

ХЕЛИК-тест и тест CagA-серопозитивности в мониторинге диспансерной группы пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки

Н.А. Захарова, А.С. Сарсенбаева, С.Н. Теплова

ЦМСЧ № 15 ФМБА России, Снежинск, Уральская государственная медицинская академия дополнительного образования Росздрава, Челябинск

*С целью оптимизации диспансерной помощи больным проведено скрининговое обследование 164 пациентов, состоящих на диспансерном учете с язвенной болезнью, в период клинической ремиссии. У 86,6% больных определялись положительные результаты ХЕЛИК-теста и CagA-антитела к *Helicobacter pylori*. У CagA-позитивных пациентов в 50% выявлены эндоскопические признаки активности язвенного процесса. Установлена прямая корреляционная связь между титром CagA-антител и характером обострения заболевания. Предложен эффективный способ комплексного лечения язвенной болезни, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, с включением в схему иммуномодулирующего препарата «Имудон».*

Ключевые слова: язвенная болезнь, *Helicobacter pylori*, клиническая ремиссия, CagA антитела, ХЕЛИК-тест, имудон.

Одним из достижений для отечественной системы организации медицинской помощи является реальная профилактическая направленность [9]. В России в 2005 г. началась реализация Национального проекта «Здоровье», направленного на достижение основной стратегической цели – повышение доступности, качества и эффективности медицинской помощи населению. Одной из важных задач приоритетного Национального проекта в сфере здравоохранения является совершенствование профилактических мероприятий [3].

Большое значение имеет осуществление диспансеризации в гастроэнтерологической практике, так как благодаря активному динамическому наблюдению осуществляется раннее выявление, предупреждение развития и распространения заболеваний, восстановление трудоспособности и продление периода активной жизнедеятельности пациента [6].

Важной проблемой современной гастроэнтерологии является язвенная болезнь желудка (ЯБЖ) и двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК), что обусловлено высокой частотой заболевания, развитием его в молодом, трудоспособном возрасте, многолетним рецидивирующим течением, возможностью грозных осложнений, снижением качества жизни больных. Длительное течение язвенной болезни (ЯБ), сопровождающееся частыми обострениями, нередко приводит к временной утрате трудоспособности или к инвалидизации наиболее трудоспособной части населения [8]. Язвенной болезнью страдает приблизительно 10% населения земного шара. В России на диспансерном учете находится около 3 млн таких больных [5]. Основная цель диспансеризации больных с язвенной болезнью – обеспечение безрецидивного течения заболевания [6].

Рецидивирующее течение этого заболевания, развитие тяжелых осложнений (в виде кровотечений, перфораций или пенетраций язв в соседние органы), которые могут привести к смерти больных, вынуждают исследователей уточнять этиологические и патогенетические аспекты язвенной болезни, разрабатывать новые и совершенствовать уже известные методы лечения [15].

Выдающееся открытие в гастроэнтерологии, отмеченное Нобелевской премией 2005 г., было сделано Robin Warren и Barry Marshall более 20 лет назад. Революцией в лечении больных стало доказательство причинной роли хеликобактерной инфекции в возникновении язв желудка и двенадцатиперстной кишки [10]. Однако, несмотря на открытие учеными бактерии *Helicobacter pylori* (Hр), введение в алгоритмы лечения язвенной болезни современных эрадикационных схем, распростра-

ненность данного заболевания в настоящее время все еще остается высокой. Согласно данным литературы, во всех странах мира, в том числе в России, отмечается увеличение частоты развития язвенных кровотечений и летальности при них [4]. Ежегодно от осложнений язвенной болезни умирает около 6 тысяч человек трудоспособного возраста [8].

