

УДК 616.33/.34-002.446-005.1-002.7:616-036.88

**РОЛЬ НР-ИНФЕКЦИИ В РАЗВИТИИ ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ
И ИХ ОСЛОЖНЕНИЙ (КРОВОТЕЧЕНИЙ И ИХ РЕЦИДИВОВ),
ОБУСЛОВЛИВАЮЩИХ ВЫСОКУЮ ЛЕТАЛЬНОСТЬ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

А.Н. Батырова

Показано влияние ранней эрадикации у НР-инфицированных больных в критических состояниях на снижение частоты рецидивов и уменьшение вероятности развития осложнений. Отмечена оценка значимости НР-инфекции в генезе заболеваний и ведения долгосрочной тактики больного.

Ключевые слова: “стрессовая язва”; язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки; желудочно-кишечное кровотечение и рецидивы; геликобактерная инфекция.

Длительная, более чем столетняя история изучения патогенеза гастро-дуоденальных изъязвлений не привела специалистов, занимающихся этой проблемой, к единому мнению. В современной литературе высказываются различные, зачастую прямо противоположные представления о патогенетических механизмах возникновения гастродуоденальных, в том числе и стрессовых, язв. Следствием этого является отсутствие и единых принципов эффективной профилактики.

Идея об инфекционном начале язвенной болезни (ЯБ) возникла после того, как в 1874 г. G. Bottcher обнаружил в желудке собак спиралевидные бактерии. Спустя более 120 лет, в 1996 г. W. Kreinitz впервые констатировал наличие бактерий в желудке человека и указал, что у 40 % людей в желудке имеются “спирохеты”. Однако в XIX и до середины XX в. в объяснении этиопатогенеза язвенной болезни (ЯБ) не без основания господствовала теория влияния кислотно-пептического фактора. После того, как в 1983 г. двое ученых из Австралии (патоморфолог R. Warren и гастроэнтеролог B. Marshal), выделили из слизистой желудка короткие, спиралевидные бактерии диаметром около 0,5 мкм и длиной 2,5 мкм с пятью униполярно расположенными жгутиками, которые были тесно связаны с поверхностным эпителием желудка непосредственно под слоем слизи, была выявлена прямая зависимость между степенью обсемененности слизистой желудка *Helicobacter pylori* (Нр) и активностью воспалительного процесса [1–3].

Фермент уреазы, являющийся важнейшим фактором вирулентности Нр [4], вызывая расще-

пление мочевины, входящей в состав почти всех пищевых продуктов, приводит к образованию аммиака и углекислого газа. Аммиак, нейтрализуя хлористоводородную кислоту, оказывает прямое протективное действие по отношению к микробу. Наряду с этим аммиак является важным фактором повреждения, который воздействует как на слой слизи, покрывающий эпителиоциты, так и на клетки желудочного эпителия [5], разрушая защитный слизистый барьер. Кроме того, повреждение клеток слизистой оболочки желудка (СОЖ), обусловлено способностью аммиака угнетать митохондриальное окисление, замедлять клеточную репродукцию, а при длительном воздействии вызывать прямую деструкцию эпителиоцитов.

Образованный под влиянием уреазы аммиак способствует усилению секреции гастрина и подавлению секреции соматостатина. Это, в свою очередь, приводит к усилению секреции хлористоводородной кислоты и усилению агрессивности кислотного фактора.

Отдельного обсуждения заслуживает изменение кислотопродуцирующей функции желудка, которое было обнаружено при геликобактериозе. Выявление у больных язвами ДПК НР и оттеснение в связи с этим на второй план патогенетической роли кислотно-пептического фактора привело к появлению в середине 80-х гг. публикаций, суть которых сводилась к тезису об исключительной первопричинности геликобактериоза в генезе язвообразования. D. Graham даже перефразировал концепцию “нет кислоты – нет язвы” в новую: “нет *Campylobacter* – нет язвы” [6].

Длительно существующая тяжелая Нр-инфекция приводит к возникновению атрофических изменений слизистой оболочки, вследствие чего снижается секреторная активность желудка, способствуя развитию осложнений. Взаимосвязь здесь, если она есть, вероятнее всего, самая простая, а именно: Нр-инфекция – выделение факторов патогенности – усиление воспалительной реакции слизистой оболочки с освобождением большого количества гистолитических ферментов – усугубление некроза с аррозией стенки сосуда или перфорацией стенки органа. Никаких сведений о специфических механизмах в настоящее время нет. Да и трудно их представить, ведь в основе этих осложнений лежит тяжелое (агрессивное) течение язвенного процесса с прогрессирующим некрозом стенки органа. Вот здесь, пожалуй, можно предположить причастность Нр-инфекции к развитию осложнений, вследствие частого рецидивирования язв при сохранении Нр-положительного статуса пациентов. Известно, что каждый последующий рецидив клинически протекает тяжелее, с более выраженными морфологическими изменениями и риск развития осложнений повышается.

