

# A fekélybetegség és a stressz

Herszényi László dr. ■ Juhász Márk dr.,  
Mihály Emese dr. ■ Tulassay Zsolt dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

Az a felismerés, hogy a *Helicobacter pylori*-fertőzés a peptikus fekélybetegség legfontosabb kiváltó tényezője, forradalmasította a betegség etiológiájával és kezelésével kapcsolatos nézeteinket. Ez a felfedezés háttérbe szorította a pszichológiai tényezők és különösen a stressz betegség kiváltó szerepét. A *Helicobacter pylori*-fertőzés önmagában azonban nem magyarázza a peptikus fekélybetegség incidenciáját és prevalenciáját. Igazolták, hogy a stressz, a *Helicobacter pylori*-fertőzés jelenléte nélkül is, peptikus fekélybetegséget okozhat, amely megerősíti a peptikus fekélybetegség többtényezős etiológiai modelljét. A pszichológiai stressz, egyéb kockázati tényezőkkel együtt, a *Helicobacter pylori*-fertőzés mellett a peptikus fekélybetegség kialakulásának egyik kiváltó tényezője lehet. Orv. Hetil., 2015, 156(35), 1426–1429.

**Kulcsszavak:** peptikus fekélybetegség, *Helicobacter pylori*, pszichológiai stressz, etiológia

## Peptic ulcer disease and stress

The discovery that *Helicobacter pylori* infection is the major cause of peptic ulcer disease revolutionised our views on the etiology and treatment of the disease. This discovery has tempted many experts to conclude that psychological factors and, specifically, stress are unimportant. However, *Helicobacter pylori* infection alone does not explain fully the incidence and prevalence of peptic ulcer disease. It has been demonstrated that stress can cause peptic ulcer disease even in the absence of *Helicobacter pylori* infection, supporting a multicausal model of peptic ulcer etiology. Psychological stress among other risk factors can function as a cofactor with *Helicobacter pylori* infection.

**Keywords:** peptic ulcer disease, *Helicobacter pylori*, psychological stress, etiology

Herszényi, L., Juhász, M., Mihály, E., Tulassay, Z. [Peptic ulcer disease and stress]. Orv. Hetil., 2015, 156(35), 1426–1429.

(Beérkezett: 2015. június 4.; elfogadva: 2015. július 2.)

### Rövidítések

ASA = aszpirin; DU = duodenalis peptikus fekély; GU = pancreatitis gyomorfekély; H2RA = H2-receptor-antagonista; *H. pylori* = *Helicobacter pylori*; MALT = (mucosa associated lymphoid tissue) mucosaasszociált lymphoid szövet; NSAID = nem szteroid gyulladásgátló; PPI = protonpompagátló; PUD = (peptic ulcer disease) peptikus fekélybetegség; SUP = stresszulcus-profilaxis; VAP = lélegeztetésasszociált pneumonia

A peptikus fekélybetegség (peptic ulcer disease – PUD) a gyakorló orvos, belgyógyász, gasztroenterológus számára egyaránt komoly kihívást jelent. Megkülönböztetünk *Helicobacter pylori*- (*H. pylori*-) asszociált és *H. pylori*-negatív fekélyeket (1. táblázat). A gyomor sósav-elválasztásának élettani ingere a hisztamin, az acetyl-kolin és a

gasztrin. A savtermelés végső lépcsője a H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATP-ase, az úgynevezett „protonpumpa”. A *H. pylori*-fertőzés és a hatékony savszekréció-gátlás alapvetően megváltoztatta a PUD etiológiájával és kezelésével kapcsolatos korábbi felfogásunkat [1, 2, 3]. A *H. pylori*-fertőzés jelentőségének felismerése háttérbe szorította a pszichológiai tényezők és különösen a stressz kóroki szerepét.

Az alábbiakban áttekintjük a PUD legfontosabb gyakorlati szempontjait és a pszichológiai stressz lehetséges etiológiai szerepét.

