

УДК 616.33-002.4:616.12-005.4

РОЛЬ HELICOBACTER PYLORI В ФОРМУВАННІ ПАТОЛОГІЧНИХ ЗМІН В СЛИЗОВІЙ ОБОЛОНЦІ ШЛУНКА ПРИ ПЕПТИЧНІЙ ВИРАЗЦІ ДО ТА ПІСЛЯ ЕРАДИКАЦІЙНОЇ ТЕРАПІЇ

Кострікова Ю.А., Пустовойт Г.Л.

Вищий державний навчальний заклад України "Українська медична стоматологічна академія", м. Полтава

Автори проводять аналіз літературних джерел з проблеми патологічних проявів, що виникають під дією хелікобактерної інфекції в слизовій оболонці шлунка під час наявності інфекції та після ерадикаційної терапії, а також приводять результати власних досліджень морфологічних змін слизової оболонки шлунка у хворих з наявною хелікобактерною інфекцією та без виявленого інфікування до та після проведеної терапії. Показано, що при наявності хелікобактерної інфекції, репаративні процеси в слизовій оболонці є неадекватними, та такі хворі потребують призначення додаткової корегуючої терапії.

Ключові слова: пептична виразка шлунка, *Helicobacter pylori*, ерадикація, апоптоз, слизова оболонка

Явище пептичної виразки (ПВ), як суспільної проблеми, не втрачає актуальності протягом багатьох років. Важливість цього питання обумовлена багатьма факторами: як розповсюдженістю ерозивно-виразкових роз'ярень слизової оболонки, так і частотою виникнення ускладнень цієї патології та оперативних втручань з цього приводу. Реабілітаційні заходи є недостатньо ефективними, що часто призводить до ранньої інвалідизації хворих. За останні 10 років, поняття про етіологічні фактори, що призводять до виникнення ПВ, суттєво змінились, зазнали також значних змін підходи до діагностики та лікування, але багато питань ще залишаються відкритими. Досягнутий прогрес у лікуванні пацієнтів безумовно пов'язаний з відкриттям *Helicobacter pylori* (НР). Доведено, що НР може як не викликати явних патологічних змін в слизовій оболонці шлунка та дванадцятипалої кишки, так і призводити до формування хронічного гастриту типу В й виразкової хвороби [1, 3]. Окрім того, НР вважається вагомим етіологічним чинником в процесі формування раку шлунка [1,10]. Саме тому найбільш перспективним напрямком в розумінні можливих шляхів розвитку взаємодії між НР та макроорганізмом ми вважаємо дослідження змін, що виникають під впливом цієї бактерії.

При загоєнні виразкових дефектів, відновлення структури відбувається завдяки посиленню проліферації, колагеногенезу та ангиогенезу. Доведено, що НР бере участь у порушенні цих процесів, стимулюючи апоптоз (у тому числі і фібробластів), зокрема, шляхом індукції апоптозу клітин – втрати клітиною зв'язків з мікрооточенням [4, 5].

У працях багатьох дослідників показано, що розвиток рецидивів ПВ супроводжується зниженням кількості та функціональної активності лімфоїдних клітин. Однією з причин імунної недостатності може бути посилення загибелі імуннокомпетентних клітин через механізм апоптозу. [4, 5, 8, 18]. Серед пацієнтів з вираженими порушеннями в системі імунітету в 1,5 рази частіше зустрічаються хворі з хронічним, часто рецидивуючим та ускладненим перебігом ПВ [14, 15, 16]. Експериментальними дослідженнями А.Лембо з співавторами [19] встановлено, що інкубація мононуклеарних клітин людини з НР

