

Уточнение механизмов формирования неблагоприятного течения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с геликобактериозом

А.Ю. Барановский¹, И. Гооз², В.И. Симаненков³, О.Б. Щукина¹, Н.В. Захарова³
(кафедра гастроэнтерологии и диетологии¹, кафедра терапии и клинической фармакологии³ СПбМАПО, лаборатория переваривания-всасывания² Лювенского католического университета, Бельгия)

© Коллектив авторов, 2009

Реферат. Обследовано 147 больных дуоденальной язвой, в структуре которых благоприятное (редко рецидивирующее) течение заболевания было у 105 больных, часто рецидивирующее — у 24, непрерывно рецидивирующее — у 11 и осложненное течение (кровотечение, перфорация, пенетрация) — у 7 больных. Изучена диагностическая и прогностическая значимость ¹³С уреазного дыхательного теста в сравнении с другими методами выявления Нр-инфекции. Исследовано состояние некоторых механизмов цитопротекции слизистой оболочки желудка у больных с различной тяжестью геликобактериоза.

Показано, что Нр является одним из важных факторов прогрессирования язвенной болезни, в определенной мере формирующим благоприятный или неблагоприятный характер течения заболевания.

Нр-инфекция способствует нарушению цитопротективной способности гастродуоденальной слизистой оболочки, что выражается в снижении продукции муцина эпителиоцитами, супрессии тканевой иммунной защиты, усилении выраженности стромальных воспалительных процессов, ослаблении механизмов местной эндокринной регуляции трофики и энергообеспечения тканевых структур. Отмеченные расстройства закономерно прогрессируют с увеличением тяжести геликобактериоза.

Ключевые слова: дуоденальная язва, геликобактериоз, ¹³С-уреазный дыхательный тест, цитопротекция.

Adjustment of making mechanisms in negative prognosis of duodenal ulcer disease associated with Helicobacteriosis (*Helicobacter pylori*)

A.Yu. Baranovski, I. Goose, V.I. Simanenkova, O.B. Schukina, N.V. Zakharova

Abstract. Patients 147 have been observed with duodenum ulcer, 105 of them had positive prognosis (rarely recurrent), 24 – frequent recurrent, 11 – continuous recurrent and 7 patients had complicated course of disease (bleeding, perforation, penetration). It has been studied the diagnostic and prognostic significance of ¹³C-ureasic breath test in comparison with other methods of development Hp-infection. The condition of some mechanisms of mucous coat of stomach cytoprotection was examined in patients with different helicobacteriosis severity level.

Hp is shown to be one of the most important agents of ulcer disease progression definitely forming positive or negative character of disease course.

Hp-infection contributes to disorder cytoprotection ability of gastroduodenal mucoid coat, which is expressed in decreasing epithelial cell production, suppression of tissue immunal protection, exacerbation of stromal inflammatory process, depression of mechanisms local endocrine regulation of tissue trofism and energy supply. The disorders noticed appropriately progress with increasing of level helicobacteriosis severity.

Key words: duodenal ulcer, helicobacteriosis, ¹³C-ureasic breathe test, cytoprotection.

Одним из наиболее значимых этиологических факторов возникновения и прогрессирования пептической язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в настоящее время рассматривается *Helicobacter pylori* (Hp) (Figuerola G et al., 1993; Arguin L. et al., 1993; Жуховицкий В.Г., 1995, и др.). Большое количество исследований, проведенных в различных странах, посвящено изучению многих механизмов влияния Нр на цитопротективное состояние слизистой оболочки гастродуоденальной зоны, участия этого микроорганизма в интимных процессах ульцерогенеза (Комаров Ф.И. и соавт., 1995; Phull P.S. et al., 1994; Pasto S. et al., 1994). Однако остается еще очень много неясных сторон взаимодействия микро- и макроорганизма на плацдарме слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, от которых в значительной степени зависит представление о важных звеньях патогенеза забо-

левания, эффективность лечебных и профилактических мероприятий при пептической язвенной болезни. Перед настоящим исследованием были поставлены следующие задачи.

1. Выявить характер патогенетического участия Нр в формировании неблагоприятного течения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки.

2. С использованием ¹³С уреазного дыхательного теста изучить особенности некоторых метаболических процессов трофического обеспечения слизистой оболочки желудка у больных дуоденальной язвой при различной степени обсемененности Нр.

