

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ГОМЕЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

Т.С. Угольник, И.И. Мистюкевич, С.А. Шут

**ЛЕЧЕНИЕ
ГЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ИНФЕКЦИИ**

Методические рекомендации

Утверждены Научно-методическим советом института
в качестве методических рекомендаций, протокол № 5 от 01.06.01

Гомель 2001

УДК 616.98-07
ББК54.132+55.14

Рецензент: зав. кафедрой внутренних болезней №2 ГоГМИ, кандидат мед. наук, доцент Платошкин Э.Н.

Угольник Т.С., И.И. Мистюкевич, Шут С.А.
Лечение геликобактерной инфекции: методические рекомендации / Т.С.Угольник, И.И.Мистюкевич, С.А.Шут. – Гомель: ГоГМИ, 2001. – 24с.

ISBN

Отражены современные схемы лечения геликобактерной инфекции, дан их сравнительный анализ. Рассмотрены основные причины устойчивости *Helicobacter pylori* к антибактериальным препаратам.

Методические рекомендации предназначены для студентов 3 - 6 курсов лечебно-профилактического факультета медицинского института.

УДК 616.98-07
ББК54.132+55.14

ISBN

© Коллектив авторов, 2000
© Гомельский государственный
медицинский институт, 2000

Диагностика и лечение инфекции *Helicobacter pylori* (НР) представляют собой серьезную задачу, тем более что предшествующего опыта в этой области у врачей, как правило, нет. Оптимальная терапия инфекции НР пока не разработана. К сожалению, существует слишком большое количество терапевтических схем, в которых трудно разобраться, причем часть из них уже устарела, так как не оправдала требований по эффективной эрадикации бактерии. Назначение многокомпонентных комбинаций с антибиотиками при язвенной болезни или хроническом гастрите часто вызывает опасение у врачей, так как противоречит устоявшимся медицинским взглядам. Недостаток информации и популяризации новейших достижений в этой области, отсутствие "разрешительного" документа, устанавливающего необходимость проведения такого лечения, тормозили внедрение в практическую работу врача диагностики и лечения инфекции НР.

Такая ситуация была характерна не только для России. Пожалуй, первый документ, направленный на то, чтобы "узаконить" и унифицировать терапию инфекции НР, был принят в феврале 1994 года специальной конференцией Национального института здоровья США. Конференция пришла к консенсусу по проблеме "Helicobacter pylori и язвенная болезнь" и рекомендовала лечить антимикробными средствами больных язвенной болезнью с инфекцией НР и при первом обострении заболевания и в период рецидива, причем были установлены определенные схемы терапии.

Однако данные о более эффективных для эрадикации НР комбинациях лекарственных препаратов и новые сведения о патогенетическом значении инфекции накапливаются очень быстро, некоторые положения консенсуса Национального института здоровья США быстро устарели. В 1994-1996

гг. в нескольких европейских странах (Бельгия, Финляндия, Франция, Германия, Польша, Швеция) независимо друг от друга были разработаны аналогичные документы, но необходимость единого подхода к диагностике и терапии НР, основанного на опыте лучших европейских исследователей, привели к созыву в городе Маастрихт в феврале 1996 года специальной конференции. Конференция, организованная Европейской группой по изучению НР, собрала ученых-экспертов в этой области, практикующих врачей и представителей Национальных обществ гастроэнтерологов. Были приняты рекомендации по лечению инфекции НР, отвечающие современным требованиям. Последним важнейшим документом в этой области является доклад международной конференции в рамках Digestive Health Foundation. В докладе приводятся, в том числе схемы антигеликобактерной терапии, которые уже получили одобрение Администрации по лекарственным препаратам и пищевым продуктам (FDA).

"Рекомендации по диагностике и лечению инфекции НР у взрослых при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки", разработанные Российской группой по изучению НР, прошли обсуждение на научной конференции, посвященной 100-летию со дня рождения В.Х. Василенко в апреле 1997г. и на III Национальной гастроэнтерологической неделе в ноябре 1997г. Они опубликованы в Российском журнале гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.

"Рекомендации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки" устанавливают в качестве показания к эрадикационному лечению только язвенную болезнь как в стадии обострения, так и в стадии ремиссии. Значение НР в патологии человека значительно шире, хотя результаты эрадикационной терапии действительно лучше изучены при этом

заболевании и ее необходимость уже не подвергается сомнению, Маастрихтские рекомендации называют гораздо более широкий круг показаний для антигеликобактерного лечения, причем указывают степень важности проведения такого лечения и его научную обоснованность (табл.1).

