

СТОМАТОЛОГИЯ

УДК 616.31:616.33.27

Н.С. Робакидзе, А.В. Цимбалистов, М.А. Дубова

РАЗВИТИЕ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ У БОЛЬНЫХ, ИНФИЦИРОВАННЫХ *HELICOBACTER PYLORI*, В СТОМАТОЛОГИЧЕСКОМ АСПЕКТЕ

Успешное лечение язвенной болезни двенадцатиперстной кишки — одна из наиболее актуальных проблем здравоохранения. Открытие в 1983 г. австралийскими учеными В. Marshall и J. Warren микроорганизма *Helicobacter pylori* (НР) привело к пересмотру взглядов ученых на этиопатогенез и принципы лечения большинства гастродуоденальных заболеваний [1]. Сегодня не вызывает сомнений, что НР является возбудителем активного хронического гастрита и важнейшим фактором патогенеза язвенной болезни, мальтомы и рака желудка. Установлено, что этим микроорганизмом инфицированы около 60 % населения земного шара. Среди больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки инфицированность НР составляет 90–100 % случаев [2].

В результате многочисленных исследований установлено, что патогенез язвенной болезни неразрывно связан с инфекцией НР, хотя взаимоотношения бактерии и хозяина сложны и неоднозначны [3]. В последние годы внимание исследователей в области гастроэнтерологии и стоматологии привлечено к проблеме участия полости рта в процессе инфицирования НР [4–7].

Обнаружение возбудителя в зубной бляшке указывает на то, что полость рта может играть роль «резервуара» НР и орально-оральный путь является одним из путей инфицирования. Однако это утверждение спорно, поскольку результаты исследований, проведенных в разных странах, весьма противоречивы [8, 9]. Это объясняется тем, что для обнаружения НР в полости рта применяются методы диагностики, традиционно используемые для выявления НР в желудке, однако только некоторые из них достаточно достоверны для обнаружения НР в полости рта.

В научной литературе дискутируется вопрос о полости рта как возможном источнике реинфекции после эрадикации НР в желудке [10]. Однако исследования состояния полости рта при рецидивирующем течении язвенной болезни далеки от завершения. Наряду с ясностью вопросов об участии возбудителя в этиопатогенезе гастродуоденальных заболеваний недостаточно изучены механизмы оральной колонизации НР, нет данных о возможной взаимосвязи персистенции НР в ротовой полости со стоматологическим статусом, остается невыясненной возможность влияния бактерий полости рта на рецидивирование язвенной болезни.

Цель нашего исследования состояла в оценке стоматологического статуса НР-инфицированных больных и изучении взаимосвязи персистенции НР с патологическими процессами в полости рта и характером течения язвенной болезни.

Материалы и методы исследования. Обследовано 58 пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК). В зависимости от течения заболевания больные разделены на две группы. В первую группу включены 25 больных с благоприятным вариантом течения язвенной болезни, во вторую группу — 33 пациента с неблагоприятным вариантом заболевания.

При формировании групп учитывались данные анамнеза (осложнения, частота рецидивов, продолжительность обострений) и характер течения настоящего обострения заболевания (эффект проводимой терапии, сроки рубцевания язвенного дефекта). Для больных с благоприятным течением дуоденальной язвы характерна обычная для данной нозологической формы клиническая картина заболевания, отсутствие осложнений, срок рубцевания дефекта слизистой оболочки не превышает четырех недель, частота рецидивов — не более двух раз в год. Условие включения больных во вторую группу состояло в частоте рецидивирования заболевания более двух раз в год и в продолжительности заживления язвенного дефекта, превышающей четыре недели.

Все пациенты обследованы по единому плану. Программа обследования включала следующие разделы: оценку состояния желудочно-кишечного тракта, оценку стоматологического статуса, оценку НР-статуса, эрадикационную терапию, контроль эффективности лечения. Для оценки состояния желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) использованы клинические, гистологические и лабораторно-инструментальные методы исследования. Для оценки стоматологического статуса использованы данные клинического исследования и объективные показатели: индекс КПУ, индекс гигиены по Федорову-Володкиной (1971), пародонтальный индекс ВОЗ CPITN (1982), рентгенологическое исследование.