3. Установить коррелятивные взаимоотношения между степенью Нр-инфицированности слизистой оболочки желудка и некоторыми механизмами местной эндокринной регуляции гастропротекции.

Клиническая характеристика больных

В исследовании участвовали 147 больных дуоденальной язвой в возрасте 22,1–54,7 лет. Большинство из них составляли мужчины — 107 человек (72,8 %), остальные — женщины (40 человек — 27,2 %).

Обследование больных проводили не менее трех раз:

1) до проведения курса противоязвенной терапии (147 больных);

2) по завершении лечения (147 больных), а в ряде случаев (57 больных) — в процессе стационарного или амбулаторного лечения;

3) через 6 месяцев после противоязвенной терапии (136 больных). Ни один больной в течение последних 6 месяцев не получал антибиотики, препараты висмута или современные антисекреторные средства.

В зависимости от особенностей клинического течения язвенной болезни все больные разделены на четыре группы:

1-я группа — благоприятное (редко рецидивирующее) течение заболевания с частотой эндоскопически верифицированного рецидива дуоденальной язвы не более 3 в год (105 больных);

2-я группа — часто рецидивирующее течение заболевания — количество рецидивов в год 4 и более (24 больных);

3-я группа — непрерывно рецидивирующее течение (11 больных);

4-я группа — осложненное течение заболевания — кровотечение, перфорация или пенетрация (7 больных).

Методы исследования

Всем больным проведено комплексное обследование в амбулаторно-поликлинических или стационарных условиях с применением методов лабораторно-инструментальной диагностики, в том числе фиброгастродуоденоскопии (верификация дуоденальной язвы) с прицельной биопсией из края язвы, антрального отдела и тела желудка. Биопсийный материал гастродуоденальной слизистой оболочки использовали для выявления Нр, проведения гистологических и гистохимических исследований.

В работе использован ряд методов диагностики Нр: микробиологический, морфологический, биохимический, радионуклидный. Наибольшее внимание в исследовании уделяли проведению у всех без исключения больных ^{13}C уреазного дыхательного теста, методика выполнения которого описана в ряде публикаций (Klein P.D., Graham D.Y., 1989; Malfertheiner P., 1994; Ghoo Y. et al., 1992 и др.). Суть метода заключается том, что под влиянием высокой уреазной активности Нр в желудке происходит трансформация ^{13}C мочевины в $^{13}\text{CO}_2$, содержание которого в выдыхаемом воздухе определяют с помощью масс-спектрометра. Содержание в выдыхаемом воздухе $^{13}\text{CO}_2$ (в процентах от исходной дозы ^{13}C , принятой внутрь в виде завтрака) в течение 1 часа исследования свидетельствует о степени Нр-инфицированности и четко отражает количественную сторону геликобактериоза (Ghoo Y. et al., 1988). В соответствии с этим в настоящей работе использованы 4 степени геликобактериоза по результатам показателя содержания $^{13}\text{CO}_2$ в выдыхаемом воздухе в

течение 1 часа исследования:

- легкий геликобактериоз — менее 3,5%;
- геликобактериоз средней тяжести — менее 6,5%;
- тяжелый геликобактериоз — менее 9,5%;
- крайне тяжелый геликобактериоз — более 9,5%.

В качестве нормы приняты показатели, не превышающие 1%.

Биоптаты гастродуоденальной слизистой оболочки для гистологических и гистохимических исследований фиксировали в 10% нейтральном формалине по Лилли, проводили по спиртам возрастающей концентрации, инкубировали в хлороформе, парафине, заливали в парафин. Гистологические срезы толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилин-эозином, раствором Шиффа (ШИК-реакция), основным коричневым по М.Г.Шубичу (1958) и прочным зеленым по В.Ю.Голофеевскому (1986): лизосомально-катионный тест.

Данный набор гистологических методов позволил оценить структуру различных участков слизистой оболочки, состояние ее резистентности (секреция нейтральных гликозаминогликанов), трофики (тучные клетки, их функционально-морфологическое состояние), выраженность воспалительной реакции.

