

Н.М. Кононенко

**ЗАЛЕЖНІСТЬ ОБСІМЕНІННЯ HELICOBACTER PYLORI ВІД КИСЛОТНОСТІ ШЛУНКОВОГО СОКУ ПРИ ВИРАЗКОВІЙ ХВОРОБІ ШЛУНКА (ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛІНІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)***Національний фармацевтичний університет***Ключові слова:** виразка шлунка, *Helicobacter pylori*, кислотність

У хворих з виразковою хворобою шлунка виявлена 100% обсіменіння *H. pylori*. "Заселення" слизової оболонки шлунка *H. pylori* відбувається ретроградним шляхом із антрального відділу в тіло шлунка. В активній фазі виразкового процесу при високому рівні *H. pylori* кислотність більш низька; після курсу лікування, коли рівень обсіменіння *H. pylori* падає - рівень кислотності зростає. Додавання до стандартної терапії мелаксену попереджує рецидивування виразкової хвороби.

У багатьох країнах захворюваність на пептичну виразку та гастродуоденіти продовжує неспинно зростати. У межах світової спільноти майже 120 мільйонів людей страждає від цієї недуги, а принаймні 6 мільйонів чоловік щорічно поповнюють їх ряди [10]. Зазначена тенденція спостерігається і в Україні: частота гастроентерологічних захворювань за останні 10 років зросла на 53%, кількість хворих на виразкову хворобу (ВХ) щорічно збільшується на 50-60 тисяч, а випадків перфоративної виразки та шлунково-кишкових кровотеч - на 17,6 і 39,1 % відповідно [2]. Узагальнюючи матеріали захворюваності на запально-виразкову патологію у різних країнах, експерти ВООЗ дійшли висновку, що у XXI столітті поширення патології органів системи травлення посідає провідне місце поряд із серцево-судинними недугами [7]. Зазначений прогноз свідчить, що прийнята як наукове відкриття століття концепція щодо провідної ролі *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) в розвитку гастродуоденальної патології "немає кислоти та *H. pylori* – немає виразки [3, 8] поки що не підтверджується як єдино правильна теорія етіології та патогенезу виразкової хвороби. Крім того, незважаючи на уніфікацію схем лікування та застосування протимікробних препаратів широкого спектру дії, гастродуоденальна патологія на сьогодні характеризується схильністю до рецидивів та розвитку небезпечних для життя ускладнень [4].

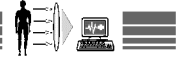
Вже не одно десятиріччя увагу дослідників привертає гормон мозкової залози епіфізу – мелатонін (МТ). На сучасному етапі не викликає сумніву, що МТ регулює моторику шлунково-кишкового тракту (ШКТ), при цьому ціла серія робіт останніх років свідчить про існування збалансованої системи регуляції шлунково-кишкової моторики, так званої "серотонін-мелатонінової системи", яка регулюється цими компонентами за принципами зворотного зв'язку [6]. МТ впливає на проліферацію епітеліоцитів слизової оболонки, тим самим дефекти в його продукції є важливою ланкою в механізмі формування виразки шлунка, дуоденогастрального і гастроезофагального рефлюксів [6].

**Мета дослідження** – встановлення взаємозалежності між обсіменінням *H. pylori* та кислотністю шлункового соку при виразковій хворобі шлунка, а також

вивчення перспективи лікування виразкової хвороби структурним аналогом МТ - мелаксеном.

**МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Експериментальна частина роботи була проведена на 30 нелінійних щурах-самцях масою 180-200 г. Виразку шлунка викликали за методом Окабе [11]. На 2 добу досліду тварин етанізували шляхом передозування ефірного наркозу. Шлунки розтинали за малою кривизною і піддавали макроскопічному дослідженню. Біоптати вагою 25-30 мг слизової антрального відділу та тіла шлунка підлягали подвійному тестуванню на *H. pylori*: бактеріоскопічним методом та тесту на уреазну активність [1]. Для клінічної частини роботи нами було обстежено 30 чоловіків з діагнозом: виразкова хвороба шлунка, які знаходились на лікуванні у гастроентерологічному відділенні Обласного спеціалізованого диспансеру радіаційного захисту населення (м. Харків). Тривалість захворювання коливалась від 1 до 17 років. Хворі були розподілені на 2 групи. Перша група отримувала комбіноване антибактеріальне лікування (опразол по 20 мг 2 рази на добу, флемоксин сольтаб по 1000 мг 2 рази на добу, клацид по 500 мг 2 рази на день) [9]. У другій групі до цієї схеми додавали мелаксен в дозі 30 мг/кг. Усі пацієнти підлягали комплексному обстеженню до, після та у віддалені терміни після лікування (до 6 місяців). Фіброгастродуоденоскопію проводили за допомогою фіброгастродуоденоскопу UGI FP-7 фірми "Фуджинон" (Японія). Внутрішньошлункову рН-метрію проводили за методом В.М. Чернобрового [5]. Показники рівня кислотності визначали в умовних одиницях (УО). 1 УО відповідає 1 підрівню шкали вимірювання рН шлункового соку, приймаючи анацидність за 0 (25 підрівней – 25 УО). Гістологічному дослідженню підлягали біоптати, взяті із країв виразки та тіла шлунка до, після та у віддалений термін (до 6 місяців). Визначення наявності та ступеня обсіменіння слизової шлунка *H. pylori* проводили 2 методами: мікроскопуванням забарвлених фарбником Романовського-Гімзи мазків-відбитків та шляхом визначення уреазної активності, матеріал для яких брався під час проведення ендоскопії з середньої третини антрального відділу та середньої третини тіла шлунка. Ступінь обсіменіння оцінювали наступним чином: слабка



ступінь (+) – до 20 мікробних тіл у полі зору при ? 630; середня ступінь (++) – від 20 до 50 мікробних тіл, висока ступінь (+++) – більше 50 мікробних тіл у полі зору. Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою критерію Ст'юдента.

#### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз отриманих даних показав, що всі ураження у щурів локалізувалися у верхній третині тіла та кардіальному відділі шлунка (у 100% випадків). Для з'ясування можливої ролі *H. pylori* в етіології та патогенезі пошкоджень слизової у щурів при проведенні експериментальної роботи нами проведено дослідження на наявність *H. pylori*. Результати (табл. 1) показали, що позитивний тест на уреазну активність отриманий у 3 щурів дослідної та у всіх 15 щурів контрольної груп. Помилково позитивні реакції при тестуванні на уреазну активність ми пояснюємо тим, що забій тварин відбувся у фазу активного травлення, що підтверджено наявністю харчових мас у порожнині шлунка та дванадцятипалої кишки. Їжа стимулювала вироблення бікарбонатів пілоричними залозами антрального відділу шлунка та секрету брунерових залоз дванадцятипалої кишки, які мають слабко лужну рН. Внесення біоптатів слизової з цих відділів ШКТ у середовище Закса в активну фазу травлення привело до залуження середовища за рахунок триваючої секреції залоз, і до помилково позитивних реакцій. Це підтверджено проведенням паралельно бактеріоскопічного методу визначення *H. pylori*: в жодному відділі ШКТ, де проводили дослідження, як в контрольній, так і в дослідній групі, хелікобактерна інфекція виявлена не була.

Разом з тим, вивчення етіології та патогенезу ВХ у тварин, з нашої точки зору, не є досить адекватним. По-перше, щури анатомічно не мають жовчного міхура, тобто жовчовивідна система даного виду лабораторних тварин сильно відрізняється від людської, а саме дисфункція жовчного міхура може суттєво впливати на розвиток *H. pylori* на слизовій шлунка (внаслідок формування дуоденогастрального рефлюксу) [10]. По друге, лабораторні щури - альбіноси, в їх організмі є дефіцит мелатоніну, який, як було сказано вище, може активно приймати участь в патогенезі виразкоутворення. По третє, як було з'ясовано при проведенні наших досліджень, лабораторні щури в звичайних умовах не мають *H. pylori* на слизовій шлунка. Крім того, є фак-

тори, які активно впливають на розвиток патологічного процесу, але пов'язані із соціальним життям людини (шкідливі звички, особливості взаємовідносин у родині та інше) [4,10]. Це обґрунтувало необхідність вивчення ролі хелікобактерної інфекції в етіології та патогенезі ВХ на клінічному матеріалі.