Для диагностики НР в желудке использованы морфологические и биохимические методы исследования — быстрый уреазный деоловый тест и ^{13}C -уреазный дыхательный тест. В срезах гастробиоптатов, подготовленных для гистологического исследования, определено наличие НР (рис. 1). Для унификации гистологических заключений использована визуально-аналоговая шка-

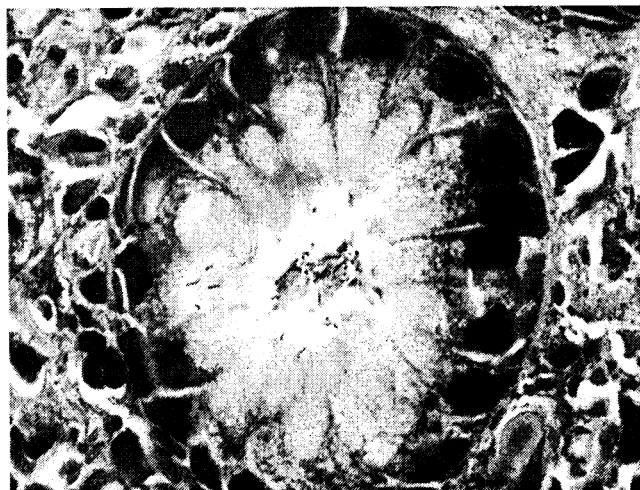


Рис. 1. Гастробиоптат при хроническом антральном гастрите, ассоциированном с *Helicobacter pylori* (гистологический срез); зона максимальной обсемененности НР слоя слизи в устье железы антрального отдела. Ув. 10×90 . Окраска по Грамму.

ла. Для биохимической диагностики использован быстрый уреазный «De-nol test» фирмы Yamanuchi. ¹³C-уреазный дыхательный тест осуществлен по методике, предложенной У. Ghoos (1992). Исследования проведены совместно с университетской клиникой г. Леувена (Бельгия).

Для диагностики возбудителя в полости рта использован метод полимеразной цепной реакции (ПЦР), основанный на выявлении ДНК возбудителя. Исследовано содержимое зубодесневых и пародонтальных карманов, зубной налет и слюна. Обработка материала проведена с помощью набора «Амплификационная тест-система на основе ПЦР для выделения *Helicobacter pylori*» (Ниармедик, г. Москва) с праймерами Cag A-1 и -2 для идентификации гена Cag A — маркера патогенных штаммов НР.

Всем НР-инфицированным больным проведена эрадикационная терапия с использованием 20 мг омепразола два раза в день, 500 мг тинидазола два раза в день, 250 мг кларитромицина два раза в день в течение семи дней. Спустя четыре недели после окончания терапии оценена субъективная симптоматика, проведено фиброгастродуоденоскопическое исследование, гистологическое изучение гастробиоптатов. С помощью морфологического, биохимических и молекулярно-биологического методов исследования проведена оценка НР-статуса.

При сохранении НР-инфекции в полости рта после эрадикационной терапии группе больных (11 человек) проведен комплекс дополнительных лечебно-профилактических мероприятий, направленных на подавление возбудителя в полости рта. В схему лечения включены мероприятия по профессиональной гигиене, применена антибактериальная система, включающая 0,3 %-ный триклозан и 2 %-ный кополимер PVM/МА в составе ополаскивателя Colgate Plax с последующим динамическим контролем за состоянием инфицированности полости рта.

Полученные в процессе исследования цифровые данные обработаны на персональном компьютере с помощью программной системы STATISTICA for Windows (версия 5.11). В статистической обработке результатов наблюдений использованы непараметрические критерии сравнения показателей (Фишера, χ^2 , Крускала–Уоллиса, Манна–Уитни, Вилкоксона). Выбор данных критериев обусловлен тем, что значения всех исследуемых параметров не соответствуют нормальному распределению (в соответствии с тестами Колмогорова–Смирнова — K-S-test, Лиллиефорса, Шапиро–Уилкса).

Результаты и их обсуждение. На основании сравнительного анализа состояния ЖКТ у больных с различными клиническими вариантами ЯБДПК установлены определенные различия по ряду признаков в исследуемых группах. Согласно данным эндоскопического исследования размеры язвенных дефектов в группах сравнения различаются: у больных с благоприятным вариантом течения болезни преобладают небольшие дуоденальные язвы, а при неблагоприятном течении заболевания распространены крупные дуоденальные язвы (рис. 2).

При сравнительной оценке морфологического состояния слизистой оболочки антрального отдела желудка выявлено, что у больных с неблагоприятным вариантом заболевания чаще имеют место атрофические изменения слизистой, наличие которых объясняется естественным течением хронического воспалительного процесса.