Количественный анализ состояния слизистой оболочки желудка осуществляли методами стереоморфометрии по Г.Г. Автандилову (1973) с применением окулярных сеток В.Ю. Голофеевского и С.Г. Щербака (1992), позволяющих оценить клеточные элементы стромы слизистой оболочки, в том числе тучные клетки, а также дать характеристику нейтральным гликозаминогликанам полуколичественным способом по 5-балльной шкале (от 0 до 4).

Содержание креатинфосфата (КФ) в ткани слизистой оболочки желудка определяли по разнице между суммарным креатином (свободная тканевая + связанный креатин, образующийся при гидролизе креатинфосфата) и свободным креатином (Ennor A.H., Rosenberg H., 1952). Исследования проводили после фиксации в жидком азоте ткани слизистой оболочки, полученной при гастробиопсии.

Для оценки состояния клеточного дыхания слизистой оболочки желудка измеряли интенсивность собственной люминесценции гастробиоптатов перед их направлением на гистологическое исследование. Люминесценцию регистрировали микроспектрофлуориметром при ультрафиолетовом облучении ткани длиной волны 440 и 520 нм, что соответствует максимумам люминесценции коферментов дыхательной цепи — восстановленных пиридиннуклеотидов (NAD.H) и окисленных форм флавопротеидов (FP). Биоптаты слизистой оболочки желудка, полученные в результате прицельной гастробиопсии, тотчас помещали в специальную кювету микроспектрофлуориметра под объектив и регистрировали сигналы собственной люминесценции в условных единицах (усл. ед.) свечения (Барский И.Я. и соавт., 1981; Папаян Г.В. и соавт., 1982; Лисовский В.А. и соавт., 1984).

Результаты исследования

Комплексная диагностика геликобактериоза у 147 больных дуоденальной язвой, доказанной эндоскопически с применением разноплановых методов выявления Нр показала наличие бактериальной обсемененности

гастроудоденальной слизистой оболочки у 143 больных (97,3%). Сравнительный анализ диагностической значимости изученных методов по двум важнейшим критериям — «чувствительность» и «специфичность» показал выраженные в количественном отношении различия (табл. 1).

Следует отметить, что только с использованием двух из изученных — гистологического и ^{13}C -уреазного дыхательного теста удалось получить количественную характеристику выявленного геликобактериоза. Эти методы являлись решающими для суждения о наличии геликобактериоза у больных.

Используя ^{13}C -уреазный дыхательный тест, удалось установить (табл. 2), что легкий геликобактериоз имел место у 55 из 147 больных дуоденальной язвой (37,4%), геликобактериоз средней тяжести — у 45 (30,6 %) больных, тяжелый геликобактериоз — у 21 (14,2 %) больных, крайне тяжелый геликобактериоз — у 22 (15,0 %) больных. В целом же в рассматриваемой группе Нр выявлен у 97,3

% больных, то есть у 143 из 147.

Получены интересные данные о распространенности Нр и степени выраженности геликобактериоза у больных с различными вариантами течения пептической язвенной болезни (табл. 2). Как видно из представленных данных, при неблагоприятных вариантах течения заболевания у всех без исключения больных установлен геликобактериоз, причем преобладали тяжелые степени бактериальной инвазии, превосходящие показатели нормы содержания $^{13}\text{CO}_2$ в выдыхаемом воздухе в 9,5 и более раз.

После проведения у 147 больных стандартной эрадикационной терапии длительностью 7 дней, содержащей кларитромицин (по 250 мг дважды в день), тинидазол (по 500 мг дважды в день) и омепразол (по 20 мг дважды в день), контроль эффективности лечения с использованием ^{13}C -уреазного дыхательного теста установил следующее (табл. 2: показатели в знаменателе). Высокая действенность терапии была выявлена у больных с благоприятным

Таблица 1

Диагностическая значимость методов выявления Нр у больных язвенной болезнью

Диагностические методы	Показатели		
	число обследованных	чувствительность, %	специфичность, %
микробиологический	86	83,7	93,0
гистологический	119	95,8	84,8
биохимический	98	95,9	92,8
^{13}C -уреазный дыхательный тест	147	97,3	96,6

течением язвенной болезни. Она достигла через 1 месяц после лечения 100 %, а через 6 месяцев — 93,8 %.

