

УДК 616.33-022.44-022:579.835.412

Н. В. СНИГИР, В. Є. САБАДАШ

/Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна/

Роль *helicobacter pylori* в етіопатогенезі хвороб шлунково-кишкового тракту

Резюме

Серед відомих людству патогенних мікроорганізмів *Helicobacter pylori* викликає особливу увагу лікарів, оскільки її властивості дозволяють спричиняти багато захворювань шлунково-кишкового тракту, призводячи до виразкування слизової оболонки шлунка або дванадцятипалої кишки. Окрім того, ця бактерія пов'язана із розвитком лімфоми та аденокарциноми шлунка. Інфікованість *Helicobacter pylori* в країнах, що розвиваються та мають низький економічний потенціал, дуже висока, тому в цих країнах повинен проводитися контроль за раннім виявленням та ерадикацією *Helicobacter pylori*. Згідно з сучасними рекомендаціями, існують ефективні схеми терапії для лікування *H. Pylori*-асоційованих захворювань, які в Україні представлені сучасними лікарськими засобами (Пілобакт Нео, «САН ФАРМА», Індія), що дозволяють пацієнту отримати повний курс лікування та мати гарантований лікувальний ефект.

Ключові слова: *Helicobacter pylori*, антибіотики, виразкова хвороба

Виразкова хвороба дванадцятипалої кишки та шлунка складає приблизно 12–13 % випадків захворювань шлунково-кишкового тракту. Ця патологія може виникати як в молодому, так і в старшому віці. Вона може призводити до втрати працездатності та значного зниження якості життя пацієнта. На сьогоднішній день відома провідна роль бактерії *Helicobacter pylori* в розвитку виразкових дефектів слизової оболонки шлунка або тонкої кишки, а також у виникненні онкологічних захворювань шлунка.

Виразкова хвороба: роль *Helicobacter pylori*

Виразкова хвороба – це хронічне захворювання шлунка або дванадцятипалої кишки з рецидивним перебігом, що має схильність до прогресування. Основою патологічного процесу є утворення виразкового дефекту в слизовій оболонці шлунка чи дванадцятипалої кишки в період загострення з подальшим рубцюванням.

Причини виникнення виразкової хвороби можна поділити на декілька груп:

1. Спадковість.

При виразковій хворобі має місце полігенний тип спадковості. Так, може формуватися генетична схильність до виникнення виразкової хвороби під впливом несприятливих факторів зовнішнього середовища. Приблизно у половини хворих на виразкову хворобу можна виявити наявність виразок у кровних родичів.

2. Використання нестероїдних протизапальних засобів (викликає приблизно 20 % випадків виразки шлунка та приблизно 5 % випадків виразки дванадцятипалої кишки).

3. Негативні фактори зовнішнього середовища (переважно є не першопричиною, а провокуючим фактором):

- Психоемоційний стрес. У патогенезі появи виразкової хвороби під впливом хронічного або гострого стресу головним

чинником є порушення діяльності вегетативної нервової системи та гормональний дисбаланс внаслідок постійного збудження підкіркових структур;

- Шкідливі звички – куріння та зловживання алкоголем. 95 % хворих на виразкову хворобу є курцями, адже нікотин викликає гіперплазію клітин у слизовій оболонці шлунка, пригнічує утворення бікарбонату підшлунковою залозою, підвищує рівень пепсиногену-1 у крові та слизоутворення у шлунку й дванадцятипалій кишці, підсилює моторику шлунка, призводить до дуоденогастрального рефлюксу.
 - Алкоголь, в свою чергу, ушкоджує слизовий бар'єр шлунка, посилює зворотну дифузію H⁺-іонів крізь слизову оболонку. Систематичне вживання алкоголю призводить до дистрофії та/або атрофії слизової оболонки шлунка з появою зон кишкової метаплазії;
 - Аліментарні фактори – систематичне порушення правил здорового харчування. Нерегулярний прийом їжі, їжа всухом'ятку, незбалансоване харчування з дефіцитом білків та вітамінів, зловживання грубими, смаженими, гострими стравами, міцною кавою тощо;
 - Несприятливі метеорологічні чинники. Різкі коливання метеорологічних умов (більше характерні для осені й весни) викликають дисфункцію системи нейрогіпофіз-гіпофіз-кора надниркових залоз, призводячи до підвищення кислотоутворювальної функції шлунка.
3. Інфекційний фактор (*Helicobacter pylori*) може відігравати основну роль у розвитку виразкової хвороби. Доведено, що приблизно 80 % випадків виразки шлунка та приблизно 95 % випадків виразки дванадцятипалої кишки спричиняє саме інфекція *Helicobacter pylori*.