В рекомендациях Российской гастроэнтерологической Ассоциации сформулированы следующие принципы лечения:

Основой лечения является использование комбинированной (трехкомпонентной) терапии:

- ❖ способной в контролируемых исследованиях уничтожить бактерию НР, как минимум, в 80% случаев;
- ❖ не вызывающей вынужденной отмены терапии врачом, вследствие побочных эффектов (допустимо менее чем в 5% случаев) или прекращения пациентом приема лекарств по схеме, рекомендованной врачом;
- ❖ эффективной при продолжительности курса не более 7-14 дней.

Действительно, наиболее эффективные схемы эрадикационной терапии являются трехкомпонентными и даже четырехкомпонентными, так как лечение с помощью двух лекарственных препаратов оказывается недостаточным для уничтожения НР у 80% пролеченных больных.

Основной целью антигеликобактерного лечения является эрадикация НР.

Эрадикационная терапия - это терапия антибиотиками, поэтому естественными являются требования к безопасности и хорошей переносимости такого лечения. Тяжелые побочные эффекты антигели-

кобактерного лечения описаны, однако это крайне редкие случаи. Как правило, незначительные побочные эффекты (например, горечь во рту, послабление стула) легко переносятся больными, не требуют отмены курса и исчезают сразу после окончания лечения. Важно также соблюдение длительности курса не менее 7 дней, так как укорочение его до 3-5 дней приводит к персистенции инфекции и терапия оказывается неэффективной. Следует отметить, что в итоговом докладе конференции Digestive Health Initiative все рекомендуемые схемы назначаются на 14 дней. Таким образом процент эрадикации приближается к 90%. Однако специалистами за пределами США доказана эффективность более коротких курсов терапии.

Существенной специфической особенностью НР служит его способность относительно легко поддаваться воздействию различных антибиотиков в условиях *in vitro* и быть крайне разборчивым к влиянию тех же агентов в условиях *in vivo*. Это заставляет избегать монотерапии и использовать многокомпонентные схемы лечения, предполагающие разноплановое вмешательство в обменные процессы микробной клетки с целью ее более успешного и стойкого разрушения.

Идеальный антимикробный агент должен иметь узкий спектр действия, быть стабильным и активным при любом pH среды, обладать способностью проникать сквозь слой слизи в действенной форме либо из просвета желудка, либо со стороны собственной пластинки. Комбинация противомикробных агентов должна быть простой, высокоэффективной, относительно дешевой, лишенной серьезных и тяжелых проявлений побочного действия, а главное, она должна обеспечивать высокую частоту эрадикации. Пока нет такого оптимального сочетания антимикробных препаратов, которые бы в полной мере удовлетворяли всем изложенным требованиям, но поиск их неустанно продолжается.

Современные многокомпонентные эрадикационные схемы имеют четкую теоретическую основу и рассчитаны на воздействие на разные клеточные структуры НР. Так, метронидазол (трихопол) и несколько менее токсичный тинидазол повреждают ДНК микроба, ингибируют его репликацию, предположительно оказывают разрушающее действие на споры. Кларитромицин (клацид) дает бактериостатический эффект, подавляя синтез белка в рибосомах бактерий. Амоксициллин (хиконцил) нарушает синтез гликопротеидов в стенке бактерий и тем самым реализует бактерицидный эффект. Соединения висмута (де-нол и др.) являются бактерицидными препаратами местного действия, препятствуют адгезии НР к эпителиальным клеткам и одновременно разрушают стенки бактерий.

В 1994-1995 гг. видным нидерландским гастроэнтерологом G. Tuitgat была предложена схема "классической", тройной терапии, получившей впоследствии широкое распространение в европейских странах. Она включает соль коллоидного висмута (субцитрат) в дозе 120 мг 4 раза в день за 40 мин до еды, метронидазол или тинидазол по 0,6-1,5 г в день после еды и тетрациклина гидрохлорид в дозе 500 мг 4 раза в день после еды. Тетрациклин может быть заменен амоксициллином (австрийским оспамоксом) в суточной дозе 1,5-2 г. Проведение тройной терапии в течение 1-2 нед обеспечивает высокую частоту эрадикации НР, достигающую 85-90%. К сожалению, почти у 1/3 больных прием этих препаратов сопровождается частым появлением того или иного побочного действия тошноты, рвоты, жжения в слизистых оболочках ротовой полости и языка, диареи, метеоризма, кожного зуда, нарастания диспептических жалоб. Наиболее опасным, но редким осложнением служит псевдомембранозный колит, который может развиться даже после прекращения лечения.