Геликобактериоз при обследовании через полгода обнаружен у ряда больных, имевших до лечения тяжелые и крайне тяжелые степени Нр-инвазии. Иная картина наблюдается у больных с неблагоприятными клиническими вариантами течения заболевания. Через 1 месяц после завершения эрадикационной терапии Нр отсутствовал во всех случаях, однако эффективность эрадикации, прослеженная через 6 месяцев, оказалась в пределах от 77,3% при часто рецидивирующей дуоденальной язве до 45,5% при непрерывно рецидивирующем течении заболевания и у 50% больных с осложненными язвами.

Контрольное обследование больных с использованием фиброгастроудоденоскопии показало, что в течение двух недель с начала противоязвенного лечения рубцевание дуоденальной язвы произошло у 32 из 57 больных (56,1%), в течение одного месяца — у всех 147 больных. Через 6 месяцев после завершения терапии доказан эндоскопически рецидив язвы двенадцатиперстной кишки у 12 из 136 (8,8%) больных. У всех 12 больных ^{13}C уреазный дыхательный тест показал реинфицирование тяжелой степени.

Изучение морфологического состояния слизистой оболочки желудка при дуоденальной язве в условиях разной степени Нр-инвазии показало определенную закономерность в подавлении муцинообразования (ШИК-реакция), пропорциональную тяжести геликобактериоза

(табл. 3). Этот процесс оказался особенно выраженным у больных с неблагоприятными вариантами течения пептической язвенной болезни. У всех больных с осложненной дуоденальной язвой и при непрерывно рецидивирующем течении заболевания угнетение муциногенеза в эпителиоцитах достигло двукратного уровня.

Интересны взаимоотношения Нр и других участников стромальных воспалительных реакций на плацдарме гастроудоденальной слизистой оболочки — эозинофилов и лимфоцитов (табл. 3). Установлено прогрессирующее повышение числа лимфоцитов в структуре полиморфноклеточной инфильтрации стромы, которое коррелирует с интенсивностью Нр-инвазии. При этом отмечено, что у больных с выраженной атрофией слизистой оболочки желудка высокая Нр-обсемененность сопровождается статистически достоверным снижением содержания межэпителиальных лимфоцитов, а также лимфоцитов, инфильтрирующих собственную пластинку слизистой оболочки. Причем, чем глубже развилась атрофия, тем более выражен отмеченный процесс.

В результате изучения интенсивности собственной люминесценции ключевых коферментов дыхательной цепи NAD.H и FP, а также содержания в слизистой оболочке креатинфосфата (табл. 4) установлено, что у больных с неблагоприятными вариантами течения пептической язвенной болезни существенно снижены показатели клеточного дыхания слизистой оболочки желудка и креатинфосфата. Данные изменения имеют прямую зависимость

Таблица 2

Распространенность геликобактериоза у больных с различными вариантами клинического течения язвенной болезни

Характер течения язвенной болезни	Всего больных	Число Нр-положительных больных (Нр+)	Распределение (Нр+) больных по степени тяжести геликобактериоза			
			легкая <3,5%	средней тяжести <6,5%	тяжелая <9,5%	крайне тяжелая >9,5%
Благоприятное (редко рецидивирующее)	105/97	101/6	55/2	40/3	4/0	2/0
Часто рецидивирующее	24/22	24/5	0/3	5/2	9/0	10/0
Непрерывно рецидивирующее	11/11	11/6	0/1	0/1	3/2	8/2
Осложненное (кровотечение, перфорация, пенетрация)	7/6	7/3	0/1	0/2	5/0	2/0

Примечание: в числителе — число больных до эрадикационной терапии; в знаменателе — число больных через 6 мес. после лечения.

от степени тяжести Нр-инвазии. Наиболее значительные расстройства метаболизма и энергообеспечения по показателям NAD.H, FP и KF зарегистрированы у больных с непрерывно рецидивирующим течением язвенной болезни. Так, коферментное обеспечение тканевого дыхания гастродуоденальной слизистой оболочки при крайне тяжелой степени геликобактериоза супрессировано в три и более раз по отношению к больным с благоприятным течением заболевания. У больных же с осложненным течением дуоденальной язвы на фоне тяжелого и крайне тяжелого геликобактериоза тканевое дыхание слизистой оболочки желудка и ее энергообеспечение угнетены в той же степени, что и у больных с часто рецидивирующим течением заболевания.

