

УДК 616.33-002.2-022.7-008.8: 615.074
DOI: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.4396151>

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ОБОСНОВАННОСТЬ ПОЯВЛЕНИЯ
ФЕНОМЕНА «ГИПЕРУРЕАЗНОЙ АКТИВНОСТИ» ПРИ НИЗКОЙ
КОНЦЕНТРАЦИИ ХЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ИНФЕКЦИИ ПОСЛЕ
ПРОВЕДЕНИЯ НЕПОЛНОЙ ЭРАДИКАЦИИ**

Авраменко А.А.

*Международный классический университет имени Пилипа Орлика,
г. Николаев, aaahelic@gmail.com*

**ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ПОЯВИ ФЕНОМЕНА
«ГИПЕРУРЕАЗНОЇ АКТИВНОСТІ» ПРИ НИЗЬКІЙ КОНЦЕНТРАЦІЇ
ГЕЛІКОБАКТЕРНОЇ ІНФЕКЦІЇ ПІСЛЯ ПРОВЕДЕННЯ НЕПОВНОЇ
ЕРАДИКАЦІЇ**

Авраменко А.О.

*Міжнародний класичний університет імені Пилипа Орлика,
м. Миколаїв, aaahelic@gmail.com*

**PATHOGENETIC JUSTIFICATION OF THE APPEARANCE OF THE
PHENOMENON OF “HYPERUREASE ACTIVITY” AT A LOW
CONCENTRATION OF HELICOBACTERIC INFECTION AFTER AN
INCOMPLETE ERADICATION**

Avramenko A..A..

*International Classical University named after Pylyp Orlik,
Nikolaev, aaahelic@gmail.com*

45

Summary/Резюме

The dynamics of changes in the urease activity of *Helicobacter pylori* infection was monitored after incomplete eradication, confirmed in parallel by the HELIK test and the stool test immediately after the eradication and after 1 month, based on the data of the primary comprehensive examination of 32 patients, monitoring the acidity level immediately after treatment and after 1 month after treatment. It was found that with the phenomenon of “recoil” (an increase in the level of acidity immediately after treatment), the phenomenon of “hyperurease activity” of the remaining HP infection appears at a low concentration on the gastric mucosa as a protective mechanism against the aggressiveness of the acid-peptic factor, which disappears 1 month after stabilization of the level acidity at the level of normalcy.

Key words: *chronic non-atrophic gastritis, HELIK test, stool test, acidity level of gastric juice.*

Была отслежена динамика изменения уреазной активности хеликобактерной инфекции после проведения неполной эрадикации, подтвержденной параллельно проведенными ХЕЛИК-тестом и стул-тестом сразу и через 1 месяц после проведенной эрадикации, на основе данных первичного комплексного обследования

32 больных, контроля уровня кислотности сразу после лечения и через 1 месяц после лечения. Было выяснено, что при феномене «отдачи» (повышения уровня кислотности сразу после лечения) появляется феномен «гиперуреазной активности» оставшейся НР-инфекции при низкой концентрации на слизистой желудка как защитный механизм противодействия агрессивности кислотно-пептического фактора, который исчезает через 1 месяц после стабилизации уровня кислотности на уровне нормацидности.

Ключевые слова: *хронический неатрофический гастрит, ХЕЛИК-тест, стул-тест, уровень кислотности желудочного сока.*

Була відстежена динаміка зміни уреазної активності гелікобактерної інфекції після проведення неповної ерадикації, підтвердженої паралельно проведеними ХЕЛІК-тестом і випорожнення-тестом відразу і через 1 місяць після проведеної ерадикації, на основі даних первинного комплексного обстеження 32 хворих, контролю рівня кислотності відразу після лікування і через 1 місяць після лікування. Було з'ясовано, що при феномені «віддачі» (підвищення рівня кислотності відразу після лікування) з'являється феномен «гіперуреазної активності» НР-інфекції, яка залишилась при низькій концентрації на слизовій шлунку як захисний механізм протидії агресивності кислотно-пептичного фактора, який зникає через 1 місяць після стабілізації рівня кислотності на рівні нормацидности.