Необходимость своевременного выявления Hр-инфекции и контроля эффективности проводимой терапии обусловили быстрое развитие и совершенствование методов диагностики хеликобактериоза. Наряду с новыми молекулярно-биологическими технологиями в настоящее время существуют возможности для внедрения в систему мониторинга диспансерной группы больных с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки более доступных, экономически менее затратных методов выявления персистенции вирулентных Hр. Одним их современных, доступных и неинвазивных методов диагностики является ХЕЛИК-тест, предназначенный для первичной диагностики инфекции *Helicobacter pylori*, а также для контроля хода антихеликобактерной терапии и проверки эффективности уже проведенной терапии. Принцип действия тест-системы ХЕЛИК основан на биохимическом методе определения инфицированности бактерией *Helicobacter pylori* по ее уреазной активности, то есть по способности быстро гидролизовать карбамид. Чувствительность метода составляет 95%, а специфичность 97%.

Другим распространенным скрининговым непрямым малоинвазивным методом для выявления Hр является определение антител в периферической крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) [2].

Различные структуры и компоненты Hр обладают антигенными свойствами. Они активируют иммунокомпетентные клетки (макрофаги, Т- и В-лимфоциты), стимулируют синтез цитокинов, индуцируют неспецифическое воспаление, а также специфический местный и общий, системный иммунный ответ макроорганизма, опосредуемый клеточными и гуморальными факторами. Антигенная стимуляция Hр сопровождается повышенным синтезом циркулирующих антихеликобактерных антител [1], которые могут быть выявлены серологическими методами. В настоящее время классический ИФА с количественным определением в сыворотке или плазме крови антихеликобактерных антител разных классов является надежным методом иммунологической диагностики. Данный метод идеален для первичной диагностики, так как при высокой чувствительности и специфичности он на сегодняшний день

самый доступный по стоимости. Принцип метода позволяет практически избежать получения сомнительных результатов [7]. Он является незаменимым методом сероэпидемиологического анализа, ставящего своей целью оценку инфицированности Нр в той или иной популяции [11].

Основным методом, позволяющим достоверно судить о наличии или отсутствии язвенного дефекта у пациента, является фиброэзофагогастроскопия (ФГС). Однако известно, что при отсутствии клинических симптомов больной при диспансерном осмотре в большинстве случаев отказывается от проведения данного диагностического исследования, что может привести к «пропуску» немых язв и вести к развитию осложнений. В связи с этим в настоящем исследовании сделана попытка выявить закономерность между результатами ХЕЛИК-теста, величиной титров антител к специфическому антигену CagA Нр-инфекции и характером обострения заболевания, подтвержденным данными ФГС у больных с язвенной болезнью желудка или двенадцатиперстной кишки в период клинической ремиссии.

В последние десятилетия появляется все больше публикаций, посвященных не только изучению роли Нр-инфекции в развитии язвенной болезни, но и роли иммунных нарушений. Многие авторы при изучении иммунного статуса пациентов с язвенной болезнью желудка или двенадцатиперстной кишки выявили те или иные отклонения в системе общего и местного иммунитета. Ведущую роль в регуляции основных этапов иммунного ответа играют цитокины [16].

Цитокины (ЦК) регулируют интенсивность местных и системных патологических процессов. Заболевания желудка сопровождаются изменением содержания ЦК в поврежденной ткани и прилегающей зоне, характеризующим интенсивность местного иммунного ответа. Выраженное увеличение концентрации ЦК в периферической крови является отражением системной реакции организма, в частности иммунной системы, на локальные повреждения органов и может служить одним из показателей интенсивности воспалительного, иммунного процессов, активности прогрессирования заболевания [17].

Одним из направлений улучшения результатов лечения ЯБ является применение иммуномодуляторов в комплексе с антихеликобактерной терапией. В последние годы в литературе опубликованы работы по изучению иммунологического статуса и течения язвенной болезни при использовании следующих иммуномодулирующих препаратов: «Ликопид» [18], «Гепон» [13], «Бестим» [19], «Беталейкин» [20], «Иммунофан» [12], «Ронколейкин» [21]. Большинство исследований в этой области выполнено с применением системных иммуномодуляторов. Эффекты топической иммунокоррекции на уровне поражаемых Нр-инфекцией тканей остаются менее изученными.

