

ВНУТРІШНІ ХВОРОБИ

УДК 616-071+616-08+616.34-002+616.342

©Т.Т. Дзвонковська

Івано-Франківський національний медичний університет

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ І ЛІКУВАННЯ ВИРАЗКОВО ХВОРОБИ ДВНАДЦЯТИПАЛО КИШКИ, АСОЦІЙОВАНО З HELICOBACTER PYLORI

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ І ЛІКУВАННЯ ВИРАЗКОВО ХВОРОБИ ДВНАДЦЯТИПАЛО КИШКИ, АСОЦІЙОВАНО З HELICOBACTER PYLORI – Комплексно обстежено 75 хворих на виразкову хворобу дванадцятипало кишки з визначенням токсигенності штамів *H.pylori*. Проведено моніторинг персистенції порожнини рота і встановлено, що резервуаром хелікобактерій може бути слина і зубний наліт. Розроблено диференційовані підходи до призначення антихелікобактерно терапі з врахуванням токсигенності штаму *H.pylori*.

СУЧАСНЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ, АСОЦИИРОВАННОЙ С HELICOBACTER PYLORI – Комплексно обследовано 75 больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки с определением токсигенности штаммов *H.pylori*. Проведено мониторинг персистенции хеликобактерий в полости рта и установлено, что резервуаром хеликобактерий может быть слюна и зубной налет. Разработано дифференцированные подходы к назначению антихеликобактерной терапии с учетом токсигенности штамма *H.pylori*.

MODERN APPROACHES TO DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ULCER DISEASE ASSOCIATED WITH HELICOBACTER PYLORI – 75 patients with duodenal ulcer were examined, including detecting of toxicity of *H.pylori*. Monitoring of persisting of *H.pylori* in the mouth cavity was performed and saliva and plaque were identified as reservoirs of *H.pylori*. Differential approaches to antichelicobacter therapy were developed.

Ключові слова: виразкова хвороба, дванадцятипало кишки, *Helicobacter pylori*, токсигенні штамми, нетоксигенні штамми, полімеразна ланцюгова реакція.

Ключевые слова: язвенная болезнь, двенадцатиперстная кишка, *Helicobacter pylori*, токсигенные штаммы, нетоксигенные штаммы, полимеразная цепная реакция.

Key words: ulcer disease, duodenum, *H.pylori*, toxic types, nontoxic types, polymerase chain reaction.

ВСТУП Однією з актуальних проблем сучасно гастроентерології залишається виразкова хвороба дванадцятипало кишки (ВХ ДПК), яка охоплює від 10 до 15 % дорослого населення [7, 10].

Відкриття *H.pylori* радикально змінило науковий погляд на патогенез ВХ ДПК [1]. Однозначно доведено роль *H. pylori* в розвитку і прогресуванні ВХ ДПК, розшифровано нуклеотидну послідовність генома *H.pylori* та ідентифіковано низку чинників вірулентності хелікобактерій, а саме, білки *Cag*, *Vac*, *Ice*, *Bab*, які розглядають, як специфічні для захворювань, асоційованих з *H.pylori* [3, 5]. Встановлено, що у 95 % виникнення і рецидивування ВХ ДПК вирішальне значення мають вірулентні штамми *Cag A* і *Vac A* *H.pylori*, а також ступінь бактеріальної колонізації [8, 12].

Зберігається невизначеність у питанні персистенції *H.pylori* в ротовій порожнині та стосовно шляхів передачі мікроорганізму в людській популяції [4].

Сучасне лікування ВХ ДПК, асоційовано з *H.pylori*, базується на трьох Маастрихтських угодах [11]. Однак дослідження останніх років свідчать, що ефективність 3-х та 4-х компонентних схем не завжди є належною, ВХДПК рецидивує в 5-10 % хворих протягом 5 років після антихелікобактерно терапі, внаслідок реінфекції *H.pylori* [9]. Не враховується персистенція різних штамів хелікобактерій, які мають різний патогенний потенціал, і ймовірно, неоднаково реагують на лікувальні засоби, а дані літератури щодо перебігу ВХ ДПК, асоційовано з різними штамми *H.pylori*, х ефективно діагностики та диференційованого лікування нечисленні та фрагментарні.

