

© РЕУТ А.А., ЛЯХ Г.П., НЕРЕТИНА С.В., ВЛАСОВА Е.В., КУЗНЕЦОВ С.М., ЩЕРБАТЫХ А.В. - 1998
УДК 616.33 - 002.44 - 022.7

HELICOBACTER PYLORI В ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ ГАСТРИТА И ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

А.А. Реут, Г.П. Лях, С.В. Неретина, Е.В. Власова, С.М. Кузнецов, А.В. Щербатых

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор - акад. МТА и АН ВШ А.А. Майборода, кафедра факультетской хирургии, зав. - проф. А.А. Реут)

Резюме. Была проанализирована литература за период 1989 по 1997гг. *Helicobacter pylori* (НР) признан одним из ведущих этиологических и патогенетических факторов в развитии хронических гастритов и язвенной болезни. Диагноз в данном случае основывается на взятии биопсийного материала с последующим цитологическим исследованием. В обзоре подробно освещены методы патогенетической терапии гастродуоденальных заболеваний, ассоциированных с НР.

Патогенезу хронического гастрита и язвенной болезни посвящено множество работ, однако этиологии их внимания уделяется значительно меньше. В 1983 г. были опубликованы сообщения патологоанатома J. Warren и гастроэнтеролога В. Marshall о том, что ими были найдены на поверхности желудка больных антральным гастритом спиралевидные бактерии, похожие на *Campilobacter*. Ими было высказано предположение о том, что эти бактерии могут вызывать гастрит [4, 23].

Многие морфологи [4, 30, 37] видели их в гистриобиоптатах, однако особого внимания им не уделялось, и как этиологический фактор их не рассматривали. В последние годы появилось большое количество публикаций [4, 14, 16, 19, 23, 28, 33] о структуре и функции этих бактерий и, главное, об их роли в этиологии гастрита и язвенной болезни. В 1985 году они были включены в международную таксономию бактерий под названием *Campilobacter pyloridis* [4]. По ультраструктуре, набору жирных кислот, последовательности РНК эти микроорганизмы заметно отличались от других *Campilobacter* и поэтому в 1989 г. их стали называть *Helicobacter pylori*. Считается, что термин отражает два морфологических признака НР: *in vivo* они спиралевидные (*helical*), *in vitro* - палочковидные (*bacter*) [4].

НР растет в микроаэрофильной атмосфере, состоящей из 5% кислорода, 5-10% углекислого газа и остальное - азот, и не может расти в анаэробных условиях. Необходимая для роста НР влажность 98%, оптимальный температурный режим - 37°C, хотя имеются сведения, что отдельные штаммы могут расти и при более высокой температуре, время инкубации в термостате

6-7 дней [4, 23, 37]. Попадая в неблагоприятную среду обитания (прежде всего, увеличение рН среды, лишение необходимых органических субстратов, воздействие субингибирующих концентраций антимикробных агентов), НР переходят в кокковую форму - фазу покоя (тип 2). Эта фаза обратима и бактерии вновь могут стать вегетативными (тип 1), попав в благоприятные условия. Возможность НР вступать в фазу покоя делает реальным их существование во внешней среде, хотя резервуар НР в природе не установлен. Интересен факт обнаружения высоких титров антител у работников животноводства, а также у лиц, связанных с переработкой животного сырья, поэтому не исключается, что резервуаром НР могут быть домашние животные. Пути инфицирования НР - орально-оральный и фекально-оральный. Бактерии могут передаваться от человека к человеку, что доказывает факт внутрисемейного носительства. Инфекция может передаваться через воду, пищу, загрязненную аппаратуру [4, 13, 23, 28, 37].

При окрашивании мазка по Граму для микроскопии НР имеют S-образную или V-образную форму и размер 0.5-3.0 мкм. На одном конце бактерии находятся от 4 до 6 жгутиков, покрытых муцинозной двухконтурной мембраной [4, 23, 37].

Характерными биохимическими свойствами для НР является уреазная, каталазная, оксидазная активность, образование сероводорода. Бактерия не редуцирует нитраты, не образует индол, не ферментирует глюкозу.

Продукция в большом количестве уреазы является наиболее характерным признаком НР, который играет важную роль в обеспечении его

жизнедеятельности, а также в механизме повреждающего действия НР на слизистую оболочку. Уреаза расщепляет мочевины пищевых продуктов и, благодаря этому, НР окружает себя аммиаком и CO_2 , обеспечивает тем самым защиту от соляной кислоты желудочного сока. С помощью генной инженерии получены штаммы бактерий, не обладающие уреазной активностью, и они оказались непатогенными для человека [4, 33]. Еще в начале века было обнаружено, что фермент уреазы присутствует в желудке млекопитающих, но в то время ее происхождение и функции были неизвестны. Только в середине столетия было обнаружено, что активность уреазы связана с жизнедеятельностью бактерий. Продукция уреазы бактерий столь велика, что это позволяет ей накапливаться в тканях желудка, что дало возможность использовать методы обнаружения уреазы непосредственно в биоптатах слизистой оболочки желудка [4, 16, 23, 28, 33, 37]. При изучении НР в гистологических и цитологических препаратах можно выделить три степени обсеменения слизистой оболочки [3, 4, 16, 37]:

- 1) слабая степень (+) - до 20 микробных тел в поле зрения;
- 2) средняя степень (+ +) - до 50 микробных тел в поле зрения;
- 3) высокая степень (+ + +) - более 50 микробных тел в поле зрения.