С учетом циклического течения язвенной болезни, при котором каждое обострение продолжается 4-6 недель, кажется оправданным предложение D. Graham о проведении 4-недельного "долечивания" обострения язвенной болезни, которое должно служить непосредственным продолжением "ударной" 1-2-недельной терапии антибиотиками. При этом можно использовать H₂-гистаминорецепторные блокаторы. Тройная терапия в стандартном "классическом" варианте была предложена в 1994-1995 гг., и к концу 1995 г. число больных, ее получавших, превысило 2 тыс., причем частота эрадикации постоянно превышала 80-85%.

Схемы лечения на основе препаратов висмута (таб. 2), в первую очередь коллоидного субцитрата висмута - де-нола, дольше всего используют по поводу инфекции НР. Соли висмута обладают бактерицидными свойствами в отношении НР: образуют комплексы-депозиты на бактериальной стенке и в периплазматическом пространстве бактериальной клетки, ингибируют ферменты бактерий (уреазу, каталазу, липазу/фосфолипазу), предотвращают адгезию НР к эпителиоцитам желудка.

Необходимо отметить, что до настоящего времени не было выявлено штаммов НР, которые бы избегали бактерицидного воздействия коллоидного субцитрата висмута - де-нола, поэтому препарат и является базовым в схемах эрадикационной терапии. В дополнение к своим бактерицидным свойствам де-нол активно способствует качественному заживлению язвенных дефектов.

В настоящее время для эрадикации НР, помимо классической схемы, применяются также другие комбинации, сочетающие де-нол и

антибиотики, в том числе, и резервные антибактериальные препараты:

- де-нол 480 мг + метронидазол 1200 мг + амоксициллин 1500 мг в течение 7 дней (эрадикация 81%; W.C. Tan и соавт., 1997);
- де-нол 480 мг + метронидазол 800 мг + кларитромицин 500 мг в течение 10 дней (эрадикация 95%; F.Lerang и соавт., 1997);
- де-нол 480 мг + фуразолидон 400 мг + амоксициллин 2000 мг в течение 14 дней (эрадикация 86%; A.M.Segura и соавт., 1997);
- де-нол 480 мг + фуразолидон 200 мг + кларитромицин 500 мг в течение 7 дней (эрадикация 92%; W. Lui и соавт., 1996).

Одним из интересных предложений было внедрение в клиническую практику комплексного "пилорида", являющегося синтезированным ранитидин-висмут-цитратом. Эта формула представляет собой соединение, сочетающее лекарственную активность антисекреторного агента и бактерицидные особенности висмута. Эффект этого комбинированного препарата превосходит суммарные возможности сочетания блокатора H₂-рецепторов гистамина и соли висмута, за счет особого синергизма, присущего конкретно этой химической структуре. Особые свойства пилорида позволяют комбинировать его не только с двумя, но и с одним антибиотиком - кларитромицином (таб.3).

Среди редких проявлений побочного действия отмечались потемнение языка и стула, кожные высыпания и зуд. У отдельных больных возникали диарея, боли в животе, головные боли, транзиторное повышение уровня трансаминаз. Частота эрадикации 82-94%.

Одна из наиболее популярных за рубежом схем была предложена

F.Bazzoli. Она включала 1 г метронидазола, 40 мг омепразола, 500 мг кларитромицина в сутки, назначаемых в течение 2 нед, с последующим приемом 300мг ранитидина (4 нед). Частота эрадикации составила 88 %, а число легких проявлений побочного эффекта - только 18%.

Оптимальной в настоящее время считается схема тройной терапии с блокатором протонной помпы (таб. 4).

Благодаря своим особенностям ингибиторы протонного насоса являются незаменимыми в антигеликобактерном лечении. Использование омепразола приводит к перераспределению микроорганизма в слизистой оболочке желудка - их число в антральном отделе снижается, причем часто снижается значительно, а в теле желудка возрастает. Механизм такого регулирующего влияния блокаторов протонного насоса связан с мощным угнетением желудочной секреции. Синтез АТФ НР осуществляется благодаря наличию электрохимического градиента ионов водорода. Уреаза бактерии, разлагая мочевины с выделением ионов аммония, приводит к защелачиванию микроокружения бактерии, предохраняющего ее от кислоты; в этих условиях синтез АТФ продолжается. Но применение блокаторов протонного насоса приводит к повышению рН, а эффект уреазы - к суммарному повышению рН, которое несовместимо с жизнедеятельностью микроорганизма. Таким образом, НР является толерантным к кислым значениям рН (благодаря уреазной активности), но неустойчивым к щелочной реакции, что заставляет его переселяться в отделы желудка с более низкими значениями рН, т.е. в тело желудка из антрального отдела.

