

Патогенез язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori*

О.В. Маршалко

Витебский государственный медицинский университет, Витебск, Беларусь

Pathogenesis of duodenal ulcer associated with *Helicobacter pylori*

O.V. Marchalko

Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Belarus

Аннотация

Определено прогностическое значение желудочной метаплазии (ЖМ) в патогенезе язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (ДПК), ассоциированной с *H. pylori* (синдром диспепсии при отсутствии эрозий и язв > неосложненная язва ДПК > осложненное течение язвы ДПК). Проведено проспективное, рандомизированное 10-ти летнее исследование 258 пациентов (134 - с синдромом диспепсии и 124 - с неосложненной язвой ДПК; средний возраст $45,9 \pm 13,8$ и $43,7 \pm 13,4$ года). Диагностика *H. pylori* (Hp) в желудке и ДПК осуществлялась морфологическим методом (окраска по Гимзе), быстрым уреазным тестом Jatrox-H.p.-Test (Rohm Pharma, Германия) и методом ПЦР (Хеликопол II, Литех, РФ). Участки ЖМ в ДПК выявлялись окраской ШИК - альциановым синим (рН 1,0; 2,5). Появление дуоденальных эрозий и язв, осложнений язвы ДПК регистрировалось в течение 10 лет наблюдения. Установлены достоверные различия ($p < 0,01$) по частоте появления дуоденальных эрозий и язв за 10 лет наблюдения у Hp-положительных пациентов с синдромом диспепсии при наличии (74,9%) и отсутствии (12,5%) ЖМ в ДПК. Установлены достоверные различия ($p < 0,01$) по частоте появления осложнений язвы ДПК за 10 лет наблюдения у Hp-положительных пациентов с дуоденальной язвой при наличии (7,2%) и отсутствии (89,8%) ЖМ в ДПК. Обнаружена высокая частота встречаемости Hp в участках ЖМ луковицы ДПК у Hp-положительных пациентов с синдромом диспепсии (68,2%) и дуоденальной язвой (58,0%) за 10 лет наблюдения. Впервые установлено увеличение в 6,2 раза ($p < 0,001$) риска развития дуоденальных эрозий и язв в течение 10 лет у Hp-положительных пациентов с синдромом диспепсии при наличии ЖМ в слизистой оболочке ДПК. Впервые установлено увеличение в 7,5 раза ($p < 0,001$) риска развития осложнений дуоденальной язвы (кровотечение, перфорация, пенетрация, пилоробульбарный стеноз) в течение 10 лет у Hp-положительных пациентов с язвой ДПК при отсутствии ЖМ в слизистой оболочке ДПК.

Ключевые слова

Патогенез, язва ДПК, *H. pylori*, желудочная метаплазия.

Summary

To determine the predictive value of gastric metaplasia (GM) in pathogenesis of duodenal ulcer associated with *H. pylori* (a dyspepsia syndrome at absence of erosions and ulcers > uncomplicated duodenal ulcer > complicated duodenal ulcer). Randomly selected 258 patients (134 - with dyspepsia syndrome and 124 - with uncomplicated duodenal ulcer; middle age 45.9 ± 13.8 and 43.7 ± 13.4 years) were examined in prospective study. Diagnostics *H. pylori* (Hp) in the stomach and duodenum were carried out by Giemsa, rapid urease test Jatrox-H.p.-Test (Rohm Pharma, Germany) and polymerize chain reaction (PCR) for detection specific fragment of *ureC* gene Hp (Helicopol II, Lytech, Russia). Regions of GM of duodenum were confirmed by periodic acid-Schiff and alcian blue (Serva) staining (pH 1.0; 2.5). Appearance duodenal erosion's and ulcers, complications of duodenal ulcer were marked within 10 years supervision. Authentic distinctions ($p < 0.01$) on frequency of occurrence duodenal erosion's and ulcers for 10 years of supervision at Hp-positive patients with dyspepsia syndrome are established at presence (74.9 %) and absence (12.5 %) of GM in duodenum. Authentic distinctions ($p < 0.01$) on frequency of occurrence of duodenal ulcer's complications (bleeding, perforation, penetration, pyloroduodenal stenosis) for 10 years of supervision at Hp-positive patients with duodenal ulcer are established at presence (7.2 %) and absence (89.8 %) of GM in duodenum. In sites of GM of duodenal bulb high frequency of occurrence Hp is found out in Hp-positive patients with dyspepsia syndrome (68.2 %) and duodenal ulcer (58.0 %) for 10 years of supervision. For the first time the increase in 6.2 times ($p < 0.001$) risk of development of duodenal erosion's and ulcers within 10 years at Hp-positive patients with dyspepsia syndrome is established at presence of GM in duodenal mucous. For the first time the increase in 7.5 times ($p < 0.001$) risk of development of duodenal ulcer's complications (bleeding, perforation, penetration, pyloroduodenal stenosis) within 10 years at Hp-positive patients with duodenal ulcer is established at absence of GM in duodenal mucous.