НР обладают и еще одним защитным механизмом - они вырабатывают большое количество супероксиддисмутазы и каталазы, которые препятствуют фагоцитозу. Защищает НР от разрушения соляной кислотой и расположение бактерий под слоем слизи, куда они проникают с помощью выделяемых ими протеаз, и где рН приближается к нейтральному. НР превосходно адаптированы к жизни в желудке. Их спиралевидная форма, наличие на одном конце жгутиков позволяют им быстро проходить сквозь слой пристеночной слизи. Они могут проникать через плотные межклеточные контакты. Прилипание НР к поверхности эпителиоцитов приводит к снижению содержания в них мукоиды и к повышенному содержанию агглютинина. Это свидетельствует о том, что контакт с НР демаскирует гликопротеины на поверхности эпителия, что ведет, в свою очередь, к снижению содержания нейтральных углеводов и увеличению богатых сиаловыми кислотами гликопротеинов [2, 3, 4, 37].

НР находят, как правило, в антральном отделе желудка. По некоторым данным, НР столь же часто встречается в фундальном отделе, но в отличие от пилорического отдела, где НР ассоциированы с гастритом, колонизация фундального отдела к гастриту не ведет [4, 14, 37]. Встречается он и в двенадцатиперстной кишке, но только в участках желудочной метаплазии. В участках кишечной метаплазии в желудке НР не обнаружены, но в прилежащей к ним слизистой оболочке их много. Таким образом, в пределах одного желудка один и тот же микроорганизм выступает в качестве и патогена и комменсала. Топография

гастрита, ассоциированного с НР, зависит от социально-экономических условий. В развивающихся странах у 50% детей в возрасте до 5 лет имеется хеликобактерный пангастрит, через 20 лет он приводит к атрофии фундального отдела, кишечной метаплазии и у ряда больных - к раку. В развитых странах НР находят у 10% в возрасте 20 лет. К 60 годам инфицирование достигает 50%, гастрит у них атрофический [5, 14, 25, 39].

Наиболее часто НР выявляются при поверхностном гастрите, при атрофическом их находят реже. Это связано с тем, что при атрофии слизистой оболочки создаются условия, нарушающие жизнедеятельность НР [3, 4, 13, 24]. При атрофическом гастрите поверхностный эпителий секретирует меньше слизи, под которой укрываются НР, усилена секреция IgA, часто развивается кишечная метаплазия. Отмечена зависимость развития кишечной метаплазии от степени тяжести и длительности хеликобактерного гастрита. О прямой связи (этиологической) НР и кишечной метаплазии вряд ли можно говорить, кишечная метаплазия обусловлена нарушениями клеточного обновления и свойственна гастриту любой этиологии. Но так как гастрит вызван НР, то связь их с кишечной метаплазией опосредованная (патогенетическая) [4, 24, 33].

Хеликобактерный фундальный гастрит, который встречается очень редко, может быть причиной развития гигантских складок слизистой оболочки, а антральный и пангастрит - хронических эрозивных форм. Следует отметить, что в краях хронических эрозий и хронических язв НР не выявляются. Связано это с тем, что эпителий здесь регенерирующий, он обладает такими же, но более выраженными, чем при атрофическом гастрите свойствами, препятствующими прилипанию бактерий к поверхности слизистой оболочки и способствующими их повреждению. Отсутствие НР в краях уже образовавшихся эрозий не отрицает их роли в развитии повреждений слизистой оболочки [2, 4, 6, 14, 17, 19, 23, 27].

Известно, что частота гастрита нарастает с возрастом, но и частота гастрита нарастает с увеличением обсеменения НР. Считают, что хронический гастрит с редукцией секреторной активности желудка, который почти постоянно находят у пожилых людей - проявление не возрастных изменений, а хронического гастрита, вызванного НР [4, 13, 39].

В участках расположения НР поверхностный эпителий несколько уплощен, содержит меньше, чем в норме, мукоиды, часто наблюдается инфильтрация полиморфноядерными лейкоцитами, что говорит о картине активного гастрита. Изменения поверхностного эпителия наблюдаются даже и при отсутствии непосредственного контакта с НР. Это свидетельствует о своеобразном «дистантном» эффекте микроорганизмов с помощью вырабатываемых ими токсических веществ [4, 27, 33, 37].

При электронно-микроскопическом исследовании поверхностный эпителий почти полностью утрачивает микроворсинки, тоже наблюдается в

шейках желез слизистого эпителия, мукоидные гранулы перемещаются к апикальной части клеток, выражен внутрислизистый отек.