Самые мощные из известных на сегодняшний день ингибиторов желудочной секреции - производные бензимидазола - не только угнетают НР в антральном отделе, но и стимулируют защитные механизмы макроорганизма против бактерии. Антитела к НР, секретиромые на

поверхность слизистой оболочки желудка, быстро деградируют под влиянием протеолитических ферментов желудочного сока. Сдвиг pH в щелочную сторону при использовании блокаторов протонно-калиевой-АТФазы заметно снижает протеолитическую активность содержимого желудка и удлиняет период полужизни антител и их концентрацию. Функциональная активность нейтрофилов также pH-зависима и возрастает при сдвиге в щелочную сторону. Блокаторы протонного насоса обладают синергизмом с антибактериальными препаратами. Активность многих антибиотиков повышается при сдвиге значений pH из кислой среды в щелочную. Кроме того, уменьшение объема секрета повышает концентрацию антибактериальных препаратов в желудочном соке.

Однако антигеликобактерный эффект блокаторов протонного насоса объясняется не только ингибированием секреции. Производные бензимидазола обладают специфической, присущей только этому классу препаратов способностью подавлять HP *in vitro*, и вероятно, *in vivo*. Имеются данные, свидетельствующие о том, что они угнетают уреазу бактерии и одну из ее АТФаз. Подавление уреазной активности микроорганизма не так давно показано и в клинических экспериментах. Все производные бензимидазола омепразол, пантопразол, лансопразол - приводят к одинаковому перераспределению бактерии в слизистой оболочке желудка и обладают сходным бактериостатическим эффектом. Описанные свойства ингибиторов протонной помпы не найдены у блокаторов H₂-рецепторов гистамина. Антагонисты гистаминовых рецепторов испытывались в антигеликобактерных схемах, причем некоторые из них также позволяли достичь высокого процента эрадикации. Однако эффективность такого лечения все же значительно уступает схемам с бензимидазолами. Поэтому в Российских

рекомендациях предложено использовать ранитидин (300 мг в сутки) или фамотидин (40 мг в сутки) с амоксициллином (2 г в сутки) и метронидазолом (1 г в сутки) не менее 7 дней, но целесообразно продолжить лечение до 10, а лучше до 14 дней.

Одним из вариантов "усиленной" тройной терапии является квадротерапия в течение 1 недели, при которой стандартная тройная терапия сочетается либо с блокаторами протонного насоса (таб. 5), либо с блокаторами H₂-рецепторов гистамина (реже). Ее эффективность в отношении НР оценивается как максимальная. Частота эрадикации составляет 97%. Предполагается, что при квадротерапии преодолевается резистентность НР к метронидазолу.

Квадротерапию следует рассматривать как терапию резерва и целесообразно использовать как лечение "второй линии", после неудачи первого эрадикационного курса, или в особых случаях например, при лечении MALTомы желудка.

Итак, существует много антигеликобактерных схем, которые могут быть сведены в таблицу (таб. 6).

Таким образом, из большого количества схем антигеликобактерной терапии возможно выбрать наиболее оптимальную. Однако часто результаты лечения оказываются неудовлетворительными. Это, вероятно, связано с двумя обстоятельствами: 1) резистентностью к антибиотикам, которая существенно сказывается на конечном результате - частоте эрадикации; 2) наличием или отсутствием готовности (желания) больного лечиться предложенными средствами (так называемые compliance или noncompliance). Играют определенную роль также такие обстоятельства: у 5-10% населения имеется аллергия к препаратам пенициллинового ряда; не следует забывать о социальном статусе больных, их материальных ресурсах.

Резистентность штаммов НР к антибиотикам значительно влияет на исход лечения, процент эрадикации в популяциях с высокой встречаемостью резистентных штаммов снижается до 30-60%. Наиболее распространена устойчивость микроорганизма к метронидазолу, хотя описаны штаммы НР, устойчивые к кларитромицину и очень редко к амоксициллину. Широкое использование метронидазола при язвенной болезни как "препарата с репаративной активностью" привело к формированию резистентности к метронидазолу. Уменьшение дозы антибактериальных препаратов или продолжительности лечения, произвольная замена компонентов эрадикационной схемы заканчиваются формированием резистентности и создают проблемы для дальнейшего подбора терапии. Тот же итог имеет использование метронидазола не в составе рекомендованных схем, а в качестве "дополнительного" препарата вместе с блокаторами H₂-рецепторов гистамина, де-нолом или в качестве монотерапии.

Именно в связи с проблемой резистентности в "Рекомендациях" Российской ассоциации гастроэнтерологов выделены правила применения антигеликобактерной терапии:

1. Если использование схемы лечения не приводит к наступлению эрадикации, повторять ее не следует.
2. Если использованная схема не привела к эрадикации, это означает, что бактерия приобрела устойчивость к одному из компонентов схемы лечения (производным бензимидазола, макролидам).
3. Если использование одной, а затем другой схемы лечения не приводит к эрадикации, то следует определять чувствительность штамма НР ко всему спектру используемых антибиотиков.
4. При появлении бактерии в организме больного спустя год после лечения это следует расценивать как рецидив инфекции, а не

реинфекцию. При рецидиве инфекции необходимо применение более эффективной схемы лечения.

