

М.М. ОСАДЧУК, В.И. КУПАЕВ, А.М. ОСАДЧУК

Самарский государственный медицинский университет

УДК 616.9

Хеликобактериоз. Актуальные и нерешенные проблемы патогенеза и лечения

Осадчук Максим Михайлович

кандидат медицинских наук, ассистент кафедры семейной медицины

443001, г. Самара, ул. Садовая, д. 206, кв. 12, тел. 8-927-298-28-17, e-mail: maxlife2004@mail.ru

В статье рассматриваются основные моменты патогенеза язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, их тесная связь с инфекцией Helicobacter pylori. Представлены основные показания и цели лечения язвенной болезни, ассоциированной с Helicobacter pylori. Освещены современные подходы к лечению хеликобактериоза, рекомендации по данной проблеме международных консенсусов, возможные пути решения вопросов, связанных с ростом резистентности данного микроорганизма к антибиотикам. Главное внимание уделяется новым режимам антихеликобактерной терапии.

Ключевые слова: Helicobacter pylori, язвенная болезнь, антихеликобактерная терапия, кларитромицин.

M.M. OSADCHUK, V.I. KUPAEV, A.M. OSADCHUK

Samara State Medical University

Helicobacteriosis. Actual and unsolved problems of pathogenesis and treatment

The article examines the main aspects of the pathogenesis of gastric ulcer and duodenal ulcer, their close connection with the infection Helicobacter pylori. The basic indications and goals for treatment of peptic ulcer associated with Helicobacter pylori are represented. Highlights current approaches to treatment helicobacteriosis, recommendations on the data-term problem of international consensus, possible solutions to issues related to the growth of the microorganism resistance to antibiotics. The main attention is given to new modes of H. pylori therapy.

Keywords: Helicobacter pylori, peptic ulcer, antihelicobacter therapy, clarithromycin.

Открытие Helicobacter pylori

В течение семидесятих годов XX столетия Дж. Уоррен, патолог Королевского госпиталя австралийского города Перт, собирал препараты пункционной биопсии язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, полученные во время эндоскопического исследования. С помощью молодого врача-стажера Б. Маршалла эти препараты были окрашены различными методами и тщательно исследованы под микроскопом. Дж. Уоррен и Б. Маршалл обратили внимание на то, что в биопсийных препаратах, где имела язва, присутствуют видимые под микроскопом бактерии. Эти бактерии неизменно находили в язвах, так же как и в других частях антрального отдела желудка у язвенных больных. У пациентов, не имеющих язвы желудка или двенадцатиперстной кишки, таких бактерий часто не обнаруживали. Б. Маршаллу и Дж. Уоррену также мешало то, что они никак не могли вырастить в культуре предполагаемые патогенные бактерии. Проблема решилась сама собой, когда в конце недели перед какими-то праздниками чашки с культурой не были, как

обычно, выброшены из инкубатора. Продолжая свою работу, Б. Маршалл и Дж. Уоррен обнаружили спиральные бактерии, выделяющие уреазу, которые они, опираясь на результаты микробиологических тестов, приняли поначалу за Campilobacter pylori. Последующее тестирование выявило, что эти бактерии принадлежат близкородственному виду — Helicobacter pylori (HP). Исследователи разработали упрощенную методику выращивания бактерий в культуре, продолжая искать взаимосвязь между язвой желудка и двенадцатиперстной кишки и наличием в этих тканях HP. Впервые их работа была опубликована в 1982 году в журнале Lancet. Вначале работу Б. Маршалла и Дж. Уоррена встретили равнодушно, даже насмешливо. Итогом работы явилось выполнение основных постулатов инфекционного заболевания по Коху, причем у здоровых лиц данные микроорганизмы не выявлялись. У больных был найден возбудитель и выделена культура HP из материала, взятого от больного. Для выполнения третьего постулата необходимо вызвать заболевание у здорового человека путем введения возбудителя. Б. Маршалл и его коллеги

выпили раствор культуры НР, после чего у всех их развились диспепсические симптомы, при фиброгастроскопии с биопсией определялись гастрит и/или язвенная болезнь. Таким образом, было установлено, что НР является причиной язвенной болезни и антрального гастрита.

Особенности патогенеза хронического гастрита, ассоциированного с *H. pylori*

Хеликобактериоз является «медленной» инфекцией, основным свойством которой является то, что клинические формы болезни развиваются не у всех инфицированных. Развитие хронического хеликобактерного гастрита (ХХГ) является универсальным для всех форм хеликобактериоза. В структуре хронических гастритов ХХГ занимает 65-90%. ХХГ-специфическое заболевание, так как в данной экологической нише такой вид диффузного воспаления не способен вызвать никакой другой агент. Термин «ХГ» в клинико-морфологическом плане представляет собой воспаление СОЖ, в которой наряду с воспалительными и дистрофическими процессами развиваются нарушения клеточного обновления, не менее важный, чем воспаление и дистрофия, но тесно связанный с ними признак гастрита. Изменение клеточного гомеостаза эпителиоцитов СОЖ при ХГ определяют его морфогенез и клинико-морфологическую картину [1].

Способность *H. pylori* вызывать воспалительный процесс в СОЖ обусловлена выделением продуктов его жизнедеятельности. Морфологически такой воспалительный процесс характеризуется инфильтрацией собственной пластинки нейтрофильными лейкоцитами, лимфоцитами, макрофагами, плазматическими клетками, формированием несвойственных желудку лимфоидных фолликулов и повреждением эпителия различной степени выраженности.

