

**ГОРЯЕВ В. М., МАТВЕЕВА Л. В., ВЛАСОВ А. П., КУЗНЕЦОВА Р. Ю.**

**ВЛИЯНИЕ HELICOBACTER PYLORI НА ИЗМЕНЕНИЯ  
ВАСКУЛОЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА  
ПРИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОМ КРОВОТЕЧЕНИИ**

**Аннотация.** При обследовании больных с гастродуоденальным кровотечением выявили достоверное повышение количества васкулоэндотелиального фактора роста относительно здоровых добровольцев, зависящее от локализации язвенного дефекта, степени тяжести кровотечения и инфицирования *Helicobacter pylori*.

**Ключевые слова:** язвенная болезнь, гастродуоденальное кровотечение, васкулоэндотелиальный фактор роста, *Helicobacter pylori*.

**GORIAEV V. M., MATVEEVA L. V., VLASOV A. P., KUZNETSOVA R. YU.**

**THE EFFECT OF HELICOBACTER PYLORI INFECTION ON THE CHANGES OF  
VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR AT GASTRODUODENAL BLEEDING**

**Abstract.** The examination of patients with gastroduodenal bleeding revealed a significant increase in the number of vascular endothelial growth factor in comparison with relatively healthy volunteers, depending on the localization of the ulcerative defect, the severity of bleeding and infection with *Helicobacter pylori*.

**Keywords:** peptic ulcer, gastroduodenal bleeding, vascular endothelial growth factor, *Helicobacter pylori*.

**Введение.** Согласно статистическим данным [1], гастродуоденальное кровотечение осложняет течение язвенной болезни в 10–15% случаев.

Важное этиопатогенетическое значение в желудочном и дуоденальном ульцерогенезе играет *Helicobacter (H.) pylori*, способствуя развитию и хронизации воспалительного процесса, нарушению микроциркуляции, дисрегуляции секреторной и регенераторной функций слизистой оболочки гастродуоденальной зоны [2–5].

Для активной репарации ткани требуется улучшение ее кровоснабжения. Ключевым инициатором ангиогенеза является васкулоэндотелиальный фактор роста (vascular endothelial growth factor – VEGF), влияющий на образование и выживание незрелых кровеносных сосудов путем стимуляции роста и пролиферации эндотелиоцитов сосудов. Данные эффекты достигаются связыванием и аутокринной активацией мембранных тирозинкиназных рецепторов, экспрессируемых клетками эндотелиального слоя кровеносных сосудов [6–8].

**Цель работы:** исследовать изменения сывороточных концентраций васкулоэндотелиального фактора роста у больных язвенной болезнью, осложненной гастродуоденальным кровотечением, в зависимости от инфицирования *H. pylori*.

**Материалы и методы исследования.** В 1-ю группу включили 20 практически здоровых добровольцев в возрасте 20–46 лет. 2-ю группу составили 30 больных в возрасте 20–65 лет с гастродуоденальным кровотечением при обострении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, находившихся на стационарном лечении в Республиканской клинической больнице № 3 (г. Саранск).

Здоровые лица входили в 1-ю группу согласно следующим критериям: информированное согласие на участие в исследовании, отсутствие хронического гастрита в стадии обострения, язвенной болезни желудка в стадии обострения.

Критериями включения пациентов в исследование стали: информированное согласие на участие в исследовании, «язвенный» анамнез с обострениями, клинические проявления гастродуоденального кровотечения, результаты эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС).

К критериям исключения пациентов из исследования отнесли: отказ пациента от участия в исследовании; осложненное перфорацией, пенетрацией, стенозом, малигнизацией течение язвенной болезни желудка; тяжелое течение хронической сердечной, легочной, почечной, печеночной недостаточности; аутоиммунные и неопролиферативные заболевания.

Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом МГУ им. Н. П. Огарёва.

Степень кровопотери при гастродуоденальном кровотечении определяли согласно классификации А. И. Горбашко как легкую, среднюю или тяжелую [9].

Экспресс-диагностика хеликобактериоза дыхательным методом проводилась с применением тест-системы ХЕЛИК® с индикаторной трубкой (ООО «АМА», Россия). Результат оценивали по разнице между нагрузочным и базальным уровнями аммиака в выдыхаемом обследуемым воздухе согласно изменению цвета индикаторной трубки.

У обследованных лиц при ЭГДС проводили забор материала при прицельной биопсии и доставляли в патогистологическую и микробиологическую лаборатории для дальнейшего исследования. Определение уреазной активности *H. pylori* в биоптатах проводилось при помощи тест-системы ХЕЛПИЛ® (Бланк) (ООО «АМА», Россия). Микроскопическим методом (окраска препарата по Романовскому-Гимзе) исследовали степень контаминации биоптатов *H. pylori*.