Цель исследования

Целью настоящего исследования является оптимизация диагностики обострения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у больных диспансерной группы с использованием ХЕЛИК-теста, теста CagA-серопозитивности и оценка эффективности комплексного лечения больных с применением топического иммуномодулятора «Имудон».

Материалы и методы

Было проведено обследование больных, состоящих на диспансерном учете с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, работающих в условиях крупного научно-исследовательского института. Всего обследованы 164 человека, из них мужчин 102 (62,2%), женщин 62 (37,8%). На момент начала обследования все пациенты находились в стадии клинической ремиссии. Возраст больных составил от 20 до 72 лет,

в среднем (45,4 ± 1,0) года, продолжительность заболевания – от 6 месяцев до 15 лет, в среднем – (5,3 ± 1,2) года.

Диагноз подтвержден данными клинических и лабораторно-инструментальных методов обследования. Всем больным проведено эндоскопическое обследование в начале исследования, затем по окончании лечения и в динамике через 6–12 месяцев. Для диагностики Нр-инфекции применялись два метода: дыхательный ХЕЛИК-тест и серологическое исследование крови. При проведении дыхательного теста оценивали исходный индикаторный эффект (то есть измеряли в миллиметрах размер темно-синего столба, появляющегося на индикаторной трубке после того, как пациент подышит в нее течение 7 минут). Это значение (I₁) соответствовало исходному содержанию аммиака в ротовой полости (базальный уровень). Затем давали пациенту 0,5 г карбамида, растворенного в 30 мл воды. Через 3 минуты повторяли процедуру измерения с другой стороны той же индикаторной трубки. Значение (I₂) соответствовало содержанию аммиака в ротовой полости после приема пациентом раствора карбамида (нагрузочный уровень). Оценивали разницу в длине столбов по формуле $\Delta I = I_2 - I_1$. При увеличении длины столба на 2 мм и более результат дыхательного теста считали положительным.

Суммарные антитела (IgM + IgG + IgA) к рекомбинантному CagA определяли в сыворотке крови больных иммуноферментным методом с применением тест-систем «Вектор-Бест» (Новосибирск), результаты иммуноферментных исследований оценивали в единицах оптической плотности, выражали в титрах. Группе больных в количестве 20 человек с подтвержденным при проведении ФГС диагнозом обострения ЯБ, ассоциированной *Helicobacter pylori*, определялся уровень интерлейкинов 6 и 8 в крови и слюне до и после проведения лечения. Всем больным с диагностически значимым (1:10 и выше) титром АТ к CagA *Helicobacter pylori* назначалась стандартная эрадикационная терапия согласно Маастрихт 3 (2005 г.), а у части больных (40 человек: с ЯБЖ – 16, с ЯБДПК – 24) – комплексная терапия (эрадикационная терапия и имудон в дозе 2 таблетки для рассасывания в полости рта 4 раза в день). Ранжирование больных по группам для лечения разными способами проводили методом случайных чисел.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием компьютерной программы Statistica 6,0. Достоверность различий средних величин сравниваемых показателей оценивали по t-критерию Стьюдента. Определение связи между явлениями проводили с помощью коэффициента парной корреляции Пирсона (r). Достоверным считали уровень значимости $p < 0,05$.

Задачи

1. Осуществить диагностику Нр с помощью дыхательного ХЕЛИК-теста и CagA теста серопозитивности в сыворотке крови пациентов из группы диспансерного наблюдения с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки.
2. Провести углубленное клинико-инструментальное и лабораторное обследование группы CagA+ пациентов группы диспансерного наблюдения с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки.
3. Проанализировать зависимость между величиной титров антител к CagA и характером обострения по данным эндоскопического исследования у больных в исследуемой группе.
4. Оценить динамику теста CagA серопозитивности у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, получающих стандартную антихеликобактерную терапию и комплексное лечение с иммуномодулятором «Имудон».
5. Оценить влияние препарата «Имудон» на иммунологические показатели слюны и крови (ИЛ-6, ИЛ-8) у больных с

язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. Оценить клинико-иммунологическую эффективность лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированных с Нр, в условиях введения в комплексную терапию препарата «Имудон», а также изучить отдаленные результаты современного стандартного и комбинированного методов лечения.