Key words

Pathogenesis, duodenal ulcer, *H. pylori*, gastric metaplasia.

Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (язва двенадцатиперстной кишки) представляет собой хроническое рецидивирующее заболевание с наличием в период обострения воспалительного процесса и язвенного дефекта слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки [1, 2] в большинстве случаев ассоциированного с инфекцией *H. pylori* (Нр). У пациентов имеющих язву двенадцатиперстной кишки (ДПК) *H. pylori* обнаруживают в слизистой оболочке желудка в 95%-100% случаев [1, 3, 4], в участках желудочной метаплазии слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки – в 59% [5]. Язва ДПК представляет собой важную социальную проблему, которая связана с эпидемиологией и развитием осложнений дуоденальной язвы. Язвенная болезнь ДПК встречается в 4-13 раз чаще, чем язвенная болезнь желудка [4, 6]. Перфорация и пенетрация язвы ДПК возникает в шесть раз чаще, кровотечение – вдвое чаще, чем язвы желудка [7].

Для объяснения патогенеза язвенной болезни ДПК используется теория «закисления» луковицы ДПК [2, 4], при персистенции Нр в антральном отделе желудка и концепция «протекающей крыши» («leaking roof» concept [8]), в результате колонизации Нр участков желудочной метаплазии слизистой оболочки ДПК. До настоящего времени основное внимание было уделено изучению патогенеза язвы ДПК при персистенции Нр в антральном отделе желудка. Механизм развития дуоденальной язвы, при наличии *H. pylori* в участках желудочной метаплазии слизистой оболочки ДПК (Нр-позитивные пациенты при отсутствии язвы -> язва ДПК -> осложненное течение язвы ДПК), до конца не изучен. По данным мировой литературы, имеется одна работа Veijola L. et al. [9] показывающая, что распространенность желудочной метаплазии более чем на 20% площади слизистой оболочки ДПК свидетельствует об увеличении риска развития дуоденальной язвы среди *H. pylori* - позитивных пациентов. Других работ по данной тематике мы не обнаружили. Также не было обнаружено работ, изучающих развитие осложнений дуоденальной язвы (кровотечение, перфорация, пенетрация, пилоробульбарный стеноз) с учетом наличия желудочной метаплазии (ЖМ) в слизистой оболочке луковицы ДПК.

Цель исследования заключалась в выделении группы Нр-позитивных пациентов, не имеющих язву, и группы пациентов с неосложненной язвой луковицы ДПК, диагностики желудочной

метаплазии в слизистой оболочке ДПК и регистрации соответственно появления язвы ДПК и осложнений дуоденальной язвы (кровотечение, перфорация, пенетрация, пилоробульбарный стеноз) на протяжении 9-10 лет.

Материал и методы

Проведено проспективное, рандомизированное исследование. Группы пациентов сформированы в период с 1997 по 1999 год. Диагностика инфекции *H.pylori* в желудке и ДПК проведена у 265 человек (138 пациентов с синдромом диспепсии и 127 пациентов с неосложненной язвой луковицы ДПК). Отбор пациентов проводился рандомизированным методом случайных чисел (равномерное распределение) соответственно из 2932 больных с синдромом диспепсии и 859 больных с неосложненной язвой луковицы ДПК [10].

Критерии включения в группу пациентов с синдромом диспепсии: наличие жалоб на боли или дискомфорт в эпигастриальной области, ближе к срединной линии, отсутствие эрозивно-язвенных дефектов слизистой оболочки желудка и ДПК при эндоскопическом исследовании на момент осмотра и при предыдущих ФЭГДС исследованиях, отсутствие эрозий и язв по данным анамнеза, отсутствие приема НПВП, гистологическое исследование слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки с использованием Хьюстонской модификации Сиднейской классификации хронического гастрита.

Критерии включения в группу пациентов с неосложненной язвой луковицы ДПК: наличие пептической язвы, постязвенного рубца и/или рубцово-язвенной деформации луковицы ДПК без признаков стенозирования при эндоскопическом исследовании на момент осмотра или при предыдущих ФЭГДС исследованиях, отсутствие осложнений дуоденальной язвы (кровотечение, перфорация, пенетрация, пилоробульбарный стеноз) по данным анамнеза, отсутствие приема НПВП и стрессовых воздействий, гистологическое исследование слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки с использованием Хьюстонской модификации Сиднейской классификации хронического гастрита.