J. Labenz и G. Borsch (1993) [7] проследили течение заболевания у 66 Нр-положительных пациентов с кровоточащей язвой различной локализацией в течение 17 месяцев после проведения антибактериального лечения. Установлено, что в случае эрадикации инфекции рецидив язвы развился всего у двух пациентов, по сравнению с 62,5 % при неэффективности антибактериальной терапии. Рецидив кровотечения наблюдался у 37,5 % больных второй группы и ни разу – в первой, т. е. санация Нр-инфекции значительно снизила вероятность рецидива в популяции и предотвратила рецидив кровотечения.

Имеются данные, указывающие на зависимость эффективности антигеликобактерной терапии от степени обсемененности Нр слизистой желудка – чем больше степень обсемененности, тем меньше процент эрадикации [8].

Одной из главных проблем терапии при Нр является резистентность штаммов к антибиотикам. Это требует продолжения исследований по выявлению более эффективных антибиотиков, а также поиска эффективных прививок профилактического и лечебного характера.

Согласно материалам IV Маастрихского консенсуса 2012 г. [9], 14-дневная терапия предпочтительнее 7-дневной, однако в большинстве стран она нецелесообразна по критерию “стоимость/эффективность”. Четырехкомпонентная (четвертная) терапия на основе препаратов висмута остается наилучшим выбором как лечение второй линии. Если нельзя назначать препараты висмута, реко-

мендуют тройную терапию, которая включает ингибиторы протонной помпы (ИПП), амоксициллин (или тетрациклин) и метронидазол. Лечение после неудачных двух курсов терапии должно основываться на определении чувствительности к антибиотикам.

Идеальна эрадикационная терапия, отвечающая следующим требованиям: постоянно высокий уровень эрадикации *H. pylori*, простой режим приема лекарственных средств, низкая частота побочных эффектов, экономичность, минимальное влияние резистентных штаммов на частоту рецидивов острых гастродуоденальных язвенных кровотечений (ОГДЯК), эффективное воздействие на язвенный процесс.

Предполагая, что в патогенезе язвенной болезни и стрессовых язв есть схожие механизмы повреждения слизистой оболочки, необходимо учесть тот факт, что в последнее десятилетие появились данные, свидетельствующие о важной роли *H. pylori* в этиологии и патогенезе острых гастродуоденальных язв. В то же время, на сегодняшний день практически не изучена взаимосвязь Нр-инфекции слизистой оболочки гастродуоденальной зоны с острыми стрессовыми изъявлениями у больных с различными хирургическими и терапевтическими заболеваниями. Также не изучено влияние эрадикационной терапии на частоту развития стрессовых язв у больных, перенесших шок-состояния, в послеоперационном периоде и тяжелыми терапевтическими заболеваниями.

В то же время, по данным В.А. Исакова [9], ранняя эрадикация *H. pylori* у больных с язвенным кровотечением снижает риск развития повторных кровотечений у всех без исключения больных, в то время как у больных, не получавших антигеликобактерной терапии, рецидивы язвенных кровотечений возникают в 30 и более процентов случаев.

Исходя из вышеизложенного, возникают закономерные вопросы: связано ли развитие осложнений гастродуоденальной зоны с хеликобактерной инфекцией при стрессе – после перенесенного шока или оперативного лечения или при тяжелом течении терапевтических заболеваний. Если да, то возможно ли перенести положительный опыт лечения хеликобактерной инфекции в элемент активной профилактики стрессовых язв?

Ответы на эти вопросы, на наш взгляд, могли бы способствовать разработке оптимальной схемы профилактики и фармакотерапии эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны.

Все вышеуказанные факторы ставят проблему научных исследований в области разработки новых, эффективных методов прогнозирования

Таблица 1 – Клиническая эффективность профилактики стрессовых язв у больных, перенесших геморрагический шок

Показатели	Основная группа	Контрольная группа	
		2007 г.	2008 г.
Количество больных	83	134	126
Нр-инфекция	51 (61,4%)	-	-
Количество больных со стрессовыми гастродуоденальными кровотечениями	3 (3,6%)	7 (5,2%)	9 (7,1%)
Рецидив кровотечения	-	5 (71,4%)	7 (77,8%)
Общая летальность	1 (1,2%)	4 (2,9%)	5 (3,9%)
Летальность от рецидива кровотечения	-	4 (80%)	5 (71,4%)
Летальность от количества больных со стрессовыми гастродуоденальными кровотечениями	1 (33,3%)	4 (57,1%)	5 (55,5%)

и профилактики стрессовых эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта на одно из ведущих мест в современной гастроэнтерологии, хирургии и интенсивной терапии.

