

М.А. Ливзан, С.И. Мозговой, А.В. Кононов

ГОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ

Гастрит после эрадикации *Helicobacter pylori* — простые следы или серьезные последствия? *

Ключевые слова

H. pylori-ассоциированная патология, нейтрофильная инфильтрация, профилактика рака желудка, антихеликобактерная терапия, канцерпревенция, «Де-Нол», висмута трикалия дицитрат.

Эволюция взаимоотношений инфекции *Helicobacter pylori* и человечества насчитывает не одно тысячелетие [1]. За этот период сформировались механизмы взаимодействия инфекта и хозяина [2], позволяющие бактерии модулировать уровень кислотной продукции, поддерживая воспаление слизистой оболочки желудка. Насколько важно для клинициста правильно интерпретировать данные о воспалении в слизистой оболочке желудка, ассоциированном с *H. pylori*? С одной стороны, наличие и выраженность воспалительного инфильтрата не определяет наличие у больного клинических симптомов диспепсии, возникающих вследствие нарушений желудочной секреции, гастродуоденальной моторики, висцеральной чувствительности, нередко обусловленных нервно-психическими факторами. Не случайно поэтому ни одна из трех современных классификаций хронического гастрита (Сиднейская, 1990; Хьюстонская, 1994; классификация OLGA, 2008) не содержит раздела, касающегося оценки клинических проявлений. Почему же тогда внимание клинициста сосредоточено на данных заключения патолога? Почему в процессе создания классификации хронического гастрита стало необходимым участие клиницистов? Ответ кроется в целевых установках классификационной системы — оценить состояние слизистой оболочки, дать характеристику воспалительного процесса для прогноза, на

основе стандартизированного подхода дать возможность клиницисту персонифицировать программу наблюдения больного хроническим гастритом [3].

Сегодня можно с уверенностью сказать, что *H. pylori* как один из представителей «медленных» инфекций — не новая угроза и не старый друг, и эрадикация бактерии рассматривается как фрагмент протокола лечения пациентов с *H. pylori*-ассоциированной патологией [4, 5]. Однако специфическое хроническое воспаление слизистой оболочки желудка не исчезает вместе с элиминацией возбудителя [6].

Персистенция воспалительного инфильтрата в условиях элиминации инфекта не просто биологический феномен. Сохранение воспаления означает и сохранение риска повреждения слизистой оболочки желудка, что имеет практическое значение. Так, инфильтрация слизистой оболочки нейтрофильными лейкоцитами сопровождается выработкой активных форм кислорода («оксидативный стресс»), что приводит к прямому и опосредованному через цитокины повреждению эпителия слизистой и служит фактором риска образования язв и эрозий. С другой стороны, длительное воздействие активных форм кислорода приводит к необратимым повреждениям ДНК, которые накапливаются с течением времени и создают «стартовую площадку» для развития рака желудка. В норме нейтрофильная инфильтрация исчезает спустя лишь 1 месяц после успешной эрадикации хеликобактерной инфекции.

* Лечащий врач, № 7, 2011. www.lvrach.ru

Несколько позднее, путем активации апоптоза, уменьшается количество лимфоцитов и плазматических клеток. Последними подвергаются редукции лимфоидные фолликулы собственной пластинки: железы, раздвинутые воспалительным инфильтратом, занимают прежнее место, исчезает феномен «неопределенной атрофии». Эти процессы, развиваясь асинхронно, отличаются и разной скоростью редукции воспаления.

В проспективном когортном исследовании с включением 181 больного *H. pylori*-ассоциированным гастритом, с синдромом диспепсии, период наблюдения с клинико-биопсийным контролем в динамике составил 1 год [7]. Уже через месяц после эрадикации *H. pylori* было отмечено снижение прежде всего активности гастрита при более сдержанных темпах редукции мононуклеарной воспалительной инфильтрации. Выявлено, что выраженность признаков хронического воспаления в слизистой оболочке желудка уменьшалась медленнее у больных атрофическим гастритом, что согласуется с данными и других исследователей. В дальнейшем наряду с регрессом воспалительного инфильтрата происходило достоверное снижение индекса пролиферации и индекса апоптоза в эпителиоцитах слизистой оболочки желудка. С клинических позиций элиминация инфекта, способствуя нормализации темпов клеточного обновления, позволяет остановить прогрессирование предраковых изменений слизистой оболочки желудка, является мерой профилактики рака желудка.