призводить до експресії на їх поверхні Fas-рецепторів (СВ95 молекул), через які ініціюється запуск програми апоптозу [9, 11,14]. Ультраструктурні особливості імуннокомпетентних клітин свідчать про два напрямки характеру їх реакції в умовах хронічного виразкового процесу: про активацію (розширення міжклітинних контактів між лімфоцитами та макрофагами, цитотоксичний ефект лімфоцитів, проліферація плазматичних клітин) та про дисфункцію (незавершений фагоцитоз в макрофагах, поява пулу незрілих Т-лімфоцитів, утворення тілець Русселя в плазматичних клітинах). З високою вірогідністю можна стверджувати, що однією з основних причин посилення апоптозу лімфоцитів/моноцитів у фазу загострення ПВ є активація вільнорадикальних процесів у місцях колонізації НР, а також виразний зсув цитокінового балансу в бік прозапальних медіаторів (ІЛ-1 β , фактор некрозу пухлини- α) на місцевому та системному рівнях [11, 17, 19]. З боку зміненого погляду на роль системи оксиду азоту при хелікобактеріозі цікаво зазначити, що не зважаючи на виразний протимікробний вплив цієї молекули [12, 13], в разі інфікування НР інфекцією, не зважаючи на суттєве підвищення активності індукцибельної оксидазної синтази, в слизовій оболонці шлунка [15, 16], цей мікроорганізм за допомогою інгібіторів індукцибельної синтази, аргінази та супероксиду, блокує утворення оксиду азоту, таким чином захищаючись від імунної відповіді. [13, 14]. Власне сам НР резистентний до дії оксиду азоту через наявність в його стінці оксидази [17]. Після ерадикації НР, вміст індукцибельної синтази в слизовій оболонці шлунка знижується, проте експресія ферменту лишається високою в ділянках кишкової метаплазії, яку вважають джерелом подальшої продукції індукцибельної синтази навіть після звільнення макроорганізму від інфекції. [18, 20].

Доведено, що надлишкове утворення індукцибельної синтази при хелікобактеріозі, сприяє не тільки ушкодженню епітеліальних клітин, метаплазії, канцерогенезу, але й апоптозу [6, 11], розвитку судинної дисфункції в слизовій оболонці шлунка [8].

Під впливом надлишкового утворення ендогенного оксиду азоту відбувається стимуляція агрегації тромбоцитів в мікросудинах, активіза-

ція матриксних металопротеїназ, що порушує процеси організації слизової оболонки, а також відбувається реакція оксиду азоту з киснем з утворенням токсичних сполук – пероксинитритів, які за своєю токсичністю в декілька разів перевищують сам оксид азоту. Утворення пероксинитритів є суттєвим елементом в процесах формування ішемічних та виразкових порушень в слизовій оболонці шлунка та дванадцятипалої кишки [12, 13, 15, 18].

Низький вміст гідрокарбонатів, внаслідок пригнічення їх секреції під впливом надлишкового утворення оксиду азоту не лише демонструє яскравість дистрофічних процесів, але й не забезпечує захисту, послаблюється репарація слизової оболонки. Ця обставина ускладнюється також низьким вмістом циклічних нуклеотидів, що свідчить про порушення регуляції поділу та дозрівання клітин у процесі регенерації, а стан перекисного окислення ліпідів у хворих з ПВ шлунка значно підвищений порівняно з середньостатистичною нормою [16, 81, 20].

Виходячи з наведених вище даних, можна стверджувати, що попередня наявність в слизовій оболонці НР повинна впливати на якість загоєння виразкового дефекту та частоту рецидивів виразок.

Тому метою нашої роботи було дослідження морфологічного стану слизової оболонки шлунка хворих на виразкову хворобу після ерадикації НР в порівнянні з хворими, у яких в процесі дослідження не було виявлено хелікобактерної інфекції.

Нами було обстежено 20 хворих на виразкову хворобу шлунка. Хворі з наявністю в анамнезі ускладнень захворювання (перфорації, пенетрації, стенозу, кровотечі), які призвели до хірургічного втручання з дослідження виключались. Детальні дані про кожного пацієнта вносили до спеціально розробленого протоколу, який включав підрозділи паспортної та анамнестичної інформації, скарг, загального клінічного дослідження до та в процесі проведення лікування, даних лабораторних та інструментальних методів, гістологічну частину, що включала описування мікропрепарату, ступінь активності запального процесу в СО гастродуоденальної зони, ступінь заселення СО гелікобактером пілорі до та після проведеного лікування, патоморфологічного висновку, схеми лікування. Після проведеного лікування хворі були розподілені на 2 групи, в залежності від первинної наявності хелікобактерної інфекції в слизовій оболонці шлунка. Першу групу склали хворі, у яких за даними біоптатного уреазного тесту, в слизовій оболонці не було виявлено НР. Другу – з помірно інфікованою слизовою оболонкою (++)). Матеріал для морфологічних досліджень був отриманий шляхом взяття біоптатів з дна та країв виразкових дефектів. З метою об'єктивізації даних проводи-

ли дослідження не менш, ніж 10 полів зору мікроскопу з різними збільшеннями об'єктиву (від 100x до 400x разів). з дослідженням якісних характеристик клітинних і стромальних елементів, товщини слизової та підслизової оболонок в мкм, визначення МІ епітеліальних клітин периферійної зони шляхом підрахунку клітин, що знаходились в стані мітотичного поділу серед 1000 клітин даного шару в %, індексу Керногана – відношення товщини м'язового шару артеріоли до її діаметру [7]. При морфометрії дотримувались правил та рекомендацій Г.Г. Автанділова (1990) [2].