Закончили исследование к апрелю 2008 года 258 пациентов (134 пациента с синдромом диспепсии и 124 пациента с неосложненной язвой луковицы ДПК). Семь человек (2,7%; 4 человека с синдромом диспепсии и 3 человека с не-

сложненной язвой луковицы ДПК) были исключены из общей группы по критериям исключения (отсутствие данных гистологического исследования слизистой оболочки желудка и ДПК). Полнота отслеживания составила 97,3%.

Средний возраст пациентов с синдромом диспепсии оказался равным $45,9 \pm 13,8$ года (18 - 68 лет; среднее \pm SD), соотношение мужчин и женщин 87/47. По ходу рандомизированного исследования все пациенты с синдромом диспепсии были разделены на 3 группы: Нр-позитивные с наличием ЖМ в луковице ДПК (1 группа; n=44), Нр-позитивные с отсутствием ЖМ в луковице ДПК (2 группа; n=48) и Нр-негативные (3 группа; n=42) пациенты с хроническим дуоденитом. При наличии *H.pylori* эрадикационная терапия проводилась по желанию пациента до включения его в группу или после выявления эрозии/язвы в ДПК.

Средний возраст пациентов с неосложненной язвой луковицы ДПК оказался равным $43,7 \pm 13,4$ года (18 - 65 лет; среднее \pm SD), соотношение мужчин и женщин 86/38. По ходу рандомизированного исследования все пациенты с неосложненной язвой луковицы ДПК были разделены на 2 группы: Нр-позитивные с наличием ЖМ в луковице ДПК (1 группа; n=69) и Нр-позитивные с отсутствием ЖМ в луковице ДПК (2 группа; n=49). Осложнения язвы ДПК (кровотечение, перфорация, пенетрация, пилоробульбарный стеноз) регистрировались на протяжении 9-10 лет наблюдения. Окончательную диагностику осложнений язвы луковицы двенадцатиперстной кишки, с забором материала для гистологического исследования, проводили после резекции желудка по поводу основного заболевания в стерильных условиях из макропрепарата удаленного органа через 60-120 секунд после резекции.

Эндоскопическую оценку слизистой оболочки желудка и ДПК проводили визуально в соответствии с эндоскопическим разделом сиднейской классификации [11]. Наличие рубцово-язвенной деформации луковицы ДПК без признаков стенозирования определяли визуально во время эндоскопического исследования по наличию язвенного дефекта слизистой оболочки или рубца и отклонению от нормальной (овальной или округлой) формы просвета ДПК без его сужения (стеноза) [12]. Пилоробульбарный стеноз устанавливался визуально, во время эндоскопического исследования, при наличии сужения просвета привратника и луковицы ДПК [12], с последующим подтверждением

на макропрепарате удаленного органа после резекции желудка. При отсутствии на макропрепарате удаленного органа признаков стенозирования, диагноз пилоробульбарного стеноза не выставлялся.

Гистологические срезы окрашивали методом Гимзы, гематоксилином и эозином по общепринятым методикам [13]. Для выявления участков желудочной метаплазии ДПК проводилась дополнительная окраска гистологических срезов слизистой оболочки ДПК ШИК - альциановым синим (Serva) pH 1,0 и 2,5 [14]. Оценку хронического воспаления, активности, атрофии желез проводили в соответствии с гистологическим разделом сиднейской классификации [15] в модификации Аруина Л.И. и др. [13]. Оценку морфологических изменений слизистой оболочки желудка при хроническом гастрите (*H. pylori*, полиморфно-ядерные лейкоциты, мононуклеарные клетки, атрофия антрального и фундального отделов, кишечная метаплазия) проводили по визуально-аналоговой шкале [16], согласно гистологическому разделу сиднейской классификации [15]. При гистологическом исследовании слизистой оболочки ДПК дополнительно учитывались следующие показатели: уплощение энтероцитов, укорочение ворсинок, углубление и уменьшение количества крипт, метаплазия слизистой оболочки по желудочному типу [14]. Оценку площади распространения ЖМ при микроскопическом исследовании проводили по 5-ти бальной шкале: 1 балл - нет ЖМ, 2 балла - ЖМ занимает до 5% площади слизистой оболочки ДПК, 3 балла - 5-25%, 4 балла - 25-50% и 5 баллов - более 50% [17].

Диагностика *H.pylori* в желудке и ДПК осуществлялась морфологическим методом (окраска по Гимзе; оценка по стандартной визуально-аналоговой шкале [16]), быстрым уреазным тестом (стандартный набор Jatrox-Н.р.-Test, Rohm Pharma, Германия) и генетическим методом с определением *ureC* гена ДНК *H.pylori* методом ПЦР (стандартный набор Хеликопол II, Литех, РФ). Присутствие Нр в слизистой оболочке желудка и ДПК считалось достоверным при положительном результате хотя бы одного из используемых методов диагностики данной инфекции, а отсутствие Нр - при отрицательном результате всех используемых методов.