В участках тесного контакта НР с эпителиоцитами на апикальной поверхности эпителия отмечены небольшие чашевидные выступы, напоминающие образования, которые возникают в участках контакта энтеропатической *E. coli* с кишечным эпителием. Это сходство рассматривается как показатель патогенности НР. В пользу этого говорит и увеличение числа контактирующих НР на дистрофически измененных эпителиоцитах. В участках, где выражена полиморфноядерная инфильтрация эпителия, таких контактов, напротив, мало. Иногда встречаются НР, фагоцитированные активными полиморфноядерными лейкоцитами [3, 4].

НР могут вызывать повреждение не только поверхностного и ямочного эпителия, но и париетальных клеток, что объясняет развитие гипохлоргидрии у таких больных. Проникая в железы, НР инвазирует только клетки, находящиеся в покое, и проходят они какое-то расстояние против тока соляной кислоты без защиты пристеночной слизи, спасающей бактерии, но под защитой продуктов расщепления мочевины, нейтрализующих кислоту. Не исключено, что под влиянием уреазы, которая повреждает межклеточные контакты, усиливается обратный ток ионов водорода и снижается кислотность в просвете желудка. На этом основании их можно считать возбудителями острого гастрита [4, 13, 24]. Этот гастрит может спонтанно разрешиться, при этом НР будут разрушены и частично фагоцитированы. Но при недостаточности защитных механизмов гастрит может стать хроническим. Сохранившиеся НР постоянно повреждают эпителий валиков и ямок. В ответ на это происходит ускоренная пролиферация эпителиоцитов, не успевающих подвергнуться полноценной дифференциации, преобладание процессов пролиферации над процессами дифференциации, что и является основным фактором в морфогенезе хронического хеликобактерного гастрита [4, 13, 15, 23, 32, 33, 35].

Определенную роль в стимуляции пролиферации может играть нарушение контактов между клетками поверхностного эпителия в участках расположения НР. Как известно, нарушение межклеточных контактов приводит к ослаблению контактного торможения клеточного обновления и к усилению за счет этого пролиферации.

Хеликобактерный гастрит считается в настоящее время процессом обратимым [17].

Выявление НР в разные фазы хронического гастрита позволяет считать, что инфицирование носит рецидивирующий характер, что и поддерживает нарушенное клеточное обновление. В начальной фазе воспаления происходит интенсивное размножение НР. Лейкоцитарная инфильтрация в этот период находится еще в стадии становления и как бы задерживается.

Во второй фазе, на высоте воспаления, наряду с многочисленными НР резко выражена ин-

фильтрация эпителия, вплоть до формирования крипт-абсцессов.

Наконец, в третьей фазе (разрешения) убывает и обсеменение НР и лейкоцитарная инфильтрация [3, 15, 23].

У больных хеликобактерным гастритом развивается ряд иммунных реакций, как общих, так и местных (в слизистой оболочке желудка) [17]. С действием инфекта связана характерная для хронического гастрита В плазмоклеточная инфильтрация слизистой оболочки с резким увеличением содержания клеток, секретирующих IgA, обладающих способностью предотвращать адгезию микроорганизмов, блокируя рецепторы, с помощью которых НР прикрепляются к эпителию. При хроническом гастрите типа А преобладают плазмоциты, секретирующие IgG. Отмечена фиксация комплемента сыворотки, высокие титры гемагглютинации и бактериальной агглютинации, высокие титры комплемент-фиксирующих антител IgA и IgG [18, 39].

Повреждение эпителия НР и последующий его протеолиз на фоне хронического гастрита со временем приведут к образованию язв желудка. При изучении уже сформировавшихся язв желудка установлено, что НР встречается только на некотором расстоянии от язвы в участках активного гастрита. Непосредственно в краях язв НР найти не удастся, так как здесь расположен молодой регенерирующий эпителий, который почти не вырабатывает слизи, необходимой для защиты НР от действия соляной кислоты [2, 4, 7, 19, 22, 23, 27, 35, 37].

Известно, что на кишечном эпителии НР обнаружить не удастся, и поэтому для объяснения роли НР в ульцерогенезе необходимо учитывать, что у 70% больных края язв двенадцатиперстной кишки образованы желудочным эпителием. На таком эпителии в большом количестве находят НР. Наличие желудочного эпителия в двенадцатиперстной кишке связано с метаплазией, причиной которой служит действие на дуоденальную слизистую оболочку сравнительно высоких концентраций соляной кислоты. Таким образом, желудочную метаплазию можно рассматривать как адаптационный процесс (кишечный эпителий трансформируется в эпителий, филогенетически приспособленный к кислому содержанию).

Желудочная метаплазия часто встречается при активном дуодените с гиперсекрецией соляной кислоты, который может рассматриваться как предъязвенное состояние [8, 13, 22, 27, 36].