Відкриття бактерії *Helicobacter pylori*, як однієї з імовірних причин виникнення хвороб шлунка та дванадцятипалої кишки,

стало революційним у гастроентерології. Відомо, що людина є природним хазяїном цього мікроорганізму, і його здатність викликати захворювання шлунково-кишкового тракту залежить від багатьох факторів: вірулентності та патогенності бактерії, а також факторів зовнішнього середовища, перерахованих як провокувальні у виникненні виразкової хвороби. Не можна стверджувати, що наявність *Helicobacter pylori* є обов'язковим предиктором розвитку виразкової хвороби, але відомо, що нормальний стан слизової оболонки шлунка в пацієнтів, інфікованих цією бактерією, зустрічається ще рідше, ніж виразкова хвороба або рак шлунка. Тобто в більшості випадків ця бактерія викликає хронічний гастрит, про який пацієнт може навіть не здогадуватися, оскільки хвороба може мати безсимптомний перебіг. небезпека такого інфікування полягає в тому, що хронічний гастрит може прогресувати аж до розвитку виразкової хвороби, або навіть лімфому шлунка (MALT-лімфома), а у випадку, коли гастрит призводить до атрофії слизової оболонки шлунка, є ризик виникнення аденокарциноми.

Helicobacter pylori є грамнегативною бактерією, клітина якої оточена глікокаліксом – спеціальним глікопротеїдним гелем. На одному з полюсів клітина має джгутики, за допомогою яких вона може рухатись. Природним середовищем для існування бактерії є слиз шлунка, де вона здатна чіплятися за клітини шлункового епітелію, колонізувати його слизову оболонку, ушкоджуючи її та викликаючи розвиток хронічного запального процесу. До особливостей *Helicobacter pylori* належать наступні:

- бактерія здатна переміщуватися різними відділами шлунка, коли під дією антисекреторних препаратів змінюється рН, який стає для неї несприятливим;
- *Helicobacter pylori* може потрапляти в саму клітину епітеліоцита, що сприяє хронізації процесу;
- під впливом антибактеріальної терапії можуть утворюватися кокоїдні форми *Helicobacter pylori*, стійкі до зовнішніх впливів (до антибіотикотерапії також), однак втрачають здатність до репродукції. Проте, потрапивши у сприятливі умови, кокоїдні форми перетворюються у повноцінні вегетативні і мають здатність колонізувати слизову оболонку шлунка;
- *Helicobacter pylori* чинить на слизову оболонку шлунка прямий ушкоджувальний вплив, який посилюється завдяки присутності в мікроорганізмі цитотоксичних генів.

Helicobacter pylori входить до переліку найпоширеніших інфекцій у світі. При цьому наявний зворотний зв'язок між соціально-економічним розвитком країни та рівнем інфікування *Helicobacter pylori*. В Україні відсоток інфікованих цією бактерією людей значно вищий, порівняно з розвиненими країнами. Інфікування зазвичай відбувається в молодому віці, а розвиток захворювання може тривати десятки років, при цьому персистенція мікроорганізму має абсолютну безсимптомний характер. Основними мішенями для *Helicobacter pylori* в слизовій оболонці шлунка є епітеліоцити, нейроендокринні клітини, лейкоцити та лімфоцити. Під час взаємодії з кожним типом клітин відбуваються наступні важливі патологічні зміни: інфільтрація слизової оболонки шлунка клітинами лімфоїдного ряду, зміни шлункової секреції та порушення клітинного циклу епітеліоцитів. Таким чином, порушується цілісність захисного шару слизової оболонки шлунка,

що робить епітеліоцити більш уразливими, та підвищується агресивність (кислотність) шлункового соку. Подібні зміни призводять до виникнення запального процесу, лікування якого потребує комплексного підходу.