Эрадикационная терапия обладает рядом особенностей, поскольку *in vitro* практически все антибиотики обладают антигеликобактерными свойствами, *in vivo* эффективно лишь ограниченное число препаратов. Вышеприведенные схемы лечения апробированы в серьезных клинических испытаниях и свою эффективность они сохраняют только при условии строгого их соблюдения. Приходится констатировать, что даже использование аналогов известных лекарственных препаратов снижает процент эрадикации бактерии.

Механизмы резистентности.

Резистентность к макролидам.

Макролиды - группа антибиотиков с лактоновым кольцом, лидером которой является эритромицин. Эти антибиотики назначаются перорально, хорошо проникают в ткани, имеют широкий спектр действия и незначительные побочные эффекты. Их используют для лечения инфекции НР совместно либо с амоксициллином, либо производным нитроимидазола, а также с антисекреторным препаратом. В настоящее время в этой группе антибиотиков наиболее привлекателен кларитромицин, так как он имеет наиболее выраженную антигеликобактерную активность *in vitro*, которая лишь незначительно подвержена влиянию низких значений рН, кроме того, в слизистой оболочке желудка можно достичь высокой концентрации этого препарата.

После проникновения макролидов в бактериальную клетку они тесно связываются с рибосомами, без которых невозможен синтез белка. Местом приложения их действия является "петля" пептидил трансферазы V домена 23S рибосомальной РНК. В случае резистентности средство

кларитромицина к рибосоме снижается. Это связано с точечной мутацией в 23S rRNA - гене в позиции 2143 и 2144. Выявление этой мутации возможно с помощью ПЦР. Резистентность к макролидам перекрестная.

Частота резистентности к макролидам колеблется в разных странах, и кажется зависит от использования этой группы антибиотиков в прошлом в лечении других инфекций, в основном органов дыхания.

Резистентность к нитроимидазолам.

Из нитроимидазолов для лечения инфекции НР используются метронидазол и тинидазол. К обоим препаратам имеется перекрестная резистентность. Существенная разница обнаруживается между ними в их фармакодинамике и безопасности.

Чтобы стать активным, метронидазол должен проникнуть внутрь бактерии, там NO₂ группа нитроимидазола восстанавливается в форму гидроксилаинового производного. Восстановленная форма вызывает повреждение ДНК и, следовательно, клеточную смерть.

М.А.Smith и D.I.Edwards исследовали проникновение метронидазола в НР и скорость уничтожения бактерии и обнаружили их зависимость от относительного напряжения кислорода в среде и плотности расположения клеток, т.е. параметров, которые зависят от окислительно-восстановительных условий среды. Низкий окислительно-восстановительный потенциал ведет к ускоренному восстановлению метронидазола и появлению его активной формы. Активация анаэробных метаболических путей, которые не функционируют в микроаэробных условиях, может быть причиной резистентности.

Генетические механизмы, лежащие в основе резистентности, до конца не ясны, но не исключается возможность мутации гена нитроредуктазы.

Распространение резистентности к нитроимидазолам существенно

отличается в развитых и развивающихся странах. Это может быть связано с частым использованием метронидазола по общим показаниям в развивающихся странах, так как это преимущественно тропические страны, в которых это недорогое лекарство обычно назначается для лечения паразитарных инфекций, например амебиоза. Частота резистентности в развивающихся странах может достигать 80-90% как в Африке.

В развитых странах распространение резистентности колеблется от 10 до 50% по данным Европейского многоцентрового исследования. Причина резистентности также может быть связана с использованием этих препаратов по поводу урогенитальных инфекций, особенно трихомониаза, поэтому штаммы, изолированные от женщин, чаще обладают резистентностью, чем изолированные от мужчин. Другой возможной причиной может быть применение нитроимидазолов для лечения стоматологических инфекций.

В развитых странах наблюдается тенденция к увеличению частоты резистентности. Это может быть обусловлено распространением применения этих лекарств для лечения инфекции НР, так как резистентные микроорганизмы легко возникают.

Резистентность к фторхинолонам.

Фторхинолоны не являются компонентами схем, в настоящее время используемых для лечения инфекции НР, но иногда в случае резистентности к ранее назначенным препаратам применяют цiproфлоксацин.

Фторхинолоны воздействуют на ДНК-гиразу, фермент работающий с суперструктурой ДНК в процессе клеточной репликации. Резистентность к этой группе связана с группой точечных мутаций гена *gyrA*. Для этой

группы антибиотиков также известна перекрестная резистентность.