Ключові слова: *хронічний неатрофічний гастрит, ХЕЛІК-тест, випорожнення-тест, рівень кислотності шлункового соку.*

Введение

С 1983 года, когда австралийские учёные Б. Маршалл и Дж. Уоренн открыли бактерию, получившую название *Helicobacter pylori* (НР), которую признали этиологическим фактором, вызывающим хронический неатрофический гастрит, язвенную болезнь, рак желудка и MALT-лимфому, началось изучение её свойств, которое проходило активно в течение 15 лет [1,2,3,4]. В настоящее время активность изучения свойств НР стала гораздо ниже, что, с нашей точки зрения, является не верным, так как в борьбе с любым врагом необходимо досконально знать как сильные его стороны, что бы научиться их нейтрализовать, так и слабые стороны, чтобы научиться их использовать против противника. НР — уникальная бактерия, обладающая рядом свойств, которые помогают ей выживать в агрессивной среде желудка. Это, прежде всего, способность активных форм НР выделять фермент уреазу, расщепляющий пищевую

мочевину с образованием аммиака, который, соединяясь с водой, образует едкую щёлочь — гидроксид аммония, необходимый для нейтрализации соляной кислоты желудочного сока [1, 2]. Однако как проявляется это свойство у бактерии не только через 1 месяц, когда рекомендуют проводить контрольные исследования на качество проведённой антихеликобактерной терапии, но и сразу после проведения эрадикации — изучено недостаточно [5].

Цель исследования. Изучить проявление уреазной активности НР-инфекции сразу после проведения неполной эрадикации, когда концентрация НР на слизистой желудка снижается, и через 1 месяц после проведения антихеликобактерной терапии.

Материалы и методы исследования. Были проанализированы данные комплексного обследования 32-х больных хроническим неатрофическим гастритом в возрасте от 19-ти до 46-ти

лет до лечения, сразу и через 1 месяц после лечения. Критерием отбора пациентов для проведения данного исследования стал положительный результат ХЕЛИК-теста сразу после лечения.

Комплексное обследование до лечения включало пошаговую рН-метрию, эзофагогастродуоденоскопию, двойное тестирование на хеликобактерную инфекцию (уреазный тест и микроскопирование окрашенных мазков-отпечатков) с использованием биоптатов слизистой из 4-х топографических зон желудка; гистологические исследования слизистой желудка, материал для которых брался из тех же зон по общепринятой методике с учётом последних классификаций [6,7]. Для просчёта среднего уровня кислотности использовались условные единицы (УЕ)[1]. ХЕЛИК-тест проводился в нашей модификации, стул-тест — по общепринятой методике [6,8].

Последовательность обследования до лечения: после сбора анамнеза больным проводилась рН-метрия, а после — ЭГДС с забором биопсийного материала для проведения тестирования на НР и гистологических исследований. Исследование проводилось утром, натощак, через 12-14 часов после последнего приёма пищи. ХЕЛИК — тест проводился до проведения комплексного обследования. Лечение проводилось по принципу последовательной терапии: 1-й этап — препарат висмута субцитрата («Денол») — по 1 таб. х 3 раза в день за 30 мин. до еды, 4-я таблетка — на ночь, курс — 14 дней + амоксициллин (Флемоксин Солютаб) — по 0,5 г х 3 раза в день за 30

мин. до еды, 4-я таблетка — на ночь, курс — 10 дней; 2-ой этап — препарат висмута субцитрата («Денол») — по 1 таб. х 3 раза в день за 30 мин. до еды, 4-я таблетка — на ночь, курс — 14 дней + кларитромицин (Фромилид) — по 0,5 г х 2 раза в день за 30 мин. до еды, курс — 7 дней [9].

Сразу после проведения лечения и через 1 месяц после окончания лечения проводились контрольные исследования: рН-метрия, ХЕЛИК-тест и стул-тест. Полученные данные были обработаны статистически с помощью t-критерия Стьюдента с вычислением средних величин (M) и оценкой вероятности отклонений (m). Изменения считались статистически достоверными при $p < 0,05$. Статистические расчёты выполнялись с помощью электронных таблиц Excel для Microsoft Office.

Результаты исследований и их обсуждение. Данные, полученные при проведении рН-метрии до лечения, сразу после лечения и через 1 месяц после окончания антихеликобактерной терапии, отражены в табл. 1.