Середній вік хворих в обох групах складав $42,9 \pm 15,3$ років. З обстежених хворих чоловіки складали 48%. Середня тривалість анамнезу ПВ у пацієнтів $3,3 \pm 1,3$ роки. З 20 хворих ПВ за даними проведеної ФЕГДС, в 100% випадках локалізувалась по малій кривизні.

Серед хворих обох груп у результаті ендоскопічного дослідження були виявлені виразкові дефекти СО шлунка, які в 64 % випадків не перевищували 1,5 см в діаметрі (рис.1).

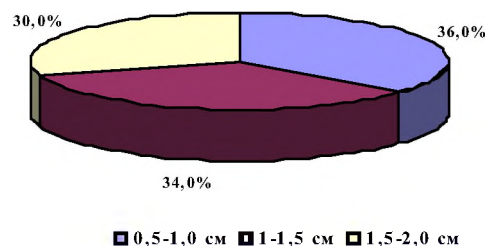


Рис. 1. Розподіл хворих за розміром виразкового дефекту

При морфологічному дослідженні біоптатів до початку лікування характеристики дна та країв виразкових дефектів обох груп хворих відповідали картині хронічної виразки та не мали суттєвої різниці: в дні виразок спостерігались наступні шари: ексудату, фібриноідного некрозу, грануляційної тканини та шар рубцевої волокнистої тканини; відмічалось повне руйнування м'язової оболонки. Поверхню дефекту вкривав тканинний детрит та фібрин.

Були проведені морфометричні дослідження товщини СО та підслизової оболонки стінки шлунка, МІ а також індексу Керногана у хворих обох груп спостереження. Результати морфометричних досліджень представлені в табл. 2. Аналіз кількісних морфометричних параметрів показав, що при ПВ шлунка, які супроводжуються хелікобактеріозом, відзначається істотне стоншення слизової оболонки. При цьому відмічається збільшення товщини підслизового шару, вірогідно завдяки явищам інфільтрації останнього та зменшення МІ в порівнянні з групою хворих без наявності хелікобактерної інфекції. Відбувається зниження коефіцієнту Керногана до 0,24, що свідчить про зниження кровонаповнення судин.

Показник, одиниці виміру	Групи спостереження	
	Контрольна (n=10)	Дослідна (n=10)
Товщина слизової оболонки, мкм	563,34±9,07	528,62±5,08*
Товщина підслизового шару, мкм	63,25±2,09	76,08±1,29*
Мітотичний індекс ‰	4,1±0,32	2,2±0,1*
Індекс Керногана	0,5±0,12	0,32±0,14*

Примітка: * - $p < 0,05$, в порівнянні з групою хворих без наявності хелікобактерної інфекції.

Вищезазначене свідчить про більш сприятливий для відновлення стан слизової оболонки шлунка у хворих з ПВ без наявності хелікобактерної інфекції, та підтверджує дані про патологічний вплив цієї бактерії на процеси обміну, кровопостачання та імунного захисту сполучної тканини.

Після проведеного лікування загоєння виразкового дефекту та формування рубця ендоскопічно спостерігали у 100% пацієнтів обох груп спостереження.

При вивченні морфологічної картини загоєння виразкового дефекту, після закінчення лікування, у 7-и хворих II-ї групи мікроскопічно відзначені набряк та розшарування грубоволокнистої сполучної тканини у рубцевій ділянці, явища венозного стазу та склерозування стінок новоутворених мікросудин. Ці зміни свідчили про нестабільність загоєння виразок. Звертала увагу наявність у фібринозно-лейкоцитарному шарі дна виразкового дефекту великої кількості зруйнованих лейкоцитів, які, вірогідно, руйнуються внаслідок процесу апоптозу внаслідок активного перебігу перекисного окислення ліпідів. Лейкоцити містять у цитоплазмі протеолітичні ферменти, при виході яких в оточуючу тканину відбувається посилення розповсюдження патологічного процесу. У зовнішній еластичній мембрані спостерігалися явища еластолізу. Описані явища в стінках артерій, як правило, сприяють погіршенню перебігу патологічного процесу та зменшенню регенераторної здатності слизової оболонки внаслідок зниження кровопостачання стінки шлунка. Індекс Керногана в цій групі хворих після закінчення лікування склав $0,22 \pm 0,07$, що достовірно нижче від цього показника до проведення ерадикації. Всі описані вище морфологічні зміни характеризують патологічні процеси, які є віддзеркаленням каскаду хімічних реакцій, запущених хелікобактерною інфекцією.

