

Генетические факторы патогенности *Helicobacter pylori* при гастродуоденопатиях, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами, у больных остеоартрозом

Л. М. Гончарук

Буковинский государственный медицинский университет, Чернівці, Украина

*Corresponding author. E-mail: gresko_ludmila@mail.ru

Paper received ; Accepted for publication .

Аннотация. В статье исследованы патогенные штаммы *Helicobacter pylori* *vac A* и *sag A* в кале, крови и биоптатах слизистой оболочки желудка методом полимеразной цепной реакции при гастродуоденопатиях, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами, у больных остеоартрозом. Установлено высокую частоту выявления *sag A*⁺/*vac A*⁺ штаммов *Helicobacter pylori* при эрозивно-язвенных поражениях желудка у обследованных больных.

Ключевые слова: Остеоартроз, нестероидные противовоспалительные препараты, гастродуоденопатии, *Helicobacter pylori*.

Введение. Остеоартроз (ОА) – наиболее широко распространенное заболевание суставов. За данными мировой статистики 80% всей суставной патологии выпадает на ОА [6]. ОА встречается у каждого третьего пациента в возрасте от 45 до 64 лет и у 60-70% старше 65 лет [12]. В терапии при ОА широко применяют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), т.к. воспалительный процесс является и причиной развития болей у таких больных (реактивный синовит), и одним из факторов прогрессирования ОА [1]. Считается, что ежедневно около 30 млн. людей принимают НПВП, а ежегодно – более 300 млн. человек. В действительности НПВП применяются значительно шире и используются для лечения различных болевых синдромов. Наиболее характерный и частый побочный эффект при применении НПВП является токсическое воздействие данных препаратов на слизистую оболочку пищеварительного тракта, известное как НПВП-гастродуоденопатии (ГДП). Язвы желудка и двенадцатиперстной кишки выявляются у 10-15 % пациентов, регулярно принимающих НПВП, а желудочно-кишечное кровотечение или перфорация в течение года может развиваться в 1-1,5% случаев [11,13,16,17]. Поэтому, ГДП, индуцированные приемом НПВП, являются серьезной медико-социальной проблемой и требуют последующего изучения.

Краткий обзор публикаций по теме. *Helicobacter pylori* (Hr) – это один из самых распространенных патогенов, доля инфицированных им лиц в общей популяции составляет 50% [4]. Инфицированность Hr у больных с НПВП- ГДП в Европе составляет 48-60%, в России – 65-80%. Существует мнение, что сопутствующая инфекция Hr является возможным фактором риска НПВП-гастропатии, повышает риск образования гастродуоденальных эрозий и язв [8,9]. Ряд исследователей, напротив, считают, что сопутствующий хеликобактериоз уменьшает риск повреждения при лечении НПВП за счет воспаления и активного кровоснабжения в слизистой оболочке пищеварительного тракта, а также ускоренной пролиферации эпителия [3,5]. Роль Hr в патогенетических механизмах развития ГДП, обусловленных НПВП, у больных ОА является неоднозначной и продолжает изучаться.

Цель исследования. Установить наличие патогенных штаммов *Helicobacter pylori* при гастродуоденопатиях, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами, у больных остеоартрозом.

Материалы и методы. Обследовано 45 больных ОА с сопутствующими Hr-ассоциированными ГДП, индуцированными НПВП. Всем больным для диагностики ГДП было проведено фиброгастродуоденоскопию с прицельной биопсией за общепринятой методикой с помощью фиброгастродуоденоскопа «Olimpus».