При сравнительном анализе полученных данных средний уровень кислотности желудочного сока до лечения составил $6,2 \pm 0,43$ УЕ, что соответствовало базальной гипоацидности умеренной минимальной; после лече-

Таблица 1

Уровень кислотности у больных хроническим неатрофическим гастритом до, сразу после окончания и через 1 месяц после проведения антихеликобактерной терапии

Уровень кислотности	Частота выявленных различных уровней кислотности					
	до лечения		сразу после лечения		через 1 месяц после лечения	
	n = 32	%	n = 32	%	n = 32	%
Гиперацидность выраженная	1	2,6	16	42,1	-	0
Гиперацидность умеренная	3	7,9	12	31,6	4	12,5
Нормаацидность	5	13,2	10	26,3	26	81,3
Гипоацидность умеренная	10	26,3	0	0	2	6,2
Гипоацидность выраженная	19	50	0	0	0	0
Анацидность	0	0	0	0	0	0

Примечания: n — количество исследований

ния — $23,3 \pm 0,38$ УЕ, что соответствовало базальной гиперацидности выраженной абсолютной и было достоверно ($p < 0,05$) выше, чем до лечения. Через 1 месяц после окончания курса лечения средний уровень кислотности составил $13,4 \pm 0,35$ УЕ, что соответствовало базальной нормацидности абсолютной и было достоверно ($p < 0,05$) выше, чем до начала лечения, и достоверно ($p < 0,05$) ниже, чем сразу после лечения.

При проведении ЭГДС до лечения активный язвенный процесс выявлен не был, у 2-х (6,3 %) пациентов имелись проявления перенесенных в прошлом язв луковицы двенадцатиперстной кишки в виде рубцовой деформации.

При анализе данных гистологических исследований у всех больных в 100 % случаев было подтверждено наличие хронического неатрофического гастрита как в активной, так и в неактивной стадии разной степени выраженности.

Данные по выявлению и степени обсеменения слизистой желудка НР-инфекцией по топографическим зонам желудка у больных хроническим неатрофическим гастритом до лечения представлены в таблице 2.

Данные по результатам проведения ХЕЛИК-теста до лечения, сразу после лечения и через 1 месяц после окончания лечения представлены в таблице 3.

При проведении сравнительном анализе полученных данных выявляется достоверное ($p < 0,05$) снижение аммиака в выдыхаемом воздухе у больных хроническим неатрофическим гастритом сразу после проведения эрадикации хеликобактерной инфекции и через 1

месяц после лечения; уровень выдыхаемого аммиака через 1 месяц после лечения также достоверно ($p < 0,05$) ниже, чем сразу после лечения. При количественном анализе положительных и отрицательных результатов через 1 месяц после лечения было выяснено, что число положительных результатов составило 6 (18,8 %), а отрицательных — 26 (81,2 %) случаев.

Данные по результатам проведения стул-теста до лечения, сразу после лечения и через 1 месяц после окончания лечения представлены в таблице 4.

Данные результаты можно объяснить с точки зрения особенностей развития хеликобактерной инфекции и её защитных свойств. Развитие хронического хеликобактериоза происходит по стадиям, начинаясь с первичного вселения НР-инфекции на слизистую антрального отдела с последующим ретроградным заселением слизистой остальных отделов желудка, при этом процесс растянут во времени и может длиться десятилетиями [2]. Когда НР-инфекция максимально концентрируется больше на слизистой тела желудка (3-я стадия хронического неатрофического гастрита), происходит максимальное воздействие на уровень кислотности, что приводит к гипоацидности под воздействием уреазной активности большой массы НР, приводящей к обра-

Таблица 2

Частота выявления и степень обсеменения слизистой желудка активной формой НР — инфекции по топографическим зонам у больных хроническим неатрофическим гастритом до лечения ($n = 32$)

Топографические зоны желудка	Частота выявления, %	Степень обсеменения слизистой желудка НР-инфекцией по топографическим зонам желудка (+) / (M ± m)
1. Антральный отдел желудка, средняя треть, большая кривизна	21 (65,6 %)	$1,62 \pm 0,12$
2. Антральный отдел желудка, средняя треть, малая кривизна	24 (75 %)	$1,64 \pm 0,12$
3. Тело желудка, средняя треть, большая кривизна	29 (90,6 %)	$2,33 \pm 0,12$
4. Тело желудка, средняя треть, малая кривизна	32 (100 %)	$2,54 \pm 0,12$

Примечания: n — количество исследований

Уровень выдыхаемого аммиака у больных хроническим неатрофическим гастритом до, сразу после окончания и через 1 месяц после проведения антихеликобактерной терапии (n = 32)

Уровень аммиака в выдыхаемом воздухе мм / (M ± m)		
до лечения	сразу после лечения	через 1 месяц после лечения
18,3 ± 0,14	8,4 ± 0,14	1,8 ± 0,14