При вивченні морфологічної картини виразкового дефекту у хворих першої групи виявилось, що мікроскопічно наявні в грубоволокнистій сполучній тканині судини замикаючого типу з чітко вираженими еластичними мембранами (зовнішньою та внутрішньою). Від внутрішньої еластичної мембрани у просвіт судини вибухає сформована подушечка, за рахунок якої відбувається регуляція кровообігу. Індекс Керногана збільшується до $0,53 \pm 0,05$, що свідчить про нормальний перебіг репаративних процесів в даній групі пацієнтів.

Результати проведених нами досліджень засвідчили наступне:

1. Патологічний вплив хелікобактерної інфекції не припиняється навіть за умов успішної ерадикаційної терапії.
2. Морфологічно в разі припинення дії інфекційного агента в шлунку спостерігаються зміни, що характеризують недостатню якість загоєння виразкового дефекту: зниження судинного індексу та неспроможність судин забезпечити адекватне кровопостачання внаслідок якісних змін їх стінок, руйнування лейкоцитів, недостатня зрілість сполучної тканини.
3. Існує необхідність призначення засобів додаткового лікувального асортименту для покращення регенераторної здатності слизової оболонки шлунка після ерадикаційної терапії з урахуванням патофізіологічних та патоморфологічних змін слизової оболонки.
4. Необхідне більш повне та докладне вивчення змін, що відбуваються в слизовій оболонці органів гастродуоденальної зони під впливом хелікобактерної інфекції для покращення розуміння можливих патогенетичних ланок з метою своєчасної та повної профілактичної, лікувальної та реабілітаційної допомоги пацієнтам.

Література

1. Авраменко А.А., Гоженко А.И. Хеликобактериоз. – Одеса: Фотосинтетика, 2004.— 326 с
2. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. – М.: Медицина, 1990. – 516с.
3. Аруин Л.И. Регенерация гастродуоденальных язв и Helicobacter pylori. Как язва становится хронической // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2002. – № 1 – С. 113–114.
4. Виноградов Н.А. Выведение нитритов и нитратов из организма больных циррозом печени // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга.— 2004.— № 2—3.— С. 24.
5. Дегтярева И.И. Клиническая гастроэнтерология: Руководство для врачей. – М.: Медицинское информационное агентство, 2004. – С. 138.
6. Дынник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. – М.: МИА, 2003. – 604 с.
7. Есипова И.К., Баева Л.В., Левина О.И., Соболева А.Д. Нормальная гистологическая структура легких // Некоторые вопросы патологии легких. – Новосибирск. – 1962. – С. 39–61.
8. Клинические проявления и морфофункциональные изменения слизистой оболочки у детей с полипами верхних отделов пищеварительного тракта / Саралов С.Н., Волков А.И., Потехин П.П. // Педиатрия.— 2002.— № 3.— С. 34—38.