Можно допустить, что повреждение метаплазированного эпителия НР с последующим воздействием на него агрессивного желудочного сока - одна из причин изъязвления слизистой оболочки. При этом НР выступает как фактор, повреждающий барьер, и поэтому играющий определенную роль в нарушении равновесия между агрессией и защитой. Однако роль НР не ограничивается ослаблением механизмов защиты. Они могут активировать и факторы агрессии. Аммиак, образующийся при расщеплении моче-

вины уреазой НР, нарушает систему отрицательной обратной связи в регуляции секреции соляной кислоты. Известно, что в норме секреция гастрина тормозится при достаточном «закислении» желудочного сока, ощелачивание его ведет к активации гастринпродуцирующих клеток и, за счет этого, к стимуляции секреции соляной кислоты париетальными клетками. Почти непрерывная секреция HCl в дальнейшем приводит к адгезии париетальных клеток и служит серьезным фактором повышенного риска развития дуоденальной язвы, заметно понижает рН пристеночной слизи в антральном отделе.

Это приводит к нейтрализации HCl и, тем самым, к снижению ее ингибирующего действия на секрецию гастрина. Нарушение в системе отрицательной обратной связи является причиной гипергастринемии, что, в свою очередь, вызывает гиперсекрецию HCl и гиперплазию париетальных клеток [4, 8, 13, 22, 27, 36, 39].

Патогенез язвообразования при всех этих допущениях можно представить следующим образом [33].

Слизистая оболочка двенадцатиперстной кишки под влиянием кислого желудочного сока на определенных участках подвергается желудочной метаплазии. НР, колонизирующие слизистую оболочку антрального отдела таких больных, в слизистых наложениях перемещаются в двенадцатиперстную кишку, где они могут осесть в участках метаплазии и вызвать их повреждение. Концепция об инфицировании НР участков метаплазии позволяет понять, почему предъязвенное состояние далеко не всегда завершается образованием хронической язвы. НР является тем необходимым фактором, который дает возможность реализоваться предъязвенному состоянию в язвенную болезнь.

На этом основании к классической формуле «нет кислоты - нет язвы» D. Gahan предлагает добавить новую: «нет *Helicobacter pylori* - нет язвы» [4, 7, 22, 29, 36].

В пользу того, что НР имеет непосредственное отношение к язвенной болезни, свидетельствует и успешное лечение больных антибактериальными препаратами, а также препаратом висмута де-нолом, который уничтожает НР. Нельзя исключить, что сохранение на слизистой НР - одна из причин рецидивирования болезни. И действительно, у больных, лечившихся де-нолом, рецидивы язвы наступают значительно реже [2].

Однако отнести язвенную болезнь к хроническим инфекциям и тем самым решить проблему ее этиологии, все же нельзя [4, 6, 27, 34]. Одних НР, конечно, недостаточно для того, чтобы образовалась хроническая язва. Несомненно, сохраняется значение генетических, нейрогуморальных и, возможно, других факторов, но следует признать, что в настоящее время появились основания для того, чтобы говорить о роли инфекционного агента - НР. Но НР могут оказаться патогенными только у части больных, у которых имеются определенные условия для этого. К ним

надо отнести, в первую очередь, недостаточность иммунных и защитных механизмов в слизистой оболочке.

Язвы в слизистой оболочке желудка (СОЖ) и ДПК (СОДПК) образуются в результате преобладания агрессивных факторов (в основном, соляная кислота и пепсин) над защитными свойствами гастродуоденальной СО (секреция слизи и бикарбонатов, локальный синтез простагландинов, покровный эпителий с достаточной регенерацией, сохранение кровоснабжения и др.) [6, 11, 13, 21, 23, 30].

Усиление эндогенных факторов агрессии (избыточное кислотообразование) и ослабление резистентности гастродуоденальной слизистой оболочки обусловлены заселением СОЖ и СОДПК спиралевидными бактериями, которые называются НР, а не действием таких факторов агрессии, как курение, стресс, нарушение питания, прием крепких алкогольных напитков, отягощенной наследственности, как считалось ранее.

Геликобактериоз - одна из наиболее распространенных инфекций человека, которая обуславливает развитие гастрита и дуоденита и является ведущим патогенетическим механизмом язвенной болезни желудка и ДПК, лимфомы желудка низкой степени злокачественности и рака желудка. Это необходимо учитывать при назначении антибиотиков и оценке их эффективности [23, 37].

В связи с этим принцип лекарственной терапии ЯБЖ и ЯБДПК должен состоять в обязательном использовании препаратов как с антикислотной, так и с антибактериальной активностью [9, 11, 10, 21, 31, 39].

Современные антикислотные препараты обеспечивают снижение агрессивного действия соляной кислоты и пепсина на СОЖ и СОДПК: быстрое купирование симптомов заболевания, рубцевание язв, создание оптимального внутрижелудочного рН для местного действия большинства антибактериальных средств. Но при использовании блокаторов протонного насоса в виде монотерапии возможна транслокация НР из антрального отдела в тело желудка, что снижает эффект антихеликобактерной терапии [1, 10, 19].

Эрадикация НР с помощью адекватных комбинаций антибактериальных средств способствует регрессии воспалительно-дистрофических изменений СОЖ и СОДПК, восстановлению защитных свойств СО гастродуоденальной зоны, существенному снижению частоты рецидивов ЯБ, а, следовательно, и ее осложнений, профилактике развития лимфомы и рака желудка [5].