Метою дослідження стало підвищення ефективності діагностики та лікування хворих на ВХ ДПК, асоційовано з *Helicobacter pylori* шляхом вивчення патогенності штамів хелікобактерій.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Ми обстежили 75 хворих на ВХ ДПК, серед яких було 56 чоловіків і 19 жінок віком від 19 до 69 років. Серед обстежених хворих переважали пацієнти віком від 21 до 50 років, з тривалістю захворювання від 1 до 5 років (45,33 %).

Діагноз верифіковано на основі комплексно оцінки скарг хворих, даних анамнезу, результатів клініко-лабораторних та інструментальних досліджень. Діагностика хелікобактеріозу базувалася на результатах уреазного, цитологічного та молекулярно-генетичного обстеження. Ми використали швидкий уреазний тест (м. Дніпропетровськ). Результат (+++) розцінювали як різко позитивний, що свідчив про значне заселення слизово оболонки *H.pylori*; (++) – позитивний; (+) – слабопозитивний. Результат оцінювали через одну годину (+++), три години (++) і через добу (+).

Для діагностики кількісно оцінки інвазії *H.pylori* в СО шлунка використовували гістологічний метод із бактеріоскопією нативного мазка, який готували шляхом роздавлювання біоптату СО шлунка з подальшою його фіксацією в 96° спирті протягом 15 хв і забарвленням за методом Гімзи. Ступінь обсіменіння СО оцінювали за допомогою критері в Л.І. Ару на із співавт. (1991): слабкий ступінь (+) – до 20 мікробних тіл у полі зору мікроскопа х630; середній ступінь (++) – до 50 мікробних тіл у полі зору; високий ступінь (+++) – більше 50 мікробних тіл у полі зору.

Для діагностики *H.pylori* методом полімеразно ланцюгової реакції (ПЛР) використовували тест-набори для виявлення банального і токсигенного штаму "НИДРМЕДИК ПЛЮС" (Росія). Матеріалом для постановки реакції служили біоптати СО шлунка, шлунковий сік, слина і зубний наліт.

Фіброгастродуоденоскопію (ФГС) проводили усім хворим за допомогою гастроінтестинального фіброскопа "Olympus-GIF-10" до і після лікування.

Дослідження кислотоутворювальної функції шлунка проводили за допомогою експрес-методики комп'ютерно інтрагастрально рН-метрі за методикою В.М. Чернобрового [2].

Із метою встановлення режиму терапі при ВХ ДПК, який забезпечив би максимальний ступінь ерадикації і мав би найменшу кількість побічних ефектів використали 3- та 4-компонентну схему ерадикаційно терапі з врахуванням *H.pylori*-статусу. 3-компонентна схема включала: омепразол по 20 мг 2 рази на добу, амоксицилін 1000 мг 2 рази на добу і кларитроміцин по 500 мг 2 рази на добу. 4-компонентна схема: коло дний вісмут 120 мг (де-нол або гастронорм) на добу, омепразол 20 мг 2 рази на добу, амоксицилін 1000 мг 2 рази на добу і кларитроміцин 500 мг 2 рази на добу.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА Х ОБГОВОРЕННЯ

У хворих на ВХ ДПК найчастіше зустрічався больовий синдром у епі- та мезогастрі (100 %). Печія спостерігалася у 78,7 % обстежених хворих, відрижка кислим – у 38,7 %, нудота – у 56,0 %, періодичне блювання – у 6,7 %, порушення апетиту – у 41,3 %, а розлади випорожнень у вигляді закрепів та проносів – у 56,0 % та 44,0 % відповідно. Пальпаторну болючість у пілородуоденальній ділянці виявлено в 96,0 % хворих, позитивний симптом Менделя – у 71 хворого. У хворих на ВХ ДПК, асоційовану з *H.pylori*, відсутні специфічні клінічні ознаки, а вираженість больового і диспепсичного синдромів не залежить від штаму *H. pylori*.