Присутствие *Helicobacter pylori* определяли путем инвазивной экспресс-диагностики инфекции по уреазной активности биоптата полученного во время эндоскопического обследования слизистой оболочки желудка (СОЖ) с помощью диагностических наборов ХЕЛПИЛ®-тест («АМА», Санкт-Петербург), морфологическими обследованиями (окраска азур-П-эозином) и с помощью иммунохроматографического теста на определение антигенов Hr у образцах фекалий (CerTest Biotec, S.L., Испания, «Фармаско»). Определяли гены штаммов Hr *vac A* та *sag A* в кале, крови и биоптатах методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Результаты и их обсуждение. У всех обследованных больных в кале гены штаммов Hr *vac A* та *sag A* отсутствовали. ПЦР в кале с определением генов патогенности достаточно новый метод, чувствительность и специфичность которого четко еще не определены [2]. У этих же больных была проведена ПЦР в крови для подтверждения отсутствия генов патогенности Hr. У 11,1% больных было диагностировано *vac A*⁺ штаммы. Этот токсин является наиболее изученным [10]. Присутствие *vac A*⁺ усиливает стойкость бактерии, влечет к образованию пор в цитоплазматической мембране клеток эпителия, что приводит к их вакуализации. Считается, что *vac A*⁺ присутствует во всех штаммах Hr и играет важную роль в жизнедеятельности инфекции, генетически вариабелен [14]. Литературные данные свидетельствуют, что частота выявления генов Hr в разных биологических материалах одного и того же больного может значительно отличаться в сравнении с исследованиями в биоптатах [7]. Учитывая выше сказанное,

было проведено исследование патогенных штаммов Нр в биоптатах СОЖ методом ПЦР. У 62,3% больных в

биоптатах был обнаружен $cag A^+$, у 80% обследованных $vac A^+$ (рис.1).

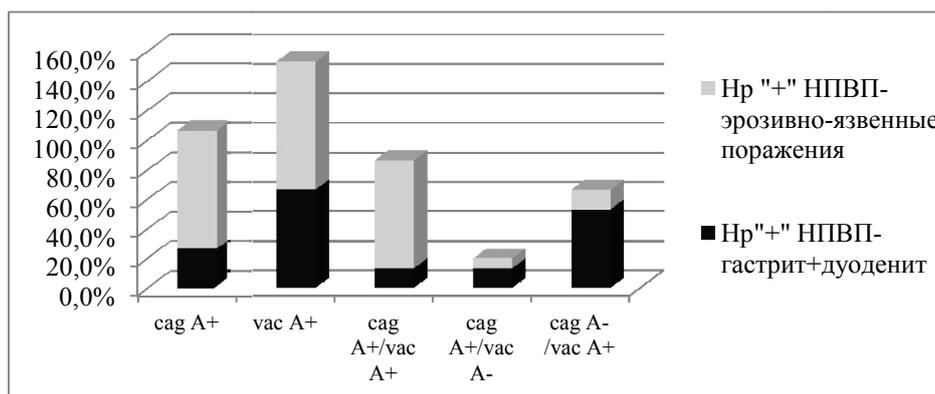


Рис. 1. Частота выявления штаммов $cag A^+$ та $vac A^+$ *Helicobacter pylori* при гастродуоденопатиях, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами, у больных остеоартрозом

Известно, что наличие только одного $vac A^+$ не определяет цитотоксичность штамма, несмотря на его определение почти во всех штаммах, только 50% будут вызывать вакуализацию *in vitro* [117]. Штаммы $cag A^+$ способствуют развитию интенсивного клеточного ответа: воспалению слизистой оболочки, повышают продукцию цитокинов, способствуют клеточной пролиферации и гибели клеток. Последние исследования показали, что Нр с $cag A^+$ штаммами очень иммуногенный и вирулентный, вызывает более серьезные осложнения желудочно-кишечного тракта [15,18].

Патогенный штамм $cag A^+/vac A^-$ диагностировали у 8,9% случаев, а у 53,3% больных – патогенный та ультрогенный штамм $cag A^+/vac A^+$.

Высокая частота выявления патогенных штаммов Нр установлена именно при эрозивно-язвенных поражениях (у 73,3% больных с эрозивно-язвенными поражениями желудка установлено $cag A^+/vac A^+$), что в определенной мере доказывает роль Нр в патогенных механизмах деструктивных

процессов желудочно-кишечного тракта на фоне использования НПВП. Непатогенные штаммы Нр $cag A^-/vac A^-$ были обнаружены только в 11,1% случаев, при этом у 20,0% больных с гастритом и дуоденитом и у 6,7% больных с эрозивно-язвенными поражениями.