Эрадикационная терапия проведена у всех 52 (100%) больных с язвой луковицы ДПК проходивших стационарное обследование с использованием Рекомендаций по диагностике

H. pylori у больных язвенной болезнью и методам их лечения (1997-1998 гг.) [18, 19]. Пациентам, проходившим амбулаторное обследование, давались конкретные рекомендации по проведению эрадикационной терапии. Только 11 (15,3%) из 72 амбулаторных больных с дуоденальными язвами выполнили эрадикационную терапию. Остальные пациенты (n=61) по разным причинам не смогли этого сделать и принимали только антисекреторные препараты. Согласно рекомендациям 1997 и 1998 года [18, 19] для проведения эрадикационной терапии в период 1997-1999 гг. применялись схемы с использованием в качестве антисекреторного препарата блокатора H₂-рецепторов гистамина (ранитидин – 300 мг/сутки или фамотидин – 40 мг/сутки + амоксициллин – 2000 мг/сутки + метронидазол – 1000 мг/сутки в течение 7-14 дней [18, 19]).

Анализ прогностических факторов при развитии дуоденальных эрозий и язв проводили в общей группе пациентов с синдромом диспепсии (n=134) и неосложненной язвой луковицы ДПК (n=124), с заполнением всех четырех полей (a,b,c,d) таблицы 2Ч2 [20, 21] (таблица 1). При оценке прогноза развития дуоденальных эрозий и язв в общей группе и у Нр-положительных пациентов учитывались следующие характеристики прогностического фактора: чувствительность, специфичность, доля правильных прогнозов, относительный риск прогнозируемого исхода в группе фактор-положительных пациентов, относительный риск иного исхода в группе фактор-положительных пациентов, коэффициент асимметрии. Гетерогенность (достоверность) определяли по критерию χ^2 (хи-квадрат) [20].

Для обработки данных на персональном компьютере использовался пакет прикладных программ Statistica 6.0. Получение результаты

подчинялись нормальному распределению, что позволяло использовать t-тест. Возраст пациентов и длительность заболевания (в годах) были представлены как среднее \pm стандартное отклонение (SD). Р уровни <0,05 считались достоверными. Для оценки размера выборки и различий в группах были использованы тесты расхождения между двумя размерами (Difference tests) [22]. Проведен корреляционный и дисперсионный анализ изучаемых признаков.

Результаты и их обсуждение

У 134 пациентов с синдромом диспепсии, отсутствие эрозий и язв в ДПК по окончании наблюдения отмечено у 93 (69,4%) человек. Эрозии и язвы в ДПК за 9-10 лет наблюдения выявлены у 41 (30,7%) человека. Дуоденальные эрозии диагностированы у 28 (20,9%) пациентов, язва ДПК – у 13 (9,7%). Общая группа (n=134), первая (n=44), вторая (n=48) и третья (n=42) группы пациентов были однородны по полу и возрасту.

У 92 Нр-положительных пациентов с синдромом диспепсии за 9-10 лет наблюдения эрозии и язвы в ДПК диагностированы соответственно у 26 (28,2%) и 13 (14,1%) человек. *Helicobacter pylori* обнаружен в слизистой оболочке желудка и метаплазированной слизистой оболочке луковицы ДПК соответственно у 92 (100,0%) и 30 (32,6%) человек. Желудочная метаплазия в луковице ДПК обнаружена у 44 (47,8%) из 92 пациентов.

У 44 Нр-положительных пациентов с синдромом диспепсии и наличием ЖМ в луковице ДПК (1 группа) эрозии и язвы ДПК за 9-10 лет наблюдения выявлены соответственно у 20 (45,4%) и 13 (29,5%) человек. Персистенция Нр в участках желудочной метаплазии луковицы ДПК диагностирована у 30 (68,2%) больных. У 48 Нр-

Таблица 1

Стандартная таблица для определения операционных характеристик прогностического фактора [20, с.36, таблица]

Исход заболевания	Прогноз (на основании значения некоторого фактора)		Всего
	неблагоприятный	благоприятный	
Неблагоприятный	a	b	a+b
Благоприятный	c	d	c+d
Всего	a+c	b+d	a+b+c+d

Примечание - a – число истинно положительных прогнозов (ИП); b – число ложноположительных прогнозов (ЛП); c – число ложноотрицательных прогнозов (ЛО); d – число истинно отрицательных прогнозов (ИО).

позитивных пациентов с синдромом диспепсии и отсутствием ЖМ в луковице ДПК (2 группа) эрозии ДПК за 9-10 лет наблюдения выявлены у 6 (12,5%) человек (таблица 2).

У 42 Нр-негативных пациентов с синдромом диспепсии (3 группа) за 9-10 лет наблюдения эрозии в ДПК диагностированы у 2 (4,8%) человек. Желудочная метаплазия в луковице ДПК обнаружена у 3 (7,1%) из 42 пациентов (таблица 2).