Результаты

Больные (164 человека), участвовавшие в обследовании, не предъявляли жалоб, находились в стадии клинической ремиссии. По результатам серологического метода диагностики Нр у 142 (86,6%) обследованных больных тест на антитела к *SagA Helicobacter pylori* был диагностически значимым (1:10 и выше).

Результаты теста *SagA*-серопозитивности представлены в табл. 1.

У этой группы пациентов выявлены положительные результаты дыхательного ХЕЛИК-теста: получены диагностически значимые показатели прироста аммиака в выдыхаемом воздухе. Всем пациентам проведено углубленное клинико-инструментальное исследование, включающее ФГС, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, клиническое обследование и биохимическое исследование крови. При проведении фиброгастродуоденоскопии у 82 человек (50%) обнаружены «немые» язвы (у 45 человек (27,4%) – язвенные дефекты в двенадцатиперстной кишке, у 37 человек (22,6%) – в желудке). У 55 человек (33,5%) выявлены признаки хронического гастрита, у 27 (16,5%) обследованных – признаки хронического атрофического гастрита.

Проанализирована зависимость между величиной титров антител к *SagA* и характером изменения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки по данным эндоскопического исследования у двух групп пациентов:

- с хроническим гастритом (неатрофическим и атрофическим);
- с наличием язвенного дефекта в желудке или двенадцатиперстной кишке.

Полученные данные представлены на рис. 1.

Как видно на рис. 1, наблюдается прямая корреляция титра между количеством *SagA*-позитивных пациентов и количеством выявляемых язвенных дефектов при ФГС. Наибольшее количество язвенных дефектов (20 в двенадцатиперстной кишке и 14 в желудке) выявлено у пациентов с титром антител 1:160. При титре 1:320 у 10 (90,9%) из 11 исследуемых пациентов выявлены язвенные дефекты (8 в двенадцатиперстной кишке и 2 в желудке). При титре 0 или 1:5 из 22 пациентов выявлен язвенный дефект лишь в одном случае.

У больных с ХГ установлены достоверно низкие значения средних значений титров *SagA*-антител по сравнению с ХАГ ($p_1 < 0,05$), с ЯБЖ ($p_2 < 0,05$), с ЯБДПК ($p_3 < 0,001$).

У больных с ХАГ различие показателей средних значений титров по сравнению с ЯБДПК ($p_5 < 0,05$) достоверно, с ЯБЖ ($p_4 > 0,05$) недостоверно.

Таким образом, у диспансерных больных с язвенной болезнью в стадии обострения, констатированной при эндоскопическом обследовании, в сравнении с больными хроническим гастритом получены достоверно высокие показатели титров АТ к *SagA*, что может являться прогностическим диагностическим серологическим критерием наличия язвенного дефекта в стадии обострения на фоне клинической ремиссии.

Выявлена прямая корреляционная зависимость значений титров *SagA*-антител и характера изменений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки по данным эндоскопического исследования (для ХГ $r = 0,62$, $p < 0,001$; для ХАГ $r = 0,93$, $p < 0,001$;

Таблица 1. Результаты теста *SagA*-серопозитивности

Величина титра	Количество больных		Процент
	Абс.	%	
Отрицательный	0	10	6,1
Слабоположительный	1:5	12	7,3
	1:10	7	4,4
Положительный	1:20	13	7,9
	1:40	15	9,1
Сильноположительный	1:80	35	21,3
	1:160	72	43,9
			86,6±2,4

для ЯБЖ $r = 0,97$, $p < 0,001$; для ЯБДПК $r = 0,98$, $p < 0,001$, где r – корреляция титр – заболевание).

При бессимптомном клиническом течении заболевания выявлена высокая достоверная зависимость наличия диагностически значимых титров от характера обострения заболевания, подтвержденного эндоскопическим методом исследования.