Отечественный и зарубежный научный и клинический опыт показал, что при лечении больных целесообразно использовать только те медикаментозные комбинации и схемы лечения, которые обеспечивают уничтожение бактерий при продолжительности курса лечения в течение 7-14 дней как минимум у 80% больных и не приводят к развитию побочных эффектов, требующих отмены терапии [11, 21, 30, 31].

В 1994 году согласительная группа Национального института здравоохранения из США выработала рекомендации по проведению эрадикационной терапии у больных с язвенной болезнью. Позже, в 1996 году в Маастрихте (Нидерланды) эти рекомендации были стандартизированы [11, 21, 23, 30, 31].

Назначение антисекреторных и антибактериальных препаратов как эрадикационной терапии объясняется следующими причинами [1, 30]:

- некоторые активные в отношении НР антибиотики менее стабильны в кислой среде и их эффект потенцируется антисекреторными препаратами;
- для заживления язвы необходим низкий уровень интрагастральной кислотности, который достигается приемом антисекреторных препаратов: антагонисты H_2 -гистаминовых рецепторов, ингибиторы протонного насоса и пилорид [1, 12].

Препараты группы антагонистов H_2 -рецепторов действуют на гистаминовые рецепторы париетальных клеток, препараты способны подавлять секрецию соляной кислоты, увеличивая рН желудочной среды. Они способствуют заживлению язвы, но не обладают антибактериальной активностью [9, 39].

Ингибиторы протонного насоса действуют непосредственно на H^+K^+ -АТФазу париетальных клеток желудка, блокируя продукцию соляной кислоты, а также оказывают очень слабый эффект в отношении НР [30, 31].

Антихеликобактерной активностью обладают метронидазол, тинидазол, кларитромицин, амоксициллин, тетрациклин, коллоидный висмут субцитрат (КВС) [1, 9, 11, 21, 25, 30, 39].

- Метронидазол и тинидазол - повреждают ДНК бактерий, ингибируют их репликацию. Они являются базисными препаратами трех- и четырехкомпонентных эрадикационных схем. Метронидазол назначается по 0.25 × 4 раза в день или 0.4-0.5 × 2 раза в день. Тинидазол по 0.5 × 2 раза в день после еды на протяжении 7-14 дней. При монотерапии наблюдается резистентность НР.
- Кларитромицин (кларин) оказывает бактериостатический эффект в отношении НР, подавляя синтез белка в рибосомах бактерий. Назначается по 0.25 или по 0.5 × 2 раза в день в конце приема пищи на протяжении 7-14 дней. При использовании препарата в качестве монотерапии к нему иногда наблюдается резистентность НР.
- Амоксициллин (флемоксин, солутаб, хиконцил и др.), нарушая синтез гликопротеидов в стенке бактерий, обладает бактерицидным эффектом в отношении НР, который существенно возрастает в нейтральной среде. Препарат назначается по 0.5 × 4 раза в день или по 1.0 × 2 раза в день на протяжении 7-14 дней в конце приема пищи. Резистентность наблюдается редко.

- Тетрациклин оказывает бактерицидное влияние на НР благодаря подавлению синтеза белка бактериальной клетки. Препарат активен при низких значениях рН. Резистентности к препарату не наблюдается. Назначается по 0.5 × 4 раза или по 1.0 × 2 раза во время еды. Курс лечения 10 - 14 дней.

- Соединения висмута, особенно коллоидный субцитрат (де-нол, вентрисол и др.), являются препаратами местного действия. Они препятствуют адгезии НР к эпителию слизистой оболочки и разрушают целостность стенки бактерии. Назначаются по 120 мг × 4 раза в день, или 108 мг × 5 раз в день, или 340 мг × 2 раза в день натощак за 30 мин до еды, или спустя 2 часа после приема пищи на протяжении 7-14 дней. Соли висмута используются для купирования симптомов диспепсии, висмут оказывает слабый антибактериальный эффект в отношении НР. Антимикробная активность солей висмута объясняется их водорастворимостью. Другим их достоинством является способность заживлять дефекты слизистой оболочки желудка и увеличивать ее защитные свойства.

- Пилорид (ранитидин висмут цитрат) - новое химическое соединение, разработано специально для эрадикации НР, обладает антикислотным эффектом ранитидина и антихеликобактерным и цитопротекторным действием висмута [11, 21, 31]. Назначается по 400 мг × 2 раза в сутки, предупреждает появление антибиотикорезистентных штаммов НР в процессе лечения. Пилорид обладает уникальными физико-химическими свойствами, отличающимися от свойств простой смеси ранитидина гидрохлорида и висмута цитрата. Благодаря наличию висмута, препарат оказывает антибактериальное действие по отношению к НР и снижает активность пепсина, а также оказывает протективный эффект на слизистую оболочку желудка. При растворении препарата обеспечивается высокая концентрация висмута в желудке при низкой его абсорбции. Всасываемость висмута при пероральном приеме препарата составляет 0.5% от принятой дозы, остальная же часть в неизменном виде проходит через желудочно-кишечный тракт.

Исследования *in vitro* показали, что сочетание пилорида с кларитромицином обладает синергизмом в проявлении бактерицидного эффекта в отношении как чувствительных, так и резистентных штаммов НР.

Было произведено испытание эффективности пилорида, включающее более 5000 больных. Стойкие высокие уровни эрадикации микроорганизма (82-96 %) были достигнуты в группах, получавших пилорид в дозе 400 мг × 2 раза в день в сочетании с кларитромицином по 250 мг × 4 раза в день или по 500 мг × 2 раза в день на протяжении двух недель. Противоязвенная терапия должна быть направлена не только на уничтожение возбудителя, но и на заживление язвы. Прием пилорида в дозе 400 мг × 2 раза в день на протя-

жении 8-ми недель приводит к рубцеванию язвы у 94% больных. Пилорид хорошо переносится. Профиль безопасности препарата соизмерим с таковым у больных, принимавших плацебо и ранитидина гидрохлорид. В случае приема висмута содержащих препаратов некоторые больные отмечали почернение стула и реже - почернение языка.

В настоящее время проводятся клинические испытания (в том числе и в России) комбинации пилорида с двумя антибиотиками.

Таким образом, следует считать, что появление в арсенале антихеликобактерных средств пилорида повысит эффективность терапии больных язвенной болезнью и хроническим гастритом, обусловленными НР [31].

При язвенной болезни, ассоциированной с НР, высокоэффективными эрадикационными схемами признаны однедельная трехкомпонентная (тройная) терапия, включающая блокатор H^+K^+ -АТФазы в сочетании с двумя антибиотиками и четырехкомпонентная (квадритерапия), включающая блокатор H^+K^+ -АТФазы или реже блокатор H_2 -рецепторов гистамина в сочетании с препаратом висмута и двумя антибиотиками [11, 20, 21, 31, 32].

Схема однедельной трехкомпонентной эрадикационной терапии с использованием блокатора H^+K^+ -АТФазы включает омепразол 20 мг $\times$ 2 раза в день или лансопразол 30 мг $\times$ 2 раза в день в следующих сочетаниях - либо с метронидазолом 400 мг $\times$ 2 раза в день и кларитромицином 250-500 мг $\times$ 2 раза в день, либо с метронидазолом в тех же дозах и амоксициллином 500 мг $\times$ 3 раза в день или 1.0 $\times$ 2 раза в день, либо с кларитромицином 500 мг и амоксициллином 1.0 - оба препарата принимаются 2 раза в день.

Однедельная тройная терапия с пилоридом предусматривает прием его по 400 мг $\times$ 2 раза в день в комбинации с метронидазолом 400 мг $\times$ 2 раза в день и кларитромицином 250 мг $\times$ 2 раза в день, или метронидазол 400 мг $\times$ 2 раза в день и амоксициллином 1000 мг $\times$ 2 раза в день. Или с метронидазолом 400 мг $\times$ 2 раза в день и тетрациклином 500 мг $\times$ 2 раза в день.

Эффективной оказалась и двухкомпонентная терапия, включающая пилорид 400 мг $\times$ 2 раза в день в комбинации с кларитромицином 500 мг $\times$ 2 раза в день, при продолжительности лечения в течение 14 дней.

Однедельная четырехкомпонентная терапия включает блокатор H^+K^+ -АТФазы в стандартной дозировке в сочетании с КСВ (де-нол, или вентрисол 120 мг $\times$ 4 раза в день), тетрациклином 500 мг $\times$ 4 раза в день и метронидазолом 250 мг $\times$ 4 раза в день. Вместо блокатора H^+K^+ -АТФазы можно использовать блокатор H_2 -рецепторов гистамина (ранитидин 150-300 мг $\times$ 2 раза в день или фамотидин 20-40 мг $\times$ 2 раза в день), а вместо метронидазола применять тинидазол 500 мг $\times$ 2 раза в день. Кроме того, как вариант четырехкомпонентной терапии, можно использовать стандартизированный препарат «Гастростат», который

представляет собой таблетки, содержащие калиевую соль двухзамещенного цитрата висмута - 108 мг, тетрациклина гидрохлорид - 250 мг, и метронидазол 200 мг. Одновременно принимая по 2 таблетки вышеуказанных препаратов 5 раз в день через равные промежутки времени в течение 10 дней в сочетании с двукратным приемом блокаторов H^+K^+ -АТФазы или блокатора H_2 -рецепторов гистамина (например омепразол 20 мг $\times$ 2 раза в день, или ранитидин 150 мг $\times$ 2 раза в день, или фамотидин 20 мг $\times$ 2 раза в день).

Преимуществами трехкомпонентной терапии является быстрое купирование симптомов болезни, низкий уровень побочных эффектов. Недостатками данной схемы является развитие резистентности НР к антибактериальным препаратам в процессе лечения, транслокация НР из антрального отдела в тело желудка в случаях нечувствительности микроорганизма к применяемым антибиотикам.