Обсуждение результатов

Важной особенностью результатов проведенных исследований явилась не только и не столько высокая частота геликобактериоза у больных дуоденальной язвой (97,3%), что согласуется с данными многих других авторов (Ateshkadi A. et al., 1993; Malfertheiner P., Bode J., 1993; Lambert G.R. et al., 1995 и др.), сколько высокий удельный вес случаев тяжелого и крайне тяжелого геликобактериоза (29,3%). У большей части этой категории больных язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки имела неблагоприятное, тяжелое течение. Оказалось, что из 41 больного с часто рецидивирующим, осложненным и непрерывно рецидивирующим течением дуоденальной язвы тяжелый и крайне тяжелый геликобактериоз имел место у 37 (90,2%). Для сравнения — у больных с благоприятным (редко рецидивирующим) течением заболевания тяжелый геликобактериоз отмечен в 5,7 %.

Полученные данные свидетельствуют об этиологическом участии и непосредственном влиянии Нр на формирование клинического течения язвенной болезни. Реализация патогенетических механизмов взаимодействия микро- и макроорганизма происходит через повреждающее воздействие Нр на защитную способность

слизистой оболочки.

Супрессивное влияние Нр-инвазии на цитопротективную состоятельность гастродуоденальной слизистой оболочки доказана в работах многих авторов (Kazi J.L. et al., 1990; Аруин Л.И., 1995 и др.). Аммиак, образующийся в желудке при гидролизе мочевины, обуславливает локальное «защелачивание» окружающего каждую бактериальную клетку органического пространства и позволяет ей существовать в условиях высокой агрессивности содержимого желудка (Owen R.J. et al., 1985). Аммиак, помимо прямого защитного влияния на клетки Нр, оказывает (in vivo) повреждающее действие на покрывающий эпителиоциты слой слизи, что ведет к его истончению (Kawano S. et al., 1991), а также прямое, извращающее их энергообмен, цитотоксическое действие на эпителиоциты (Barer B.M. et al., 1988).

Доказано (Balior B.M., 1978), что повреждающее действие эпителий цитотоксическое действие оказывают, помимо аммиака, гидроксиамин и монохлорамин, образующиеся в результате взаимодействия аммиака с гидрохлорной кислотой, продуцируемой нейтрофилами. В процессе же увеличения степени тяжести геликобактериоза (табл. 3) количественное представительство нейтрофилов в воспалительном инфильтрате слизистой оболочки желудка заметно нарастает. Механизм саногенеза (в виде лейкоцитарной инфильтрации) по мере усиления тяжести геликобактериоза начинает играть все более парадоксальную роль, усиливая действенность факторов повреждения. Вероятно, рассматриваемые процессы по мере увеличения интенсивности Нр-инфицирования и длительности геликобактериоза принимают все большее участие в дестабилизации гастродуоденальной цитопротекции. Именно они в единстве с высокой ацидопептической агрессией участвуют в формировании хронического и неблагоприятного течения пептической язвенной болезни. Нр в данном случае можно было бы сравнить со своего рода биологическим катализатором химических продуцентов

Таблица 3

Характеристика стромальных клеток и резистентности слизистой оболочки желудка у больных дуоденальной язвой при различной степени тяжести геликобактериоза

Показатели	Степень тяжести геликобактериоза (показатели ^{13}C -urea breath test)			
	легкая	средняя	тяжелая	крайне тяжелая
Муцинообразование (ШИК-реакция), усл.ед.	6.2±1.8	5.7±0.8	3.9±0.8	3.0±0.6
Нейтрофильные гранулоциты, %	3.3±0.9	3.9±0.8	6.3±0.9	8.4±0.7
Лимфоциты, %	6.0±0.8	6.6±0.6	7.1±0.8	8.7±0.6
Энтерохромаффиноподобные (тучные) клетки в 1 мм ² гистологического препарата	115.3±16.2	112.7±24.7	84.2±11.8	48.6±10.3

нейтрофильных лейкоцитов, усиливающих патогенную роль самого Нр.

Изучение путей реализации повреждающего влияния Нр-инфекции на формирование неблагоприятных вариантов течения дуоденальной язвенной болезни потребовало пристального нашего внимания к лимфоцитам слизистой оболочки у больных с различной степенью геликобактериоза.