Примечания: n — количество исследований

Частота выявления НР-инфекции у больных хроническим неатрофическим гастритом до, сразу после окончания и через 1 месяц после проведения антихеликобактерной терапии (n = 32)

до лечения		сразу после лечения		через 1 месяц после лечения	
Частота выявления	%	Частота выявления	%	Частота выявления	%
32	100	0	0	0	0

Примечания: n — количество исследований

зованию из пищевой мочевины аммиака, а в дальнейшем — гидроксида аммония, нейтрализующего соляную кислоту желудочного сока [2]. После проведения эрадикации, которая приводит к возникновению феномена «отдачи» (резкому повышению уровня кислотности) оставшиеся бактерии, с нашей точки зрения, максимально повышают выработку уреазы (феномен «гиперуреазной активности») с целью сохранить высокий уровень аммиака для защиты от соляной кислоты, уровень которой возрос. Это подтверждается данными контрольных рН-метрии и ХЕЛИК-теста сразу после окончания уровня лечения. То, что это были активные формы НР, но при низкой концентрации, свидетельствуют данные стул-теста, полученные сразу после лечения: стул-тест — отрицательный не только при отсутствии НР-инфекции, но и при наличии неактивной (коккообразной) формы инфекции, которая либо не продуцирует уреазу, либо продуцирует в небольшом количестве [10]. При низкой концентрации НР на слизистой желудка стул-тест также может быть отрицательным, так как снижается количество активных форм бактерий, которые смываются во время жизнедеятельности желудка в кишечник, где они погибают, формируя из своих обломков антигена, необходи-

мые для стул-теста [6]. Через месяц уровень кислотности стабилизируется, что снижает уреазную активность оставшихся бактерий, поэтому уровень аммиака падает и при контрольном ХЕЛИК-тесте в 81,2 % процентах случаев получается отрицательный ответ. Так как концентрация НР-инфекции на слизистой желудка остаётся ещё низкой, то и стул-тест остаётся отрицательным.

Выводы.

1. При неполной эрадикации для выживания про феномене «отдачи» (резком повышении уровня кислотности желудочного сока) оставшаяся хеликобактерная инфекция формирует защитный механизм — резко увеличивает процесс распада пищевой мочевины до аммиака (феномен «гиперуреазной активности»).
2. Через 1 месяц после лечения, когда уровень кислотности желудочного сока снижается, феномен «гиперуреазной активности» исчезает.
3. Для определения качества эрадикации необходимо проводить ХЕЛИК-тест сразу после лечения, чтобы по необходимости сразу продолжить антихеликобактерную терапию, а не через 1 месяц, когда ХЕЛИК-тест и стул-тест будут отрицательными.

Литература

1. Авраменко А. А. Хеликобактериоз / А. А. Авраменко, А. И. Гоженко. — Николаев: «Xpress полиграфия». — 2007. — 336 с.
2. Авраменко А. А. Язвенная болезнь (очерки клинической патофизиологии) / А.А. Авраменко, А.И. Гоженко, В.С. Гойдык. — Одес-