Резистентности ко фторхинолонам посвящено очень небольшое число исследований. Как обычно сообщается, частота ее ниже 1%.

Резистентность к тетрациклинам.

Тетрациклины, в настоящее время не так широко применяемые, вместе с солями висмута и метронидазолом являются компонентами тройной терапии. Местом приложения их действия являются рибосомы. Считается, что НР не приобретает резистентность к тетрациклинам, однако по данным Австралийских ученых такие штаммы существуют.

Резистентность к производным бета-лактама.

Производное бета-лактама, амоксициллин незаменим в эрадикационных схемах. Удивляет тот факт, что за 20 лет использования этого антибиотика НР не приобрел резистентности к нему.

Главный механизм резистентности к этой группе антибиотиков связан с продукцией бета-лактамазы, которую НР продуцировать не способен.

Проблемой терапии является существование первичной резистентности к назначенным лекарствам и возможность возникновения вторичной резистентности, что ведет к неудачному исходу лечения.

Первичная резистентность всегда является следствием предшествующего лечения соответствующим антибиотиком.

Маастрихтские рекомендации указывают, что исследование чувствительности при первом назначении терапии не обязательно. В настоящее время признано, что при распространенности резистентности к кларитромицину менее 15%, а к метронидазолу менее 30% все еще возможно применять эти препараты. Назначение препаратов должно

основываться на эпидемиологических данных о распространении резистентности в конкретном регионе.

Вторичная резистентность обусловлена приобретенной мутацией, которая возникает во время приема неадекватных доз антибиотика, поэтому очень важно назначение двух антибиотиков и необходимо подробно объяснять пациенту, что все компоненты схемы нужно принимать вместе без перерыва в течение не менее 7 дней лечения.

Неудача эрадикационной терапии проявит себя либо возвратом симптомов, либо положительными результатами обследования на НР при наблюдении за больным. Эксперты рекомендуют проводить наблюдение за пациентами после эрадикационного лечения. Для диагностики НР в этот период целесообразно применять дыхательный тест с мочевиной, меченной ^{13}C , у всех больных, за исключением пациентов с язвенной болезнью желудка и лимфомой желудка, которые требуют более подробного обследования. Дыхательный тест высокоспецифичен и его чувствительность в период после лечения выше 90%.

После первого неудачного курса эрадикационной терапии рекомендуется определить чувствительность НР к антибиотикам и выявить к какому компоненту схемы резистентен данный штамм. После этого препарат, к которому НР не чувствителен заменяется на другой, можной увеличить дозировки метронидазола до 1,5 г в сутки, а также увеличить продолжительность курса до 10-14 дней, а также применить квадротерапию.

Если резистентность не обнаружена, но эрадикация не достигнута, следует назначить ту же комбинацию во второй раз на две недели, а не на одну.

Среди новых кандидатов в когорту антигеликобактериозных средств

называют ингибитор протеаз Gabexate mesilate (Foy), нерастворимый в воде противоязвенный препарат группы терпена "Терпенон" и некоторые другие.

Из нетрадиционных методов, предложенных для лечения геликобактериоза, можно назвать использование озонированного масла, что приводит к разрушению бактерий трехвалентным кислородом под масляной пленкой, а также препарата "Эйконол", содержащего полиненасыщенные жирные кислоты, которые ингибируют синтез медиаторов воспаления - лейкотриенов и, как было показано *in vitro*, угнетают рост НР.

ДИАГНОСТИКА ЭРАДИКАЦИИ ХЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ИНФЕКЦИИ

Под эрадикацией подразумевается полное уничтожение бактерии *Helicobacter pylori* (как вегетативной, так и кокковидной форм) в желудке и двенадцатиперстной кишке человека.

Диагностика эрадикации хеликобактерной инфекции должна удовлетворять следующим требованиям:

- диагностика эрадикации должна осуществляться не ранее, чем через 4-6 недель (лучше через 2 месяца) после окончания курса антихеликобактерной терапии, либо после окончания лечения сопутствующих заболеваний любыми антибиотиками или антисекреторными средствами,
- при диагностике эрадикации необходимо использовать как

минимум 2 из указанных диагностических методов (кроме цитологического и иммунологического), причем при использовании методов непосредственного обнаружения бактерии в биоптате слизистой оболочки желудка (бактериологический, морфологический уреазный) требуется осуществлять исследование 2-х биоптатов из тела желудка 1-ого биоптата из антрального отдела.

КЛИНИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ЭРАДИКАЦИИ

После успешной эрадикации наблюдаются важные клинические изменения:

- многократное уменьшение количества рецидивов у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки- новое обострение возникает в течение года только у 10-20% пациентов, в то время как при отсутствии эрадикации- примерно у 60-70%. Более отдаленные результаты подтверждают эти данные, т.е. после эрадикации заболевание излечивается у большинства больных. Наряду с урежением числа рецидивов язв желудка отмечается резкое уменьшение таких осложнений как язвенное кровотечение и перфорация язвы.
- Эрадикация *Helicobacter pylori* излечивает хронический неатрофический Нр-ассоциированный гастрит.
- Ускоряется репарация гастродуоденальной язвы: язва желудка заживает после эрадикации в 88% случаев в отличие от 73% при отсутствии эрадикации, язва двенадцатиперстной кишки- в 95% против 76%.

- В ряде случаев при таких кислотозависимых заболеваниях желудка как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, диспепсия (особенно язвенноподобная) и нестероидная гастропатия, наступает улучшение состояния, хотя эти результаты оспариваются.
- Излечивается MALT- лимфома желудка.
- Разрыв порочной цепи: Нр-инфекция→ воспаление→ атрофия→ метаплазия→ дисплазия→рак должен привести к существенному уменьшению риска возникновения рака желудка.
- У больных атрофическим гастритом повышается кислотопродукция
- По предварительным данным, у больных В12-дефицитной анемией, ассоциированной с хеликобактерным атрофическим гастритом, после успешной эрадикации в 40 % случаев происходит повышение уровня гемоглобина и содержания витамина В12 в сыворотке крови.
- Появилась информация, что у больных железodefицитной анемией ассоциированной с бессимптомным хеликобактерным гастритом, при отсутствии другой патологии желудочно-кишечного тракта, после успешной эрадикации в 75% случаев при оценке через 6 месяцев и в 91,7% случаев при оценке через 12 месяцев происходит повышение уровня ферритина в сыворотке крови и исчезновение анемии.
- Имеются сообщения, что у больных гиперпластическими полипами, ассоциированными с Нр инфекцией, после эрадикации в 40% случаев наблюдается регрессия полипов.
- Уменьшение клинических проявлений или исчезновение таких дерматологических заболеваний как розацеа и узловатое пруриго.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ansorg R., Vonvecklinghausen G., Vonhainegg E.H.//J. Antimicrob. Chemother. - 1996. - Vol. 37, N1. - P.45-52.
2. Ishii E.// Zbl. Bakteriол. - 1993. - Bd 280, N 1-2. - S. 239-243.
3. Khulusi S., Ahmed H.A., Mendall M.A. et al.// Endoscopy. 1995. - Vol.27. - P. 664-666.
4. Bazzoli F. (1994) Цит. по: Graham D.Y. et al. (1996).
5. de Boer W.A., et al.// Aliment. Pharmacol. Ther. - 1995. Vol.,N9. - P.633-638.
6. de Boer W.A., et al.// Ibid. - 1996. - Vol.7. - P.709-716.
7. Graham D.Y., de Boer W.A., Tytgat G.N.J.// Amer. J. Gastroent. - 1996. - Vol.91. - P.1072-1076.
8. NIH Consensus Conference Helicobacter pylori in peptic ulcer disease// J.A.M.A. - 1994. - Vol.272. - P.65-69.
9. Tytgat G.N.J.// Scand. J. Gastroent. - 1996. - Vol.31, Suppl.215. - P.70-73.
10. Максимов В.А. и соавт.// Российская группа по изучению пилорического геликобактериоза. Заседание, 1-е: Материалы. М.,1995. - С.3.
11. Хавкин А.И. и соавт.// Российская группа по изучению пилорического геликобактериоза. Заседание, 1-е: Материалы. - М., 1995. - С.31-34.
12. И.М. Островский //Терапевтический архив. - 1998. - N2. С.73-76.
13. Ивашкин В.Т., Мегро Ф., Лапина Т.Л.// Helicobacter pylori: революция в гастроэнтерологии. - М. - Триада-Х. - 1999.
14. Рекомендации по диагностике Helicobacter pylori у больных язвенной болезнью и методам их лечения. // Российский журнал

гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.-1998.-N1.С.105-107.

15.Рысс Е.С. // Клиническая медицина. - 1998. - N10. - С. 7-11.

Приложение

Таблица 1.

Показания к лечению инфекции *Helicobacter pylori*
Европейская группа по изучению *H.pylori*, Маастрихт, сентябрь 1996

| Показания | Степень научной очевидности |
|--|--|
| Обязательно <ul style="list-style-type: none">- Язвенная болезнь в стадии обострения или ремиссии, осложненная кровотечением- МАЛТ-омы желудка- гастрит (выраженные изменения слизистой оболочки)- после операции резекции желудка по поводу рака | безусловно безусловно вероятно вероятно |
| Желательно <ul style="list-style-type: none">- долгий прием ППИ по поводу ГЭРБ- после операций по поводу язвенной болезни- функциональная диспепсия- наследственность, отягощенная раком желудка- терапия НПВС- желание пациента | вероятно вероятно спорно спорно спорно спорно |
| Возможно <ul style="list-style-type: none">- для предотвращения рака желудка- бессимптомные носители- экстра-алиментарные заболевания | |

Таблица 2.

