



УДК 579.835.12+616.3

## ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

### РОЛЬ *HELICOBACTER PYLORI* У ВИНИКНЕННІ ПАТОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСІВ У ТРАВНОМУ КАНАЛІ

Б. С. Полінкевич, П. Б. Пікас

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України, м. Київ

### THE ROLE OF *HELICOBACTER PYLORI* IN OCCURRENCE OF THE GUT PATHOLOGIC PROCESSES

B. S. Polinkevych, P. B. Pikas

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) — один з найпоширеніших у світі інфекційних агентів, який відзначають у 30 — 40% населення; наявність антитіл до *H. pylori* (імуноглобулінів G — IgG) свідчить про інфікування організму цими збудниками. Антитіла до антигенів *H. pylori* виявляють більш ніж у 90% інфікованих. За сучасними уявленнями, *H. pylori* відіграє важливу роль у патогенезі хронічного гастриту [1], виразкової хвороби, раку шлунка [2 — 4]. *H. pylori* виявляють у 70 — 80% пацієнтів при виразці дванадцятипалої кишки (ДПК), у 50 — 60% — при виразці шлунка [5]. Інфікування *H. pylori* є причиною вперше виявленого раку шлунка у 327 тис. хворих [6]. Є дані про його участь у виникненні захворювань серцево—судинної системи [7], пародонту [8], MALT—лімфоми й аденокарциноми шлунка [9].

З *H. pylori* асоціюються 2 типи аденокарциноми шлунка — інтестинальний і дифузний, карцинома проксимального відділу шлунка не асоційована з *H. pylori*. *H. pylori* діє переважно як промотор, ніж ініціатор канцерогенезу шлунка. При *H. pylori* відзначають запальну реакцію слизової оболонки шлунка, продукцію реактивних кисневих метаболітів нейтрофільними гранулоцитами, вивільнення цитокінів з клітин запального інфільтрату. Комбінована дія цих чинників зумовлює гіперпроліферацію клітин і пошкодження ДНК. Поєднання передракових станів (хронічний гастрит, виразка, поліпи шлунка, оперований шлунок) з передраковими змінами слизової оболонки (атрофія, кишкова метаплазія, дисплазія) сприяє підвищенню ризику виникнення раку. Дані епідеміологічних досліджень, які зв'язують хронічну інфекцію *H. pylori* з виникненням злоякісних пухлин шлунка, настільки переконливі, що Міжнародне агентство з дослідження раку класифікувало *H. pylori* як канцероген I групи [10].

*H. pylori* є інфекційним агентом, який може бути комменсалом, сапрофітом чи патогеном, за різних ситуацій виявляти різну патогенність і вірулентність [11], що зумовлене генетичними особливостями конкретного пацієнта і впливом факторів навколишнього середовища [12].

*H. pylori* може спричинити утворення щільного запального інфільтрату слизової оболонки антрального відділу шлунка, внаслідок чого виникає антральний гастрит. Хронічний антральний гастрит діагностують у 10% хворих, інфікованих *H. pylori* [13], він часто асоційований з зменшенням вивільнення гормону соматостатину, який зумовлює гіперсекрецію хлористоводневої кислоти (ХВК) та утворення виразки ДПК. У деяких пацієнтів спостерігають інтенсивнішу інфільтрацію, яка поширюється на проксимальні й дистальні відділи шлунка та супроводжується атрофією слизової оболонки, руйнуванням залоз, кишковою метаплазією, зменшенням продукції кислоти.

При зараженні *H. pylori* в дитячому віці виникає мультифокальний атрофічний гастрит. *H. pylori*, потрапляючи на неуражену слизову оболонку шлунка, спричиняє гострий, а далі — хронічний гастрит, який спочатку локалізується в антральному відділі шлунка і є неатрофічним. З часом інфекція поширюється на тіло шлунка, атрофія стає мультифокальною (мультифокальний атрофічний гастрит), формується кишкова метаплазія, потім — дисплазія і неопластичний ріст. У подальшому з'являються вогнища атрофії, гастрит поширюється на тіло шлунка. Інколи зміни обмежені тілом шлунка. За наявності кишкової неоплазії у 10 разів збільшується вірогідність виникнення раку шлунка [14].