Целью нашей работы является изучение патогенетических механизмов и факторов, способствующих возникновению стрессовых эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта и разработка методов эффективной профилактики этих осложнений.

Для достижения определения эффективности профилактики эрозивно-язвенных осложнений и их кровотечений мы провели наблюдение за 83 больными (основная группа), поступившими в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) с диагнозом: “Геморрагический шок” за 9 месяцев 2010 г. и сравнили с категорией больных, поступивших в ОРИТ Центральной городской клинической больницы (ЦГКБ) с диагнозом “Геморрагический шок” по архивным данным за период 2007 г. – 134 больных и 2008 г. – 126 пациентов (контрольная группа) обозначив эту категорию как послешоковая группа больных. В основной группе Нр-инфекция выявлена у 51 (61,4%) из 83 пациентов, которым и проводилась комплексная терапия с эрадикацией. В контрольной группе Нр-инфекция не определялась.

Проведен сравнительный анализ клинической эффективности профилактики стрессовых язв у больных перенесших геморрагический шок (таблица 1).

По данным В.А. Кубышкина и К.В. Шишина (2004) [10, 11], летальность при стрессовых гастродуоденальных язвах, осложненных кровотечением, колеблется от 6 до 87,5%. В нашем исследовании при проведении эрадикации больным сразу после выведения из шока общая летальность составила 1,2%, от осложнений – 33,3%.

Таким образом, проведенные обследования на Нр-инфекцию и раннее профилактическое лечение

с эрадикацией больным сразу после выведения из шока позволяют уменьшить общую летальность в 2 раза и летальность от осложнений стрессовых язв с 57,1 до 33,3%.

Резюмируя результаты исследования, делаем выводы, что Нр-инфекция является катализатором процесса развития стрессовых эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны и их осложнений (желудочно-кишечные кровотечения и их рецидивы) у критических больных.

Литература

1. *Ивашкин В.Т.* Helicobacter pylori: революция в гастроэнтерологии / В.Т. Ивашкин, Ф. Мегро, Т.Л. Лапина (ред.). М.: Триада-Х, 1999.
2. *Warren J.R., Marshal B.J.* Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet*, 1983; 1:1273–1275.
3. *Marshal B.J., Armstrong J., McGeachie D., Glancy R.* Attempt to fulfill Koch's postulates for pyloric campylobacter // *Med. j. aust.* 1985; 142:436–439.
4. *Аруин Л.И.* Хронический гастрит / Л.И. Аруин, П.Я. Григорьев, В.А. Исаков и др. Амстердам, 1993. 362 с.
5. *Ding S.-Z., Minohara Y., Fan X. J., Wang J., Reyes V. E., Patel J., Dirden-Kramer B., Boldogh I., Ernst P. B., Crowe S. E.* Helicobacter pylori Infection Induces Oxidative Stress and Programmed Cell Death in Human Gastric Epithelial Cells // *Infection and Immunity*. 2007. Т. 75. № 8. С. 4030–4039.
6. *Graham D.Y.* Helicobacter pylori infection in the pathogenesis of duodenal ulcer and gastric cancer: a model // *Gastroenterology*. 1997; 113:1983–1991.
7. *Labenz J., Borsch G.* Helicobacter pylori eradication prevents peptic ulcer bleeding relapse // *Actagastroenterol. belg.* 1993. V. 56. P. 138.
8. *Мегро Ф.* Является ли проблемой резистентность Helicobacter pylori к антибиотикам? / Ф. Мегро // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол.* 1999; 3:4–78.

Медицина

9. *Исаков В.А.* Новые рекомендации по диагностике и лечению инфекции *H. pylori* Маастрихт-IV: расширенный реферат / В.А. Исаков // Best Clinical Practice. Русское издание. Вып. 2. 2012. Сент. 23 с.
10. *Кубышкин В.А.* Эрозивно-язвенное поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта в раннем послеоперационном периоде / В.А. Кубышкин, К.В. Шишин // Consil. med. (хирургия). 2004. № 1. С. 17–20.
11. *Циммерман Я.С.* Нерешенные и спорные проблемы современной гастроэнтерологии / Я.С. Циммерман. М.: МЕДпресс-информ, 2013. 224 с.