Больным с подтвержденным при проведении ФГС диагнозом обострения ЯБЖ (всего 37 человек) или ЯБДК (всего 44 человека), ассоциированной с *Helicobacter pylori*, было проведено соответствующее лечение. 41 больному была назначена стандартная эрадикационная терапия согласно Маастрихт 3 (2005), а части больных (40 человек) – комплексная терапия (эрадикационная + имудон).

Через шесть недель всем больным (81 человеку) проведена повторная ФГС, результаты которой подтвердили рубцевание язвенных дефектов. Через 6–12 месяцев больным проведено контрольное исследование: определение наличия АТ к Нр методом ИФА, уреазный дыхательный тест и ФГС.

Группе больных в количестве 20 человек с обострением ЯБЖ и ЯБДПК было проведено определение методом иммуноферментного анализа в слюне и крови интерлейкина-6 (ИЛ-6) и интерлейкина-8 (ИЛ-8) до и через месяц после лечения. 20 больных (группа А) получали комбинированную терапию с включением в схему лечения препарата «Имудон», 20 больных (группа В) получали стандартную эрадикационную терапию согласно рекомендациям ВОЗ. В исходных показателях слюны у больных групп А и В в сравнении с контрольной группой выявлены достоверно высокие показатели ИЛ-6 и ИЛ-8, что может являться проявлением воспалительной реакции организма на локальном уровне в ответ на Нр-инфекцию. Уровень провоспалительных цитокинов в сыворотке крови у больных с ЯБ в группе А и в группе В в стадии обострения также оказался достоверно выше, чем у лиц контрольной группы. Данные представлены в



Рис. 1. Зависимость между величиной титров антител к *SagA* и характером изменения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки по данным эндоскопического исследования.

Таблица 2. Динамика показателей цитокинов в слюне и сыворотке крови до лечения и через 1 месяц после лечения

Показатель, пг/мл	Контроль	Группа А			Группа В		
		До лечения	После лечения	p ₁	До лечения	После лечения	p ₂
ИЛ-6 (сл.)	2,7±0,30	18,6±1,2	8,9±0,9	<0,001	16,8±1,4	14,8±2,0	>0,05
ИЛ-6 (кр.)	37,24±2,52	43,8±2,8	20,0±2,4	<0,05	37,9±4,9	21,8±2,7	>0,05
ИЛ-8 (сл.)	19,3±1,32	68,2±9,5	56,5±6,7	>0,05	71,8±13,1	59,0±15,3	>0,05
ИЛ-8 (кр.)	14,58±3,2	89,5±10,1	69,3±6,7	>0,05	86,8±13,8	57,5±6,7	>0,05

Примечание:

p₁ – достоверность различий между показателями группы А до и после лечения

p₂ – достоверность различий между показателями группы В до и после лечения

табл. 2. Иммунологические показатели у пациентов до начала лечения характеризовались увеличением уровня ИЛ-6 и ИЛ-8. Следует отметить, что увеличение ИЛ-6 было более выражено при исследовании секреторного иммунитета, а уровень ИЛ-8 был более высоким при исследовании сыворотки крови.

В группе А после комплексной терапии с имудоном, получено достоверное снижение уровня ИЛ-6 в сравнении с исходным и в слюне, и в сыворотке крови. У больных группы В, получавших стандартную антихеликобактерную терапию, уровни провоспалительных цитокинов остались без изменений.

При проведении ФГС-контроля через 6–12 месяцев в группе пациентов, получавших комплексное лечение (40 человек), рецидивов обострения язвенной болезни выявлено не было. В группе больных, получавших стандартную терапию, у 2 пациентов вновь выявлено обострение язвенной болезни двенадцатиперстной кишки.

Динамика изменения титров АТ к Нр оценивалась через 6 мес после лечения. Известно, что титр АТ к Нр после проведенной терапии снижается медленно, достигая минимальных значений через 12–18 мес. Однако уменьшение показателей на 50% и более через 6 мес после лечения свидетельствует об успешной эрадикации. Через 6 мес в группе А титр АТ к Нр снизился на 50% и более в 87,5% случаев, в группе В – в 77,5% случаев. У половины больных (50%) группы А титр стал отрицательным или диагностически незначимым (0, 1:5), что достоверно выше, чем в группе В, где титры 0 и 1:5 выявлены лишь в 17,5% случаев.