Нами обстежено 30 пацієнтів. Активність виразкового процесу підтверджувалася при ендоскопічній діагностиці. Встановлено, що тривалий виразковий анамнез (більше року) відмічався у більшості – 19 (63%) хворих, причому у 9 (30%) він перевищував 5 років. З усіх обстежених пацієнтів 27 (90%) раніше неодноразово проходили курс лікування антацидами, препаратами вісмуту і  $H_2$ -блокаторами. 14 осіб (47%) палять від 5 до 20 штук у день, стаж паління коливався від 3 до 29 років. При зборі анамнезу ми велику увагу приділяли вивченню спадкової схильності до виникнення ВХ. Так, у 18 пацієнтів (60%) захворюваннями ШКТ страждали батьки, у 6 (20%) - хворіють рідні брати та сестри, у 3 (10%) – хворіють діти. У середньому розміри виразкових дефектів склали  $0,9 \pm 0,2$  см. 18 обстежених (60%) мали виразки розміром від 0,6 см до 1,0 см. У 19 (63%) дефект локалізувався на задній стінці шлунка, у 6 (20%) - на малій кривизні, у 5 (17%) – на великій кривизні. У 18 пацієнтів (60%) виявлена рубцово-виразкова деформація різного ступеня, яка вказувала на неодноразовість виразкоутворення. При визначенні рівня кислотності до початку лікування були отримані наступні дані: у 14 (46%) пацієнтів вона відповідала гіперацидності, у 11 (37%) – нормоцидності, у 5 (17%) – гіпоацидності. Наявність активного виразкового процесу при нормоцидності і навіть при гіпоацидності робить сумнівним обов'язковість високої кислотності при утворенні виразкового дефекту.

Аналіз співвідношення ступеня обсіменіння *H. pylori* слизової оболонки антрального відділу та тіла шлунку у всіх обстежених з різним рівням кислотності показав (табл. 2), що при вираженій гіперацидності слизова в антральному відділі "колонізована" *H. pylori* зі ступенем обсіменіння (+++), в той же час в тілі шлунка він відсутній. При помірній гіперацидності починалася поступова "колонізація" слизової тіла: ступінь обсіменіння *H. pylori* (+++) – 14%, (++) – 6%, (+) – 11%. У 69% випадків *H. pylori* не виявлена, слизова антрального відділу залишалася "колонізованою"

Таблиця 1

Дослідження слизової оболонки шлунка на *H. pylori* у щурів з експериментальною виразкою шлунка

Відділи шлунка	Умови досліді							
	Контроль				Дослід (виразка шлунка)			
	Тест на уреазну активність		Бактеріоскопічний метод		Тест на уреазну активність		Бактеріоскопічний метод	
	позитивний	негативний	позитивний	негативний	позитивний	негативний	позитивний	негативний
Антральний	15	-	-	15	3	12	-	15
Тіло	-	15	-	15	-	15	-	15

**Зміна рівня обсіменіння слизової оболонки шлунка *H. pylori* в залежності від кислотності шлункового соку у хворих на виразкову хворобу шлунка (X+x)**

Рівень кислотності шлункового соку (в УО)	Рівень обсіменіння слизової шлунка <i>H. pylori</i> («+»)	
	Антральний відділ шлунка	Тіло шлунка
23,5±0,4 (виражена гіперацидність)	+++ (100%)	відсутній
18,3±0,6 (помірна гіперацидність)	+++ (100%)	+++ (14%) ++ (6%) + (11%) відсутній (69%)
12,5±0,3 (нормаацидність)	+++ (93%) ++ (7%)	+++ (57%) ++ (35%) + (8%)
8,3±0,4 (помірна гіпоацидність)	+++ (57%) ++ (21%) + (22%)	+++ (100%)
4,8±0,3 (виражена гіпоацидність)	відсутній	+++ (100%)