Преимуществами четырехкомпонентной терапии является эффективность их даже у больных, инфицированных резистентными к антибиотикам штаммами НР, предупреждение развития нечувствительности НР к антибиотикам, повышение протективных свойств СОЖ и СОДПК, способность инактивировать пепсин. Основные недостатки терапии - это необходимость приема большого количества таблеток и развитие побочных эффектов у 30-50% больных. При использовании четырехкомпонентной терапии эрадикация НР достигается в 96% случаев, а при использовании тройной терапии - в 80-90%.

Если проводимая схема лечения не привела к эрадикации НР, следует считать, что бактерии устойчивы к препаратам, входящим в данную комбинацию. В такой ситуации больным язвенной болезнью назначается непрерывное поддерживающее лечение антисекреторными препаратами, а для эрадикации НР используется висмут-содержащая схема антихеликобактерной терапии, но с другим набором антибиотиков. При отсутствии эффективности повторного курса лечения необходимо определить чувствительность штамма НР ко всему спектру используемых антибактериальных препаратов [11, 20, 21, 31]. Для предупреждения рецидивов язвенной болезни используется непрерывная поддерживающая терапия антисекреторными препаратами в половинной суточной дозе в течение месяцев, и даже лет.

При появлении симптомов, характерных для обострения язвенной болезни, необходимо возобновить прием антисекреторных препаратов в полной суточной дозе в течение 2-3 дней, затем в половинной - 2 недели.

Поддерживающая непрерывная длительная терапия антисекреторными препаратами в половинной суточной дозе проводится больным при отрицательном эффекте эрадикационной терапии, при наличии рефлюкс-эзофагита, при осложненных язвах, при необходимости приема нестероидных и других ulcerогенных препаратов в возрасте старше 60 лет.

Рецидивы язвенной болезни, ассоциированной с НР, возникшие в течение первого года после эрадикационной терапии, обусловлены, главным образом, реактивацией НР - инфекции. Повторное заражение (реинфекция) НР наблюдается редко - 3%, возникает в поздние (более одного года) сроки и при этом выявляются генетически различные штаммы микроорганизмов.

При язвенной болезни, осложненной кровотечением, наряду с эндоскопической остановкой последнего, необходимо внутривенное инфузионное введение 40 мг омепразола или 100 мг ранитидина или 40 мг фамотидина в 100 мл изотонического раствора хлорида натрия и сразу же приступить, при отсутствии противопоказаний, к приему внутрь соответствующего антикислотного препарата в комбинации с антихеликобактерной терапией. Если прием внутрь комбинации препаратов оказывается невозможным из-за выраженных диспептических расстройств, то необходимо продолжить парентеральное введение одного из антикислотных препаратов (ранитидин 50 мг, или фамотидин 20 мг, или омепразол 40 мг) с интервалом 8 час в течение 3-5 суток,

и далее проводить противоязвенную выше указанную терапию.

Таким образом, современная медикаментозная курсовая терапия ЯБЖ и ЯБДПК может обеспечить безрецидивное течение этих заболеваний и избавить больных от возможных тяжелых осложнений [11, 12, 13, 20, 22, 31].

HELICOBACTER PYLORI IN GASTRITIS'S AND PEPTIC ULCER ETIOLOGY AND PATHOGENESIS

A.A. Reut, G.P. Lach, S.V. Neretina, E.V. Vlasova, S.M. Kusnezov, A.V. Sherbatykh
(Irkutsk State Medical University)

The literature data for a period 1989 -1997 was analyzed. Helicobacter pylori (HP) is recognized as one of etiological and pathogenical factors in the development of chronic gastritis and peptic ulcer. Diagnosis is based on it's founding in biopsy material, with the following cytological study. In the given review are in detail refreshed methods of pathogenic therapy of gastroduodenal diseases associate with HP.

