

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПЕРСИСТЕНЦИИ *HELICOBACTER PYLORI* В УЧАСТКАХ ЖЕЛУДОЧНОЙ МЕТАПЛАЗИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЛУКОВИЦЫ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ ПРИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

МАРШАЛКО О.В.

УО «Витебский государственный ордена дружбы народов медицинский университет»

Резюме. Определена взаимосвязь между появлением дуоденальных эрозий, язв, осложнений язвенной болезни (ЯБ) двенадцатиперстной кишки (ДПК) и диагностикой желудочной метаплазии (ЖМ) в слизистой оболочке луковицы ДПК в течение 10 лет наблюдения. Проведено проспективное, продольное, когортное исследование 134 пациентов с синдромом диспепсии (средний возраст $45,9 \pm 13,8$ года, м/ж – 87/47) и 124 пациентов неосложненной ЯБ ДПК (средний возраст $43,7 \pm 13,4$ года, м/ж – 86/38). Всем больным сделана ФЭГДС с прицельной биопсией тела, антрального отдела желудка и луковицы ДПК. Диагностика *H.pylori* (Hp) осуществлялась морфологическим методом (окраска по Гимзе), ПЦР с обнаружением *ureC* гена ДНК Hp (Литех, Россия) и быстрым уреазным тестом (Rohm Pharma, Германия). Участки ЖМ ДПК выявлялись окраской ШИК – альциановым синим. Впервые установлено повышение абсолютного риска на 65,9% (95% ДИ: 52,1-79,7) и повышение относительного риска в 9,4 раза появления дуоденальных эрозий и язв в течение 10 лет у Hp-положительных пациентов с синдромом диспепсии при наличии ЖМ в слизистой оболочке луковицы ДПК (отношение шансов (ОШ) – 35,9; 95% ДИ: 13,3-96,5). Впервые установлено повышение абсолютного риска на 76,4% (95% ДИ: 64,5-88,3) и повышение относительного риска в 10,6 раза развития осложнений дуоденальной язвы в течение 10 лет у Hp-положительных пациентов с неосложненной ЯБ ДПК при отсутствии ЖМ в слизистой оболочке луковицы ДПК (ОШ – 65,5; 95% ДИ: 20,3-210,6).

Ключевые слова: язвенная болезнь, двенадцатиперстная кишка, желудочная метаплазия, *H.pylori*.

Abstract. The interrelation between occurrence duodenal erosion, ulcers, complications of duodenal ulcer disease and diagnostics of gastric metaplasia (GM) in mucous of duodenal bulb within 10 years of supervision is determined. Randomly selected 134 patients with dyspepsia syndrome (the mean age was 45.9 ± 13.8 years, and male/female – 87/47) and 124 patients with duodenal ulcer (DU) without complications (the mean age was 43.7 ± 13.4 years, and male/female - 86/38) were examined in prospective, longitudinal, and cohort study. Endoscopy with gastric and duodenal biopsy was performed. Diagnostics *H.pylori* (Hp) was carried out by a morphological method (painting on Giemsa), PCR with detection *ureC* gene DNA Hp (Lytech, Russia) and rapid urease test (Rohm Pharma, Germany). Gastric metaplasia in duodenal mucous was stained with alcian blue periodic acid Schiff. For the first time

increase of absolute risk on 65.9% (95% confidence interval (CI): 52.1-79.7) and increase of relative risk in 9.4 times of occurrence duodenal erosion and ulcers within 10 years at Hp-positive patients with dyspepsia syndrome and GM in mucous of duodenal bulb (odds ratio (OR) – 35.9; 95% CI: 13.3-96.5) is established. For the first time increase of absolute risk on 76.4 % (95% CI: 64.5-88.3) and increase of relative risk in 10.6 times of development of duodenal ulcer complications within 10 years at Hp-positive patients with duodenal ulcer without complications at absence gastric metaplasia in mucous of duodenal bulb (OR – 65.5; 95% CI: 20.3-210.6) is established.

Key words: ulcer disease, duodenum, gastric metaplasia, and *H.pylori*.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210602, г.Витебск, пр-т Фрунзе 27, тел. 22-40-83. – Маршалко О.В.

Пептическая язва в луковице двенадцатиперстной кишки (ДПК) связана в 95-100% случаев с наличием *Helicobacter pylori* (Hp) в слизистой оболочке желудка [2, 3, 6]. Язвенная болезнь (ЯБ) ДПК представляет собой важную социальную проблему, которая связана с эпидемиологией и развитием осложнений дуоденальной язвы. Язвенная болезнь ДПК встречается в 4-13 раз чаще (до 94,6%), чем язвенная болезнь желудка [3, 5]. Язва в подавляющем большинстве случаев локализуется в луковице ДПК. Язвы ДПК перфорируют и подвергаются пенетрации в шесть раз чаще, чем язвы желудка. Прободение язвы ДПК чаще возникает при локализации язвы на передней стенке [7]. Кровотечения из дуоденальных язв диагностируется вдвое чаще, чем из язвенных дефектов желудочной локализации [19]. Чаще кровотечение возникает из язвы расположенной на задней стенке ДПК [11]. За последние 30 лет частота развития язвенных кровотечений остается постоянной величиной.

Согласно концепции «протекающей крыши» («leaking roof» concept), предложенной Goodwin С.Д. в 1988 году [15], пептическая язва в луковице ДПК связана с наличием Hp не только на слизистой оболочке желудка, но и в участках желудочной метаплазии (ЖМ) слизистой оболочки луковицы ДПК. Механизм развития дуоденальной язвы, при наличии Hp в участках желудочной метаплазии слизистой оболочки ДПК (*H.pylori*-позитивные пациенты при отсутствии язвы → *H.pylori*-позитивная язва ДПК, неосложненное течение → *H.pylori*-позитивная язва ДПК, осложненное течение), до конца не изучен.