По данным однофакторного дисперсионного анализа, в общей группе пациентов (n=134) на появление эрозий и язв в ДПК значимую ($p < 0,01$) степень влияния оказывали наличие Нр в желудке (17,5%; по данным морфологического метода и быстрого уреазного теста), низкие показатели рН (33,2%) желудочного содержимого натошак, наличие ЖМ (46,2%) и Нр (35,6%) в слизистой оболочке ДПК (по данным морфологического метода и быстрого уреазного теста). По данным многофакторного дисперсионного анализа, среди контролируемых факторов большую и значимую ($p < 0,01$) степень влияния на появление эрозий и язв в луковице ДПК имела распространенность желудочной метаплазии (23,3%) в слизистой оболочке ДПК. Наличие *H.pylori* (8,1%) в метаплазированной слизистой оболочке луковицы ДПК тоже оказывало значимое влияние на этот процесс ($p < 0,01$).

По данным однофакторного дисперсионного анализа, в группе Нр-позитивных пациентов (n=92), на появление эрозий и язв в ДПК значимую ($p < 0,01$) степень влияния оказывали наличие ЖМ (42,3%) и низкие показатели рН (28,5%) желудочного содержимого натошак. По данным многофакторного дисперсионного анализа, среди контролируемых факторов большую и значимую ($p < 0,01$) степень влияния

на появление эрозий и язв в луковице ДПК имела распространенность ЖМ (34,3%) в слизистой оболочке ДПК. Низкие показатели рН (9,8%) желудочного содержимого натошак тоже оказывали значимое влияние на этот процесс ($p < 0,01$).

В группе Нр-негативных пациентов (n=42) не было выявлено достоверной ($p > 0,05$) корреляционной зависимости между появлением эрозий и язв в ДПК и изучаемыми факторами (рН, желудочная метаплазия).

Результаты анализа прогностических факторов (рН ? 1,9 в желудке, желудочная метаплазия, *H.pylori* в желудке и ДПК) для прогноза развития дуоденальных эрозий и язв у пациентов общей группы (n=134) и Нр-позитивных лиц (n=92) представлены в таблицах 3 и 4 [23].

У 124 пациентов с язвой луковицы ДПК, неосложненное течение дуоденальной язвы за 9-10 лет наблюдения отмечено у 73 (58,9%) человек. Эрадикационная терапия проведена в 1997-1999 гг. у 37 (50,7%) из 73 больных. В апреле 2008 года *H.pylori* диагностирован у 32 (86,5%) из 37 пациентов. Осложнения дуоденальной язвы за 9-10 лет наблюдения отмечены у 51 (41,1%) человека. Язвенное кровотечение диагностировано у 14 (11,3%) пациентов, перфорация – у 14 (11,3%), пенетрация – у 13 (10,5%), пилоробульбарный стеноз – у 15 (12,1%), несколько осложнений дуоденальной язвы – у 9 (7,3%) человек. Эрадикационная терапия в 1997-1999 гг. проведена у 26 (51,0%) из 51 больного. На момент диагностики осложнений дуоденальной язвы *H.pylori* диагностирован у 44 (86,3%) из 51 больного. Общая группа (n=124), первая (n=69) и вторая (n=49) группы пациентов были однородны по полу, возрасту и длительности заболевания.

Таблица 2

Появление эрозий и язв луковицы двенадцатиперстной кишки у пациентов с хроническим дуоденитом и синдромом диспепсии за 9-10 лет наблюдения

ДПК, желудок (n=134)	Нр-позитивные (1 группа; n=44)	Нр-позитивные (2 группа; n=48)	Нр-негативные (3 группа; n=42)
ДПК: эрозии/язвы n(%)	20 (45,4)/13 (29,5)*	6 (12,5)/0 (0)	2 (4,8)/0 (0)
ДПК: ЖМ n(%)	44 (100,0)*	0 (0)	3 (7,1)
ДПК: Нр n(%)	30 (68,2)	0 (0)	0 (0)
Желудок: Нр n(%)	44 (100,0)	48 (100,0)	0 (0)

Примечание: *достоверность различий между группами ($p < 0,01$).