### *H. pylori*-asszociált peptikus fekélyek

A *H. pylori* igen elterjedt kórokozó, a fejlődő világ felnőtt lakosságának 80–90%-a fertőzött, míg az iparilag

## 1. táblázat | A peptikus fekélybetegség osztályozása

- A) *Helicobacter pylori*-pozitív fekélyek
- B) *Helicobacter pylori*-negatív fekélyek
- NSAID-, ASA-asszociált fekélyek
  - Zollinger–Ellison-szindróma
  - Crohn-betegség
  - Stresszfékély
  - Időskori fekélyek
  - Idiopathiás fekélyek

## 2. táblázat | A stressz lehetséges szerepe a peptikus fekélybetegség kialakulásában

- Fokozza a gyomorsav-szekréciót.
- Csökkenti a gyomornyálkahártya vérellátását.
- Rontja a citokinek által mediált gyomornyálkahártya védekezőmechanizmusait.
- Összetett pszichoneuro-immunológiai hatás következtében fokozhatja a *H. pylori* és a gazdaszervezet közötti egyensúlyzavart.
- Egyéb káros viselkedési mechanizmusokat (például dohányzás, alkoholfogyasztás) vált ki, amelyek további gyomornyálkahártya-károsító hatást fejtenek ki.
- Elősegíti és fokozza a *Helicobacter pylori* károsító hatását.

fejlett országokban a felnőtt populáció csupán 20–30%-a hordozza a fertőzést. A *H. pylori*-fertőzés akvirálása gyermekkorban, 4–5 éves életkor előtt következik be, a felnőttkori fertőződés aránya elenyésző, csupán évi 1–2%. A sikeres eradikációt követő reinfekció incidenciája a fejlett országokban évente 1–2%. Az átvitel elsősorban faecooralis vagy gastrooralis úton történik. A *H. pylori* elsődleges rezervoárja az emberi gyomor. A baktérium intragastricus jelenléte nem mindig társul tünetekkel járó kórképpel, PUD (duodenalis vagy gyomorfekély) a fertőzöttek csupán 10–15%-ában fordul elő [4, 5].

A baktérium elsősorban az antrum nyálkahártyáján telepszik meg, ritkán a corpus irányába is terjed. Antrum-predominancia esetén krónikus antrumgastritis, corpus-lokalizáció esetén pedig krónikus pangastritis alakul ki. Az antrumgastritis a postprandialis sósavtermelés növekedését vonja maga után. A fokozott sósavtermelés és a sósav nyombélbe történő ürülése a bulbusban gyulladást, gastricus metaplasziát, eróziókat, végül duodenalis peptikus fekélyt (DU) hozhat létre. Az alacsony sósavtermeléssel járó pangastritis gyomorfekély (GU), valamint praecancerosus eltérések (krónikus atrophias gastritis, intestinalis metaplasia), végül pedig gyomorcarcinoma kialakulásához vezethet. A krónikus atrophias gastritis esetek 50–60%-áért szintén a *H. pylori* tehető felelőssé. Jelen ismereteink szerint az intestinalis típusú gyomorrák kialakulásában is döntő szerepe van a *H. pylori*-fertőzésnek. A *H. pylori*-fertőzés a gyomorrák kialakulásának kockázatát körülbelül kilencszeresére növeli, a *H. pylori*-

fertőzöttek körülbelül 0,5–1%-ában alakul ki gyomorrák. A *H. pylori*-fertőzés a gyomorban az alacsony malignitású mucosaasszociált lymphoid szövet (MALT) lymphoma kialakulásával is szorosan összefügg [6].

A *H. pylori*-asszociált fekélybeteggekben a sikeres eradikáció után gyorsabb a fekélygyógyulás, alacsonyabb a recidívaarány, csökken a fekélyek újravérzési aránya [7]. A *H. pylori*-infekció eradikációja nélkül a fekélyek éves recidívája elérheti a 80%-ot. Emiatt minden aktív vagy remisszióban lévő *H. pylori*-asszociált gastroduodenalis fekély esetében el kell végezni az infekció eradikációját. Az utóbbi években kiderült, hogy a *H. pylori*-infekció eradikációja, további savszekréció-gátló kezelés nélkül is, önmagában elégséges a nyombélfekélyek gyógyulásához [8].

Mivel a PUD a fertőzöttek csupán 10–15%-ában alakul ki, a *H. pylori*-fertőzés önmagában nem magyarázza a PUD incidenciáját és prevalenciáját, ezért egyéb etiológiai tényezők szerepét is figyelembe kell venni.

### *H. pylori*-negatív fekélyek

A *H. pylori*-negatív fekélyek közül a nem szteroid gyulladásgátlók (NSAID) és az aszpirin (ASA) által okozott fekélyeknek van a legnagyobb gyakorlati jelentősége. Egy hazai retrospektív felmérés során (Semmelweis Egyetem, II. Belgyógyászati Klinika) kimutattuk, hogy a *H. pylori*-negatív PUD-prevalencia 13%-ról (1995) 49%-ra nőtt (2011), vagyis újabban a PUD csaknem fele már nem a *H. pylori*-fertőzéssel hozható összefüggésbe [9].