По данным Gisbert J.P. et al. [16], частота встречаемости ЖМ и Hp в ДПК напрямую зависит от количества обострений дуоденальной язвы: 1-й эпизод – 34% и 27% соответственно, 2-й эпизод – 84% и 80%, 3-й эпизод – 90% и 79%. Авторы считают, что ЖМ и Hp в ДПК представляют собой два фактора риска, влияющих на частоту обострений дуоденальной язвы. Следует отметить, что по данным тех же исследователей, 10% пациентов с Hp-позитивной ЯБ ДПК, имели высокую частоту рецидивов дуоденальной язвы при отсутствии ЖМ и *H.pylori* в ДПК. Voutilainen M. et al. [14] выявили прямую зависимость между

ЖМ и Нр-позитивным хроническим гастритом, дуоденальной язвой (язвенный дефект или рубец). Доказано, что независимым фактором риска развития ЖМ является Нр в ДПК (коэффициент асимметрии=1,6; 95% ДИ: 1,1-2,1). Veijola L. et al. [13] установили, что 59,7% пациентов с Нр-позитивной ЯБ ДПК имели ЖМ, которая занимала более 20% площади слизистой оболочки луковицы ДПК. Авторы считают, что увеличение площади желудочной метаплазии слизистой оболочки луковицы ДПК более 20% свидетельствует об увеличении риска развития дуоденальной язвы среди *H.pylori* - позитивных пациентов и может использоваться при отборе пациентов для проведения эрадикационной терапии. По данным тех же авторов [13], у 40,3% пациентов с Нр-позитивной язвенной болезнью ДПК желудочная метаплазия занимала менее 20% площади слизистой оболочки луковицы ДПК. Сравнение риска появления язвы ДПК среди *H.pylori*-позитивных пациентов при наличии или отсутствии ЖМ в луковице ДПК авторами не проводилось.

По другим источникам [17, 18], роль ЖМ в патогенезе язвенной болезни ДПК четко не установлена. По данным Tovey F.I. and Hobsley M. [18] у больных ЯБ ДПК, имеющих Нр в антральном отделе желудка, колонизация Нр ДПК часто отсутствовала. После эрадикации Нр, обострение Нр-негативной дуоденальной язвы в течение 6 месяцев достигала 20%. Желудочная метаплазия и Нр в ДПК встречались с одинаковой частотой у пациентов страдающих язвенной болезнью желудка и ДПК (16,7% и 20% соответственно) [17].

Работ, изучающих развитие осложнений дуоденальной язвы (кровотечение, перфорация, пенетрация, пилоробульбарный стеноз) с учетом диагностики желудочной метаплазии в слизистой оболочке луковицы ДПК, обнаружено не было.

Цель исследования заключалась в оценке взаимосвязи между появлением дуоденальных эрозий, язв, осложнений язвенной болезни ДПК и наличием желудочной метаплазии, *H.pylori* в слизистой оболочке луковицы ДПК в течение 10 лет наблюдения.

Методы

Проведено продольное, проспективное, когортное исследование. Группы пациентов сформированы в период с 1997 по 1999 год. Диагностика инфекции *H.pylori* в желудке и ДПК проведена у 265 человек (синдром диспепсии – 138 пациентов, неосложненная язвенная болезнь ДПК – 127 пациентов). Отбор пациентов проводился рандомизированным методом случайных чисел (равномерное распределение) соответственно из 2932 больных с синдромом диспепсии и 859 больных с неосложненной ЯБ ДПК [12], проходивших стационарное или амбулаторное обследование в учреждениях здравоохранения города Витебска и Витебской области.

Критерии включения в группу пациентов с синдромом диспепсии: наличие жалоб на боли или дискомфорт в эпигастральной области, ближе к срединной линии, отсутствие эрозивно-язвенных дефектов слизистой оболочки желудка и ДПК при эндоскопическом исследовании на момент осмотра и при предыдущих ФЭГДС исследованиях, отсутствие эрозий и язв по данным анам-

неза, отсутствие приема НПВП, гистологическое исследование слизистой оболочки желудка и ДПК с использованием Хьюстонской модификации Сиднейской классификации хронического гастрита.

Критерии включения в группу пациентов с неосложненной ЯБ ДПК: наличие пептической язвы, постязвенного рубца и/или рубцово-язвенной деформации луковицы ДПК без признаков стенозирования при эндоскопическом исследовании на момент осмотра или при предыдущих ФЭГДС исследованиях, отсутствие осложнений дуоденальной язвы по данным анамнеза, отсутствие приема НПВП и стрессовых воздействий, гистологическое исследование слизистой оболочки желудка и ДПК с использованием Хьюстонской модификации Сиднейской классификации хронического гастрита.

Критерии исключения из групп пациентов с синдромом диспепсии и неосложненной язвенной болезнью ДПК: отсутствие одного и более критериев включения.

Появление эрозий и/или язв ДПК в группе пациентов с синдромом диспепсии, осложнений в группе пациентов с неосложненной язвенной болезнью ДПК регистрировались на протяжении 10 лет наблюдения с марта 1997 года по март 2009 года.

Закончили исследование к марту 2009 года 258 пациентов (синдром диспепсии – 134 пациента, неосложненная язвенная болезнью ДПК - 124 пациента). Семь человек (2,7%; 4 человека с синдромом диспепсии и 3 человека с неосложненной язвой луковицы ДПК) были исключены из общей группы по различным обстоятельствам (отсутствие данных гистологического исследования слизистой оболочки желудка и/или ДПК, отказ от дальнейшего наблюдения или обследования). Полнота отслеживания составила 97,3%. Группы пациентов с синдромом диспепсии (n=134) и неосложненной язвенной болезнью ДПК (n=124) были сопоставимы по полу, возрасту и длительности заболевания (Таблица 1).