Литература

1. Александрова Н.С. и соавт. Антибиотикорезистентность НР и ее эпидемиологическое значение// Клин. медицина.- 1989.- Т. 67.- № 8.
2. Аруин Л.И. НР и репаративные процессы при язвенной болезни// Архив патологии.- 1990.- Т. 52, № 3.- С. 10.
3. Аруин Л.И. Новая международная классификация гастрита// Передовые статьи. Лекции.- 1995.
4. Аруин Л.И. НР в этиологии и патогенезе гастрита и язвенной болезни // Архив патологии.- 1997.- № 10.
5. Аруин Л.И. Инфекция НР канцерогенна для человека// Архив патологии.- 1997.- С. 74-77.
6. Буянов В.И., Даутов С.Б., Ашурова М.П. Значение НР в хирургическом лечении желудка и двенадцатиперстной кишки// Советская медицина.- 1991.- № 11.
7. Виноградова М.А., Газизова Р.Р. и др. Особенности течения язвенной болезни при наличии хеликобактериозной инфекции// Клин. медицина.- 1997.- № 5.- С. 26-27.
8. Горшков В.А. Факторы кислотно-пептической агрессии и их роль в патогенезе и клинике язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.- 1995.
9. Гребнев А. Л. Антацидные препараты в лечении язвенной болезни.- М.: Медицина, 1995.
10. Гребнев А. Л. Антацидная терапия в лечении язвенной болезни// Клин. медицина.-1995.- № 3.- С. 32-42.
11. Григорьев П.Я., Яковенко Э.П., Яковенко А.В. и др. Современное лечение язвенной болезни, ассоциированной с НР// Журнал последипломного образования.- 1997.- № 10.- С. 3-6.
12. Григорьев П.Я., Яковенко А.В. Справочное руководство по гастроэнтерологии.- М.: Медицина, 1995.- 410 с.
13. Диагностика, лечение и профилактика обострений и осложнений кислотозависимых хеликобактериозных заболеваний// МЗ РФ, Методические указания.- 1997.- 30 с.
14. Жуковичский В.Г. Литинский Ю.И. О способности НР к подвижному росту// Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии.- 1991.- № 5.
15. Златкана А.Р. Фамакотерапия хронических болезней органов пищеварения.- М.: Медицина, 1995.- 240 с.
16. Канищев П.А., Беспалова Е.В., Самойлова В.Я., Гончар Г.В. Частота выявления НР в биоптатах слизистой оболочки желудка// Врачебное дело.- 1990.- № 5.
17. Комаров Ф.И., Серебренников М.В., Пагромов А.П. НР у больных язвенной болезнью и хроническим гастритом. Иммунный ответ// Клин. мед.- 1990.- № 6.
18. Комаров Ф.И. с соавт. Болезни пищевода и желудка.- М.: Медицина, 1995.- 220 с.
19. Логинов А. С. с соавт. НР и ранние рецидивы язвенной болезни// Врачебное дело.- 1990.- № 12.
20. Логинов А.С., Аруин Л.И., Ильченко А.А. Язвенная болезнь и НР. Новые аспекты патогенетической терапии.- М.: Медицина, 1993.- 224 с.
21. Маев И.В., Орлов Л.А., Нефедова Ю.В. Эрозивное поражение слизистой оболочки желудка и ДПК// Клин. медицина.- 1997.- № 6.- С. 57-60.
22. Мараховский К. Ю., Мараховский Ю.Х. Гастродуоденальная патология, ассоциированная с Helicobacter pylori, в детском возрасте// Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопрокт.- 1997.- Т. 7, № 3.
23. Мараховский Ю.Х. Подходы к лечению гастродуоденальной патологии, ассоциированной с НР// Росс. журн.- 1997.- С. 62.
24. Мараховский К.Ю. Характеристика воспалительной реакции слизистой оболочки желудка, ассоциированной с НР// Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопрокт.- 1997.- Т. 7, № 3.- С. 68.
25. Мараховский Ю.Х., Мараховский К.Ю. Распространенность колонизации слизистой оболочки желудка НР на разных континентах// Росс. журнал.- 1997.- № 3.- С. 64.
26. Мараховский Ю.Х. Особенности колонизации слизистой оболочки желудка у детей// Росс. журнал.- 1997.- Т. 7, № 3.- С. 69.
27. Минусикин О.Н., Зверьков И.В., Елизаветина Г.А., Масловский Л.В. Язвенная болезнь.- Библиотека практического врача, 1995.- С. 48.
28. Морозов И.А. О возможности инвазии НР в собственную пластинку слизистой оболочки// Архив патологии.- 1994.- № 3.

29. Покровский В.Н. с соавт. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в аспекте клеточной теории иммунитета// Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии.- 1995.- № 3.- С. 32-36.
 30. Поляков А.Н. Современные подходы к лечению язвенной болезни// Журнал последипломного образования.- 1997.- № 10.- С. 20.
 31. Поляков А.Н. Пилорид в гастроэнтерологической практике// Журнал последипломного образования.- 1997.- № 10.- С. 5.
 32. Поляков А.Н. Некоторые вопросы гастроэнтерологии// Гастроэнтерология.- 1997.
 33. Рожавин М.А. Патогенетические свойства НР// Клин. медицина.- 1995.- С. 62.
 34. Рысс с соавт. Заболевания органов пищеварения. Библиотека практического врача.- М.: Медицина, 1995.- 108 с.
 35. Складанская О.А., Мягкова Л.П., Лахина Т.Л. Репаративные процессы при язвенной болезни: клинико-морфологические исследования// Архив патологии.- 1994.- № 6.- С. 57-62.
 36. Серебрянская М.В. Прогностическая значимость выделения НР у больных язвенной болезнью// Клин. медицина.- 1994.- № 6.- С. 40-41.
 37. Чайка с соавт. Кампилобактериоз// Арх. патологии.- 1988.
 38. Шептулин А.А., Мурадов Н.Н. Обсуждение проблемы геликобактериозной инфекции в докладах 5-ой Объединенной Европейской гастроэнтерологической недели// Клин. медицина.- 1991.- №10.
 39. Шептулин А.А. Новое в антацидной терапии кислотозависимых заболеваний// Росс. журнал.- 1997.- Т. 7, № 3.- С. 53.
-