9. Максимов В.А., Каратаев С.Д., Шелемов Е.Е. Показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной активности крови у больных язвенной болезнью с различной длительностью заболевания и их динамика при применении озонотерапии // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2002. – № 1 – С. 143.
10. Останин А.А., Пальцев А.И., Лебедев А.Г., Никонов С.Д., Васильченко А.В., Леплина О.Ю., Тихонова М.А., Черных Е.Р. Характеристика апоптоза и функциональной активности лимфоцитов у больных язвенной болезнью // Бюллетень СО РАМН. – 2004. – № 1. – С. 129–133.
11. Передерий В.Г., Ткач С.М., Кожевников А.Н., Клярская И.Л., Передерий О.В. Апоптоз и заболевания желудочно-кишечного тракта // Сучасна гастроентерология. – 2001. – № 1. – С.7.
12. Cytotoxicity associated with induction of nitric oxide synthase in rat duodenal epithelial cells in vivo by lipopolysaccharide of *Helicobacter pylori*: inhibition by superoxide dismutase /D. Lamarque, A.P. Moran, Z. Szepes et al. // Br. J. Pharmacol.—2000.— Vol. 130, No 7.— P. 1531—1538.
13. *Helicobacter pylori* arginase inhibits nitric oxide production by eukaryotic cells: a strategy for bacterial survival / A.P. Gobert, D.J. McGee, M. Akhtar et al // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.— 2001.— Vol. 98, N 24.— P. 13844—13849.
14. *Helicobacter pylori* induces apoptosis in gastric epithelial cells through inducible nitric oxide / S. Watanabe, A. Takagi, Y. Koga et al. // J. Gastroenterol. Hepatol.— 2000.— Vol. 15, N 2.—P. 168—174.
15. *Helicobacter pylori* infection inhibits antral mucosal nitric oxide production in humans / C. von Bothmer, A. Edebo, H. Lonroth et al // Scand. J. Gastroenterol.— 2002.— Vol. 37, N 4.—P. 404—408.
16. *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide provoked injury to rat gastroduodenal microvasculature involves inducible nitric oxide synthase / J. Kiss, D. Lamarque, A.P. Moran et al // Eur. J. Pharmacol.— 2001.— Vol. 420, N 2—3.— P. 175—179.
17. Iguchi M., Shiotani A., Nishioka S. *Helicobacter pylori* infection reduces intraluminal nitric oxide // Scand. J. Gastroenterol.— 2000.— Vol. 35, N 7.— P. 694—698.
18. Inducible nitric oxide synthase expression before and after eradication of *Helicobacter pylori* in different form of gastritis /D. Antos, G. Enders, G. Rieder et al. // FEMS Immunol. Med. Microbiol.— 2001.— Vol. 30, N 2.— P. 127—131.
19. Lembo A., Caradonna L., Magrone T. *Helicobacter pylori* factors associated with disease development // Curr. Drug Targets Immune Endocor. Metabol. Disord. – 2001. – Vol.1. – № 3. – P. 199–208.
20. Moayyedi P., Soo S., Deeks J. Systematic review: Antacids, H₂-receptor antagonists, prokinetics, bismuth and sucralfate therapy for non-ulcer dyspepsia // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2003. – Vol.17. – № 10. – P. 1215–1227.

Реферат

РОЛЬ HELICOBACTER PYLORY В ФОРМИРОВАНИИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ ЖЕЛУДКА ПРИ ПЕПТИЧЕСКОЙ ЯЗВЕ ЖЕЛУДКА ДО И ПОСЛЕ ЭРАДИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ

Кострикова Ю.А. Пустовойт А.Л.

Ключевые слова: пептическая язва желудка, *Helicobacter pylori*, эрадикация, апоптоз, слизистая оболочка

Авторы проводят анализ литературных источников по проблеме патологических проявлений, возникающих в результате действия хеликобактерной инфекции в слизистой оболочке желудка во время наличия инфекции и после эрадикационной терапии, а также приводят результаты собственных исследований морфологических изменений слизистой оболочки желудка у больных с наличием хеликобактерной инфекции в сравнении с больными без инфицирования до и после проведенного лечения. Показано, что при наличии хеликобактерной инфекции, процессы репарации в слизистой оболочке являются не адекватными и не способны обеспечить стойкую ремиссию, в результате чего эта группа больных нуждается в проведении дополнительной терапии.

Summary

THE ROLE OF HELICOBACTER PYLORY IN THE DEVELOPMENT OF PATHOLOGICAL CHANGES IN MUCOUS COAT OF STOMACH UNDER PEPTIC GASTRIC ULCER BEFORE AND AFTER THE ERADICATION THERAPY.

Kostrikova Ju.A., Pustovoi A.L.

Key words: helicobacter pylory, peptic gastric ulcer, mucous coat of stomach, eradication therapy.

Authors have analyzed literary sources on the problem of pathological changes due to the activity of helicobacter pylory in the mucous coat of stomach under the presence of the infection and after eradication therapy. They represents the findings of their own studies devoting to the morphological changes of mucous coat of stomach in patients with helicobacter pylory in comparison with non-infected patients before and after treatment. It has been shown that under the presence of helicobacter pylory the reparative processes in the mucous coat of stomach were not adequate and were unable to bring a patient into remission therefore this group of the patients required the additional therapy.