Выводы. 1. При изучении методом ПЦР штаммов Нр в кале и крови при гастродуоденопатиях, индуцированных НПВП, у больных остеоартрозом установлено наличие вирулентного штамма $vac A$, патогенный $cag A$ не диагностированно.

2. Исследование патогенных штаммов Нр в биоптатах слизистой оболочки желудка установило наличие $vac A$ в 80,0 % больных, $cag A^-$ – в 62,2% пациентов. Высокая частота выявления патогенных штаммов Нр установлена именно при эрозивно-язвенных поражениях, что в определенной мере доказывает роль Нр в патогенных механизмах деструктивных процессов желудочно-кишечного тракта на фоне использования НПВП у больных остеоартрозом.

ЛИТЕРАТУРА

- Алексеева Л.И. Медикаментозное лечение остеоартроза // Русский медицинский журнал, 2002.10, с.996–1002.
- Барышникова Н.В. Актуальные проблемы диагностики хеликобактериоза // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2009. 2, с.50.
- Верткин А.Л., Вовк Е.И., Машарова А.А., Захарченко М.И. Эффективность и безопасность применения НПВП различных поколений у больных с остеоартрозом // Лечащий врач, 2002. 6, с.78-80.
- Диагностика и лечение инфекции *Helicobacter pylori* – отчет согласительной конференции Маастрихт IV/Флоренция // Вестник практического врача. Спецвыпуск 1. 2012. с. 6-22.
- Кирнус Н.И. Артамонов Р.Г., Смирнов И.Е. Оксид азота и хронические болезни пищеварительного тракта у детей // Педиатрия, 2007. 7, с.113-116.
- Клиническая рекомендации. Ревматология / под ред. Е.Л. Насонова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 288 с.
- Корсунский А.А., Корниенко Е.А., Щербаков П.Л., Кудрявцева Л.В., Говорун В.М. Оценка информативности и рациональный выбор методов выявления *Helicobacter pylori* при хронических болезнях органов пищеварения у детей // Медпрактика, 2002. 5, с.105-124.
- Маев И.В. Вьючнова Е.С., Лебедева Е.Г. Место ингибиторов протонной помпы в терапии гастропатий, индуцированных приемом нестероидных противовоспалительных препаратов // Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии, 2006. 6, с.16-23.
- Насонов Е. Каратеев А. Нестероидные противовоспалительные препараты: клинические рекомендации по использованию // Врач, 2007. 3, с.8-14.
- Пасечников В.Д. Чуков С.З. Значение геномной гетерогенности штаммов *Helicobacter pylori* в развитии ассоциированной патологии гастродуоденальной зоны // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, 2000. 10(3), с.7-11.
- Сороцкая В.Н., Каратеев А.Е. Желудочно-кишечные осложнения как одна из причин смерти больных ревматическими заболеваниями // Научно-практическая ревматология, 2005. 4, С.34-38.
- Шостак Н.А. Остеоартроз: актуальные вопросы диагностики и лечения // Русский медицинский журнал, 2014. 4, с.278.

13. Шостак Н.А., Рябкова А.А., Савельев В.С. и др. Желудочно-кишечное кровотечение как осложнение гастропатий, связанных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов // Терапевтический архив, 2003.5, с. 70-74.
14. Amieva R. Manuel, M. El-Omar Emad Helicobacter pylori. Взаимодействие хозяина и инфекции // Клиническая гастроэнтерология и гепатология, 2008. 1(2), с.91-107.
15. Aydin F., Kaklikkaya N., Ozgur O. et al. Distribution of vac A alleles and cag A status of Helicobacter pylori in peptic ulcer disease and non-ulcer-dyspepsia // Clin. Microbiol. Infect., 2004.10, p.1102-1104.
16. Fries J, Kristen N, Bennet M, et al. The rise and decline of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastropathy in rheumatoid arthritis //Arthritis Rheum, 2004. 50, p.2433-40.
17. Lain L. Proton pump inhibitor co-therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs-nice or necessary? // Rew Gastroenterol Dis., 2004.4, p. 33-41.
18. Yamazaki S., Kato S., Matsukura N., et al. Identification of Helicobacter pylori and the cag A genotype in gastric biopsies using highly sensitive real time PCR as a new diagnostic tool // FEMS Immunol. Med. Microbiol., 2005. 44, p.261-268.