Helicobacter pylori – канцерогенні властивості

Мікроорганізм *Helicobacter pylori* відіграє ключову роль у розвитку виразкової хвороби шлунка, оскільки слизова оболонка цього органа має сприятливі умови для колонізації та розвитку бактерії. Механізм розвитку виразки дванадцятипалої кишки під впливом *Helicobacter pylori* має певні особливості. Так, персистенція бактерії в шлунку призводить до викиду кислого вмісту зі шлунка в дванадцятипалу кишку; якщо такий процес повторюється постійно, то відбувається шлункова метаплазія епітелію кишки. В слизовій оболонці кишки утворюються епітеліоцити із відповідними рецепторами, які «готові прийняти» на себе *Helicobacter pylori*. Далі патологічний процес відбувається за типом того, який характерний для шлунка: метаплазований епітелій колонізується мікроорганізмами, ушкоджуються епітеліоцити і розвивається дуоденіт. Після руйнування захисного шару слизу відбувається процес виразкування, що чергується із регенерацією, як результат – формується хронічна дуоденальна виразка.

Інфікування шлунка *Helicobacter pylori* супроводжується підвищенням ризику виникнення не лише виразкової хвороби, а й раку шлунка. Так, при хронічному *Helicobacter pylori*-асоційованому гастриті відбувається втрата залозистих структур слизової оболонки шлунка із формуванням атрофічного гастриту. При цьому розвиваються кишкова метаплазія та дисплазія, що збільшує ризик розвитку раку шлунка, особливо його дистального відділу. Також *Helicobacter pylori* може бути предиктором виникнення MALT-лімфому шлунка, оскільки вона провокує лімфомаклярну інфільтрацію слизової оболонки шлунка. Так, виявлення лімфоїдних фокулів у слизовій оболонці шлунка при *Helicobacter pylori*-асоційованому гастриті є доказом того, що це попередники лімфому шлунка. Перед розвитком лімфому у шлунку відбувається утворення асоційованої зі слизовою оболонкою лімфоїдної тканини (MALT), що розглядається як імунологічна відповідь організму на *Helicobacter pylori*.

Діагностика Helicobacter pylori інфекції

«Золотим стандартом» для виявлення виразкової хвороби шлунка або дванадцятипалої кишки є езофагогастродуоденоскопія (ЕГДС). Цей метод дозволяє виявити органічні дефекти в слизовій оболонці, а також провести визначення наявності *Helicobacter pylori*. Згідно з Уніфікованим клінічним протоколом медичної допомоги при виразковій хворобі, для діагностики інфекції *Helicobacter pylori* підходять прямі методи, які виявляють бактерію (гістологія – забарвлення бактерії в гістологічному препараті слизової оболонки за Гімзе, Вартином–Старрі, Генте, толудіновим синім; мікробіологічний метод розведення), а також репрезентативний антиген (антиген-тест випорожнення) або

специфічний продукт обміну речовин (визначення продуктів життєдіяльності *Helicobacter pylori*: уреазний тест – визначення уреазної активності в біоптаті слизової оболонки шлунка в рідкому або гелеподібному середовищі, яке містить субстрат, буфер та індикатор; дихальний тест – визначення у повітрі, що видихається, ізотопів ^{14}C або ^{13}C , які виділяються внаслідок розщеплення в шлунку хворого міченої сечовини під дією уреазы бактерії *Helicobacter pylori*). Згідно з Маастрихтським консенсусом V, уреазний дихальний тест є найбільш вивченим та рекомендованим методом при використанні стратегії «test and treat» («виявляй та лікуй»), яка передбачає лікування інфекції при необстеженій диспепсії в регіонах із високим рівнем інфікування *Helicobacter pylori*. Уреазний дихальний тест має високу чутливість, специфічність, а також високу доказовість, окрім цього, він має відносно невисоку вартість.

Отже, на сьогодні існує достатньо методів, які дають змогу визначити інфікованість пацієнта *Helicobacter pylori*, що проводиться обов'язково при наявності у нього гастриту, виразкової хвороби шлунка або дванадцятипалої кишки. Основою лікування цих захворювань є ерадикація *Helicobacter pylori*.

Нові стратегії в ерадикації *Helicobacter pylori*: сучасні та міжнародні рекомендації

Згідно із Уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Пептична виразка шлунка та дванадцятипалої кишки у дорослих», яким керуються лікарі нашої країни, при виявленні *Helicobacter pylori* рекомендується застосування одного з наступних варіантів лікування:

1. Трикомпонентна терапія: інгібітор протонної помпи в стандартній дозі 2 рази на добу + амоксицилін 1000 мг 2 рази на добу + кларитроміцин 500 мг 2 рази на добу впродовж 10–14 днів (при алергії на пеніцилін застосовують метронідазол).