Таблица 3

Основные характеристики показателей для прогноза развития дуоденальных эрозий и язв в течение 9-10 лет у пациентов с синдромом диспепсии (n=134; p<0,001) [23]

Характеристики прогностических показателей	pH ≤ 1,9 в желудке	Нр в желудке	ЖМ в ДПК	Нр в ДПК
Чувствительность	73,2%	95,1%	85,4%	57,1%
Специфичность	79,6%	45,2%	86,0%	93,5%
Доля правильных прогнозов	79,9%	60,4%	85,8%	82,1%
Относительный риск прогнозируемого исхода в группе фактор-положительных пациентов	6,3	9,6	10,4	4,7
Относительный риск иного исхода в группе фактор-положительных пациентов	0,4	0,6	0,3	0,2
Коэффициент асимметрии (степень связи прогноза и исхода)	16,1	16,1	35,9	19,1

Таблица 4

Основные характеристики показателей для прогноза развития дуоденальных эрозий и язв в течение 8-10 лет у Нр-позитивных пациентов с синдромом диспепсии (n=92; p<0,001) [23]

Характеристики прогностических показателей	pH ≤ 1,9 в желудке	ЖМ в ДПК
Чувствительность	90,0%	85,0%
Специфичность	78,8%	80,8%
Доля правильных прогнозов	83,7%	82,6%
Относительный риск прогнозируемого исхода в группе фактор-положительных пациентов	8,5	6,2
Относительный риск иного исхода в группе фактор-положительных пациентов	0,2	0,3
Коэффициент асимметрии (степень связи прогноза и исхода)	33,5	23,8

У 69 Нр-позитивных пациентов с дуоденальной язвой и наличием ЖМ в луковице ДПК (1 группа) осложнения дуоденальной язвы за 9-10 лет наблюдения выявлены у 5 (7,2%) человек. Персистенция Нр в участках желудочной метаплазии луковицы ДПК диагностирована у 40 (58,0%) больных. У 49 Нр-позитивных пациентов с дуоденальной язвой и отсутствием ЖМ в луковице ДПК (2 группа) осложнения дуоденальной язвы за 9-10 лет наблюдения выявлены у 44 (89,8%) человек (таблица 5).

Сохранению персистенции Нр у большинства больных с язвой луковицы ДПК во время прове-

дения исследования способствовали следующие обстоятельства. Во-первых, эрадикация *H.pylori* проведена только у части амбулаторных больных с язвой луковицы ДПК (11,3%). Во-вторых, высокая частота рецидивов инфекции Нр, связана с применением в 1997-1999 гг. (период формирования группы наблюдения) схем эрадикационной терапии на основе блокаторов H₂-рецепторов гистамина и двух антибиотиков - амоксициллина и метронидазола. К настоящему времени в контролируемых исследованиях установлено [2], что такая трехкомпонентная терапия приводила к эрадикации *H.pylori* только у 30% больных.

По данным однофакторного дисперсионного анализа, на развитие осложнений язвы ДПК значимую ($p < 0,01$) степень влияния оказывает отсутствие ЖМ в слизистой оболочке ДПК (42,6%), наличие рубцово-язвенной деформации луковицы ДПК (42,6%), отсутствие атрофических изменений слизистой оболочки тела желудка (11,2%). По данным многофакторного дисперсионного анализа, среди контролируемых факторов большую и значимую ($p < 0,001$) степень влияния на развитие осложнений язвы луковицы ДПК имеет наличие рубцово-язвенной деформации луковицы ДПК без признаков стенозирования (19,5%) и отсутствие ЖМ (17,8%) в слизистой оболочке ДПК. Отсутствие атрофии слизистой оболочки тела желудка оказывает слабое влияние (5,4%) на этот процесс ($p < 0,01$).

Результаты анализа прогностических факторов для прогноза развития осложнений дуоденальной язвы на основании диагностики желудочной метаплазии в слизистой оболочке луковицы ДПК и рубцово-язвенной деформации луковицы ДПК без признаков стенозирования представлены в таблице 6 [24].

Данное исследование в полной мере служит подтверждением теории «защисления» луковицы ДПК и концепции «протекающей крыши» в патогенезе дуоденальной язвы у Нр-позитивных пациентов. На разных этапах патогенеза (Нр-позитивные пациенты с синдромом диспепсии -> Нр-ассоциированная язва ДПК -> осложненное течение язвы ДПК, связанной с *H. pylori*) каждая теория имеет определенное значение в механизме развития язвы ДПК.

На первом этапе патогенеза (Нр-позитивные пациенты с синдромом диспепсии -> Нр-

Таблица 5

Появление осложнений у пациентов с язвой луковицы двенадцатиперстной кишки за 9-10 лет наблюдения

ДПК, желудок (n=118)	Нр-позитивные (1 группа; n=69)	Нр-позитивные (2 группа; n=49)
ДПК: осложненное течение язвы n(%)	5 (7,2)*	44 (89,8)
ДПК: ЖМ n(%)	69 (100,0)	0 (0)
ДПК: Нр n(%)	40 (58,0)	0 (0)
Желудок: Нр n(%)	69 (100,0)	49 (100,0)

Примечание: *достоверность различий между группами ($p < 0,01$).