Jelenleg az NSAID- és ASA-asszociált tápcsatornai szövődmények kockázatát az NSAID- és ASA-kezelés gondos mérlegelése mellett az újabb, gastrointestinalis szempontból biztonságosabb NSAID-szerek, valamint a profilaktikus kezelés (gasztroprotekciónak) alkalmazása révén lehet csökkenteni [10].

### A stressz lehetséges szerepe

Selye János a stresszt a szervezet bármilyen igénybevételre adott nem specifikus válaszként határozta meg [11, 12]. A stressz többféleképpen fejtheti ki nyálkahártya-károsító szerepét, ezért a PUD kialakulása szempontjából agresszív tényezőként tartjuk számon (2. táblázat).

A stressz fokozza a gyomorsav-szekréciót, a hypothalamus-hipofízis-mellékvese tengelyen keresztül csökkentheti a gyomornyálkahártya vérellátását, ronthatja a citokinek által mediált gyomornyálkahártya védekezőmechanizmusait [13].

A stresszfékély fogalmát először Selye János írta le. A kórkép patogenezise nem egyértelmű, kialakulása a nyálkahártya véráramlásának és védőmechanizmusainak heveny sérülésével, valamint a sav és a pepszin károsító hatásaival mutat összefüggést. A hosszan tartó, krónikus betegségek, politraumatizáció, égési sérülés (Curling-fekély), koponyasérülés (Cushing-fekély), szeptikus sokk vagy többszörös szervelégtelenség (multi-organ failure)

hatására fellépő drámai fizikai stresszállapot az adaptív védelem csökkenése, a fokozott savképződés, a gyomornyálkahártya-védelem, valamint a mikrocirkuláció károsodása, a nyáktermelés és bikarbonátszekréció csökkenése révén összességében heveny fekélyek és eróziók megjelenéséhez vezethet [3].

Az 1970-es évektől nyilvánvalóvá vált, hogy a stressz-fekély következtében kialakult heveny felső tápcsatornai vérzéshez jelentős halálozás társul. Ezen megfigyelés következtében az 1980-as évektől az intenzív osztályokon a stresszulkus-profilaxis (SUP) gyakorlatilag standard terápiává vált. Hangsúlyozandó azonban, hogy a SUP rutinszerű, mérlegelés nélküli alkalmazása amellett, hogy nem költséghatékony, akár káros gyakorlat is lehet. A megfelelő javallat hiányában alkalmazott SUP növelheti a morbiditást és a mortalitást [14].

A SUP adása mellett számos érv szól. SUP alkalmazása nélkül a nyálkahártya-sérülés incidenciája 24 órán belül elérheti akár a 75–100%-ot, a nyílt vérzés incidenciája 5–25%, a klinikailag lényeges vérzés incidenciája pedig 1,5–3,5%. Intenzív körülmények között klinikailag lényeges vérzés esetén a mortalitás csaknem 50%-os, míg a nem vérző betegek esetében 10% alatti. Az intenzív terápia fejlődésével manapság a heveny felső tápcsatornai vérzés még a legsúlyosabb, intenzív osztályon kezelt betegeknél is ritkán fordul elő, incidenciája jelenleg már csak 6% körüli. Ezzel szemben a SUP alkalmazásának hátránya, hogy nem megfelelő javallat esetén többletköltségeket jelent. Lényeges szempont, hogy a betegek több mint 20%-a megfelelő javallat nélkül kap SUP-ot, és ezeknek a betegeknek több mint 50%-a feleslegesen SUP-pal távozik az intenzív osztályról [3, 15].

A rendelkezésre álló evidenciák alapján az intenzív osztályokon a heveny felső tápcsatornai vérzés kockázatát az alábbi állapotok fokozzák: 48 órát meghaladó gépi lélegeztetés, coagulopathia, veseelégtelenség, továbbá szepszis, hypotonia, májelégtelenség, égés, kortikoszteroidhasználat és a kórtörténetben szereplő korábbi tápcsatornai vérzés. A fentieknek megfelelően három olyan kockázati csoport ismert, ahol a SUP egyértelműen indokolt: a 48 órát meghaladó gépi lélegeztetés, a coagulopathia és a veseelégtelenség [16].