У 75 (100 %) обстежених було загострення виразкового процесу з локалізацією виразки на передній (53,3 %) і задній (46,7 %) стінці цибулини ДПК. У 69 хворих діагностовано одну виразку середніх і малих розмірів, в 6 – подвійний дефект у цибулині ДПК. Ознаки хронічного гастриту спостерігали у всіх хворих на ВХ ДПК: ексудативно-еритематозного (68,0 %) та ерозивного (32,0 %). Ендоскопічні зміни були характерні для хелікобактеріозу, а наявність токсигенного штаму *H.pylori* супроводжувалася більш вираженими запальними змінами ексудативно-еритематозного характеру як за глибиною, так і за площею ураження СО шлунка.

При ВХ ДПК виражену гіперацидність було діагностовано в 69,3 % хворих, помірна гіперацидність – у 18,7 % пацієнтів і у 12,0 % – нормацидність. Вивчення впливу різних за патогенністю штамів хелікобактерій на рівень інтрагастрального рН свідчить, що особливо характерним було підвищення шлунково секреті у хворих, інфікованих *Sag A⁺* штамом *H. Pylori* (69,3 %). При інфікуванні *Sag A⁻* штамом *H. pylori* спостерігали нормацидність у 8, а помірну гіперацидність – у 11 хворих.

Діагностику *H. pylori* проведено у всіх 75 хворих на ВХ ДПК. Результати швидкого уреазного тесту свідчать, що *H. pylori* в шлунковому слизі виявили у 62 (90,6 %) пацієнтів на ВХ ДПК. Цитологічні дослідження мазка-відбитка СО виявили позитивний результат у 81,3 % хворих, причому високий ступінь обсіювання СО був у 30 обстежених, середній – у 22 і тільки у 9 – низький ступінь інфікування *H. pylori*. Частота виявлення хелікобактерій була найвищою при використанні

ПЛР-100,00 % позитивних результатів, токсигенні штами виявлені в 56 (74,7 %) хворих, а нетоксигенні штами – в 19 (25,3 %).

Наступним етапом нашої роботи було виявлення хелікобактерій не тільки в біоптатах, а й у іншому клінічному матеріалі за допомогою ПЛР, а саме: у слині, зубному нальоті, шлунковому соці і біоптатах.

Так, у слині хелікобактері вивлено в 15 (20,0 %) хворих на ВХ ДПК, причому токсигенний штам *H. pylori* виявлений у 5 пацієнтів. У зубному нальоті хелікобактері виявлено у 23 (30,7 %) хворих на ВХ ДПК, токсигенний штам *H. pylori* діагностовано в 12 обстежених. У біоптатах СО шлунка бактеріальна ДНК методом ПЛР виявлена в 100,00 % хворих на ВХ ДПК. Інфікованість *Sag A* позитивними штамми бактері спостерігали в біоптатах СО в 56 (74,7 %) хворих на ВХ ДПК. При дослідженні шлункового соку специфічна ділянка ДНК *H. pylori* виявлено в 69 (92,0 %) хворих на ВХ ДПК, токсигенні штами хелікобактерій у шлунковому соці виявляли у 52 обстежених.

З метою встановлення режиму терапі, який забезпечив би максимальний ступінь ерадикації та мав би найменшу кількість побічних ефектів, ми дослідили 3- та 4-компонентну схему ерадикаційно терапі з врахуванням *H.pylori*-статусу.