Таблица 1

Характеристика общей группы пациентов по полу, возрасту, гастродуоденальной патологии и длительности заболевания (n=258, X ± σ)

| Диагноз | Всего n (%) | Пол | | Возраст (годы) | Длительность за- болевания (годы) |
|---|----------------|------|------|-------------------|--------------------------------------|
| | | муж. | жен. | | |
| Синдром диспепсии | 134 (51,9) | 87 | 47 | 45,9 ± 13,8 | 8,1 ± 4,3 |
| Язвенная болезнью ДПК, неосложненное течение | 124 (48,1) | 86 | 38 | 43,7 ± 13,4 | 9,1 ± 4,0 |
| Всего | 258 (100) | 173 | 85 | 44,9 ± 13,3 | 8,6 ± 3,9 |

Все пациенты прошли комплексное клиническое обследование. Всем пациентам проведено эндоскопическое исследование с биопсией тела, антрального отдела желудка, луковицы ДПК и забором желудочного содержимого натощак. У больных с осложненной язвой луковицы ДПК, которым была сделана резекция желудка, производилась повторная биопсия тела, антрального отдела желудка, луковицы ДПК и забор желудочного содержимого натощак из макро-

препарата удаленного органа. Диагностика *H.pylori* в желудке и ДПК осуществлялась морфологическим методом (окраска по Гимзе, гематоксилином и эозинном), быстрым уреазным тестом и методом ПЦР (промышленные наборы). Участки желудочной метаплазии в ДПК выявлялись гистологическим методом (окраска ШИК – альциановый синий, рН 1,0 и 2,5) [10]. Для определения уреазной активности в осадке желудочного содержимого натошак использовался модифицированный метод, стандартизированный по промышленному набору быстрого уреазного теста [8]. В исследовании применялись методы статистического анализа, основанные на принципах доказательной медицины [1, 4, 9]. Обработка данных проводилась на современном персональном компьютере с использованием пакета программ статистического анализа «STATISTICA» 6.1.

Результаты и их обсуждение

За 10 лет наблюдения диагностирована высокая частота встречаемости *H.pylori* (68,2%, 95% ДИ: 54,4-82,0) в участках ЖМ луковицы ДПК у пациентов с синдромом диспепсии при персистенции Нр в слизистой оболочке желудка. У пациентов с синдромом диспепсии сочетанные жалобы на боли в эпигастрии и желудочную диспепсию встречались достоверно чаще (соответственно $\chi^2 = 19,240$ и $\chi^2 = 17,550$, $P < 0,001$) у Нр-положительных пациентов при наличии ЖМ в ДПК (63,6%, 95% ДИ: 49,4-77,8) по сравнению с Нр-положительными пациентами при отсутствии ЖМ в луковице ДПК (18,8%, 95% ДИ: 7,7-29,9) и Нр-негативными пациентами (19,0%, 95% ДИ: 7,1-30,9). Дуоденальные эрозии и язвы встречались достоверно чаще ($\chi^2 = 36,720$, $P < 0,001$) у Нр-положительных пациентов с синдромом диспепсии при наличии ЖМ в ДПК (33 человека (75,0%, 95% ДИ: 62,2-87,8) из 44 больных 1 группы) по сравнению с Нр-положительными пациентами с синдромом диспепсии без ЖМ в ДПК (6 человек (12,5%, 95% ДИ: 3,1-21,9) из 48 больных 2 группы (Таблица 2).

Таблица 2

Появление эрозий и язв луковицы двенадцатиперстной кишки у пациентов с синдромом диспепсии за 10 лет наблюдения

| ДПК, желудок (n=134) | Сравнимые группы больных по частоте желудочной метаплазии (ЖМ) и <i>H.pylori</i> | | | | | | | | |
|----------------------|--|-------|-----------|-----------------------------------|-------|----------|--------------------------------|-----|----------|
| | Нр-положительные (1 группа; n=44) | | | Нр-положительные (2 группа; n=48) | | | Нр-негативные (3 группа; n=42) | | |
| | абс. | % | 95% ДИ | абс. | % | 95% ДИ | абс. | % | 95% ДИ |
| ДПК: эрозии | 20 | 45,5 | 30,8-60,2 | 6 | 12,5 | 3,1-21,9 | 2 | 4,8 | 0,1-11,3 |
| ДПК: язвы | 13 | 29,5 | 16,0-43,0 | 0 | 0 | - | 0 | 0 | - |
| ДПК: ЖМ | 44 | 100,0 | - | 0 | 0 | - | 3 | 7,1 | 0,2-14,9 |
| ДПК: Нр | 30 | 68,2 | 54,4-82,0 | 0 | 0 | - | 0 | 0 | - |
| Желудок: Нр | 44 | 100,0 | - | 48 | 100,0 | - | 0 | 0 | - |

Установлены статистически значимые различия по частоте появления дуоденальных эрозий и язв ($\chi^2 = 43,920$, $P < 0,001$) у Нр-положительных пациентов с синдромом диспепсии при наличии ЖМ в ДПК (33 человека (75,0%, 95% ДИ: 62,2-87,8) из 44 больных 1 группы) и Нр-негативных пациентов с синдромом диспепсии (2 человека (4,8%, 95% ДИ: 0,1-11,3) из 42 пациентов 3 группы). Не

обнаружено достоверных различий ($\chi^2 = 1,660$, $P = 0,198$) по частоте появления дуоденальных эрозий у Нр-положительных пациентов с синдромом диспепсии при отсутствии ЖМ в луковице ДПК (6 человек (12,5%, 95% ДИ: 3,1-21,9) из 48 больных 2 группы) и Нр-негативных пациентов с синдромом диспепсии (3 группа). ЖМ в луковице ДПК встречалась достоверно чаще ($\chi^2 = 20,960$, $P < 0,001$) у Нр-положительных пациентов с синдромом диспепсии (44 пациента (47,8%, 95% ДИ: 37,6-58,0) из 92 больных 1 и 2 группы) по сравнению с Нр-негативными пациентами с синдромом диспепсии (3 человека (7,1%, 95% ДИ: 0,2-14,9) из 42 пациентов 3 группы).