Из анализа стоматологического статуса больных с различными вариантами течения ЯБДПК следует распространенность стоматологических заболеваний среди больных обеих групп. В 100 % наблюдений установлены изменения со стороны тканей пародонта. При этом в 15,5 % случаев диагностирован гингивит, в 84,5 % наблюдений — пародонтит различной степени тяжести (рис. 3). Установлена взаимосвязь заболеваний пародонта с характером течения язвенной болезни. Средняя и тяжелая степень пародонтита чаще встречаются у больных с неблагоприятным вариантом течения язвенной болезни, в то время как у больных с благоприятным вариантом заболевания чаще наблюдается пародонтит легкой степени.

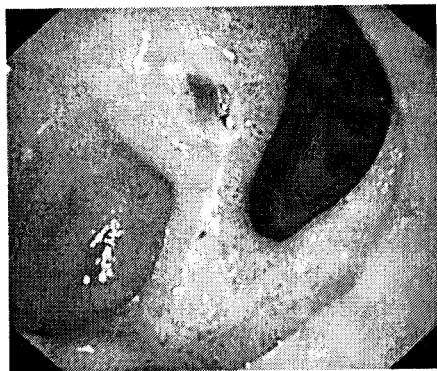


Рис. 2. Эндоскопическая картина язвы двенадцатиперстной кишки.

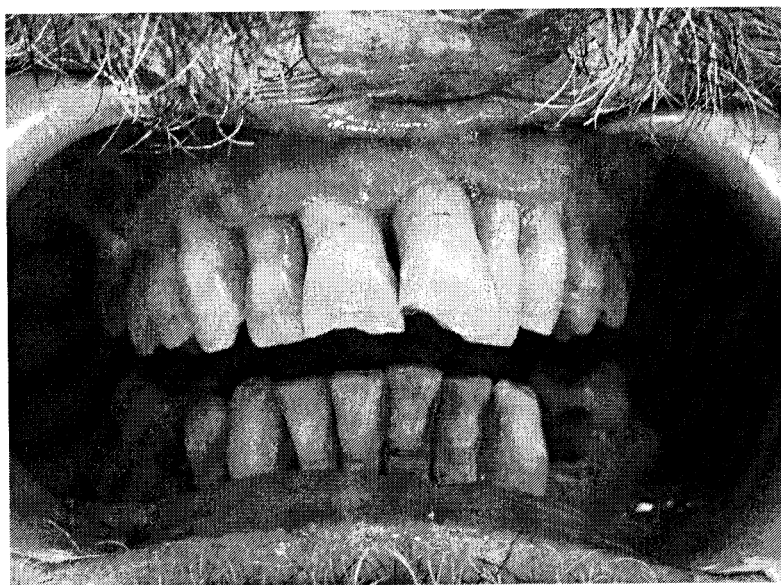


Рис. 3. Генерализованный парадонтит тяжелой степени при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (больной К).

Гигиеническое состояние полости рта больных ЯБДПК в целом можно охарактеризовать как неудовлетворительное, что свидетельствует об отсутствии регулярного ухода за полостью рта. Установлено, что показатели гигиенического состояния полости рта достоверно различаются в группах сравнения ($p < 0,05$). Выявлено, что интенсивность кариеса зубов в целом не зависит от характера течения язвенной болезни. Некариозные поражения обнаружены в 17,2 % наблюдений, что свидетельствует о незначительном распространении данной патологии среди обследованного контингента больных. В 32,8 % случаев диагностированы различные аномалии зубочелюстной системы с преобладанием деформаций зубных рядов, сопровождаемых скученностью зубов. Статистически

достоверных различий по зубочелюстным аномалиям в исследуемых группах не обнаружено. В 63,7 % наблюдений выявлены дефекты зубных рядов, требующие замещения протезами. Установлено, что распределение больных с дефектами зубных рядов зависит от варианта течения язвенной болезни. Подавляющее большинство больных с концевыми дефектами составляют пациенты с часто рецидивирующим течением дуоденальной язвы.

Исследование НР-инфицированности слизистой оболочки желудка (СОЖ) проведено с помощью морфологического и биохимических методов исследования. В 36,2 % случаев результат гистологической диагностики НР оказался ложноотрицательным, что было установлено в результате параллельной биохимической диагностики НР. Согласно данным биохимических исследований НР находится на поверхности слизистой оболочки желудка в 100 % наблюдений. С помощью дыхательного теста установлено, что у большинства больных содержание стабилизированного изотопа ^{13}C в пробах выдыхаемого воздуха соответствует второй степени инфицированности СОЖ.