- са: ООО «РА «АРТ-В». — 2008. — 304 с.
- Исаков В.А. Хеликобактериоз / В.А. Исаков, И.В. Домарадский. — М.: ИД Медпрактика-М. — 2003. — 412 с.
 - Передерий В.Г. Язвенная болезнь или пептическая язва? / В.Г. Передерий. — Киев. — 1997. — 158 с.
 - ХЕЛПИЛ-тест и ХЕЛИК-тест для диагностики хеликобактериоза. Пособие для врачей. — С.-Петербург: Издательство СПбГМУ. — 2005. — С. 1 — 20.
 - Авраменко А. А. Достоверность стул-теста при тестировании больных хроническим хеликобактериозом при наличии активных и неактивных форм хеликобактерной инфекции на слизистой оболочке желудка / А. А. Авраменко // Сучасна гастроентерологія. — 2014. — № 3 (77). — С. 22 — 26.
 - Эндоскопия травного канала. Норма, патология, сучасні класифікації / Кімакович В.Й., Нікішаєв В.І., Тумак І.М., Савицький Я.М. та інш. — Львів: Медицина Світу. — 2008. — 208 с.
 - Патент на корисну модель № 128945 Україна, UA, МПК GO1N 33/497 (2006.01), A61B 5/091 (2006.01) Спосіб тестування гелікобактерної інфекції у хворих на хронічний гелікобактеріоз за допомогою ХЕЛІК-тесту / А.О. Авраменко, О.А. Авраменко — у 2018 05050; Заявл. 07.05.2018; Опубл. 10.10.2018; Бюл. № 19.—3 с.
 - Патент на винахід № 115097 Україна, UA, МПК A61K 33/24 (2006.01), A61K 35/39 (2015.01), A61K 31/195 (2006.01), A61K 31/192 (2006.01), A61K 31/4184 (2005.01), A61K 31/7016 (2006.01), A61K 33/06 (2006.01), A61K 35/74 (2015.01), A61K 36/28 (2006.01), A61R 1/04 (2006.01), A61P 31/04 (2006.01) Спосіб лікування проявів хронічного гелікобактеріозу — хронічного гастриту типу В і виразкової хвороби за Авраменком А.О./ А.О. Авраменко — а 2016 00648; Заявл. 27.01.2016; Опубл. 11.09.2017; Бюл. № 17. — 7 с.
 - Авраменко А.А. Уреазная активность неактивной (кокковой) формы хеликобактерной инфекции I-го типа / А.А. Авраменко, Р.Н. Короленко // Буковинський медичний вісник. — 2016. — Том 20, № 2 (78). — С.5 — 8.
- References**
- Avramenko A A Helikobakterioz / A A Avramenko, A I. Gozhenko. — Nikolaev: «H- press poligrafija». — 2007. — 336 s.
 - Avramenko A A Yazvennaya bolezn (ocherki klinicheskoy patofiziologii) / AA Avramenko, AI. Gozhenko, V.S. Gojdyk. — Odessa: ООО «РА «ART-V». — 2008. —304 s.
 - Isakov V.A Helikobakterioz / V.A Isakov, I.V. Domaradskij. — M.: ID Medpraktika-M. — 2003. — 412 s.
 - Perederij V.G. Yazvennaya bolezn ili pepticheskaya yazva? / V.G. Perederij. — Kiev. — 1997. — 158 s.
 - HELPIIL-test i HELIK-test dlya diagnostiki helikobakterioza Posobie dlya vrachej. — S.-Peterburg: Izdatelstvo SPbGMU. — 2005. — S. 1 — 20.
 - Avramenko A A Dostovernost stul-testa pri testirovanii bolnyh hronicheskim helikobakteriozom pri nalichii aktivnyh i neaktivnyh form helikobakternoj infekcii na slizistoj obolochke zheludka / A A Avramenko // Suchasna gastroenterologiya — 2014. — № 3 (77). — S. 22 — 26.
 - Endoskopiya travnogo kanalu. Norma, patologiya, suchasni klasifikaciyi / Kimakovich V.J., Nikishayev V.I., Tumak I.M., Savickij Ya M. ta insh. — Lviv: Medicina Svituu. — 2008. — 208 s.
 - Patent na korisnu model № 128945 Ukrayina, UA, МПК GO1N 33/497 (2006.01), A61B 5/091 (2006.01) Sposib testuvannya gelikobakternoj infekcii u hvorih na hronichnij gelikobakterioz za dopomogoyu HELIK-testu / A.O. Avramenko, O.A. Avramenko — u 2018 05050; Zayavl. 07.05.2018; Opubl. 10.10.2018; Byul. № 19.—3 s.
 - Patent na vinahid № 115097 Ukrayina, UA, МПК A61K 33/24 (2006.01), A61K 35/39 (2015.01), A61K 31/195 (2006.01), A61K 31/192 (2006.01), A61K 31/4184 (2005.01), A61K 31/7016 (2006.01), A61K 33/06 (2006.01), A61K 35/74 (2015.01), A61K 36/28 (2006.01), A61R 1/04 (2006.01), A61P 31/04 (2006.01) Sposib likuvannya proyaviv hronichnogo gelikobakteriozu — hronichnogo gastritu tipu V i virazkovoї хвороби за Avramenkom A.O./ A.O. Avramenko — a 2016 00648; Zayavl. 27.01.2016; Opubl. 11.09.2017; Byul. № 17. — 7 s.
 - Avramenko AA Ureaznaya aktivnost neaktivnoj (kokkovej) formy helikobakternoj infekcii I-go tipa / AA Avramenko, R.N. Korolenko // Bukovinskij medichnij visnik. — 2016. — Tom 20, № 2 (78). — S. 5 — 8.

Впервые поступила в редакцию 17.09.2020 г.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования