. et al. // Am.J.Gastroenterol.– 1989.– V.84.– P.255-258.
11. Goebell H. // Inflammatory Bowel Diseases: New developments and standards. Boston-London, 1994. – P.121-125.
12. Lauritsen K., Laursen L.S., Bukhave K. et al. // Inflammatory Bowel Diseases. Corona, Astra, 1993. – P.149-170.
13. Mendeloff A.I. // Inflammatory Bowel Diseases. Corona, Astra, 1993. – P.15-34.
14. Odes H.S., Fraser D., Krawiec J. // Gut.– 1987.–V.28.– P.1630-1636.
15. Pena A.S. // Inflammatory Bowel Diseases. Corona, Astra, 1993. – P.35-50.
16. Price I.B. // Inflammatory Bowel Diseases. Corona, Astra, 1993. – P.269-294.
17. Reimund J.M., Wittersheim C., Dumont S. et al. // J.Clin.Immunol. – 1996.–V.16, N.3.– P.144-150.
18. Satsangi J., Welsh K.I., Bunce M. et al. // Lancet.–1996.– V.347.– P.1212-1217.
19. Zlatkina A.R., Belousova E.A., Nikulina I.V.// Falk Symposium N 100. – Friburg, 1997. – P.16.

ИЗУЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ, АССОЦИИРОВАННЫХ С *HELICOBACTER PYLORI*, И ЕГО ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

*В.А.Исаков, А.Р.Златкина, Н.В.Никитина, Л.Е.Гуревич,
О.С.Домникова, Л.В.Кудрявцева, Е.С.Иевлева, Г.А.Романов,
С.Г.Терещенко, Н.М.Хомерики*
МОНИКИ

За последние 10 лет принципы лечения язвенной болезни кардинально изменились. Основой этих поистине революционных изменений стало открытие бактерии *Helicobacter pylori* (HP), которая в настоящее время считается возбудителем хронического гастрита и, как полагает большинство исследователей, принимает важнейшее участие в патогенезе язвенной болезни, мальтомы и рака желудка [1].

Эпидемиологические данные, полученные в различных странах мира, свидетельствуют о том, что практически 100% язв в двенадца-

типерстной кишке и более 80% язв в желудке связаны с персистированием НР [2]. Накопленный за последние 10 лет опыт лечения язвенной болезни антихеликобактерными комбинациями лекарственных средств показал, что при уничтожении (эрадикации) НР в слизистой оболочке желудка язвенная болезнь больше не рецидивирует, то есть исчезает само «хроническое рецидивирующее страдание» [5]. В пользу этого свидетельствуют многочисленные данные, полученные во многих странах мира. Опыт 5-летнего наблюдения за пролеченными больными показал, что рецидивы язвенной болезни за этот период наступают у 5-10% пациентов, как правило, вследствие реинфекции НР, а в контрольной группе, т.е. когда больные не получали антихеликобактерной терапии, у всех у них язвы рецидивируют в течение 2 лет [3]. Более того, уничтожение НР также превосходит по эффективности и по стоимости поддерживающую терапию блокаторами H_2 -рецепторов гистамина [4].

Однако, несмотря на столь интенсивное изучение заболеваний, ассоциированных с НР, остается много вопросов, требующих детального и глубокого изучения. Это выбор адекватного и экономически выгодного диагностического алгоритма, выбор эффективной схемы лечения в условиях увеличения распространенности штаммов НР, устойчивых к ряду широко используемых антибиотиков, и многие другие.

В отделении гастроэнтерологии МОНИКИ исследования этой проблемы ведутся с 1994 г. Основной целью исследований стала оценка эффективности существующих и разработка новых схем антихеликобактерной терапии, как наиболее важная в практическом отношении. Проведенное изучение «классической» тройной терапии (препарат висмута, амоксициллин и метронидазол) показало, что реальная эффективность этой схемы лечения не превышает 60% среди больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, проживающих в Московской области. Такая эффективность терапии обусловлена тем, что у части больных имеются особенности обсеменения слизистой оболочки желудка НР, выражающиеся в тотальном обсеменении с преобладанием адгезивных форм бактерии в теле желудка. Это приводит к наличию у них более выраженного гастрита и, по-видимому, обуславливает имеющуюся у них высокую частоту рецидивов язвенной болезни: 2 и более раз в год. Предложенная методика оценки обсемененности слизистой оболочки желудка НР позволяет выявлять таких больных и сразу использовать у них более мощную терапию. Это дает возможность сократить сроки лечения, удлинить ремиссию язвенной болезни, и чаще добиваться эрадикации НР.

Фундаментальным фрагментом работы стало обнаружение связи между показателями обсемененности слизистой оболочки желудка НР и функцией эндокринных клеток желудка (гастринпродуцирующих и соматостатинпродуцирующих). Так, оказалось, что высокие значения индекса «адгезии» НР и индекса обсемененности НР коррелируют с увеличением в числе G-клеток, уменьшением числа D-клеток желудка, уровнем гастринемии и продукции хлористоводородной кислоты. Обнаруженная закономерность существенно расширила

представления о роли НР в патогенезе язвенной болезни и отчасти позволила объяснить ее клиническую гетерогенность.

Фундаментальную направленность имело также изучение пролиферации эпителия желудка у больных хеликобактерным гастритом и у больных, перенесших резекцию желудка по поводу язвенной болезни. При сравнении с контролем (лица, не инфицированные НР) оказалось, что индекс метки ядерного антигена пролиферирующих клеток (PCNA), выявляемого иммуногистохимически, у больных хеликобактерным гастритом (17.62 ± 1.75) был достоверно выше, чем в контроле, а аналогичные показатели у больных с оперированным желудком были еще выше (22.31 ± 1.86). Это может служить показателем того, что хеликобактерный гастрит является предраковым состоянием, а гастрит культи желудка имеет еще больший предраковый потенциал, что находит свое подтверждение в большей частоте возникновения рака желудка у таких больных. Обнаружение этой зависимости вносит существенный вклад в понимание процессов канцерогенеза в желудке. Так, основываясь в том числе и на результатах подобных исследований, Европейская группа по изучению *Helicobacter pylori* рекомендовала уничтожение НР у больных, которым была выполнена экономная резекция желудка по поводу рака, с целью профилактики его рецидива в дальнейшем.

Важным практическим аспектом проблемы хеликобактериоза является его диагностика. Существует целый ряд инвазивных и неинвазивных методик, которые существенно отличаются как по чувствительности и специфичности, так и по своей стоимости. Мультицентровое исследование уреазного экспресс-теста показало его высокую эффективность по сравнению с «золотым стандартом» – морфологическим методом. Так, его чувствительность по сравнению с референсным методом составила 95%, а специфичность – 100%. Простота использования, а также небольшая стоимость позволяют рекомендовать его для диагностики хеликобактериоза в любых лечебных учреждениях, где имеется эндоскопическая служба.

Особую проблему представляет собой диагностика хеликобактериоза у детей. В данном случае оправдано стремление снизить число инвазивных методов исследования, особенно эндоскопии. Тем не менее, высокая инфицированность детей и распространенность у них заболеваний, ассоциированных с НР, требуют своевременной диагностики и назначения антихеликобактерной терапии. Для этой цели нами совместно с лабораторией клинической иммунологии и отделением педиатрии была изучена эффективность серологического теста нового поколения *H. Pylori* – STAT-Pack, который позволяет определить пороговую концентрацию IgG к НР в течение 15 минут с использованием сыворотки, плазмы или даже капиллярной крови больного. Проведенное исследование показало, что указанный метод имеет чувствительность 94% и специфичность 98% по сравнению с набором стандартных методов исследования (гистология плюс уреазный тест). Его диагностическая ценность сопоставима с таковой у стандартного иммуноферментного анализа, однако на него затрачивается меньше времени для проведения, он не требует наличия дополнительного оборудования и может выполняться средним медперсоналом. Метод

может быть с успехом использован для первичной диагностики хеликобактериоза у детей, а также у взрослых для решения вопроса о том, нужно ли выполнять гастроскопию конкретному больному.

Особое беспокойство в последнее время вызывает увеличение числа штаммов НР, устойчивых к различным антибиотикам. С нашим участием было проведено мультицентровое исследование новой однедельной низкодозировочной тройной терапии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки на основе блокатора H^+-K^+ -АТФазы – омепразола (В.А.Исаков, Л.В.Кудрявцева, Н.М.Хомерики, С.Г.Терещенко). Для данной схемы лечения был зафиксирован низкий процент эрадикации (56,6%), который, как оказалось, был обусловлен наличием штамма НР, резистентного к метронидазолу у большого числа больных, включенных в исследование. При отдельном анализе было выявлено, что у таких больных эрадикация составляет всего 20%, а у больных с чувствительным штаммом НР к метронидазолу – 75%. Таким образом, результаты нашего исследования позволяют утверждать, что использование такой схемы лечения оправдано только у больных, никогда не получавших ранее производных имидазолов (метронидазол, тинидазол). Следует также признать, что рекомендовать для универсального использования необходимо только схемы с полной дозой блокатора H^+-K^+ -АТФазы.

Спектр заболеваний, ассоциированных с НР, постепенно расширяется по мере дальнейшего изучения возбудителя. Так, нами впервые в России была изучена группа больных (6 человек) с лимфомой (мальтомой) желудка низкой степени злокачественности. Оказалось, что эрадикация НР у таких больных приводит к полной гистологической ремиссии заболевания, что позволяет совершенно по-новому лечить больных этой категории, избегая применения у них цитостатиков и гастрэктомии. Изучение данной патологии существенно расширяет наши знания об антигензависимых или «антиген-управляемых» (antigen driven) опухолях, механизмах их возникновения и прогрессирования.

За прошедшие 4 года МОНИКИ стал не только ведущим учреждением в области исследования хеликобактериоза в России, но и координирующим центром таких исследований. Многие из применяемых сегодня в России схем лечения и методов диагностики были впервые апробированы в условиях МОНИКИ. На основе этих исследований были изданы методические рекомендации и информационные письма, результаты исследований регулярно представляются на крупнейших международных форумах, посвященных проблеме хеликобактериоза, что говорит о признании высокого качества работ, выполненных в стенах нашего института.

В планы дальнейших исследований по этой проблеме входит разработка новых методов диагностики хеликобактериоза с использованием в качестве исследуемого материала слюны больных, участие совместно с Сиднейским университетом в исследовании гетерогенности штаммов НР у больных раком желудка и с предраковыми состояниями, разработка молекулярных методов определения резистентно-

сти к антибиотикам, а также большой спектр исследований, связанных с разработкой новых схем лечения хеликобактериоза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. // Диагн. и леч. – 1996. – т. II, №12. – С.3-10.
2. Kuipers E.J., Thijs J.C., Festen H.P.M. // Aliment. Pharmacol. Ther. – 1995. – V.9. – Suppl.2. – P.59-69.
3. Penston J.G. // Aliment. Pharmacol. Ther. – 1996. – V.10. – P.469-486.
4. Sobhani I., Chastang C., De Korwin J. et al. // Gastroenterol. Clin. Biol. – 1995. – V.19. – P.252-258.
5. Van der Hulst R.W.M., Keller J.J., Rauws E.A.J., Tytgat G.N.J. // Helicobacter. – 1996. – V.1. – P.6-19.

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*И.А.Казанцева, Л.Е.Гуревич, Г.А.Полякова, А.П.Калинин,
Н.Н.Квитко, Е.Н.Бородатая, А.В.Егоров*
МОНИКИ

До 70-х годов нашего столетия эндокринные опухоли считались редкими и составляли не более 1% всех опухолей. В последние десятилетия благодаря внедрению в морфологию современных методов и улучшению качества диагностики, число выявляемых эндокринных новообразований пищеварительного тракта неуклонно растет. На основании результатов, полученных с использованием широкого спектра маркеров – моноклональных антител (МКАТ) к тканевым и клеточным детерминантам, – все более широкое распространение получает термин “нейроэндокринные опухоли” (НЭО), который базируется на структурном и функциональном подобию клеток нервной и эндокринной систем [7,10] и постепенно вытесняет термины “карциноиды”, “апудомы”, “островково-клеточные опухоли”, употреблявшиеся ранее для обозначения новообразований, в том числе и поджелудочной железы, с нейроэндокринной дифференцировкой.

Тем не менее, НЭО поджелудочной железы остаются недостаточно изученными новообразованиями с неопределенным прогнозом, так как для определения степени их злокачественности обычно применяемые в онкоморфологии критерии непригодны [1-5]. Долгое время большинство НЭО поджелудочной железы, в первую очередь инсулиномы, считались доброкачественными, к злокачественным относили не более 5% инсулином [6, 11]. В настоящее время эти цифры значительно возросли и составляют, по разным данным, от 15 до 50% и выше. Сейчас не вызывает сомнения, что НЭО поджелудочной железы – это медленно растущие, потенциально злокачественные новообразования, что, как правило, недооценивается. Одной из самых сложных является проблема своевременной диагностики нефункционирующих (“немых”) НЭО, которые имеют слабовыраженные или неспецифические клинические симптомы. Количество таких новообразований, по материалам специальной скрининговой программы, составляет более 40% всех выявляемых НЭО поджелудочной железы