2. Послідовна терапія: інгібітор протонної помпи в стандартній дозі 2 рази на добу + амоксицилін 1000 мг 2 рази на добу 5 днів з подальшим переходом на інгібітор протонної помпи + кларитроміцин 500 мг 2 рази на добу + метронідазол (або тинідазол) 500 мг 2 рази на добу 5 днів.

3. Терапія другої лінії (квадротерапія) (призначається при неефективності трикомпонентної або послідовної терапії, при непереносимості або резистентності до кларитроміцину): інгібітор протонної помпи в стандартній дозі 2 рази на добу + висмуту субцитрат 120 мг 4 рази на добу + метронідазол 500 мг 3 рази на добу + тетрациклін 500 мг 4 рази на добу) впродовж 10–14 днів.

4. Терапія «порятунку» (призначається при відсутності ерадикації інфекції *Helicobacter pylori* після другого курсу лікування): інгібітор протонної помпи в стандартній дозі 2 рази на день + амоксицилін 1000 мг 2 рази на день + левофлоксацин 500 мг 1 раз на добу, або рифабутин 300 мг 1 раз на добу строком на 10–14 днів.

Залежно від ситуації, може використовуватися та чи інша схема лікування. Найчастіше застосовують саме потрібну терапію, оскільки вона має високу ефективність та добре переноситься пацієнтами.

У 2015 році у Флоренції відбулася конференція, метою якої було переглянути матеріали попередніх Маастрихтських консенсусів та дати нові рекомендації стосовно виявлення та ерадикації *Helicobacter pylori*, відповідно до даних сучасних досліджень. Завданням організаторів та учасників згаданої конференції було донести до медичної спільноти необхідність діагностування інфекції *Helicobacter pylori* і лікування її наслідків. У черговий раз було наголошено на важливості ерадикації *Helicobacter pylori* у пацієнтів із хронічним гастритом, асоційованим із цим мікроорганізмом.

Що стосується основних методів лікування, то світову медичну спільноту насамперед непокоїть зростання резистентності *Helicobacter pylori* до антибіотиків, яка реєструється незалежно від рівня економічного розвитку країни.

При виборі схеми лікування рекомендується звертати увагу на показник загальної резистентності до кларитроміцину в регіоні, оскільки вона знижує ефективність ерадикаційної терапії. В регіонах із низькою стійкістю до кларитроміцину в якості першої лінії рекомендована схема лікування, що містить амоксицилін, кларитроміцин та інгібітор протонної помпи. Тривалість лікування при цьому повинна бути не менше 14 днів. Тобто застосовується потрібна терапія.

В Україні широкої популярності набув комбінований препарат Пілобакт Нео® («Ranbaxy Laboratories Limited», Індія), який містить у своєму складі три основні молекули, що входять до потрібної терапії при виразковій хворобі шлунка та дванадцятипалої кишки, асоційованій з *Helicobacter pylori*. Пілобакт Нео є комбінованим набором, що містить омепразол, кларитроміцин і амоксицилін у рекомендованих клінічними протоколами дозах. Його застосування є зручним для пацієнта та лікаря, має хороше співвідношення ціна/якість. Окрім цього, підвищується комплаєнс лікування, адже пацієнт одразу має готову схему лікування і не змушений шукати кожен з компонентів терапії окремо. Склад Пілобакт Нео був розроблений відповідно до положень Маастрихтського консенсусу V та повністю відповідає вітчизняним рекомендаціям, а отже забезпечує максимально ефективну ерадикацію *Helicobacter pylori*.

Висновки

Ерадикація *Helicobacter pylori* є надважливим завданням для лікарів загальної практики, терапевтів, гастроентерологів та навіть онкологів, оскільки рівень інфікованості населення України цим збудником надзвичайно високий. Відповідно, вчасно діагностуючи *Helicobacter pylori*-асоційовані захворювання можна знизити рівень захворюваності на хронічний гастрит, виразкову хворобу, рак шлунка, а також запобігти їх тяжким ускладненням.

Застосовуючи в якості терапії першого ряду потрібну терапію амоксициліном, кларитроміцином та інгібітором протонної помпи, рекомендується обирати комплексний набір Пілобакт Нео, що містить усі перераховані препарати. Призначаючи таку схему лікування лікар може бути впевнений у ефективності лікування та прихильності пацієнта до ерадикаційної терапії.