У пацієнтів, інфікованих *H. pylori*, при рефлюкс—езофагіті і тривалому застосуванні омепразолу ризик виникнення атрофічного гастриту вищий, ніж у неінфікованих. Атрофічний гастрит, спричинений персистуючим *H. pylori*, зумовлює каскад процесів, що сприяють виникненню раку [15].

Гелікобактеріоз сприяє появі новоутворень. Збільшена кількість мітозів у слизовій оболонці шлунка у пацієнтів при гелікобактерному гастриті зумовлює збільшення кількості критичних періодів у житті клітин слизової оболонки, підвищуючи ризик помилок під час реплікації [16]. Колонізація *H. pylori* слизової оболонки шлунка активує макрофаги і нейтрофільні гранулоцити, зумовлює тривале пошкодження епітелію шлунка,

проліферація клітин якого стає постійною [17], що значно збільшує ризик виникнення раку шлунка і лімфоми [18], кишкової метаплазії та дисплазії [17].

Наявність атрофічного *H. pylori*—асоційованого гастриту — найбільш суттєвий незалежний чинник, який підвищує вірогідність виникнення раку шлунка та є одним з важливих факторів появи виразкової хвороби. За тяжкого атрофічного процесу підвищується ризик виникнення раку шлунка, в тому числі у тілі — у 5 разів, в антральному відділі — у 20 разів, ра тяжкого дифузного пошкодження всієї слизової оболонки шлунка цей ризик збільшується у 90 разів. За тяжкого атрофічного гастриту в антральному відділі шлунка ризик виникнення виразкової хвороби збільшується у 25 разів.

Інфекція *H. pylori* неоднорідна, різні специфічні штами мають різний канцерогенний потенціал. У пацієнтів, інфікованих цитотоксичним *saA*—позитивним штамом *H. pylori*, підвищена експресія деяких цитокинів [19], більш виражене запалення слизової оболонки шлунка; епітеліальні клітини у них пошкоджуються швидше, потенціал формування метаплазії у них вищий, ніж у пацієнтів за наявності *saA*—негативного штаму [20].

В останні роки з'явилась теорія, згідно якої *H. pylori* порушує (безпосередньо або через цитокини) співвідношення G—клітин (продукують гастрин) і D—клітин (продукують соматостатин) та стимулює виділення гастрину [20]. Гіпергастринемія, зумовлена *H. pylori*, сприяє збільшенню маси парієтальних клітин і підвищенню кислотопродукції, впливає на секрецію пепсиногенів. Зміна рівня гастрину в крові — це показник, що свідчить про захворювання органів травного каналу (гастронома, рак шлунка, перніціозна анемія, атрофічний гастрит). З одного боку, підвищений рівень гастрину зумовлює рак шлунка, з іншого боку, відсутність гастрину збільшує частоту виникнення пухлин шлунка (в його нижній частині, з'єднаній з тонким кишечником). Рак шлунка є частою причиною смерті в тих частинах світу, де висока інфікованість *H. pylori* дітей. У розвинених країнах зменшення частоти виникнення раку шлунка відбувається паралельно з зниженням частоти інфікування *H. pylori* (особливо дітей), що є наслідком поліпшення здоров'я населення і в цілому стандартів життя.

Запалення слизової оболонки внаслідок інфікування *H. pylori* стимулює секрецію гастрину, тому при хронічному гастриті збільшується вивільнення гастрину в антральному відділі шлунка. У хворих за наявності виразки ДПК після проведення ерадикаційної терапії рівень гастрину—17 у сироватці зменшується на 39,3% [21, 22], що відображає не тільки стан слизової оболонки антрального відділу шлунка, а й регуляцію його кислотопродукції [23, 24].