*H. pylori* з концентрацією (+++) у 100%. При нормаацидності концентрація *H. pylori* в антральному відділі знижувалася: (+++) – 93%, (++) – 7%; у той час як у тілі "колонізація" повністю завершена: (+++) – 57%, (++) – 35%, (+) – 8%. При помірній гіпоацидності в антральному відділі концентрація *H. pylori* ще більш знижувалася: (+++) – 57%, (++) – 21%, (+) – 22%, в тілі шлунка слизова "колонізована" *H. pylori* в 100% випадків при концентрації (+++). При вираженій гіпоацидності активні форми *H. pylori* зникали зі слизової антрального відділу в 100%, в тілі визначалася стійка "колонізація" *H. pylori* (+++) в 100% випадків. Наші дані в значній мірі пояснюють частоту виявлення *H. pylori* за даними різних дослідників: взяття проб тільки в антральному відділі шлунка не відображає усієї повноти розселення *H. pylori*. Ці зміни неможливо аналізувати без урахування тривалості захворювання. За початок розвитку процесу брався час появи стійких гастральних симптомів. При вивченні тривалості захворювання у пацієнтів з різним рівнем кислотності були отримані такі дані: для вираженої гіперацидності середній термін захворювання відповідав – 1,3±0,3 роки, для помірної гіперацидності – 4,1±0,4 роки, для нормаацидності – 9,3±0,7 роки, для помірної гіпоацидності – 16,5±1,0 роки, для вираженої гіпоацидності – 15,0±0,1 роки. Отже, площа заселення *H. pylori* слизової оболонки та ступінь падіння кислотності має пряму залежність від тривалості захворювання. "Заселення" слизової шлунка *H. pylori* відбувається ретроградним шляхом із антрального відділу в тіло шлунка, що супроводжується падінням рівня кислотності. При вивченні співвідношення змін рівня кислотності та ступеня обсіменіння *H. pylori* слизової антрального відділу і тіла шлунка до і після лікування з'ясувалось, що зниження ступеня обсіменіння *H. pylori* приводить до підйому рівня кислотності.

Особливу увагу ми приділяли вивченню швидкості

зростання ступеня обсіменіння *H. pylori* в різних відділах шлунка. Вихідними даними були результати дослідження ступеня обсіменіння *H. pylori* у пацієнтів відразу після закінчення курсу лікування. Повторні дані були отримані: у строки загострення, які були характерні для кожного пацієнта до лікування (навіть якщо загострення не наступало) та в тих випадках, коли активність патологічного процесу проявлялась в більш ранній термін. Встановлено, що при невеликому ступені обсіменіння (+) для виразкоутворення потрібен період часу приблизно 5,5 міс. Цим фактором може пояснюватися феномен сезонності загострень.

Таким чином, у піддослідних тварин при експериментальній виразці шлунка *H. pylori* нами не виявлено. При вивченні клінічного матеріалу встановлено, що виразковий процес у людини виникає в 100% випадків на фоні хронічного гастриту типу В. Тип гастриту підтверджувався шляхом подвійного тестування на *H. pylori* (тестом на уреазну активність і бактеріоскопічним методом) в антральному відділі і тілі шлунка. Цей підхід, на нашу думку, дає найбільшу інформацію про *H. pylori* у порівнянні з іншими методами. При визначенні рівня кислотності в активній фазі виразкового процесу виявлені всі види змін кислотності. Аналіз співвідношення ступеня обсіменіння *H. pylori* слизової оболонки антрального відділу і тіла шлунка в групах з різним рівнем кислотності із урахуванням тривалості захворювання виявляв поступове "переповнення" *H. pylori* ретроградним шляхом з первинного міста заселення шлунка (антральний відділ) у тіло. Це супроводжувалося активним пригніченням кислотності за рахунок зростаючої маси бактерій. Активний виразковий процес починався при "критичній" масі *H. pylori* у середньому через 5,5 міс. Слід відзначити, що додавання до стандартного лікування мелахсену (II група пацієнтів) сприяло більш швидкому рубцюванню виразки. Рецидивування виразкового процесу



в віддалений термін після лікування (до 6 міс.) у цих хворих ми не спостерігали.

Відношення рівня обсіменіння *H. pylori* на слизовій шлунка до рівня кислотності до, після лікування і віддалений термін демонструє симптом "ножиць": в активній фазі процесу при високому рівні *H. pylori* кислотність більш низька; після курсу лікування, коли рівень обсіменіння *H. pylori* падає – рівень кислотності зростає. В віддалений термін зі збільшенням бактеріальної маси кислотність знову починає знижуватися, що за нашою думкою, пов'язано з життєдіяльністю бактерії (активна нейтралізація кислотності за рахунок аміаку, який продукується). Зникнення гастральних симптомів після проведення лікування будь-яким видом патогенетично обґрунтованої фармакотерапії, при якому ступень обсіменіння *H. pylori* знижується, вказує на роль хелікобактерної інфекції в патогенезі виразкової хвороби.

#### ВИСНОВКИ

1. Висока кислотність при утворенні виразкового дефекту не обов'язкова, оскільки виразка шлунка може розвинути при нормоцидності і гіпоацидності.

2. "Заселення" слизової оболонки шлунка *H. pylori* відбувається ретроградним шляхом із антрального відділу в тіло шлунка, що супроводжується падінням рівня кислотності.