Лимфоциты слизистой оболочки, особенно межэпителиальные клеточные формы, играют важную цитопротективную функцию. Большинство межэпителиальных лимфоцитов обладают свойствами Т-супрессоров (цитотоксических клеток). Этим они отличаются от лимфоцитов, инфильтрирующих собственную пластинку, среди которых преобладают Т-хелперы/индуцеры. На поверхности большинства этих клеток расположен так называемый бластный маркер, указывающий на активную иммунную функцию клеток (Meliza J. et al., 1985; Trejdosiewicz L.K. et al., 1987). Рассматривая усиление инфильтрации гастродуоденальной слизистой оболочки лимфоцитами и их усиленную дифференцировку как закономерную компенсаторно-приспособительную и защитную биологическую реакцию (Selby W.S. et al., 1983) в ответ на всевозможные, особенно антигенные, виды агрессии, полученные в настоящей работе данные позволяют сделать определенные на этот счет выводы. Геликобактериоз в условиях сохраненной или умеренной атрофии слизистой оболочки желудка активирует функциональную деятельность лимфоцитов, в том числе по выработке интерферона и других лимфокинов, которые усиливают продукцию IgA (Murray P.D. et al., 1985), а также по регуляции лимфоцитами регенеративных процессов. Присоединяющаяся атрофия гастродуоденальной слизистой оболочки на фоне тяжелой Нр инвазии блокирует отмеченные защитные процессы, нарушает регенерацию. Все это способствует развитию неблагоприятных вариантов течения язвенной болезни.

В настоящее время трудно говорить о механизмах взаимоотношения Нр-инфицирования с энтерохромаффиноподобными (ECL, тучными) клетками, влияние которых на региональные процессы трофики, микроциркуляции, цитопротекции является важнейшим компонентом местной

эндокринной регуляции (Успенский В.М., 1986 и др.). Вместе с тем результаты исследования свидетельствуют (табл. 3), что по мере нарастания тяжести геликобактериоза вне зависимости от степени атрофических явлений слизистой оболочки прогрессирующе снижается количество тучных клеток в структуре стромы. Параллельно этому процессу следуют явления уменьшения функционально активных (зрелых) клеточных форм. В гистологическом препарате начинают преобладать юные или дегранулированные неактивные формы тучных клеток. Именно этот процесс снижает через трофические и гемодинамические механизмы защитную способность гастродуоденальной слизистой оболочки при тяжелом и прогрессирующем геликобактериозе.

Разумеется, не только Нр-инфекция определяет характер развития и прогрессирования заболевания (Debonnie J.C. et al., 1993; Кольцов П.А., Шатихин А.И., 1994 и др.). Однако Нр усугубляет силу воздействия других этиологических факторов, активизирует патогенетические механизмы ulcerogenesis. Это особенно наглядно проявляется в последнем разделе представленной работы. Ухудшение энергообеспечения трофического процесса на фоне снижения регуляторной функции энтерохромаффиноподобных (тучных) клеток у больных с высоким уровнем Нр-инвазии способствует угнетению процессов клеточной регенерации, тканевой защиты и других явлений, составляющих патогенетические звенья ulcerogenesis.

Результаты проведенной работы позволяют сделать следующие выводы.

1. Нр является одним из важных этиологических факторов прогрессирования язвенной болезни, в определенной мере формирующим благоприятный или неблагоприятный характер клинического течения заболевания.

2. Нр-инфекция способствует нарушениям цитопротективной способности гастродуоденальной слизистой оболочки, что выражается в снижении муциногенеза эпителиоцитами, супрессии тканевой иммунной защиты, усилении выраженности стромальных воспалительных процессов, ослаблении механизмов местной эндокринной регуляции трофики и энергообеспечения тканевых структур. Отмеченные расстройства закономерно прогрессируют с увеличением тяжести геликобактериоза.