Тройная терапия на основе препаратов висмута (по Т.Л. Лапиной, 1999)

| | | | | |
|---|---|--------------------------------------|---|--|
| Препарат висмута Коллоидный субцитрат висмута Или Субсалицилат висмута Или галат висмута 120 мг 4 раза в день (в пересчете на окись висмута) | + | тетрациклин 5000 мг 4 раза в день | + | Метронидазол 250 мг 4 раза в день или тинидазол 250 мг 4 раза в день |
| Продолжительность лечения 7 дней | | | | |

Таблица 3.

Терапия на основе ранитидин висмут цитрата (по Т.Л. Лапиной, 1999)

| | | |
|---|--|--|
| Ранитидин висмут цитрат 400 мг 2 раза в день + тетрациклин 500 мг 4 раза в день + метронидазол 250 мг 4 раза в день 14 дней | ранитидин висмут цитрат 400 мг 2 раза в день + кларитромицин 500 мг 2 раза в день или амоксициллин 1000 мг 2 раза в день 14 дней | Ранитидин висмут цитрат 400 мг 2 раза в день + кларитромицин 250 мг 2 раза в день + метронидазол 500 мг 2 раза в день 7 дней |
|---|--|--|

Таблица 4.

Терапия на основе блокаторов протонной помпы (по Т.Л. Лапиной, 1999)

| Блокаторы протонной помпы | | Антибактериальные препараты |
|--|---|---|
| омепразол 20 мг 2 раза в день или пантопрозол 40 мг 2 раза в день или лансопрозол 30 мг 2 раза в день | + | Кларитромицин 250 мг 2 раза в день + метронидазол 400 мг 3 раза в день или амоксициллин 1000 мг 2 раза в день + кларитромицин 500 мг 3 раза в день или амоксициллин 500 мг 3 раза в день + метронидазол 400 мг 3 раза в день |
| Продолжительность лечения 7 дней | | |

Таблица 5.

Квадротерапия (по Т.Л. Лапиной, 1999)

| Блокаторы протонной помпы | | Препарат висмута | | Антибактериальные препараты |
|---|---|---|---|--|
| омепразол 20 мг 2 раза в день или пантопрозол 40 мг 2 раза в день или ласопрозол 30 мг 2 раза в день | + | коллоидный субцитрат висмута или субсалицилат висмута или галат висмута 120 мг 4 раза в день | + | тетрациклин 500 мг 4 раза в день + метронидазол 250 мг 4 раза в день или тинидазол 250 мг 4 раза в день |

Таблица 6.

Схемы лечения, с целью эрадикации НР, признанные наиболее эффективными в мире (G. Tytgat, 1996 г.)

| Схема | Длительность лечения, нед. | Число работ | Число больных | Эрадикация | Колебания эрадикации, % |
|---|----------------------------|-------------|---------------|------------|-------------------------|
| Висмут – метронидазол – тетрациклин | 1 | 13 | 834 | 85,8 | 71,8 – 92,0 |
| Висмут – метронидазол – тетрациклин | 2 | 24 | 2520 | 86,5 | 82,2 – 90,7 |
| Висмут – метронидазол – амоксициллин | 1 | 10 | 612 | 73,4 | 61,3 – 85,5 |
| Висмут – метронидазол – амоксициллин | 2 | 12 | 570 | 84,9 | 81,0 – 88,7 |
| Омепразол 1 раз в день – амоксициллин | 2 | 34 | 1225 | 54,5 | 47,8 – 61,1 |
| Омепразол 2 раза в день – амоксициллин | 2 | 34 | 979 | 71,8 | 63,7 – 80,1 |
| Омепразол 1 раз в день – кларитромицин | 2 | 16 | 567 | 66,4 | 59,8 – 72,9 |
| Омепразол 1 раза в день – кларитромицин | 2 | 11 | 431 | 73,5 | 66,4 – 80,5 |
| Омепразол – кларитромицин – метронидазол | 2 | 17 | 745 | 87 | 83,3 – 91,7 |
| Омепразол – кларитромицин – амоксициллин | 3 | 3 | 75 | 95,0 | 83,6 – 100 |
| Омепразол – висмут – метронидазол – тетрациклин | 1 | 8 | 471 | 97,8 | 29,3 – 99,2 |