В результате сравнения 27 параметров в общей группе пациентов ($n=134$), установлено, что увеличение глубины поражения СО луковицы ДПК (неповрежденная СО \rightarrow эрозия \rightarrow язва) связано со степенью инфицирования Нр слизистой оболочки желудка (антрального отдела – $\tau = 0,131$, $z = 2,239$, $P = 0,025$ и тела желудка – $\tau = 0,149$, $z = 2,555$, $P = 0,011$), снижением $pH \leq 1,9$ желудочного содержимого натощак ($\tau = -0,498$, $z = -8,538$, $P < 0,001$), увеличением площади ЖМ в слизистой оболочке луковицы ДПК ($\tau = 0,630$, $z = 10,799$, $P < 0,001$), степенью инфицирования Нр метаплазированной СО луковицы ДПК ($\tau = 0,491$, $z = 8,411$, $P < 0,001$). В группе Нр-негативных пациентов не установлено связи между увеличением глубины поражения слизистой оболочки луковицы ДПК (неповрежденная СО \rightarrow эрозия \rightarrow язва) и низким $pH \leq 1,9$ желудочного содержимого натощак ($\tau = -0,038$, $z = -0,354$, $P = 0,723$), увеличением площади ЖМ в слизистой оболочке луковицы ДПК ($\tau = -0,043$, $z = -0,399$, $P = 0,690$). Не установлено связи между появлением эрозий и язв в луковице ДПК и наличием ЖМ в слизистой оболочке ДПК ($\chi^2 = 0,160$, $P = 0,688$).

Таким образом, к факторам неблагоприятного прогноза появления эрозий и язв луковицы ДПК у пациентов с синдромом диспепсии, наряду со степенью инфицирования Нр слизистой оболочки желудка и $pH \leq 1,9$ желудочного содержимого натощак, относятся ЖМ в слизистой оболочке ДПК и персистенция Нр на метаплазированном эпителии ДПК. Результаты анализа прогностических факторов для прогноза развития дуоденальных эрозий и язв у пациентов общей группы ($n=134$) представлены в таблице 3 и таблице 4.

Таблица 3

Основные характеристики прогностических факторов для прогноза развития дуоденальных эрозий и язв в течение 10 лет у пациентов с синдромом диспепсии (n=134)

| Характеристики прогностического фактора | Нр в желудке | 95% ДИ | pH $\leq 1,9$ в желудке | 95% ДИ |
|--|--------------|-----------|-------------------------|-----------|
| Чувствительность | 95,1% | 88,5-100 | 80,5% | 68,4-92,6 |
| Специфичность | 45,2% | 35,1-55,3 | 79,6% | 71,4-87,8 |
| Доля правильных прогнозов | 60,4% | 52,1-68,7 | 79,9% | 73,1-86,7 |
| Абсолютный риск прогнозируемого исхода в группе фактор-положительных пациентов | 43,3% | 33,1-53,2 | 63,5% | 50,4-76,6 |
| Абсолютный риск прогнозируемого исхода в группе фактор-отрицательных пациентов | 4,5% | 0,1-10,6 | 9,8% | 3,4-16,2 |

| Характеристики прогностического фактора | Нр в желудке | 95% ДИ | pH ≤ 1,9 в желудке | 95% ДИ |
|--|--------------|-----------|--------------------|-----------|
| Повышение абсолютного риска прогнозируемого исхода в группе фактор-положительных пациентов | 38,8% | 26,7-50,9 | 53,7% | 39,0-68,4 |
| Относительный риск прогнозируемого исхода в группе фактор-положительных пациентов | 9,6 | 1,8-29,1 | 6,5 | 2,9-14,3 |
| Относительный риск иного исхода в группе фактор-положительных пациентов | 0,6 | 0,49-0,73 | 0,4 | 0,27-0,59 |
| Отношение шансов | 15,9 | 3,6-70,8 | 16,1 | 6,0-43,4 |

Таблица 4

Основные характеристики прогностических факторов для прогноза развития дуоденальных эрозий и язв в течение 10 лет у пациентов с синдромом диспепсии (n=134)

| Характеристики прогностического фактора | ЖМ в ДПК | 95% ДИ | Нр в ДПК | 95% ДИ |
|--|----------|-----------|----------|-----------|
| Чувствительность | 85,4% | 74,6-96,2 | 57,1% | 42,1-72,1 |
| Специфичность | 86,0% | 78,9-93,1 | 93,5% | 88,5-98,5 |
| Доля правильных прогнозов | 85,8% | 81,5-90,1 | 82,1% | 75,6-88,6 |
| Абсолютный риск прогнозируемого исхода в группе фактор-положительных пациентов | 72,9% | 60,3-85,5 | 80,0% | 65,7-94,3 |
| Абсолютный риск прогнозируемого исхода в группе фактор-отрицательных пациентов | 7,0% | 1,6-12,4 | 17,3% | 10,0-24,6 |
| Повышение абсолютного риска прогнозируемого исхода в группе фактор-положительных пациентов | 65,9% | 52,1-79,7 | 62,7 | 46,5-78,9 |
| Относительный риск прогнозируемого исхода в группе фактор-положительных пациентов | 10,4 | 4,7-22,9 | 4,6 | 3,1-6,9 |
| Относительный риск иного исхода в группе фактор-положительных пациентов | 0,3 | 0,2-0,4 | 0,2 | 0,1-0,4 |
| Отношение шансов | 35,9 | 13,3-96,5 | 19,1 | 7,1-51,4 |

Повышение относительного риска появления эрозий и язв в ДПК у пациентов с синдромом диспепсии при наличии ЖМ в слизистой оболочке луковицы ДПК оказалось равным 9,4, при наличии pH ≤ 1,9 желудочного содержимого натошак – 5,5, при персистенции *H.pylori* в слизистой оболочке желудка – 8,6, при персистенции *H.pylori* в метаплазированной слизистой оболочке луковицы ДПК – 3,6.