3. В активній фазі виразкового процесу при високому рівні *H. pylori* кислотність більш низька; після курсу лікування, коли рівень обсіменіння *H. pylori* падає - рівень кислотності зростає.

4. Додавання до стандартної терапії мелаксену - препарату з вираженими антиоксидантними та антигіпоксичними властивостями попереджує рецидивування виразкової хвороби.

Н.Н. Кононенко

#### Зависимость обсеменения *Helicobacter pylori* от кислотности желудочного сока при язвенной болезни желудка (экспериментально-клиническое исследование)

У больных с язвенной болезнью желудка выявлено 100% обсеменение *H. pylori*. "Заселение" слизистой оболочки желудка *H. pylori* происходит ретроградным путем из антрального отдела в тело желудка. В активной фазе язвенного процесса при высоком уровне *H. pylori* кислотность более низкая; после курса лечения, когда уровень обсеменения *H. pylori* падает - кислотность возрастает. Добавление к стандартной терапии мелаксена предупреждает рецидивирование язвенной болезни.

**Ключевые слова:** язва желудка, *Helicobacter pylori*, кислотность

N.N. Kononenko

#### Dependence infection *Helicobacter pylori* on acidity of gastric juice at the stomach ulcer (experimental clinical research)

At patients with a stomach ulcer detection 100% infection *H. pylori*. "Settling" of a mucous membrane of stomach *H. pylori* occurs from antral portion in a body of a stomach. In an active phase of ulcer process at high level *H. pylori* acidity lower; after course of treatment when the level infection *H. pylori* falls - acidity increases. Addition to standard therapy melaxen prevent relapse a stomach ulcer.

**Key words:** stomach ulcer, *Helicobacter pylori*, acidity

#### Відомості про авторів:

Кононенко Надія Миколаївна, к. мед. н., доцент кафедри патологічної фізіології НФаУ.

#### Адреса для листування:

Кононенко Надія Миколаївна, 61002, м. Харків, вул. Мельникова, 12, кафедра патологічної фізіології Національного фармацевтичного університету. Тел.: 8 - 057- 706-30-66; e-mail: patology@ukrfa.kharkov.ua

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Авраменко А.О. Напівпровідниковий інфрачервоний частотний лазер у комплексному лікуванні виразкової хвороби дванадцятипалої кишки // Одеський медичний журнал. - 1998. - №3. - С.49-51.
2. Авраменко А.О., Гоженко А.І. Порушення мікроциркуляції у слизовій шлунку як чинник формування кровотеч з гігантських виразок // Галицький лікарський вісник. - 2003. - Т.10, № 2. - С. 22-23.
3. Белостоцкий Н.И. Некоторые патологические механизмы язвообразования в слизистой желудка // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2002. - № 1. - С.115-116.
4. Калинин А.В. Язвенная болезнь: от патогенеза к лечению // Фарматека. - 2002. - №9(60). - С. 64-73.
5. Меньшиков В.В. Лабораторные методы исследования в клинике. - М.: Медицина, 1987. - 368 с.
6. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты / Е.Б. Меньшикова, В.З. Ланкин, Н.К. Зенков, И.А. Бондарь, Н.Ф. Круговых, В.А. Труфакин. - М.: Фирма "Слово", 2006. - С. 353-362.
7. Передерий В.Г., Ткач С.М., Скопиченко С.В. Язвенная болезнь. Прошлое, настоящее и будущее. - К. 2002. - 256 с.
8. Передерий В.Г., Ткач С.М., Швець О.В. Современные представления о лечении язвенной болезни с точки зрения принципов доказательной медицины // Сучасна гастроентерологія. - 2002. - № 3 (9). - С. 18-20.
9. Фадеенко Г.Д. Маастрихтский консенсус 2 - 2000. Как пользоваться рекомендациями практическому врачу // Сучасна гастроентерологія. - 2001. - № 1. - С. 29-31.
10. Яицкий Н.А., Седов В.М., Морозов В.П. Язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. - М.: МЕДпресс-информ, 2002. - С. 79-116.
11. Okabe S., Roth J.L.A., Pfeiffer C.J. A method for experimental, penetrating gastric and duodenal ulcer in rats // Digestive Diseases. - 1971. - Vol. 16, № 3. - P.277-284.

Надійшла 15.04.2008р.