У збереженні та підтриманні нормального біоценозу організму важливе значення має рН середовища, підвищення якого стимулює колонізацію шлунка та кишечнику умовно—патогенною мікрофлорою. За тривалої гіпергастринемії необхідна підтримка нормального стану мікробіоценозу товстої кишки, оскільки постійне утворення аміаку в процесі життєдіяльності *H. pylori* зумовлює безперервне залуження антрального відділу

шлунка, порушує інгібіторний механізм секреції гастрину, що сприяє гіперпродукції гастрину — гіпергастринемії.

*H. pylori* зумовлює фізіологічні зміни у шлунку та змінює кислотність. При пригніченні продукції ХВК радикально зменшується колонізація *H. pylori* антрального відділу шлунка, а запалення в ньому змушує збудника переселитись у проксимальні відділи [14]. За тривалого проведення антисекреторної терапії у пацієнтів, інфікованих *H. pylori*, можливе виникнення раку.

Тривале застосування омепразолу зумовлює дисбіотичні процеси, гіперплазію слизової оболонки товстої кишки [25], спричиняє рак шлунка [26]. З кров'ю омепразол потрапляє до парієтальних клітин слизової оболонки шлунка і накопичується в просвіті секреторних каналців, де, зв'язуючись з тіоловими групами цистеїну, блокує секрецію ХВК (базальну та стимульовану) [27]. При введенні щурам мультипробіотиків на тлі тривалої гіпергастринемії значно зменшувалась вираженість її негативних наслідків, нормалізувались мікробіоценоз кишечнику і деякі морфологічні показники слизової оболонки товстої кишки [25]. Застосування макролідів зумовлює виникнення мутацій в *H. pylori* [15].

Контамінація слизової оболонки шлунка *H. pylori* у людини спричиняє запалення в антральному відділі шлунка, стимулює утворення гастрину та кислотопродукцію, що зумовлює виникнення і рецидивування виразок ДПК. Надмірна продукція ХВК в поєднанні з *H. pylori*—інфекцією є фактором ризику виразкоутворення [23, 24]. У пацієнтів за наявності виразки ДПК *H. pylori* стимулює виділення великої кількості гастрину, що супроводжується збільшенням продукції ХВК, яка впливає на слизову оболонку ДПК, поступово пошкоджує її, виникає шлункова метаплазія в ампулі ДПК. Вплив ХВК на слизову оболонку ДПК пов'язаний з пошкоджуючим ефектом *H. pylori*, внаслідок чого виникає запалення, пошкоджується її слизова оболонка, утворюється виразковий дефект [28]. Після ерадикації *H. pylori* утворення ХВК в шлунку зменшується, що проявляється позитивними змінами стану пацієнтів [29], зменшенням активності запалення в його слизовій оболонці [24].

Під впливом *H. pylori* знижується рівень аскорбінової кислоти в шлунку [14], його антиоксидантний потенціал, збільшується ризик пошкодження ДНК вільними радикалами, що утворюються в шлунку.

Хронічні запальні захворювання органів травного каналу виникають також внаслідок функціонального дисбалансу між дією агресивних чинників на слизову оболонку і активністю системи цитопротекції [6, 30], що зумовлює гастроінтестинальну гіперреактивність, відсутню у здорових осіб [31]. За посиленої дії агресивних чинників на слизову оболонку шлунка підвищується його кислотно—пептична активність, моторно—евакуаторна функція, пригнічуються замикаючі функції клапанних структур верхнього відділу травного каналу, інфікування *H. pylori* сприяє виникненню запалення в антральному відділі шлунка, збільшенню утворення гастрину і кислотопродукції. Кисле середовище шлунка, наявність лізоциму та ферментів шлункового соку спри-

ють значному зменшенню кількості мікроорганізмів (до  $10^3$  —  $10^4$  колонієутворюючих одиниць в 1 мл) [24].