Таблица 4

Показатели интенсивности собственной люминесценции NAD.H и FP (усл.ед.), KF (мкг/г) слизистой оболочки желудка при Нр-позитивной дуоденальной язве

Показатели состояния метаболизма	Кол-во биоптатов	Степень тяжести геликобактериоза (по данным ^{13}C -urea breath test)			
		легкая	средняя	тяжелая	крайне тяжелая
NAD.N	218	57.9 $\pm$ 2.4	56.1 $\pm$ 3.8	49.6 $\pm$ 8.2	48.4 $\pm$ 14.7
FP	218	43.3 $\pm$ 2.1	44.0 $\pm$ 4.1	40.2 $\pm$ 7.9	36.5 $\pm$ 12.8
KF	193	0.22 $\pm$ 0.05	0.2 $\pm$ 0.03	0.17 $\pm$ 0.07	0.15 $\pm$ 0.04
NAD.H	43	—	43.8 $\pm$ 7.9*	36.7 $\pm$ 4.2*	32.2 $\pm$ 3.9*
FP	43	—	36.6 $\pm$ 6.4*	29.1 $\pm$ 3.0*	21.5 $\pm$ 3.6*
KF	36	—	0.18 $\pm$ 0.06	0.18 $\pm$ 0.07	0.12 $\pm$ 0.04
NAD.H	20	—	—	24.8 $\pm$ 9.3*	18.3 $\pm$ 2.9*
FP	20	—	—	15.4 $\pm$ 5.5*	10.0 $\pm$ 1.8*
KF	16	—	—	0.09 $\pm$ 0.02*	0.06 $\pm$ 0.02*
NAD.H	12	—	—	37.2 $\pm$ 7.5*	31.2 $\pm$ 9.6*
FP	12	—	—	24.4 $\pm$ 5.4*	18.7 $\pm$ 5.2*
KF	10	—	—	0.15 $\pm$ 0.04	0.09 $\pm$ 0.03*

Примечание: * — отличие от показателей группы больных с благоприятным течением заболевания статистически достоверно ($p < 0.05$).

Литература

1. Автандилов Г.Г. Морфометрия в патологии. — Москва: Медицина, 1973. — 248 с.
2. Аруин Л.И. Н.рiлог и эндокринная система желудка. — Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии, 1995. — том 5, № 3. — Прилож.№ 1. — с.9.
3. Барский И.Я., Папаян Г.В., Щедрунов В.В. Люминесцентная эндоскопия. — Люминесцентный анализ в медицине, биологии и его аппаратное обеспечение. — Рига, 1981, том 2. — с.172–183.
4. Голофеевский В.Ю. Адаптированная методика лизосомально-катионного теста для количественной и качественной оценки лейкоцитарной инфильтрации слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. — Архив патологии, 1986, том 48, вып.11. — с.76–78.
5. Голофеевский В.Ю. Эндокринный аппарат слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки в норме и при некоторых формах гастродуоденальной патологии: автореф. докт. дисс. — Ленинград, ВМедА, 1992. — 26 с.
6. Жуховицкий В.Г. Современные представления о патогенной хеликобактер пилори. — Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии, 1995, том 5, № 3, Прилож.1. — с.92–93.
7. Кольцов П.А., Шатихин А.И. Практическая гастроэнтерология. — Москва: Издание ММА им.Сеченова, 1994. — 343 с.
8. Комаров Ф.И., Гребнев А.Л., Шептулин А.А. (ред.). Руководство по гастроэнтерологии. Том 1 Болезни пищевода и желудка. Москва: Издательство “Медицина”. — с.456–469.
9. Лисовский А., Щедрунов В.В., Барский И.Я., Гуц В.В., Самойлов В.О., Грухин Ю.А., Папаян Г.В. Люминесцентный анализ в гастроэнтерологии. — Ленинград: Наука, 1984. — 236 с.
10. Папаян Г.В., Барский И.Я., Титов В.В. Микрофлюориметр для медицинских исследований. — Оптико-механическая промышленность, 1982. — № 7. — с.34–36.
11. Успенский В.М. Функциональная морфология желудка. — Ленинград: Наука, 1986. — 287 с.
12. Шубич М.Г. Новая методика электрокрасивания тучных клеток. — Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1958, том 44, № 12. — с.110.
13. Aruin L.J., Grigorjev P.Ya., Isakov V.A., Yakovenko E.P. Chronic Gastritis. — Amsterdam, 1993. — 361 p.
14. Ateshkadi A., Lam N.P., Johnson C.A. Helicobacter pylori and peptic ulcer disease. — Clin. Pharm., 1993. — № 13. — p. 34–48.
15. Baalior B.M. Oxygen-dependent microbial killing by phagocytes. — New Engl. Journ. Med., 1978. — Vol. 298, № 12/ — p. 659–668/