Характерным для годовичного постэрадикационного периода было «исчезновение» феномена неопределенной атрофии, что было связано с уменьшением плотности воспалительной инфильтрации и уходом пациентов в рубрику с истинной атрофией или без таковой. Вероятно, результаты ряда исследований, в которых у части пациентов обнаружено исчезновение атрофии слизистой оболочки желудка в течение 1–2 лет после эрадикации инфекта, обусловлены именно тем обстоятельством, что из наблюдения не были исключены пациенты с феноменом неопределенной атрофии. Вместе с тем имеются и данные исследований с более длительным периодом наблюдения (более 7–10 лет), обнадеживающие в отношении некоторой регрессии степени атрофии слизистой оболочки желудка при элиминации *H. pylori*.

Анализ результатов гистологического исследования гастробиоптатов через 1 год от эрадикации инфекта позволил выявить 3 группы больных:

- восстановление структуры слизистой оболочки желудка (полная редукция воспалительных изменений слизистой оболочки желудка, со-

держание межэпителиальных лимфоцитов (1–5 на 100 эпителиоцитов) соответствует норме) отмечено у 24 (13,2 %) пролеченных;

- частичный регресс воспалительных изменений при гистологическом исследовании гастробиоптатов выявлен у 106 (58,6 %) больных;

- сохранение выраженности воспалительных изменений в слизистой оболочке желудка и спустя 1 год после элиминации возбудителя зафиксировано у 51 (28,2 %) пациента.

В отсутствие *H. pylori* основным фактором, определяющим темп клеточного обновления в слизистой оболочке желудка, становится мононуклеарный воспалительный инфильтрат собственной пластинки слизистой оболочки (рис. 1), который осуществляет реализацию программы апоптоза через систему FasL-FasR межэпителиального CD8-лимфоцита и мукоцита [8]. При анализе иммуногистохимических показателей клеточного обновления эпителиоцитов слизистой оболочки желудка у пациентов с различными вариантами течения постэрадикационного периода (восстановление структуры слизистой оболочки, уменьшение выраженности воспаления, персистенция воспалительного инфильтрата) выяснено, что показатели пациентов первой и третьей групп имеют статистически достоверные различия, что согласуется с полученными данными о существовании прямой корреляционной связи индекса апоптоза, индекса пролиферации эпителиоцитов и выраженностью мононуклеарной инфильтрации собственной пластинки слизистой оболочки желудка.

Следует признать, что течение постэрадикационного периода хронического гастрита гетерогенно и определяется особенностями межклеточных взаимодействий воспалительного инфильтрата и эпителия слизистой оболочки же-

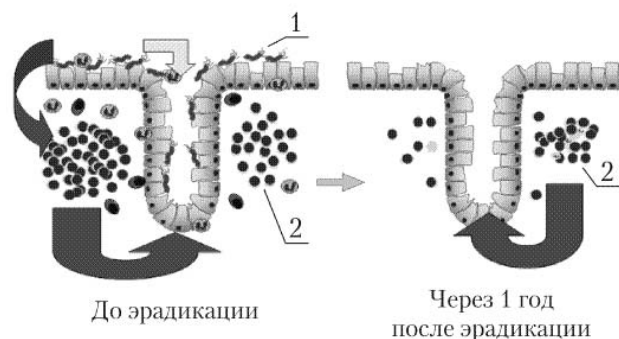


Рис. 1. Персистенция мононуклеарного воспалительного инфильтрата в постэрадикационный период — фактор, определяющий темпы клеточного обновления эпителиоцитов слизистой оболочки желудка:
1 — инфекция *H. pylori*; 2 — мононуклеарный воспалительный инфильтрат

лудка, сложившимися еще на этапе формирования системы «инфект-хозяин».