Степень инфицированности СОЖ НР в целом не зависит от характера течения язвенной болезни. Этот факт объясняется постепенным нарастанием атрофических процессов в СОЖ у большинства больных с неблагоприятным течением язвенной болезни и формированием условий, неблагоприятных для персистенции НР.

Патогенные штаммы НР, содержащие ген *Cag A*, обнаружены с помощью ПЦР-метода в зубном налете и ротовой жидкости у 20 больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, что составляет 34,5 % от общего количества обследованных. Установлено, что инфицированность полости рта связана с половой принадлежностью и не зависит от возраста больных.

Прямой зависимости степени инфицированности СОЖ с НР-статусом полости рта не выявлено. В то же время установлена статистически достоверная взаимосвязь персистенции НР в полости рта с характером течения язвенной болезни ($\chi^2 = 4,1$; $p < 0,05$). Среди пациентов с положительным НР-статусом полости рта больные с часто рецидивирующей дуоденальной язвой составляют 75 %.

Определены достоверные статистически значимые различия показателей индекса гигиены у больных с различным НР-статусом ($p < 0,05$). У больных с положительным НР-статусом полости рта среднее значение ИГ = 3,25, с отрицательным — 2,45. Несмотря на то что при сравнительном анализе не выявлено прямой зависимости степени инфицированности СОЖ с НР-статусом полости рта, установлена значимая корреляция между показателями индекса гигиены и показателями ^{13}C -уреазного дыхательного теста, характеризующими степень инфицированности СОЖ ($p < 0,05$; $r = 0,05$).

Сочетание высокого значения ИГ ($\geq 2,5$) с пародонтальным индексом CPITN ≥ 2 в 70 % наблюдений сопровождается наличием НР в полости рта. Различия по сочетанному проявлению этих диагностических критериев в группах с положительным и отрицательным НР-статусом полости рта статистически достоверны ($\chi^2 = 4,1$; $p < 0,05$). Интенсивность кариеса зубов у обследованных лиц не зависит от присутствия НР в полости рта.

После проведения тройной эрадикационной терапии у большинства больных отмечена положительная динамика эндоскопической картины, сопровождаемая заживлением дуоденальных язв, улучшением морфологической структуры СОЖ и отсутствием НР в биоптатах. Установлено, что в результате лечения эрадикация достигнута в 76 % случаев у больных с благоприятным течением ЯБДПК и в 52 % наблюдений у больных с неблагоприятным вариантом заболевания. Различная степень инфицированности СОЖ

после эрадикационной терапии у больных с различными вариантами течения ЯБДПК статистически достоверна ($\chi^2 = 4,8$; $p < 0,05$).

Уровень инфицированности полости рта после лечения не изменяется. Иными словами, несмотря на проведение успешной терапии, направленной на уничтожение возбудителя в желудке, у больных сохраняется положительный НР-статус полости рта. Большинство больных, у которых достигнута эрадикация, составляют пациенты с отрицательным НР-статусом полости рта (76,3 % в группе и 80,5 % общего количества вылеченных больных). При этом у больных с положительным НР-статусом эрадикационный эффект отмечен лишь в 35 % наблюдений. В остальных случаях степень инфицированности сохраняется на достаточно высоком уровне.

В свете полученных данных местная антимикробная терапия в полости рта является важным звеном комплексного лечения больных с патологией желудка и двенадцатиперстной кишки. В настоящее время имеются сведения о высокой антибактериальной эффективности триклозана в отношении большинства представителей микрофлоры полости рта. В нашей работе антибактериальная система 0,3 %-ный триклозан – 2 %-ный кополимер PVM/МА в составе ополаскивателя Colgate Plax включена в комплекс лечебно-профилактических мероприятий, направленных на подавление НР в полости рта. Установлено, что антибактериальная система триклозан — кополимер PVM/МА представляет собой эффективное средство подавления НР в полости рта.

Реализация лечебно-профилактических мероприятий, включающих проведение курса профессиональной гигиены, обучение рациональной методике чистки зубов и применение средств гигиены с антабактериальными свойствами, обеспечивает динамику объективных показателей стоматологического статуса обследованных больных. У большинства больных наблюдаются снижение и стабилизация индекса гигиены. В связи с установлением оптимального режима индивидуальной гигиены улучшается состояние пародонта. Таким образом, не вызывает сомнений целесообразность проведения индивидуального и профессионального контроля за образованием зубной бляшки и включения лечебно-профилактических мероприятий, направленных на уничтожение НР в полости рта, в традиционные схемы лечения больных с часто рецидивирующим течением язвенной болезни.