Jóllehet, a heveny felső tápcsatornai vérzés kivédésére protonpumpagátló (PPI) kezelés tűnik a leghatékonyabbnak, hangsúlyozandó, hogy ez a terápia sem mentes a lehetséges mellékhatásoktól. Intenzív osztályos körülmények között a hatékony savszekréció-gátlással a lélegeztetés-asszociált pneumonia (VAP) és a *Clostridium difficile*- (*C. difficile*-) fertőzések növekvő gyakorisága hozható összefüggésbe. A VAP kockázatát minden olyan kezelés fokozhatja, amely alkalikus irányba tolja a gyomor pH-ját. Ezért a VAP kockázata PPI és H<sub>2</sub>-receptor-antagonista (H<sub>2</sub>RA), de akár antacida adása esetén is emelkedhet, sőt ezek a szerek nemcsak a nosocomialis, hanem a területen szerzett pneumóniák gyakoriságát is

növelhetik [17]. A *C. difficile*-fertőzés drámai mértékben terjed, komoly ellátási és kezelési gondot okoz. Mivel a gyomorsav lényeges szerepet játszik a lenyelt baktériumok eliminálásában, a jelentős savszekréció-gátlás elősegítő tényező lehet ezen anaerob spóráképző pálcák inváziójában, így a korábbi antimikrobiális kezelés mellett a hatékony savszekréció-gátlás növelheti a *C. difficile*-fertőzés kockázatát [18].

## A stressz és a *H. pylori*-fertőzés együtthatása

A stressz egy összetett pszichoneuro-immunológiai hatás következtében fokozhatja a *H. pylori* és a gazdaszervezet közötti egyensúlyzavart. A stressz kiválthat egyéb káros viselkedési mechanizmusokat (például dohányzás, alkoholfogyasztás), amelyek a *H. pylori*-fertőzéstől függetlenül további gyomornyálkahártya-károsító hatást fejtenek ki [19, 20].

A pszichológiai stressz etiológiai szerepét egy friss prospektív népességalapú dán vizsgálat is alátámasztja, amely azt igazolta, hogy a stressz, a *H. pylori*-fertőzéstől és az NSAID-szedéstől függetlenül, szignifikánsan megnövelte a PUD kialakulásának kockázatát [21].

Igazolták, hogy a nemrég lezajlott ázsiai természeti katasztrófákat követően a jelentős pszichoszociális stresszhatással összefüggésben drámaian megnövekedett a *H. pylori*-negatív fekélyek és a fekélyes szövődmények aránya [22, 23].

## Következtetés

Jóllehet, a *H. pylori*-fertőzés és a gyomorsav a két legfontosabb gyomornyálkahártya-károsító agresszív tényező, önmagukban teljes mértékben nem magyarázzák a PUD kialakulását. A stressz többféleképpen fejtheti ki nyálkahártya-károsító szerepét. A speciális heveny fekélyek és eróziók mellett a stressz bizonyos körülmények között önmagában is okozhat klasszikus fekélyt, de elsősorban az egyéb kockázati tényezőkkel együtt a *H. pylori*-fertőzés agresszív hatását fokozhatja, így a PUD etiológiáját illetően agresszív kofaktornak számít. Ezek alapján a PUD továbbra is többtényezős, összetett, „biopszichoszociális” betegségnek tekinthető [19, 20, 21].

*Anyagi támogatás:* A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

*Szerzői munkamegosztás:* H. L., J. M., M. E., T. Z.: A kézirat megszövegezése. H. L.: Irodalomkutatás. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

*Érdeklőségek:* A szerzőknek nincsenek érdeklőségeik.