Успешно проведенная антихеликобактерная терапия приводит к патоморфозу хронического *H. pylori*-ассоциированного гастрита, что требует указания факта эрадикации возбудителя при формулировке диагноза. Такая стратегия не вступает в противоречие с общепринятой МКБ-10, но позволяет расширить представление об *H. pylori*-ассоциированном хроническом гастрите.

Безусловно, проведение эрадикации несет в себе потенциал нормализации клеточного обновления, что, собственно, и является мерой канцеропревенции. Вместе с тем сохраняющаяся определенное время воспалительная инфильтрация слизистой оболочки желудка ассоциирована с возможностью повреждения клеток [9], в том числе и за счет повышенной активности ферментов перекисного окисления липидов — циклооксигеназы-2 (COX-2) и индуцибельной синтетазы окиси азота (iNOS) — белков, участвующих в канцерогенезе в течение года после состоявшейся эрадикации [10].

Таким образом, для пациентов с экс-хеликобактерным гастритом необходимо в программу курации включать курсы муко/цитопротективной терапии, позволяющей защитить клетки слизистой оболочки желудка от повреждающего действия продуктов воспаления с целью профилактики прогрессирования гастрита [11].

Группа муко/цитопротекторов сегодня включает несколько лекарственных средств (таблица), среди которых следует отдельно выделить терапевтические возможности висмута трикалия дицитрата («Де-Нол»). Во многочисленных ис-

следованиях показано, что висмута трикалия дицитрат образует защитный слой на пораженных участках слизистой оболочки, предохраняя ее от воздействия агрессивных факторов, стимулирует секрецию слизи и гидрокарбоната, ингибирует активность пепсина, предохраняет эпидермальный фактор роста от распада, способствуя регенерации клеток эпителия, улучшает микроциркуляцию, стимулирует секрецию гастрозащитных простагландинов.

Накопленный в течение десятилетий опыт проведения эрадикационной терапии и последующего наблюдения больных с различными стадиями гастрита в постэрадикационный период позволит выявить еще одну проблему. В условиях уже сформировавшейся атрофии слизистой оболочки желудка элиминация инфекта не позволяет решить проблему контаминации слизистой оболочки желудка микроорганизмами не *H. pylori* [15], в том числе *Helicobacter spp.* [16], *Proteus mirabilis*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Staphylococcus aureus*, с дополнительным стимулом к персистенции воспалительного инфильтрата, активизации процессов перекисного окисления липидов и выработкой бактериями нитрозаминов, несущих проканцерогенный потенциал [17]. Аналогичная картина может сформироваться и при естественном течении гастрита, известном клиницисту в качестве «каскада Р. Соргеа» (рис. 2).

Как быть в этой ситуации клиницисту? Выбрать лишь наблюдательную тактику? Проводить повторные курсы антибактериальной терапии? Вероятно, проведение крупных перспективных мультицентровых исследований позволит в

Таблица. Сравнительная характеристика муко/цитопротекторов [12–14]

Механизм действия	Висмута трикалия дицитрат	Сукральфат	Мизопростол	Пентоксифиллин
Повышение синтеза слизи и бикарбонатов	+			
Повышение синтеза простагландинов	+	+	+	
Антиоксидантный эффект	+			
Снижение содержания провоспалительных цитокинов	+			+ (TNF-α)
Снижение активности пепсина	+	+		
Связывание желчных кислот	+/-	+		
Связывание с белками в зонах воспаления и некроза	+	+		
Улучшение микроциркуляции в СО	+		+	+
Повышение содержания эпидермального фактора роста	+			
Ингибирование NO-синтетазы и адгезии бактерий к СО ЖКТ	+			