Підвищений ризик виникнення некардіального раку шлунка у пацієнтів при гіпохлоргідрії деякі автори пов'язують не з тривалою гіпергастринемією, а з надмірним розмноженням мікроорганізмів у шлунку внаслідок зменшення кислотності шлункового соку з будь-якої причини (хронічний аутоімунний гастрит, хронічна інфекція *H. pylori*, призначення антисекреторних препаратів) [32]. Мікроорганізми потрапляють у шлунок з порожнини рота і глотки (разом з їжею) або мігрують з тонкого чи товстого кишечника (внаслідок ентоерогастрального рефлюксу та інших моторних ефектів).

Надмірне розмноження мікроорганізмів зумовлює утворення нітритів (з нітратів їжі і слини) з подальшою продукцією мутагенних і канцерогенних N—нітрососполук [33]. За даними епідеміологічних досліджень, встановлений зв'язок між концентрацією нітритів у шлунковому соку і частотою виявлення шлункової метастазії, дисплазії і карциноми [34]. За надмірного роз-

множення мікроорганізмів у шлунку при гіпохлоргідрії також збільшується продукція іншого канцерогену — ацетальдегіду (з етанолу) [33, 35]. При вживанні алкоголю відбувається ендогенна продукція етанолу та надмірне розмноження мікроорганізмів і дріжджів. Продукція ацетальдегіду пов'язана з деякими мікроорганізмами (*Neisseria*, *Stomatococcus*, *Streptococcus*).

Збільшенню мікробної контамінації шлунка сприяє використання інгібіторів протонної помпи [36—38]. Застосування пробіотиків, до складу яких входять лактобактерії, за рецидивуючого перебігу хронічного гастродуоденіту у дітей підвищує ефективність їх лікування, уникненню гіпергастринемії та атрофії парієтальних клітин слизової оболонки шлунка [39].

Своєчасне виявлення патологічних змін та ерадикація *H. pylori* при атрофічному гастриті або виразковій хворобі попереджають прогресування захворювання, зменшують ризик виникнення ускладнень, що дуже важливо у практичній медицині.