Хворих на ВХ ДПК було поділено на 2 групи залежно від виду терапі. I групу склали 19 хворих, в яких виявлено нетоксигенний штам *H.pylori*. 9 хворих цієї групи отримали 3-компонентну схему, а 10 хворих із цієї групи отримали квадротерапію. У II групу ввійшло 56 хворих на ВХ ДПК, в яких виявлений токсигенний штам *H.pylori*. 27 пацієнтів даної групи отримали 3-компонентну схему, а 29 – 4-компонентну схему лікування, як і пацієнти I групи.

Порівняльний аналіз результатів 3- та 4-компонентного лікування свідчить, що більшість клінічних ознак зазнали позитивно динаміки, однак при використанні квадротерапі більшість симптомів зникла швидше.

Аналіз контрольно ендоскопі свідчить, що в 13 хворих, інфікованих токсигенним штамом *H.pylori* та лікованих 3-компонентною схемою, утримуються гіперемія та набряк СО, а в 12 хворих – ексудація. У хворих, інфікованих нетоксигенним штамом *H.pylori*, 3-компонентна терапі сприяла більш суттєвому зниженню ознак запалення. Так, гіперемія та набряк СО зберігалися лише в 6 хворих, а ексудація тільки у 4 пацієнтів. Частота епітелізації ерозій склала 100 %, а повне рубцювання виразкового дефекту виявлено в 8 з 9 хворих, інфікованих *tox⁻*, та в 23 із 27 хворих, інфікованих *tox⁺* *H.pylori*.

Курс антихелікобактерно квадротерапі сприяв більш суттєвому покращанню ексудативно-запальних змін СО верхніх відділів травного тракту. Еритема та набряк навколо поствиразкового рубця спостерігалися лише в 4 хворих із *tox⁻* штамом *H.pylori* та в 6 пацієнтів, інфікованих токсигенним штамом *H.pylori*. Квадротерапі сприяла повній епітелізації ерозій та загальному виразкових дефектів у всіх обстежених хворих.

Згідно з результатами комп'ютерно рН-метрі, у всіх хворих відмічено вірогідну корекцію гіперацидного синдрому. Встановлено, що 3-компонентна терапі має позитивний вплив на пригнічення продукції

хлористоводнево кислоти як при інфікуванні токсигенними, так і нетоксигенними штамми *H.pylori*. Однак при наявності у хворих *tox+* пригнічення кислотопродукуючої функції шлунка відбувалося менш виражено і до кінця курсу 3-компонентно терапі показники рН знаходилися не тільки в ФІ1 (гіпоацидність виражена) – 74,0 %, а й у 22,2 % хворих у ФІ2 (гіпоацидність помірна) і в 3,8 % хворих у ФІ3 (нормаацидність). Під впливом 3-компонентно терапі у хворих на кислото залежні захворювання, інфікованих нетоксигенним штамом хелікобактерій, показники рН зростали до ФІ1 (гіпоацидність виражена) у 77,7 % хворих, у 1 хворого до ФІ2 та до нормаацидності – у 1 хворого.

Під впливом квадротерапі відбулося більш вагоме пригнічення кислотоутворення в шлунку у хворих на ВХ ДПК, у яких показники рН досягли стану виражено гіпоацидності як при інфікуванні *tox-*, так і *tox+* штамми.

Курс 3-компонентно терапі сприяв повній ерадикації *H.pylori* в слині хворих на ВХ ДПК. Однак даний вид терапі не сприяв повній ерадикації токсигенного штамму *H.pylori*, який діагностувався в поодиноких випадках у біоптатах (4 хворих), шлунковому соці (4 хворих) та в зубному нальоті (2 хворих).

Квадротерапі сприяла 100,00 % ерадикації банального штамму *H.pylori*. При використанні квадротерапі у хворих на ВХ ДПК ні банального, а ні токсигенного штамми *H.pylori* не виявлено в слині та у шлунковому соці в жодному випадку. Однак після квадротерапі токсигенний штам *H.pylori* зберігався в поодиноких випадках у зубному нальоті (2 хворих) та біоптаті (2 хворих).