В сыворотке крови, отделяемой центрифугированием, иммуноферментным методом исследовали количество васкулоэндотелиального фактора роста с применением тест-системы ЗАО «Вектор-Бест» (Россия). Фирмой-производителем рекомендовано считать

нормальным уровнем VEGF в интервале 10–246 пг/мл.

Полученные данные статистически обработали: вычисляли среднюю арифметическую (M), среднюю ошибку средней арифметической (m), критерий Стьюдента (t), коэффициент ранговой корреляции Спирмена ( $r_s$ ). Достоверными считали межгрупповые различия при степени вероятности ( $p$ )  $\leq 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** 66,7% пациентов предъявляли жалобы на рвоту с примесью крови. Вздутие и урчание в животе наблюдалось у 40%, на похудание жаловались 23,3%, на слабость и головокружение – 100% и 96,7% соответственно. Черный стул наблюдался в 70% случаев. При объективном обследовании у всех больных язык был обложен белым налетом.

При ЭГДС язвенный дефект в желудке определялся в 30%, в двенадцатиперстной кишке – в 70% случаев, что подтверждалось данными рентгенологического исследования.

Распределение больных по степени тяжести кровотечения представлено на рисунке.

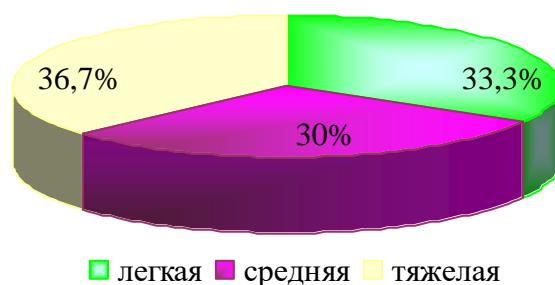


Рис. Распределение больных по степени тяжести гастродуоденального кровотечения.

Результаты дыхательного уреазного теста у лиц 1-й группы были отрицательными, во 2-й группе у 20% обследуемых – отрицательными, у 80% – положительными.

При Хелпил-тесте уреазопозитивные биоптаты в 1-й группе наблюдались у 40% обследованных, во 2-й группе – у 73,3%. Микроскопия мазков-отпечатков биоптатов показала аналогичные результаты по выявлению хеликобактерий.

У больных сывороточный уровень VEGF в среднем по 2-й группе составил  $348,5 \pm 14,7$  пг/мл, превышая на 192,6% ( $p < 0,001$ ) значения здоровых добровольцев, и зависел от локализации язвенного дефекта ( $r_s = +0,716$ ,  $p < 0,01$ ): при язвенной болезни желудка –  $391,5 \pm 10,6$  пг/мл, при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки –  $330 \pm 11,9$  пг/мл.

Количество VEGF в сыворотке крови больных сильно коррелировало со степенью тяжести кровотечения ( $r_s = +0,883$ ,  $p < 0,01$ ; табл. 1) и инфицирования *Helicobacter pylori* ( $r_s = +0,725$ ,  $p < 0,01$ ; табл. 2). У здоровых лиц также отмечалась положительная корреляционная зависимость средней силы сывороточного уровня VEGF от инфицирования

слизистой оболочки гастродуоденальной зоны *H. pylori* –  $r_s=+0,671$ ,  $p<0,01$ .

Таблица 1

**Концентрация васкулоэндотелиального фактора роста при гастродуоденальном кровотечении (в пг/мл) в зависимости от степени тяжести кровотечения**

| Показатель \ Группа | 1-я группа | 2-я группа     |                 |                 |
|---------------------|------------|----------------|-----------------|-----------------|
|                     |            | легкая степень | средняя степень | тяжелая степень |
| VEGF                | 119,1±14,2 | 304,5±8,80 *   | 349,3±6,21 *    | 387,8±7,88 *    |

Примечание: \* – достоверно по отношению к 1-й группе при  $p<0,05$ .