Анализ клинических исходов ЯБДПК показывает, что стойкая ремиссия, отсутствие каких-либо жалоб на состояние ЖКТ, наблюдается у 40 % больных с благоприятным вариантом язвенной болезни и у 18 % больных с неблагоприятным вариантом. Следует отметить, что в большинстве случаев (88 %) стойкая ремиссия ассоциируется с отсутствием инфицированности СОЖ. У 80,5 % больных этой категории констатируется отрицательный НР-статус полости рта. Ремиссия, отсутствие рецидивов при сохраняющихся жалобах на эпизодическую диспепсию и неприятные ощущения в эпигастриальной области отмечены у 56 % больных первой группы и у 48 % больных второй группы. У одного пациента (4 %) с благоприятным и у 9 (27 %) больных с неблагоприятным вариантом течения язвенной болезни наблюдаются повторные рецидивы заболелания.

Среди больных с положительным НР-статусом полости рта рецидивы ЯБДПК отмечены у 45 %, для 10 % проведено хирургическое лечение. Большую часть из них составляют пациенты, которым не проводились лечебно-профилактические мероприятия, направленные на уничтожение возбудителя в полости рта. При отрицательном НР-статусе полости рта рецидивы отмечены в 3 % случаев.

Таким образом, из полученных данных следует, что существует взаимосвязь персистенции НР в полости рта с возникновением рецидивов ЯБДПК. Результаты проведенного исследования указывают на необходимость принципиально нового подхода к планированию и определению объема диагностических и лечебных мероприятий при ЯБДПК, особенно при неблагоприятном течении заболевания.

Summary

Robakidze N.S., Tsimbalistov A.V., Dubova M.A. Development of gastritis and peptic ulceration of the patients with *Helicobacter pylori* infection in stomatologic aspect.

Presence of *Helicobacter pylori* in dental plaque and saliva was determined by the polymerase chain reaction in 58 duodenal ulcer patients. The relationship between *Helicobacter pylori* infection and oral diseases has been a focus of interest. The role of the oral cavity in *Helicobacter pylori* infection was shown.

Keywords: *Helicobacter pylori*, dental plaque, oral diseases, duodenal ulcer.

Литература

1. Marshall B.J., Warren J.R. Unidentified curved bacilli in the stomach of the patients with gastritis and peptic ulceration // *Lancet*. 1984. Vol. 1. P. 1311–1315.
2. Ивашкин В.Т., Лапина Т.А. *Helicobacter pylori* — от научных исследований к клинической практике // *Диагност. и леч.* 1996. Т. 2. № 12. С. 3–10.
3. Аруин Л.И. *Helicobacter pylori* — в этиологии и патогенезе гастрита и язвенной болезни // *Арх. патол.* 1990. № 10. С. 3–8.
4. Thomas E., Jiang C., Chi D.S., Li C. The role of the oral cavity in *Helicobacter pylori* infection // *Am. J. Gastroenterol.* 1997. Vol. 92. N 2. P. 2148–2154.
5. Bamford K.B., Lutton D.A., O'Loughlin B., Coulter W.A. Nested primers improve sensitivity in the detection of *Helicobacter pylori* by the polymerase chain reaction // *J. Infect.* 1998. Vol. 36. N 1. P. 105–110.
6. Tytgat G., Rauws E. *Campylobacter pylori* and its role in peptic ulcer disease // *Gastroenterol. Clin. North Amer.* 1990. Vol. 19. P. 183–196.
7. Madinier I.M., Fosse T.M., Monteil R.A. Oral carriage of *Helicobacter pylori*: a review // *J. Periodontol.* 1997. Vol. 68. N 1. P. 2–6.
8. Соухер М.Г., Пасечников В.Д., Зоркин В.В. Определение *Helicobacter pylori* в ротовой полости и слизистой оболочке желудка до и после эрадикационной терапии // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 1997. № 5. С. 51–52.
9. Cheng L.H., Webberley M., Evans M., Hanson N. *Helicobacter pylori* in dental plaque and gastric mucosa // *J. Oral. Surg.* 1996. Vol. 81. N 4. P. 421–423.
10. Cammarota G., Tursi A., Montalto M., Papa A. Role of dental plaque in the transmission of *Helicobacter pylori* infection // *J. Clin. Gastroenterol.* 1996. Vol. 22. N 3. P. 174–177.

Статья поступила в редакцию 28 ноября 2005 г.