ВИСНОВКИ 1. ВХ ДПК у 74,7 %, спричинена *Cag A*-позитивними, а в 25,3 % випадків *Cag A*-негативними штамми *H.pylori*. У хворих на ВХ ДПК, асоційовану з *H.pylori*, відсутні специфічні клінічні ознаки, а вираженість больового і диспепсичного синдромів не залежить від штамму *H.pylori*, однак персистенція токсигенних штамів хелікобактерій супроводжується більш вираженими ендоскопічними змінами СО ГДЗ та вираженою гіперсекрецією.

2. Частота виявлення хелікобактерій була найвищою при використанні ПЛР, яка дає змогу провести ідентифікацію патогенних та непатогенних штамів та виявити інфікування *H.pylori* різних біологічних середовищ, а саме: слини, зубного нальоту, шлункового соку та біоптатів СО шлунка.

3. Найраціональнішою для лікування хворих на ВХ ДПК із персистенцією токсигенних штамів хелікобактерій є 4-компонентна антихелікобактерна терапія, а при виявленні нетоксигенного штамму показана 3-компонентна схема лікування.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ Вирішення проблеми ВХ ДПК, асоційовано з *H.pylori*, вимагає розробки нових підходів щодо оптимізації діагностики та раціонально терапі хворих шляхом подальшого вивчення особливостей мікробного агента, диференціювання його штамів та індивідуального підходу до призначення лікування.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бабак О.Я., Фадеенко Г.Д. *Helicobacter pylori*. Достижения, проблемы, стратегия борьбы в Украине. – Харьков, 1997. – 44 с.
2. Внутрішньопорожнинна рН-метрія шлунково-кишкового тракту: Практичне керівництво / Під ред. В.М. Чернобрового. – Вінниця: Логос, 1999. – 80 с.
3. Го М. Инфекция *Helicobacter pylori*: существует ли связь между геномом микрофлоры и наличием заболевания? // Лечение и диагностика. – М., 1999. – С. 2–3.
4. Клеточно-опосредованный иммунный ответ на *Helicobacter pylori* / Прокопенко В.Д., Нелюбин В.Н., Мудров В.П. и др. // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктологии. – 2001. – № 5. – С. 25–30.
5. Пасечников В.Д., Чуков С.З. Значение геномной гетерогенности штаммов *Helicobacter pylori* в развитии ассоциированной патологии гастродуоденальной зоны // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктологии. – 2000. – № 3. – С. 7–11.
6. Передерий В.Г., Ткач С.М., Григоренко А.А. Анализ основных причин неполного вылечивания дуоденальной язвы // Суч. гастроентерологія. – 2003. – № 4. – С. 49–55.
7. Передерий В.Г., Ткач С.М., Скопиченко С.В. Язвенная болезнь: прошлое, настоящее, будущее. – Киев, 2003. – 256 с.
8. Решетников О.В., Курилович С.А., Кротов С.А. Связь штаммов *Helicobacter pylori*, продуцирующих *Cag A*, с желудочно-кишечной патологией // Тер.архив. – 2005. – № 2. – С. 28–31.
9. Свінціцький А.С., Соловійова Г.А. Сучасні підходи до патогенезу, діагностики та лікування виразково хвороби // Здоров'я України. – 2006. – № 23–24. – С. 77–78.
10. Харченко Н.В., Бабак О.Я. Гастроентерологія. – К., 2007. – 720 с.
11. Фадеенко Г.Д. Антихелікобактерная терапия: кому и как ее проводить? // Therapia. Український мед.вісник. – 2006. – № 5. – С. 5–8.
12. Van Doorn L.J., Figueiredo C., Sanna R. Clinical relevance of the *cad A*, *vac A*, and *ice A* status of *Helicobacter pylori* // Gastroenterology. – 1998. – № 115. – P. 58–66.

Отримано 01.11.10