## ЛІТЕРАТУРА

- Макаренко Е. В. Серологическая гастробиопсия в диагностике атрофического гастрита / Е. В. Макаренко // Вестн. ВГМУ. — 2006. — Т. 5, № 4. — С. 1 — 12.
- Калинин А. В. Кислотозависимые заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта / А. В. Калинин // Врач. — 2001. — № 4. — С. 3 — 5.
- Correa P. Helicobacter pylori and gastric cancer / P. Correa // Cancer Res. — 1988. — Vol. 48. — P. 3554 — 3560.
- Sipponen P. Gastric cancer: pathogenesis, risks and prevention / P. Sipponen // J. Gastroenterol. — 2002. — Vol. 37, suppl. 13. — P. 39 — 44.
- Баранская Е. К. Язвенная болезнь и инфекция Helicobacter pylori / Е. К. Баранская // Рус. мед. журн. Приложение. Болезни органов пищеварения. — 2000. — № 1. — С. 8 — 14.
- Ивашкин В. Т. Гастроэнтерология XXI века / В. Т. Ивашкин, Т. Л. Лапина // Там же. — 2000. — № 17. — С. 697 — 703.
- Исаков В. А. Хеликобактериоз / В. А. Исаков, И. В. Домарадский. — М.: Медпрактика, 2003. — 412 с.
- Бациллярные и кокковые формы Helicobacter pylori в слизистых ротовой полости и антрума желудка (иммуноцитохимическое исследование) / В. Ю. Кравцов, Я. Я. Мазурова, Ю. А. Грухин [и др.] // Сиб. мед. журн. — 2008. — № 3 (2). — С. 5 — 9.
- Роль Helicobacter pylori в патологии человека / В. А. Шкитин, А. И. Шпирна, Г. Н. Старовойтов [и др.] // Клин. микробиология и антимикроб. химиотерапия. — 2002. — Т. 4, № 2. — С. 128 — 144.
- PCR using 3—mismatched primers to detect A2142C mutation in 23S rRNA conferring resistance to clarithromycin in Helicobacter pylori clinical isolates / T. Alarcon, D. Domingo, N. Prieto, M. Lyepez—Brea // J. Clin. Microbiol. — 2000. — Vol. 38. — P. 923 — 925.
- Ernst P. B. The disease spectrum of Helicobacter pylori: the immunopathogenesis of gastroduodenal ulcer and gastric cancer / P. B. Ernst, B. D. Gold // Ann. Rev. Microbiol. — 2000. — N 5. — P. 615 — 640.
- Feldman R. A. Epidemiology of Helicobacter pylori: acquisition, transmission, population prevalence and disease—to—infection ratio / R. A. Feldman, A. J. P. Eccersley, J. M. Hardie // Br. Med. Bull. — 1998. — N 54. — P. 39 — 53.
- Serum pepsinogen 1 and serum gastrin in screening of severe atrophic corpus gastritis / M. Kekki, I. M. Samloff, K. Varis, T. Ihamaki // Scand. J. Gastroenterol. — 1991. — Vol. 26, N 186. — P. 109 — 116.
- Intestinal metaplasia types and the risk of gastric cancer: a cohort study in Slovenia / M. I. Filipe, N. Munz, I. Matko [et al.] // Int. J. Cancer. — 1994. — Vol. 57. — P. 324 — 329.
- Rapid detection by PCR and reverse hybridization of mutations in the Helicobacter pylori 23S rRNA gene, associated with macrolide resistance / L. J. Van Doorn, Y. J. Debets—Osenkopp, A. Marais [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 1999. — Vol. 43, N 7. — P. 1779 — 1782.
- Helicobacter pylori causes hyperproliferation of the gastric epithelium: Pre— and posteradication indices of proliferating cell nuclear antigen / F. Brehes, P. Ruiz, P. Correa [et al.] // Am. J. Gastroenterol. — 1993. — Vol. 88. — P. 1870 — 1875.
- Баженов Л. Г. Регрессия злокачественных опухолей с помощью микроорганизмов и перспективы использования этого феномена в медицинской практике / Л. Г. Баженов, Т. Л. Баженова // Новые технологии в медицине. — СПб., 2005. — С. 111.
- Роккас Ф. Инфекция Helicobacter pylori как фактор риска рака желудка: современные доказательства / Ф. Роккас // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2002. — № 3. — С. 66 — 70.
- Identification of a novel penicillin—binding protein from Helicobacter pylori / P. Krishnamurthy, M. H. Parlow, J. Schneider [et al.] // J. Bacteriol. — 1999. — Vol. 181. — P. 5107 — 5110.
- Infection with Helicobacter pylori strains possessing caga is associated with an increased risk of developing adenocarcinoma of the stomach / M. J. Blaser, G. I. Perez—Perez, H. Kleanthous [et al.] // Cancer Res. — 1995. — Vol. 55. — P. 2111 — 2115.
- Макаренко Е. В. Динамика уровня сывороточного гастрин—17 у больных дуоденальными язвами после проведения эрадикации Helicobacter pylori / Е. В. Макаренко // Вестн. ВГМУ. — 2004. — Т. 3, № 3. — С. 36 — 39.
- Уголев А. М. Гормоны пищеварительной системы: физиология, патология, теория функциональных блоков / А. М. Уголев, О. С. Радбиль. — М.: Наука, 1995. — 283 с.
- Имуноферментный анализ на пепсиноген—L, гастрин—17 и антитела к Helicobacter pylori в неинвазивной диагностике атрофического гастрита / П. Сипонен, Э. Форсблум, О. Суванейми, М. Харконен // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2002. — № 3. — С. 46 — 51.
- Неэндоскопическая диагностика атрофического гастрита на основании анализа крови: корреляция между результатами гистологического исследования желудка и уровнями гастрин—17 и пепсиногена—1 в сыворотке / Х. Ваанен, М. Ваухонен, Т. Хелске [и др.] // Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2003. — № 4. — С. 26 — 32.
- Цитотопография лектиновых рецепторов слизистой оболочки толстой кишки при дии "Омезу" і мультипробіотиків "Симбітер ацидофільний" концентрований та "Алібакт" // О. М. Радчук, Т. В. Берегова, А. М. Яценко, В. К. Рибальченко // Морфология. — 2009. — Т. 3, № 4. — С. 71 — 78.