Список використаної літератури

1. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги пептична виразка шлунка та дванадцятипалої кишки у дорослих [Електронний ресурс] – Режим доступу: http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2014_613_PeptVyrzka_12paloi/2014_613ykpmd_PeptVyr.pdf
2. Основные положения Согласительной конференции по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* – Маастрихт V (2015) // Сучасна гастроентерологія. – 2016. – № 6 (92).
3. Шкитин В. А. Роль *Helicobacter pylori* в патологии человека / В. А. Шкитин, А. И. Шпирна // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2002. – Т. 4, № 2.
4. ACG clinical guideline: treatment of *Helicobacter pylori* infection / W. D. Chey, G. I. Leontiadis, C. W. Howden, S. F. Moss // *Am. J. Gastroenterol.* – 2017. – No. 112. – P. 212–239.
5. The Toronto Consensus for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults / C. A. Fallone, N. Chiba, S. V. van Zanten [et al.] // *Gastroenterology.* – 2016. – No. 151. – P. 51–69.
6. European *Helicobacter* and Microbiota Study Group and Consensus Panel. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V / Florence consensus report / P. Malfertheiner, F. Megraud, C. A. O'Morain [et al.] // *Gut.* – 2017. – No. 66. – P. 6–30.
7. Brenner H. *Helicobacter pylori* infection among offspring of patients with stomach cancer / H. Brenner, G. Bode, H. Boeing // *Gastroenterology.* – 2000. – No. 118. – P. 31–35.
8. Go M.F. Natural history and epidemiology of *Helicobacter pylori* infection / M. F. Go // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2002. – No. 16 (Suppl. 1). – P. 3–15.
9. Huang J. The importance of clarithromycin dose in the management of *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis of triple therapies with a proton pump inhibitor, clarithromycin and amoxicillin or metronidazole / J. Huang, R. H. Hunt // *Aliment Pharmacol Ther.* – 1999. – No. 13. – P. 719–729.
10. High eradication rates of *Helicobacter pylori* with a new sequential treatment / A. Zullo, D. Vaira, N. Vakil [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2003. – No. 17. – P. 719–726.

Резюме

Роль *Helicobacter pylori* в етіопатогенезі хвороб жоводочно-кишкового тракту

Н. В. Снігір, В. Е. Сабаш

Національний медичний університет імені А. А. Богомольця, Київ, Україна

Среди известных человечеству патогенных микроорганизмов *Helicobacter pylori* вызывает особое внимание врачей, поскольку ее свойства стают причиной многих заболеваний желудочно-кишечного тракта, вызывая язвы слизистой оболочки желудка или двенадцатиперстной кишки. Кроме того, эта бактерия связана с развитием лимфомы и аденокарциномы желудка. Инфицированность *Helicobacter pylori* в развивающихся и имеющих низкий экономический потенциал странах очень высока, поэтому в них должен проводиться контроль за ранним выявлением и эрадикацией *Helicobacter pylori*. Согласно современным рекомендациям, существуют эффективные схемы терапии для лечения *H. pylori*-ассоциированных заболеваний, в Украине они представлены современными лекарственными средствами (Пилобакт Нео, «САН ФАРМА», Индия), которые позволяют пройти полный курс лечения и получить гарантированный терапевтический эффект.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, антибиотики, язвенная болезнь

Summary

The role of *Helicobacter pylori* in the etiopathogenesis of diseases of the gastrointestinal tract

N. V. Snigir, V. Ye. Sabadash

O. O. Bohomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Among the known pathogens for humanity *Helicobacter pylori* is a special attention of doctors, because its properties can cause many diseases of the gastrointestinal tract, resulting in ulceration on the mucous membrane of the stomach or duodenum. In addition, this bacterium is associated with the development of lymphoma and adenocarcinoma of the stomach. *Helicobacter pylori* infection in developing countries with low economic potential is very high, so early detection and eradication of *Helicobacter pylori* should be monitored. According to current recommendations, there are effective therapies for the treatment of *H. pylori* associated diseases presented in modern medicine (Pilobact Neo, «SUN FARMA», India) that allow patients to undergo a full course of treatment and have a guaranteed therapeutic effect.

Key words: *Helicobacter pylori*, antibiotics, peptic ulcer disease