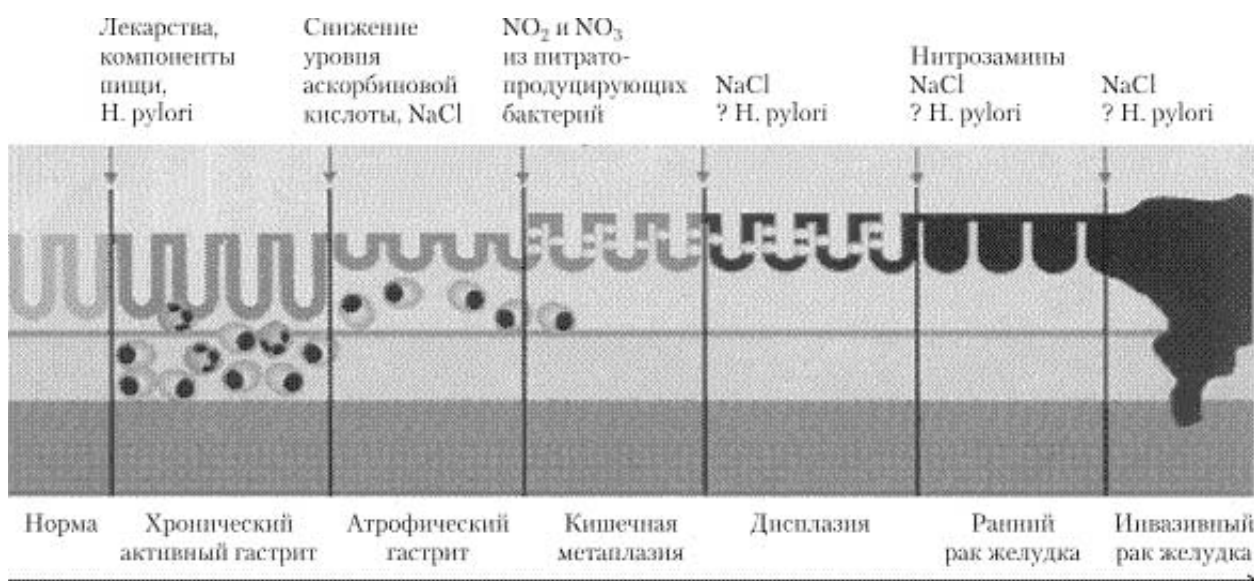


Рис. 2. Каскад P. Correa (цит. по [18])

дальнейшем найти ответ и на этот вопрос, определить целесообразность, компоненты и сроки такой терапии, но каковы наши возможности уже сейчас? Мы полагаем, что в такой ситуации клиницисту следует рассмотреть включение в программу курации пациента наряду с клинко-биопсийным контролем и проведение курсов терапии препаратами висмута. Во-первых, не являясь антибиотиком, висмута трикалия дицитрат подавляет активность бактериальной флоры без риска формирования резистентности, что успешно применяется уже в течении многих лет в стандартной эрадикационной терапии. Во-вторых, в условиях персистенции воспаления становятся необходимыми свойства «Де-Нола», влияющие на активность воспалительного процесса, а именно, снижение содержания провоспалительных цитокинов и наличие антиоксидантного эффекта. Следует отметить, что эти свойства препарата успешно используются и при лечении других заболеваний, в т. ч. и кишечника. В-третьих, пациенты с атрофическим гастритом особенно

нуждаются в муко-цитопротекторной терапии с повышением продукции слизи, простагландинов, улучшением микроциркуляции в слизистой оболочке желудка.

Таким образом, анализ данных литературы и результаты собственных исследований позволяют говорить о персистенции воспалительного инфильтрата после элиминации *H. pylori*, при этом течение гастрита в постэрадикационный период определяется прежде всего сформировавшимся воспалением еще на этапе инфицирования хозяина *H. pylori*. Сохранение воспалительного инфильтрата требует активной курации пациента для максимально полной и быстрой редукции изменений слизистой оболочки желудка и предотвращения прогрессирования гастрита. Для эффективной и безопасной терапии больных в постэрадикационном периоде следует рассматривать в качестве препаратов выбора, особенно при атрофии слизистой оболочки желудка и высокой степени гастрита, препараты висмута («Де-Нол»). □

Статья предоставлена
Представительством «Астеллас Фарма Юроп Б.В. в Украине»