26. Selway S. A. Potential hazards of longterm acid supression / S. A. Selway // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1990. — Vol. 178. — P. 85 — 92.
27. Дворщенко К. О. Вплив мультипробіотика Симбітер на вільнорадикальні процеси в епітеліоцитах дванадцятипалої кишки в умовах тривалої гіпохлоргідрії / К. О. Дворщенко, У. В. Савко, Л. І. Остапченко // *Експерим. та клін. фізіологія і біохімія.* — 2013. — № 1. — С. 85 — 92.
28. McColl K. E. L. The role of gastrin in ulcer pathogenesis / K. E. L. McColl, D. Gillen, E. El-Omar // *Bailleres Clin. Gastroenterol.* — 2000. — Vol. 14, N 1. — P. 13 — 26.
29. Eradication *Helicobacter pylori* in patient with duodenal ulcer lowers basal and peak acid output to gastrinreleasing peptide and pentagastrin / A. W. Haris, P. A. Gummert, J. J. Misiewicz, J. H. Baron // *Gut.* — 1996. — Vol. 38. — P. 663 — 667.
30. Рысс Е. С. Фармакотерапия язвенной болезни / Е. С. Рысс, Э. Э. Звартау. — СПб.: Невский диалект; М.: Бином, 1998. — 253 с.
31. Денисов М. Ю. Клинические и морфофункциональные аспекты патологии органов пищеварения у детей с аллергодерматозами: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: спец. 14.00.00 — педиатрия / М. Ю. Денисов; Томск. мед. ин-т. — Томск, 2000. — 35 с.
32. Clostridium difficile infection in an urban medical center: five—year analysis of infection rates among adult admissions and association with the use of proton pump inhibitors / S. Jajatilaka, R. Shakov, R. Eddi [et al.] // *Ann. Clin. Lab. Sci.* — 2007. — Vol. 37. — P. 241 — 247.
33. Naylor G. The role of bacterial overgrowth in the stomach as additional risk factor for gastritis / G. Naylor // *Helicobacter pylori. Basic mechanisms to Clinical Cure*; ed. by R. H. Hunt, G. N. J. Tytgat. — Dordrecht; Boston; London: Kluwer Acad. Publ., 2002. — P. 185 — 194.
34. Ziebarth D. N—nitrosation of medicinal drugs catalysed by bacteria from human saliva and gastro—intestinal tract, including *Helicobacter pylori* / D. Ziebarth, B. Spiegelhalder, H. Barsch // *Carcinogenesis.* — 1977. — N 18. — P. 383 — 389.
35. Acetaldehyde production and other ADH—related characteristics of aerobic bacteria isolated from hypochloric human stomach / S. Vakevainen, J. Tillonen, M. Blom [et al.] // *Alcohol Clin. Exp. Res.* — 2001. — N 25. — P. 421 — 426.
36. Агаджанян Н. А. Нормальная физиология / Н. А. Агаджанян. — М.: ООО Мед. информ. агентство, 2007. — 520 с.
37. Корсунский А. А. Хеликобактериоз и болезни органов пищеварения у детей / А. А. Корсунский. — М.: Медпрактика, 2002. — 168 с.
38. Цирюк О. І. Шляхи корекції негативного впливу тривалої гіпергастринемії на секрецію соляної кислоти в шлунку / О. І. Цирюк // *Фізіол. журн.* — 2011. — Т. 57, №1. — С. 66 — 71.
39. Canani R. B. Interactions between protease inhibitors and acid—reducing agents a systematic review / R. B. Canani, P. Cirillo, C. J. la Poste // *Angel. HIV Med.* — 2007. — Vol. 8, N 6. — P. 335 — 34.