Таблица 6

Основные характеристики показателей для прогноза развития осложнений дуоденальной язвы в течение 9-10 лет при отсутствии желудочной метаплазии (ЖМ) в слизистой оболочке луковицы ДПК и наличии рубцово-язвенной деформации луковицы ДПК без стенозирования (n=124; $p < 0,001$) [24]

Характеристики прогностических показателей	ЖМ отсутствует	рубцово-язвенная деформация имеется
Чувствительность	83,6%	75,0%
Специфичность	92,8%	95,0%
Доля правильных прогнозов	88,7%	84,7
Относительный риск прогнозируемого исхода в группе фактор-положительных пациентов	7,5	4,3
Относительный риск иного исхода в группе фактор-положительных пациентов	0,11	0,08
Коэффициент асимметрии (степень связи прогноза и исхода)	65,4	57,0

ассоциированная язва ДПК) наличие желудочной метаплазии в луковице ДПК достоверно ($p < 0,001$) повышает риск развития эрозий и язв на протяжении 9-10 лет в 6,2 раза. При этом распространенность ЖМ имеет большую (34,3%) и значимую ($p < 0,01$) степень влияния на появление эрозий и язв в луковице ДПК (многофакторный дисперсионный анализ). Кроме этого ЖМ в луковице ДПК имеет лучшие характеристики среди всех прогностических факторов для прогноза развития дуоденальных эрозий и язв.

У Нр-положительных пациентов с синдромом диспепсии и наличием ЖМ в луковице ДПК (1 группа) эрозии и язвы ДПК за 9-10 лет наблюдения выявлены в 74,9% случаев. При этом персистенция Нр в участках желудочной метаплазии луковицы ДПК диагностирована у 68,2% больных. У Нр-положительных пациентов с синдромом диспепсии и отсутствием ЖМ в луковице ДПК (2 группа; контрольная) эрозии ДПК за 9-10 лет наблюдения выявлены в 12,5% случаев. У Нр-отрицательных пациентов с синдромом диспепсии (3 группа; контрольная) за 9-10 лет наблюдения эрозии в ДПК диагностированы у 4,8% пациентов. Желудочная метаплазия в луковице ДПК обнаружена в 7,1% случаев.

На втором этапе патогенеза (Нр-ассоциированная язва ДПК > осложненное течение язвы ДПК, связанной с *H.pylori*) отсутствие желудочной метаплазии в слизистой оболочке луковицы ДПК достоверно ($p < 0,001$) повышает риск развития осложнений дуоденальной язвы (кровотечение, перфорация, пенетрация, пилоробульбарный стеноз) на протяжении 9-10 лет в 7,5 раза. При этом отсутствие ЖМ имеет большую (17,8%) и значимую ($p < 0,001$) степень влияния на появление осложнений дуоденальной язвы (многофакторный дисперсионный анализ). Кроме этого ЖМ в луковице ДПК имеет лучшие характеристики среди всех прогностических факторов для прогноза развития осложнений дуоденальной язвы.

У Нр-положительных пациентов с дуоденальной язвой и наличием ЖМ в луковице ДПК (1 группа) осложнения дуоденальной язвы за 9-10 лет наблюдения выявлены в 7,2% случаев. При этом персистенция Нр в участках желудочной метаплазии луковицы ДПК диагностирована у 58,0% больных. У Нр-положительных пациентов с дуоденальной язвой и отсутствием ЖМ в луковице ДПК (2

группа; контрольная) осложнения дуоденальной язвы за 9-10 лет наблюдения выявлены в 89,8% случаев.

Таким образом, наличие или отсутствие желудочной метаплазии в слизистой оболочке луковицы ДПК играет одну из ключевых ролей в патогенезе язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *H.pylori*.

Выводы

1. Впервые установлены достоверные различия ($p < 0,01$) по частоте выявления дуоденальных эрозий и язв за 9-10 лет наблюдения у Нр-положительных пациентов с синдромом диспепсии при наличии (74,9%) и отсутствии (12,5%) желудочной метаплазии в луковице ДПК.
2. Обнаружена высокая частота встречаемости *H.pylori* (68,2%) в участках желудочной метаплазии луковицы ДПК у Нр-положительных пациентов с синдромом диспепсии за 9-10 лет наблюдения. Выявлена низкая частота появления эрозий (4,8%) и желудочной метаплазии (7,1%) в ДПК у Нр-отрицательных пациентов с синдромом диспепсии за 9-10 лет наблюдения.
3. Впервые выявлены достоверные различия ($p < 0,01$) по частоте выявления осложнений язвы ДПК за 9-10 лет наблюдения у Нр-положительных пациентов с дуоденальной язвой при наличии (7,2%) и отсутствии (89,8%) желудочной метаплазии в луковице ДПК.
4. Обнаружена высокая частота встречаемости *H.pylori* (58,0%) в участках желудочной метаплазии луковицы ДПК у Нр-положительных пациентов с дуоденальной язвой за 9-10 лет наблюдения.
5. Установлено увеличение в 6,2 раза ($p < 0,001$) риска развития дуоденальных эрозий и язв в течение 9-10 лет у Нр-положительных пациентов с синдромом диспепсии при наличии желудочной метаплазии в слизистой оболочке луковицы двенадцатиперстной кишки.
6. Впервые установлено увеличение в 7,5 раза ($p < 0,001$) риска развития осложнений дуоденальной язвы (кровотечение, перфорация, пенетрация, пилоробульбарный стеноз) в течение 9-10 лет у Нр-положительных пациентов с язвой ДПК при отсутствии желудочной метаплазии в слизистой оболочке луковицы двенадцатиперстной кишки.