## Irodalom

- [1] *Malfertheiner, P., Chan, F. K., McColl, K. E.*: Peptic ulcer disease. *Lancet*, 2009, 374(9699), 1449–1461.
- [2] *Herszényi, L.*: Peptic ulcer disease – 2011. [Peptikus fekélybetegség – 2011.] *Magy. Belorv. Arch.*, 2011, 64(Suppl. 1), 64–67. [Hungarian]
- [3] *Herszényi, L., Hritz, I., Rosztóczy, A., et al.*: Current issues of acid dependent diseases. [A savfüggő kórképek aktuális kérdései.] *Magy. Belorv. Arch.*, 2013, 66(2), 70–79. [Hungarian]
- [4] *Goh, K. L., Chan, W. K., Shiot, S., et al.*: Epidemiology of Helicobacter pylori infection and public health implications. *Helicobacter*, 2011, 16(Suppl. 1), 1–9.
- [5] *Muhsen, K., Goren, S., Cohen, D.*: Helicobacter pylori infection in early childhood and growth at school age. *Helicobacter*, 2015 Apr 13. doi: 10.1111/hel.12227. [Epub ahead of print]
- [6] *Mihály, E., Micsik, T., Juhász, M., et al.*: Gastritis and gastropathy. [Gastritis és gastropathiák.] *Orv. Hetil.*, 2014, 155(2), 43–61. [Hungarian]
- [7] *Malfertheiner, P., Megraud, F., O'Morain, C. A., et al.*: Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht IV/Florance consensus report. *Gut*, 2012, 61(5), 646–664.
- [8] *Hagymási, K., Tulassay, Z.*: Helicobacter pylori infection: new pathogenetic and clinical aspects. *World J. Gastroenterol.*, 2014, 20(21), 6386–6399.
- [9] *Varga, M., Bittera, B., Láng J., et al.*: Significant decrease in prevalence of Helicobacter pylori and peptic ulcer disease over a 17-year period. *Z. Gastroenterol.*, 2012, 50, A–84.
- [10] *Lakatos, G., Herszényi, L., Tulassay, Z.*: The safety of COX-2 inhibitors. [A COX-2 gátlók biztonságossága.] *Orv. Hetil.*, 2008, 149(33), 1539–1547. [Hungarian]
- [11] *Selye, H.*: Stress and distress. *Compr. Ther.*, 1975, 1(8), 9–13.
- [12] *Szabo, S.*: Hans Selye and the development of the stress concept. Special reference to gastroduodenal ulcerogenesis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1998, 851, 19–27.
- [13] *Arakawa, T., Watanabe, T., Fukuda, T., et al.*: Ulcer recurrence: cytokines and inflammatory response-dependent process. *Dig. Dis. Sci.*, 1998, 43(9 Suppl.), 61S–66S.
- [14] *Krag, M., Perner, A., Wetterslev, J., et al.*: Stress ulcer prophylaxis in the intensive care unit: is it indicated? A topical systematic review. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 2013, 57(7), 835–847.
- [15] *Marik, P. E., Vasu, T., Hirani, A., et al.*: Stress ulcer prophylaxis in the new millennium: a systematic review and meta-analysis. *Crit. Care Med.*, 2010, 38(11), 2222–2228.
- [16] *Cook, D., Heyland, D., Marshall, J., Canadian Critical Care Trials Group*: On the need for observational studies to design and interpret randomized trials in ICU patients: a case study in stress ulcer prophylaxis. *Intensive Care Med.*, 2001, 27(2), 347–354.
- [17] *Eom, C. S., Jeon, C. Y., Lim, J. W., et al.*: Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*, 2011, 183(3), 310–319.
- [18] *Deshpande, A., Pant, C., Pasupuleti, V., et al.*: Association between proton pump inhibitor therapy and Clostridium difficile infection in a meta-analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2012, 10(3), 225–233.
- [19] *Levenstein, S.*: Stress and peptic ulcer: life beyond Helicobacter. *BMJ*, 1998, 316(7130), 538–541.
- [20] *Levenstein, S.*: The very model of a modern etiology: a biopsychosocial view of peptic ulcer. *Psychosom. Med.*, 2000, 62(2), 176–185.
- [21] *Levenstein, S., Rosenstock, S., Jacobsen, R. K., et al.*: Psychological stress increases risk for peptic ulcer, regardless of Helicobacter pylori infection or use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2015, 13(3), 498–506.e1.
- [22] *Kanno, T., Iijima, K., Abe, Y., et al.*: Peptic ulcers after the Great East Japan earthquake and tsunami: possible existence of psychosocial stress ulcers in humans. *J. Gastroenterol.*, 2013, 48(4), 483–490.
- [23] *Kanno, T., Iijima, K., Abe, Y., et al.*: Hemorrhagic ulcers after Great East Japan earthquake and tsunami: features of post-disaster hemorrhagic ulcers. *Digestion*, 2013, 87(1), 40–46.

(Herszényi László dr.,  
Budapest, Szentkirályi u. 46., 1088  
e-mail: herszenyi.laszlo@med.semmelweis-univ.hu)

Az *Orvosi Hetilap* egyes számai megvásárolhatók a Mediprint Orvosi Könyvesboltban.

Cím: Budapest V., Múzeum krt. 17. – Telefon: 317-4948