Таким образом, наличие ЖМ в ДПК представляет собой достоверный фактор риска появления эрозий и язв в луковице ДПК у Нр-позитивных пациентов с синдромом диспепсии. Результаты сравнительного анализа экономической эффективности показали, что выделение группы высокого риска появления эрозий и язв в луковице ДПК среди Нр-позитивных пациентов с синдромом диспепсии (наличие ЖМ в ДПК), на основании результатов морфологиче-

ского исследования, и проведение успешной эрадикационной терапии, приводит к минимизации затрат в 8,6 миллиона рублей на одного пациента, по сравнению с использованием антигеликобактерной терапии у Нр-положительных лиц при наличии эрозий и язв в ДПК.

За 10 лет наблюдения диагностирована высокая частота встречаемости *H.pylori* (58,0%, 95% ДИ: 46,4-69,6) в участках ЖМ луковицы ДПК у больных ЯБ ДПК при персистенции *H.pylori* в слизистой оболочке желудка. У больных ЯБ ДПК сочетанные жалобы на боли в эпигастрии и желудочную диспепсию встречались достоверно чаще ($\chi^2 = 27,500$, $P < 0,001$) у Нр-положительных пациентов при наличии ЖМ в ДПК (38 человек (55,1%, 95% ДИ: 43,4-66,8) из 69 больных 1 группы) по сравнению с Нр-положительными пациентами при отсутствии ЖМ в луковице ДПК (4 человек (8,2%, 95% ДИ: 0,5-15,9) из 49 больных 2 группы). За 10 лет наблюдения (Таблица 5) осложнения ЯБ ДПК встречались достоверно чаще ($\chi^2 = 80,410$, $P < 0,001$) у Нр-положительных пациентов с дуоденальной язвой без ЖМ в луковице ДПК (44 человека (89,8%, 95% ДИ: 81,3-98,3) из 49 больных 2 группы) по сравнению с Нр-положительными пациентами с дуоденальной язвой при наличии ЖМ в луковице ДПК (5 человек (7,2%, 95% ДИ: 1,1-13,3) из 69 больных 1 группы).

Таблица 5

Появление осложнений язвенной болезни ДПК у Нр-положительных пациентов с неосложненным течением дуоденальной язвы за 10 лет наблюдения

| ДПК, желудок (n=124) | Сравниваемые группы больных по частоте желудочной метаплазии (ЖМ) и <i>H.pylori</i> | | | | | | χ^2 | P |
|--------------------------------|---|-------|-----------|-----------------------------------|-------|-----------|----------|--------|
| | Нр-положительные (1 группа; n=69) | | | Нр-положительные (2 группа; n=49) | | | | |
| | абс. | % | 95% ДИ | абс. | % | 95% ДИ | | |
| ДПК: наличие осложнений ЯБ ДПК | 5 | 7,2 | 1,1-13,3 | 44 | 89,8 | 81,3-98,3 | 80,410 | <0,001 |
| ДПК: ЖМ | 69 | 100,0 | - | 0 | 0 | - | - | - |
| ДПК: Нр | 40 | 58,0 | 46,4-69,6 | 0 | 0 | - | - | - |
| Желудок: Нр | 69 | 100,0 | - | 49 | 100,0 | - | - | - |

В результате сравнения 23 параметров в общей группе больных ЯБ ДПК (n=124), установлено, что увеличение количества осложнений язвенной болезни луковицы ДПК (осложнения отсутствуют → имеется одно осложнение → имеется два осложнения) связано с уменьшением площади ЖМ в слизистой оболочке луковицы ДПК ($\tau = -0,595$, $z = -9,798$, $P < 0,001$), увеличением степени рубцово-язвенной деформации луковицы ДПК без признаков стенозирования ($\tau = 0,582$, $z = 9,584$, $P < 0,001$), снижением степени атрофии слизистой оболочки тела желудка ($\tau = -0,278$, $z = -4,573$, $P < 0,001$) и уменьшением количества лимфоидных фолликулов в слизистой оболочке тела ($\tau = -0,203$, $z = -3,341$, $P < 0,001$) и антрального отдела ($\tau = -0,171$, $z = -2,821$, $P < 0,001$) желудка.

Таким образом, к факторам неблагоприятного прогноза появления ос-

ложнений ЯБ ДПК у Нр-позитивных пациентов, относятся отсутствие ЖМ в слизистой оболочке луковицы ДПК, наличие рубцово-язвенной деформации луковицы ДПК без признаков стенозирования, а также отсутствие атрофии слизистой оболочки тела желудка и лимфоидных фолликулов в слизистой оболочке тела и антрального отдела желудка. Результаты анализа прогностических факторов по прогнозу появления осложнений ЯБ ДПК для общей группы (n=124) пациентов неосложненной ЯБ ДПК приведены в таблице 6 и таблице 7.

Таблица 6

Основные характеристики прогностических факторов для прогноза развития осложнений

дуоденальной язвы в течение 10 лет при отсутствии ЖМ в слизистой оболочке луковицы ДПК и наличии рубцово-язвенной деформации луковицы ДПК без стенозирования (n=124)

| Характеристики прогностического фактора | ЖМ в ДПК отсутствует | 95% ДИ | рубцово-язвенная деформация в ДПК имеется | 95% ДИ |
|--|-----------------------------|---------------|--|---------------|
| Чувствительность | 90,2% | 82,0-98,4 | 94,1% | 87,6-100 |
| Специфичность | 87,7% | 80,2-95,2 | 78,1% | 68,6-87,6 |
| Доля правильных прогнозов | 88,7% | 83,1-94,3 | 84,7% | 78,4-91,0 |
| Абсолютный риск прогнозируемого исхода в группе фактор-положительных пациентов | 83,6% | 73,8-93,4 | 75,0% | 64,4-85,6 |
| Абсолютный риск прогнозируемого исхода в группе фактор-отрицательных пациентов | 7,2% | 1,1-13,3 | 5,0% | 0,01-10,5 |
| Повышение абсолютного риска прогнозируемого исхода в группе фактор-положительных пациентов | 76,4% | 64,5-88,3 | 70,0% | 58,1-81,9 |
| Относительный риск прогнозируемого исхода в группе фактор-положительных пациентов | 11,6 | 4,9-27,4 | 15,0 | 4,6-49,4 |
| Относительный риск иного исхода в группе фактор-положительных пациентов | 0,2 | 0,1-0,3 | 0,3 | 0,2-0,4 |
| Отношение шансов | 65,5 | 20,3-210,6 | 56,6 | 14,2-228,2 |

Основные характеристики прогностических факторов для прогноза развития осложнений дуоденальной язвы в течение 10 лет при отсутствии атрофии слизистой оболочки тела желудка и лимфоидных фолликулов тела и антрального отдела желудка (n=124)

| Характеристики прогностического фактора | Атрофия СО тела желудка отсутствует | 95% ДИ | Лимфоидные фолликулы СО тела и антрального отдела желудка отсутствуют | 95% ДИ |
|--|-------------------------------------|-----------|---|-----------|
| Чувствительность | 52,1% | 38,0-66,2 | 91,5% | 83,5-99,5 |
| Специфичность | 73,7% | 63,8-83,6 | 23,4% | 13,9-32,9 |
| Доля правильных прогнозов | 65,3% | 56,9-73,7 | 49,2% | 40,4-58,0 |
| Абсолютный риск прогнозируемого исхода в группе фактор-положительных пациентов | 55,6% | 41,1-70,1 | 42,2% | 32,6-51,8 |
| Абсолютный риск прогнозируемого исхода в группе фактор-отрицательных пациентов | 29,1% | 19,1-39,1 | 18,2% | 2,1-34,3 |
| Повышение абсолютного риска прогнозируемого исхода в группе фактор-положительных пациентов | 26,5% | 8,7-44,3 | 24,0% | 5,1-42,9 |
| Относительный риск прогнозируемого исхода в группе фактор-положительных пациентов | 1,9 | 1,3-2,8 | 2,3 | 0,8-6,2 |
| Относительный риск иного исхода в группе фактор-положительных пациентов | 0,6 | 0,4-0,9 | 0,7 | 0,6-0,9 |
| Отношение шансов | 3,0 | 1,4-6,6 | 3,3 | 1,0-10,7 |

Повышение относительного риска развития осложнений ЯБ ДПК при отсутствии ЖМ в луковице ДПК оказалось равным 10,6, при наличии рубцово-язвенной деформации луковицы ДПК – 14,0, при отсутствии атрофии слизистой оболочки тела желудка – 0,9, при отсутствии лимфоидных фолликулов в теле и антральном отделе желудка – 1,3.

Таким образом, отсутствие ЖМ в ДПК представляет собой достоверный фактор риска появления осложнений у Нр-позитивных больных ЯБ ДПК. Результаты сравнительного анализа экономической эффективности показали, что выделение группы высокого риска появления осложнений среди Нр-позитивных пациентов с ЯБ ДПК (отсутствие ЖМ в луковице ДПК), на основании результатов морфологического исследования, и проведение успешной эрадикационной терапии приводит к минимизации затрат в 42,7 миллиона рублей на одного пациента, по сравнению с использованием антигеликобактерной терапии у Нр-позитивных пациентов с дуоденальной язвой после хирургиче-

ского лечения осложнений (резекция желудка, закрытие прободной язвы).

На основании результатов проспективного, продольного, когортного исследования (n=258) по оценке взаимосвязи между появлением дуоденальных эрозий, язв, осложнений язвенной болезни ДПК и наличием желудочной метаплазии, *H.pylori* в слизистой оболочке луковицы ДПК в течение 10 лет наблюдения, можно сделать следующие **выводы**:

1. За 10 лет наблюдения диагностирована высокая частота встречаемости *H.pylori* (68,2%, 95% ДИ: 54,4-82,0) в участках желудочной метаплазии луковицы ДПК у пациентов с синдромом диспепсии при персистенции *H.pylori* в слизистой оболочке желудка. Сочетанные жалобы на боли в эпигастрии и желудочную диспепсию встречались достоверно чаще (соответственно $\chi^2 = 19,240$ и $\chi^2 = 17,550$, $P < 0,001$) у *H.pylori*-позитивных пациентов при наличии желудочной метаплазии и Нр в ДПК (63,6%, 95% ДИ: 49,4-77,8) по сравнению с *H.pylori*-позитивными пациентами при отсутствии ЖМ в луковице ДПК (18,8%, 95% ДИ: 7,7-29,9) и *H.pylori*-негативными пациентами (19,0%, 95% ДИ: 7,1-30,9).

2. За 10 лет наблюдения дуоденальные эрозии и язвы встречались достоверно чаще (соответственно $\chi^2 = 36,720$ и $\chi^2 = 43,920$, $P < 0,001$) у *H.pylori*-позитивных пациентов с синдромом диспепсии при наличии ЖМ в ДПК (75,0%, 95% ДИ: 62,2-87,8) по сравнению с *H.pylori*-позитивными пациентами с синдромом диспепсии без желудочной метаплазии в ДПК (12,5%, 95% ДИ: 3,1-21,9) и *H.pylori*-негативными пациентами (4,8%, 95% ДИ: 0,1-11,3). Увеличение глубины поражения слизистой оболочки луковицы ДПК (неповрежденная СО → эрозия → язва) связано со степенью инфицирования Нр слизистой оболочки желудка (антрального отдела – $\tau = 0,131$, $z = 2,239$, $P = 0,025$ и тела желудка – $\tau = 0,149$, $z = 2,555$, $P = 0,011$), снижением $pH \leq 1,9$ желудочного содержимого натошак ($\tau = -0,498$, $z = -8,538$, $P < 0,001$), увеличением площади ЖМ в слизистой оболочке луковицы ДПК ($\tau = 0,630$, $z = 10,799$, $P < 0,001$), степенью инфицирования Нр метаплазированной слизистой оболочки луковицы ДПК ($\tau = 0,491$, $z = 8,411$, $P < 0,001$). В группе Нр-негативных пациентов не установлено связи между увеличением глубины поражения слизистой оболочки луковицы ДПК (неповрежденная СО → эрозия → язва) и низким $pH \leq 1,9$ желудочного содержимого натошак ($\tau = -0,038$, $z = -0,354$, $P = 0,723$), увеличением площади ЖМ в слизистой оболочке луковицы ДПК ($\tau = -0,043$, $z = -0,399$, $P = 0,690$). Не установлено связи между появлением эрозий и язв в луковице ДПК и наличием ЖМ в слизистой оболочке ДПК ($\chi^2 = 0,160$, $P = 0,688$).

3. Впервые установлено повышение абсолютного риска на 65,9% (95% ДИ: 52,1-79,7) и повышение относительного риска в 9,4 раза появления дуоденальных эрозий и язв в течение 10 лет у Нр-позитивных пациентов с синдромом диспепсии при наличии желудочной метаплазии в слизистой оболочке луковицы ДПК (отношение шансов – 35,9, 95% ДИ: 13,3-96,5). Установлено повышение абсолютного риска на 53,7% (95% ДИ: 39,0-68,4) и повышение относительного риска в 5,5 раза появления дуоденальных эрозий и язв в течение 10 лет у Нр-позитивных пациентов с синдромом диспепсии при наличии $pH \leq 1,9$

в желудке натошак (отношение шансов (ОШ) – 16,1, 95% ДИ: 6,0-43,4).

4. За 10 лет наблюдения диагностирована высокая частота встречаемости *H.pylori* (58,0%, 95% ДИ: 46,4-69,6) в участках желудочной метаплазии луковицы двенадцатиперстной кишки у больных с язвенной болезнью ДПК при персистенции *H.pylori* в слизистой оболочке желудка. Сочетанные жалобы на боли в эпигастрии и желудочную диспепсию встречались достоверно чаще ($\chi^2 = 27,500$, $P < 0,001$) у *H.pylori*-позитивных пациентов при наличии ЖМ в ДПК (55,1%, 95% ДИ: 43,4-66,8) по сравнению с *H.pylori*-позитивными пациентами при отсутствии ЖМ в луковице ДПК (8,2%, 95% ДИ: 0,5-15,9).

5. За 10 лет наблюдения осложнения ЯБ ДПК встречались достоверно чаще ($\chi^2 = 80,410$, $P < 0,001$) у Нр-позитивных пациентов с дуоденальной язвой без ЖМ в луковице ДПК (89,8%, 95% ДИ: 81,3-98,3) по сравнению с *H.pylori*-позитивными пациентами с дуоденальной язвой при наличии ЖМ в луковице ДПК (7,2%, 95% ДИ: 1,1-13,3). Увеличение количества осложнений ЯБ ДПК (осложнения отсутствуют → имеется одно осложнение (кровотечение, перфорация, пенетрация, пилоробульбарный стеноз) → имеется два осложнения) связано с уменьшением площади ЖМ в слизистой оболочке луковицы ДПК ($\tau = -0,595$, $z = -9,798$, $P < 0,001$), увеличением степени рубцово-язвенной деформации луковицы ДПК без признаков стенозирования ($\tau = 0,582$, $z = 9,584$, $P < 0,001$), снижением степени атрофии слизистой оболочки тела желудка ($\tau = -0,278$, $z = -4,573$, $P < 0,001$) и уменьшением количества лимфоидных фолликулов в слизистой оболочке тела ($\tau = -0,203$, $z = -3,341$, $P < 0,001$) и антрального отдела ($\tau = -0,171$, $z = -2,821$, $P < 0,001$) желудка.

6. Впервые установлено повышение абсолютного риска на 76,4% (95% ДИ: 64,5-88,3) и повышение относительного риска в 10,6 раза развития осложнений дуоденальной язвы в течение 10 лет у Нр-позитивных пациентов неосложненной ЯБ ДПК при отсутствии ЖМ в слизистой оболочке луковицы ДПК (отношение шансов – 65,5, 95% ДИ: 20,3-210,6). Установлено повышение абсолютного риска на 70,0% (95% ДИ: 58,1-81,9%) и повышение относительного риска в 14,0 раз появления осложнений дуоденальной язвы в течение 10 лет у Нр-позитивных пациентов неосложненной ЯБ ДПК при наличии рубцово-язвенной деформации луковицы ДПК без признаков стенозирования (ОШ – 56,6, 95% ДИ: 14,2-228,2).

7. Для оценки риска развития дуоденальных эрозий и язв рекомендуется проводить морфологическую диагностику желудочной метаплазии в слизистой оболочке луковицы ДПК у *H.pylori*-позитивных пациентов с синдромом диспепсии. Её наличие позволяет выделять группу высокого риска появления эрозий и язв в луковице ДПК среди Нр-позитивных пациентов с синдромом диспепсии. Проведение успешной эрадикационной терапии в группе высокого риска приводит к минимизации затрат в 8,6 миллиона рублей на одного пациента, по сравнению с использованием антигеликобактерной терапии у Нр-позитивных лиц с синдромом диспепсии при наличии эрозий и язв в ДПК.

8. Для оценки риска развития осложнений ЯБ ДПК рекомендуется проводить морфологическую диагностику ЖМ в слизистой оболочке луковицы ДПК

у Нр-позитивных пациентов с дуоденальной язвой. Её отсутствие позволяет выделять группу высокого риска появления осложнений среди Нр-позитивных пациентов с ЯБ ДПК. Проведение успешной эрадикационной терапии приводит к минимизации затрат в 42,7 миллиона рублей на одного пациента, по сравнению с использованием антигеликобактерной терапии у Нр-позитивных пациентов с дуоденальной язвой после хирургического лечения осложнений (резекция желудка, закрытие прободной язвы).

Литература

1. Гринхальх, Т. Основы доказательной медицины: пер. с англ. / Т. Гринхальх; под. ред. И. Н. Денисова, К. И. Сайткулова. – 3-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С. 159-182.
2. Исаков, В. А. Хеликобактериоз / В. А. Исаков, И. В. Домарадский. – М.: ИД Медпрактика-М, 2003.
3. Маев, И. В. Болезни двенадцатиперстной кишки / И. В. Маев, А. А. Самсонов. – М.: МЕДпресс-информ, 2005. – С. 366-369.
4. Платонов, А.Е. Статистический анализ в медицине и биологии: задачи, терминология, логика, компьютерные методы / А. Е. Платонов.– М.: Издательство РАМН, 2000. – С. 5-52.
5. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения: рук. для практикующих врачей / В. Т. Ивашкин [и др.]; под общ. ред. В. Т. Ивашкина. – Сер. Для практикующих врачей. – М.: Литтерра, 2003. – Т. 4. – С. 311-312.
6. Российский терапевтический справочник / под ред. А. Г. Чучалина. – М.: Гэотар-Медиа, 2005. – С. 140-143.
7. Сочетанные осложнения язвы двенадцатиперстной кишки / Г. И. Синенченко [и др.]. – СПб., 2007.
8. Способ определения уреазной активности в тощачевой порции желудочного содержимого: пат. 5259 Респ. Беларусь, G 01N 33/48, C 12Q 1/58 / М.Р. Конорев, А.М. Литвяков, Ю.В. Крылов, М.Е. Матвеев, А.А. Рящиков, А.В. Ковалев; заяв. Витебск. гос. мед. ун-т. – № а 19980863; заявл. 21.09.98; опубл. 03.03.03 // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. – 2003. – № 2. – С. 201.
9. Флетчер, Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины: пер. с англ. / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер. – М.: Медиа Сфера, 1998. – С. 3-352.
10. Хронический дуоденит / М. Р. Конорев [и др.]. – Мн: ООО «Доктор-Дизайн», 2003. – 112 с.
11. Шорох, Г. П. Язвенные гастродуоденальные кровотечения (тактика и лечение) / Г. П. Шорох, В. В. Климович. – Мн.: ГИПП «ПРОМПЕЧАТЬ», 1998. – 156 с.
12. Box, G. E. Statistics for Experimenters: An Introduction to Design, Data Analysis, and Model Building / G. E. Box, W. G. Hunter, J. S. Hunter. – New York: John Wiley and Sons, 1978.

13. Clinical Significance of Widespread Gastric Metaplasia in the Duodenal Bulb / L. Veijola [et al.] // J. Clin. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 40, N 6. – P. 510-514.

14. Gastric metaplasia and chronic inflammation at the duodenal bulb mucosa / M. Voutilainen [et al.] // Dig. Liver Dis. – 2003. – Vol. 35, N 2. – P. 94-98.

15. Goodwin, C. D. Duodenal ulcer, *Campylobacter pylori* and «Leaking roof» concept / C. D. Goodwin // Lancet. – 1988. – Vol.2, N 8626/8627. – P. 1467-1469.

16. *Helicobacter pylori* infection, gastric metaplasia in the duodenum and the relationship with ulcer recurrence / J. P. Gisbert [et al.] // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2000. – Vol. 12, N 12. – P. 1295-1298.

17. Prevalence of gastric metaplasia in the duodenal bulb and distribution of *Helicobacter pylori* in the gastric mucosa. A clinical and histopathological study in 96 consecutive patients / D. Jonkers [et al.] // Ital. J. Gastroenterol. Hepatol. – 1998. – Vol. 30, N 5. – P. 481-483.

18. Tovey, F. I. Is *Helicobacter pylori* the primary cause of duodenal ulceration? / F. I. Tovey, M. Hobsley // J. Gastroenterol. Hepatol. – 1999. – Vol. 14, N 11. – P. 1053-1056.

19. Vaira, D. What is the role of *Helicobacter pylori* in complicated ulcer disease? / D. Vaira, M. Menegatti, M. Miglioli // Gastroenterology. – 1997. – Vol. 113. – P. 78-84.