Литература

1. Российский терапевтический справочник. Под ред. Чучалина А.Г. М.: Гэотар-Медиа, 2005: 140-143.
2. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., Баранская Е.К. и др. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения: Рук. для практикующих врачей. М.: Литтерра, 2003: 310-320.
3. Исаков В.А., Домарадский И.В. Хеликобактериоз. М.: ИД Медпрактика-М, 2003: 79-204.
4. Маев И.В., Самсонов А.А. Болезни двенадцатиперстной кишки. М.: МЕДпресс-информ, 2005: 366-430.
5. Маршалко О.В., Конорев М.Р. Персистенция *Helicobacter pylori* в метаплазированной слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки у пациентов с дуоденальной язвой. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга, 2004; 7: 12-13.
6. Василенко В.Х., Гребенев А.Л., Шептулин А.А. Язвенная болезнь. М.: Медицина, 1987.
7. Vaira D., Menegatti M., Miglioli M. What is the role of *Helicobacter pylori* in complicated ulcer disease? Gastroenterology, 1997; 113: 78-84.
8. Goodwin C.D. Duodenal ulcer, *Campylobacter pylori* and «Leaking roof» concept. Lancet. 1988; 2(8626/8627): 1467-1469.
9. Vejjola L., Sankila A., Rautelin H. et al. Clinical significance of widespread gastric metaplasia in the duodenal bulb. 2006; 40 (6): 510-514.
10. Box G.E., Hunter W.G., Hunter J.S. Statistics for Experimenters: An Introduction to Design, Data Analysis, and Model Building. New York: John Wiley and Sons, 1978.
11. Tytgat G.N. The Sydney system, endoscopic division: endoscopic appearance in gastritis. J. Gastroenterol. Hepatol. 1991; 6(3): 223-234.
12. Англо-русский медицинский энциклопедический словарь. Гл. ред. Чучалин А.Г., науч. ред. Улумбеков Э.Г., Поздеев О.К. М.: Гэотар Медицина, 2000: 166-595.
13. Аруин Л.И., Григорьев П.Я., Исаков В.А., Яковенко Э.П. Хронический гастрит. Амстердам, 1993: 3-362.
14. Конорев М.Р., Литвяков А.М., Крылов Ю.В., Матвеевко М.Е. Хронический дуоденит. Мн: ООО «ДокторДизайн», 2003: 22-31.
15. Price A.V. The Sydney system: Histological division. J. Gastroenterol. Hepatol. 1991; 6(3): 209-222.
16. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. М.: Три-ада-Х, 1998: 13-496.
17. Chang C., Pan S., Lien G., et al. Investigation of the extent of gastric metaplasia in the duodenal bulb by using methylene blue staining. J.Gastroenterol.Hepatol., 2001; 16(7): 729-739.
18. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht Consensus Report. The European *Helicobacter Pylori* Study Group (EHPSG). Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 1997; 9: 1-2.
19. Рекомендации по диагностике *H.pylori* у больных язвенной болезнью и методам их лечения (Российская гастроэнтерологическая ассоциация, Российская группа по изучению *Helicobacter pylori*). Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. 1998; 8(1): 105-107.
20. Платонов А.Е. Статистический анализ в медицине и биологии: задачи, терминология, логика, компьютерные методы. М.: Издательство РАМН, 2000: 5-52.
21. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины, пер. с англ. М.: Медиа Сфера, 1998: 3-352.
22. Betty R. Essential medical statistics. 2nd ed. Kirkwood and Jonathan A. C. Sterne: Blackwell Science Ltd., 2003: 414-425.
23. Маршалко О.В., Конорев М.Р. Желудочная метаплазия и *Helicobacter pylori*: оценка риска развития дуоденальных эрозий и язв. Росс. ж. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. 2007; 17(5): 28-34.
24. Маршалко О.В., Конорев М.Р. Прогностическое значение желудочной метаплазии в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки у *H.pylori*-позитивных пациентов с язвой луковицы двенадцатиперстной кишки. Клиническая медицина. 2008; 86(2): 43-48.