Таблица 2

**Концентрация васкулоэндотелиального фактора роста (в пг/мл) в зависимости от инфицирования *Helicobacter pylori* (по Хелпил-тесту и микроскопии)**

| Показатель \ Группа | 1-я группа |              | 2-я группа    |                 |
|---------------------|------------|--------------|---------------|-----------------|
|                     | Нр-        | Нр+          | Нр-           | Нр+             |
| VEGF                | 110,8±6,28 | 131,5±5,55 * | 301,1±8,37 *# | 365,7±11,44 *#◇ |

Примечание: Нр- – не определяются *H. pylori*, Нр+ – определяются *H. pylori*,

\* – достоверно по отношению к 1-й группе (Нр-) при  $p<0,05$ ,

# – достоверно по отношению к 1-й группе (Нр+) при  $p<0,05$ ,

◇ – достоверно по отношению ко 2-й группе (Нр-) при  $p<0,05$ .

Примечательно наличие статистических различий уровня VEGF у неинфицированных и инфицированных *H. pylori* как больных, так и здоровых лиц, что свидетельствует о патогенетической роли данного инфекта в индукции воспаления и ангиогенеза. Полученные данные полностью согласуются с проведенным ранее исследованием [10].

Наблюдаемую взаимосвязь количества VEGF в сыворотке крови и степени тяжести гастродуоденального кровотечения можно объяснить активацией продукции цитокина в условиях тканевой гипоксии, интерпретировать как механизм, направленный на восстановление микроциркуляторного русла, способствующий улучшению репаративных процессов в слизистой оболочке и ускорению эпителизации язвенных дефектов у больных.

В то же время чрезмерное увеличение VEGF, особенно на фоне атрофии, дисплазии слизистой оболочки [11] и инфекции *H. pylori*, может ускорить процессы неоангиогенеза и канцерогенеза.

Таким образом, у больных с гастродуоденальным кровотечением наблюдаемое повышение количества васкулоэндотелиального фактора роста зависит от локализации

язвенного дефекта, степени тяжести кровотечения и инфицирования *H. pylori*, и является диагностически ценным.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Заболеваемость населения России в 2009 году. Статистические материалы: Ч. 1. – М., 2010. – 118 с. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [http://www.mednet.ru/images/stories/files/statistika/zabolevaemost\\_vsego\\_naseleniya/2010/Zabolevaemost2010\\_chast1.pdf](http://www.mednet.ru/images/stories/files/statistika/zabolevaemost_vsego_naseleniya/2010/Zabolevaemost2010_chast1.pdf).
2. Агеева Е. С., Иптышев В. М., Саранчина Ю. В., Штыгашева О. В., Буторин Н. Н., Цуканов В. В. Особенности содержания цитокинов в сыворотке крови у хакасов и европеоидов с *Helicobacter pylori*-ассоциированными заболеваниями // Забайкальский медицинский вестник. – 2013. – № 2. – С. 45–50.
3. Иванова К. А. Традиционные взгляды на язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. – 2016. – Т. 11, № 2. – С. 959–967.
4. Колотилова М. Л., Иванов Л. Н. Нейрогенно-генетическая теория этиологии и патогенеза язвенной болезни // Вестник РАМН. – 2014. – № 7-8. – С. 10–16.
5. Чижиков Д. А., Копытова Т. В., Борисов В. И. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки: фокус на идиопатические язвы и вегетативную регуляцию (обзор) // Медиаль. – 2015. – № 3(17). – С. 125–138.
6. Ferrara N., Gerber H. P., Le Couter J. The biology of VEGF and its receptors // Nature Medicine. – 2003. – Vol. 9. – pp. 669–676.
7. Меренцев С. П., Лисняк И. А., Осинский Д. С., Сергиенко Т. К. Уровень фактора роста эндотелия сосудов в сыворотке крови больных раком желудка // Онкология. – 2007. – Т. 9, № 1. – С. 21–24.
8. Lieto E., Ferraraccio F., Orditura M., Castellano P., Mura A.L., Pinto M., Zamboli A., De Vita F., Galizia G. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and epidermal growth factor receptor (EGFR) is an independent prognostic indicator of worse outcome in gastric cancer patients // Annals of Surgical Oncology. – 2008. – Vol. 15. – pp. 69–79.
9. Горбашко А. И. Пути улучшения результатов лечения острых желудочно-кишечных кровотечений // Вестник хирургии. – 1989. – Т. 142, № 6. – С. 16-21.
10. Завьялова О. В., Спиваковский Ю. М., Захарова Н. Б., Лукина О. А., Сироткин Е. А. Содержание васкулоэндотелиального фактора роста в сыворотке

крови и желудочном соке у детей с хроническими воспалительными заболеваниями желудка и двенадцатиперстной кишки // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2014. – № 10(1). – С. 110–113.

11. Матвеева Л. В., Мосина Л. М., Капкаева Р. Х. Способы иммунодиагностики заболеваний желудка // Медицинская иммунология. – 2017. – Т. 19, № 5. – С. 366.