Список литературы

1. Amieva M.R. Host-bacterial interactions in *Helicobacter pylori* infection / M.R. Amieva, E.M. El-Omar // *Gastroenterology*.— 2008.— Vol. 134, N 1.— P. 306—323.
2. Ricci V., Romano M., Boquet P. Molecular cross-talk between *Helicobacter pylori* and human gastric mucosa. // *World J. Gastroenterol.*— 2011.— 17 (11).— P. 1383—1399. URL: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v17/i11/1383.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v17.i11.1383>.
3. Dai Y.C., Tang Z.P., Zhang Y.L. How to assess the severity of atrophic gastritis // *World J. Gastroenterol.*— 2011.— 17 (13).— P. 1690—1693. URL: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v17/i13/1690.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v17.i13.1690>.
4. Malfertheiner P. Guidelines for the Management of *Helicobacter pylori* Infection Summary of the Maastricht-3 2005 Consensus Report / P. Malfertheiner, F. Megraud, C. O'Morain // *Business briefing. European gastroenterology review*.— 2005.— P. 59—60.
5. Осипенко М.Ф. Программа для участковых терапевтов «эффективная эрадикация» / М.Ф.Осипенко и др. // *Гастроэнтерол. Санкт-Петербурга*.— 2008.— № 2—3.— С. М91.

6. Кононов А.В. Воспаление как основа *Helicobacter pylori*-ассоциированных болезней: от гастрита — до рака желудка / А.В. Кононов // Труды II съезда Российского общества патологоанатомов.— М., 2006.— С. 229—231.
7. Ливзан М.А. Течение хронического гастрита, ассоциированного с *Helicobacter pylori* в постэрадикационном периоде / М.А. Ливзан, А.В. Кононов, С.И. Мозговой // Эксперимент. и клин. фармакол.— 2007.— № 5.— С. 116—123.
8. Expression of HLA-DR, costimulatory molecules B7-1, B7-2, intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and Fas ligand (FasL) on gastric epithelial cells in *Helicobacter pylori* gastritis; influence of H. pylori eradication / A. Archimandritis [et al.] // Clin. Exp. Immunol.— 2000.— Vol. 119.— P. 464—471.
9. Yoshimura T, Shimoyama T, Tanaka M. et al. Gastric mucosal inflammation and epithelial cell turnover are associated with gastric cancer in patients with *Helicobacter pylori* infection // J. Clin. Pathol.— 2000.— 53.— P. 532—536.
10. Sung Soo Kim, Young Jick Sung, Min Kyoung Park et al. The change of cyclooxygenase-2 and inducible nitric oxide synthase in the gastric mucosa one year after eradication of *Helicobacter pylori* // Korean J. Gastroenterol.— 2008.— 52.— P. 286—292.
11. Tulassay Z., Herszenyi L. Gastric mucosal defense and cytoprotection // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.— 2010.— 24 (2).— P. 99—108.
12. Slomiany B.L., Nishikawa H., BHski J., Slomiany A. Colloidal bismuth subcitrate inhibits peptic degradation of gastric mucosa-epidermal grown factor in vitro // Am. J. Gastroenterol.— 1990.— Vol. 85.— P. 390—393.
13. Lambert J.R. Pharmacology of colloidal bismuth subcitrate (De-Nol) and use in non ulcer dyspepsia / J.R. Lambert, McLean // *Helicobacter pylori* in peptic ulceration and gastritis; eds. B.J. Marshall, R.W. McCallum, R.L. Guerrant.— Oxford, London, Edinburgh, Melbourne: Blackwell Scientific Publications, 1991.— P. 201—209.
14. Кононов А.В. Цитопротекция слизистой оболочки желудка: молекулярно-клеточные механизмы // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 2006.— № 3.— С. 12—16.
15. Takako Osaki, Katsuhiko Mabe, Tomoko Hanawa, Shigeru Kamiya. Urease-positive bacteria in the stomach induce a false-positive reaction in a urea breath test for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection // J. Med. Microbiol.— 2008.— 57.— P. 814—819.
16. Cinthia G. Goldman and Hazel M. Mitchell. *Helicobacter* spp. other than *Helicobacter pylori*.— 2010 Blackwell Publishing Ltd, *Helicobacter* 15 (suppl. 1).— P. 69—75.
17. Correa P. A human model of gastric carcinogenesis // Cancer Res.— 1988.— 48.— P. 3554—3560.
18. Correa P. Chronic gastritis as a cancer precursor // Scand. J. Gastroenterol.— 1984.— 104, suppl.— P. 131—136.