REFERENCES

1. Alekseeva L.I. Drug treatment of osteoarthritis // Russian Medical Journal, 2002.10, p.996-1002.
2. Baryshnikova N.V. Actual problems of diagnostics of Helicobacter pylori // Experimental and clinical gastroenterology, 2009. 2, p.50.
3. Vertkin A.L., Vovk E.I., Masharova A.A., Zakharchenko M.I. Efficacy and safety of different generations NSAIDs in patients with osteoarthritis // The Treating doctor, 2002. 6, p.78-80.
4. Diagnosis and treatment of infections Helicobacter pylori - Maastricht Consensus Conference Report IV / Florence // Herald practitioner, 1. 2012. p. 6-22.
5. Kirnus N.I., Artamonov R.G., Smirnov I.E. Nitric oxide and chronic diseases of the digestive tract in children // Pediatrics, 2007. 7, p.113-116.
6. Clinical guidelines. Rheumatology / under. E. E Nasonova. - М.: GEOTAR Media, 2008. - 288 p.
7. Korsunskiy A.A., Kornienko E.A., Shcherbacov P.L., Kudryavceva L.V., Govorun V.M. Evaluation of information content and methods of rational choice of methods of diagnostic of Helicobacter pylori in chronic diseases of the digestive system in children // Medical practice, 2002. 5, p.105-124.
8. Maev I.V., Vyuchnova E.S., Lebedeva E.G. Place of proton pump inhibitors in the treatment of gastropathy induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs // Clinical prospects of gastroenterology, hepatology, 2006. 6, p.16-23.
9. Nasonov E., Karateev A. NSAID: clinical recommendation of the use // Doctor, 2007. 3, p.8-14.
10. Pasechnicov V.D., Chukov S.Z. The value of genomic heterogeneity of Helicobacter pylori strains in the development of associated gastroduodenal pathology // Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology, 2000. 10(3), p.7-11.
11. Sorotskaya V.N., Karateev A.E. Gastro-intestinal complications as one of causes of death in patients with rheumatic diseases // Research and practical rheumatology, 2005. 4, p.34-38.
12. Shostak N.A. Osteoarthritis: current diagnosis and treatment // Russian Medical Journal, 2014. 4, p.278.
13. Shostak N.A., Ryabkova A.A., Savelev V.S. et al. Gastrointestinal bleeding as a complication of gastropathy associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs // Therapeutic archive, 2003.5, p. 70-74.
14. Amieva R. Manuel, M. El-Omar Emad Helicobacter pylori. Interaction host and infection // Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2008. 1(2), C.91-107.
15. Aydin F., Kaklikkaya N., Ozgur O. et al. Distribution of vac A alleles and cag A status of Helicobacter pylori in peptic ulcer disease and non-ulcer-dyspepsia // Clin. Microbiol. Infect., 2004.10, P.1102-1104.
16. Fries J, Kristen N, Bennet M, et al. The rise and decline of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastropathy in rheumatoid arthritis //Arthritis Rheum., 2004. 50, P. 2433-40.
17. Lain L. Proton pump inhibitor co-therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs-nice or necessary? // Rew Gastroenterol Dis., 2004.4, P. 33-41.
18. Yamazaki S., Kato S., Matsukura N., et al. Identification of Helicobacter pylori and the cag A genotype in gastric biopsies using highly sensitive real time PCR as a new diagnostic tool // FEMS Immunol. Med. Microbiol., 2005. 44, P.261-268.

Genetic factors of Helicobacter pylori pathogenicity at gastroduodenopathies induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with osteoarthritis

L. Honcharuk

Abstract. The paper investigated pathogenic strains of Helicobacter pylori vac A and cag A in feces, blood and biopsy specimens of gastric mucosa by polymerase chain reaction at gastroduodenopathies induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with osteoarthritis. It was found a high frequency of cag A + / vac A + strains of Helicobacter pylori in erosive and ulcerative lesions of the stomach in the patients examined.

Keywords: Osteoarthritis, gastroduodenopathy induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs, Helicobacter pylori.