На заключительном этапе исследования проведен анализ отдаленных результатов лечения через 1 год. Получены следующие результаты: процент успешной эрадикации был достоверно выше (p < 0,05) в группе А – 87,5%. В этой группе в течение года наблюдения не было отмечено рецидивов заболевания, развития осложнений, случаев инвалидизации больных. В группе В процент успешной эрадикации достигнут в 67,5%, рецидивы заболевания выявлены в 10% случаев, осложнения – в 2,5% случаев, случаи инвалидизации – в 2,5% случаев.

Полученные данные позволяют оценить комплексную терапию с имудоном как более эффективную в сравнении со стандартной эрадикационной схемой лечения.

Выводы

1. У диспансерной группы больных с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки с клинической ремиссией при периодическом медицинском осмотре в 86,6% случаев выявлены положительные СaгА-антитела к *Helicobacter pylori*.

2. У СaгА-позитивных пациентов результаты дыхательного ХЕЛИК-теста были положительными.

3. При эндоскопическом обследовании больных с положительными СaгА-антителами к *Helicobacter pylori* язвенные дефекты слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки (немые язвы) выявлены у 50% пациентов.

4. Выявлена сильная прямая корреляционная зависимость между величиной диагностически значимых титров и харак-

тером обострения заболевания, подтвержденного эндоскопическим методом исследования – с увеличением титров СaгА антител к *Helicobacter pylori*. Достоверно растет вероятность обнаружения язвенного дефекта в слизистой оболочке желудка или двенадцатиперстной кишки.

5. Включение в комплексную терапию иммуномодулирующего препарата «Имудон» позволяет добиться достоверного эффективного снижения титров СaгА-антител *Helicobacter pylori* в сравнении со стандартной антихеликобактерной терапией.

6. В исходных показателях слюны и крови у больных с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения в сравнении с контрольной группой были выявлены достоверно высокие показатели провоспалительных цитокинов, что служит проявлением воспалительного ответа организма на локальном уровне в ответ на Нр-инфекцию. После назначения комбинированной схемы лечения с включением препарата «Имудон» получено достоверное снижение уровня ИЛ6 в сравнении с исходным.

Таким образом, у больных с диагностически значимым результатом теста на антитела к СaгА *Helicobacter pylori* выявлен положительный результат ХЕЛИК-теста. Актуальность исследования маркеров, позволяющих выявлять признаки обострения латентных форм *Helicobacter pylori*-ассоциированных язв при скрининговом обследовании группы диспансерных больных с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, определяется достоверной корреляцией между величиной титров антител к специфическому антигену СaгА Нр и характером обострения у больных ЯБ, подтвержденным данными ФГС.

Комплексное лечение больных с применением дополнительного к стандартной антихеликобактерной терапии 1 линии топического иммуномодулятора «Имудон», проводимое пациентам с обострением ЯБ, сопровождается у большинства больных достоверным снижением увеличенных концентраций ЦК в исследуемой слюне по сравнению с уровнем, предшествующим лечению. Эти данные отражают положительную динамику показателей клинико-лабораторной активности заболевания, иммунного статуса, эффективность применяемой терапии.

По вопросам использованной автором литературы обращайтесь в редакцию.

Summary

For the purpose of optimising medical help, a screening of 164 patients in clinical remission is undertaken with a medical history of peptic ulcer disease. The results showed that 86,6 % of patients had advanced CagA antibodies to *Helicobacter pylori* and positive results of the HELIC-test. 50% of CagA positive patients are revealed with endoscopy to have signs of ulcer activity. A direct correlation between CagA antibodies and the character with an aggravation of the disease is established. An effective complex treatment for peptic ulcer disease associated with *Helicobacter pylori*: the scheme immunology preparation Imudon is offered.

Key words: peptic ulcer disease, *Helicobacter pylori*, clinical remission, CagA antibodies, HELIC-test, Imudon.