16. *Dfrer B.M., Elliott T.S., Berkeley D., Thomas J.E., Eastham E.J.* Cytofathic effect of Campylobacter pylori urease. J.Clin. Pathol., 1988. – Vol.41, N 5. –p.597.
17. *Debonnie J.C., Burette A., Donney M., Dekoninck X.* Gastric Ulcer: does H.Pylori Make It Different. – Acta Gastro – Enterologica Belgica, 1993. – Vol. 56, Suppl. – p.55.
18. *Ennor A.H., Rosenberg H.* The determination and distribution of phosphocreatine in animal tissues. – Biochem.J., 1952. – Vol.51, N 5. – p.606–610.
19. *Figueroa G., Troncoso M., Portell D., Toledo M., Acuna R., Vigneaux J., Albornoz V.* H.Pylori in duodenal ulcer therapy eradication study. – Acta Gastro-Enterologica Belgica, 1993. – Vol. 56, Suppl. – p.44/
20. *Ghoos Y., Rutgeerts P., Hiele M., Vantrappen G.* Use of Stable Isotopes in Medical Practica. – Leuven: Catholic University, 1992. – 48 p.
21. *Ghoos Y., Rutgeerts P., Hiele M., Vantrappen G.* Use of stable isotopes in gastroenterology: 13-CO - breath test. In: Klinische Ernährung 34, paust H. et al (eds) W.Zuckschwerdt Mancher Verlag, 1988.– p. 52–61.
22. *Kazi J.L., Sinniah R., Zaman Y.* Ultra-structural study of Helicobacter pylori - associated gastritis. – Journ. Pathol., 1990. – Vol.161, N 1. – p.65–70.
23. *Kawano S., Tsujii M., Fusamoto H., Sato N., Kamada T.* Chronic effect of intragastric ammonia on gastric mucosal structures in rats. – Dig. Dis. Sci., 1991. – Vol.36, N 1. – p. 33–38.
24. *Rlein P.D., Graham D.Y.* Detection of Campylobacter pylori by the C- urea breath test. – In: Rathbone B.J., Heatley R.V. (eds) Campylobacter pylori and gastroduodenal Disease. – Blackwell. – Oxford, 1989. – p. 94–105.
25. *Lambert J.R., Lin S.K., Aranda-Michiel J.* Helicobacter pylori. – Scand.J.Gastroenterolo., 1995. – Vol.30 (Suppl.208). – p.33–46.
26. *Malfertheiner P., Bode J.* Helicobacter pylori and the pathogenesis of duodenal ulcer disease. – Eur.J.Gastro-Hepato., 1993. – N 5 (Suppl.1). – p. 1–8.
27. *Maliza Q., Trejdosiewicz L.K., Wood G.M.* The microenvironment of coeliac disease: T-cell phenotypes and expression of blast antigen by small bowel lymphocytes. – Clin.Exp.Immunol. – 1985.–Vol.60. – p.434–446.
28. *Murray P.D., Swain S.J., Kagnoff M.E.* Regulation of the IgM and IgA anti-dextran B11355s. – J.Immunol. – 1985. – Vol.135. – p.4015–4020.
29. *Owen R.J., Martin S.R., Borman P.* Rapid urea hydrolysis by gastric Campylobacter. – Lancet, 1985. – Vol.1, N 8420. – p.111.
30. *Pasto S., Farinacci J., DiBiase P., Mescia P., Villani M.* Subtypes of Intestinal Metaplasia and Helicobacter pylori in Antral Mucosa. – 3rd United European Gastroenterology Week: Programme and Abstracts, 1994. – p.A144.
31. *Phull P.S., Tzardi M., Smith A.C., Halliday D., Jacyna M.R., Price A.B.* Duodenal Ulceration and Helicobacter Pylori Infection Clinical and Histological Results of Long Term (7 year) Follow-up. 3rd United European Gastroenterology Week: Programme and Abstracts, 1994. – p. 145.
32. *Selby W.S., Janossy G., Goldstein G., Jewell D.P.* Lymphocytes subpopulation in the human small intestine. The finding in normal mucosa. – Clin. Exp. Immunol. – 1983. – Vol.52 – p.219–228.
33. *Trejdosiewicz L.K., Maliza G., Badr-el-Din S.* T-cell and mononuclear phagocyte populations of the human small and large intestine. – Advanc. Exp. Med. Biol. – 1987. – Vol.216A. – p.465–473.