Воспалительный процесс в слизистой оболочке желудка (СОЖ), обусловленный НР, приводит к развитию повреждения желудочного эпителия. Нейтрофильные лейкоциты, инфильтрирующие СОЖ, синтезируют активные формы кислорода и соединения азота, являющиеся мощными окислителями, вызывающие повреждение ДНК эпителиоцитов, переокисление окисление липидов и окисление белка. «Окислительный взрыв» нейтрофилов наблюдается спустя очень короткое время после контакта их с НР, что обусловлено его способностью выделять водорастворимый белок, активирующий нейтрофилы [2].

Основное патогенетическое значение среди продуктов жизнедеятельности НР имеют ферменты, а среди них уреазы. Благодаря ее воздействию на мочевины, выделяющуюся в просвет желудка, образуется аммиак. Аммиак действует на эндокринные клетки СОЖ. При этом происходит усиление секреции гастрина и угнетение продукции соматостатина, что потенцирует выделение соляной кислоты и способствует формированию гиперацидного состояния. Гипергастринемия обнаруживается только у тех пациентов, у которых определяются высокие показатели обсеменения и адгезии. Другие ферменты, выделяемые этой бактерией, разрушают слизь (муциназы, фосфолипазы), повреждают клетки СОЖ (протеазы), способствуют синтезу высокотоксичных соединений, вызывающих гибель клеток (фосфолипазы).

Постоянное воспаление в СОЖ сопровождается нарушением клеточного обновления (увеличением пролиферативного потенциала и апоптоза). Некрозы в СОЖ при НР-ассоциированных заболеваниях происходят редко. Гибель клеток СОЖ при хеликобактерной инфекции происходит практически всегда через апоптоз. Значения индекса апоптоза варьируют, в широких пределах, в зависимости от индивидуальных особенностей макроорганизма и формы хеликобактериоза. Дискутабельным остается вопрос о том, являются ли различия в индексе апоп-

тоза результатом воздействия различных штаммов НР или результатом своеобразного иммунного ответа макроорганизма [3]. От характера нарушений параметров клеточного обновления (соотношения апоптоза и пролиферативной активности эпителиоцитов СОЖ) зависит формирование различных заболеваний ЖКТ, ассоциированных с НР.

Попав в желудок, НР усиливает пролиферацию эпителиоцитов как в антральном отделе, так и в теле желудка. Эрадикация НР приводит к оптимизации процессов пролиферации. Стимуляция пролиферации связана не только с самим возбудителем, а обусловлена активностью и выраженностью воспаления, причем в антральном отделе существенную роль играет активность гастрита, уменьшающаяся и даже исчезающая при резком уменьшении числа бактерий на СОЖ, а в теле желудка в стимуляции пролиферации важную роль играет лимфоцитарная инфильтрация, которая после эрадикации НР уменьшается медленно, по мере естественной элиминации клона лимфоцитов [4-6].

Считается, что лимфоциты выделяют интерлейкины, факторы роста, реализуют свои эффекты через рецепторы, экспрессированные на мембране эпителиоцитов, чье образование связано с действием аммония и токсинов, продуцируемых НР [7]. Так, установлено, что при хеликобактерном гастрите в значительной мере увеличивается численность рецепторов к эпидермальному фактору роста. Данный механизм увеличения пролиферации является одним из самых мощных. Ускоренная пролиферация приводит к более быстрому перемещению не до конца дифференцированных эпителиоцитов из генеративной зоны в зоны расположения зрелых в функциональном плане клеток. Таким образом, формирование полноценных желудочных желез не происходит [8]. Доказывается, что развитие атрофии слизистой при ХГ в большей мере ассоциируется с *Cag-* и *Vac-*положительными штаммами НР, способными в значительной мере усиливать пролиферацию эпителиоцитов СОЖ, но мало влияющих на их апоптотическую активность. Низкая степень апоптоза и высокая — пролиферации обеспечивает риск возникновения мутаций и рака желудка (РЖ) кишечного типа [9].

Под хроническим атрофическим гастритом (ХАГ) понимают состояние, при котором в СОЖ наблюдается атрофия, проявляющаяся уменьшением количества специализированных желудочных желез. Развитие атрофии в СОЖ связано с аутоиммунным гастритом или с прогрессированием хеликобактерного гастрита. Доказано, что не менее 2/3 случаев атрофического гастрита ассоциировано с НР [10]. Чем выше обсемененность НР СОЖ, тем выраженнее воспалительный процесс и апоптоз [11].

Индукция апоптоза при хеликобактерном гастрите может происходить также через активацию *Fas-*рецепторов, *FasL*-лигандов, расположенных на поверхности эпителиоцитов [12]. При хеликобактерном гастрите индукторами апоптоза могут явиться аммиак, образующийся при действии уреазы микроба на мочевины, окись азота и активные формы кислорода, выделяющиеся из лейкоцитов [13].

Установлено, что НР обладает антигенной мимикрией, в результате чего происходит образование антиканаликулярных антител. Данный патогенетический феномен является универсальным. Образование антител приводит к апоптозу специализированных клеток. Их наличие не зависит от расовой принадлежности [14]. Доказано, что при тяжелой атрофии СОЖ концентрация их в сыворотке крови значительно выше, чем у лиц с начальными проявлениями атрофии. Данные о связи концентрации антиканаликулярных антител с эрадикацией НР носят весьма противоречивый характер [15].

В настоящее время существует несколько штаммов НР. Данные об их взаимосвязи с той или иной патологией ЖКТ во

многим противоречивы. Считается, что штамм *vacAs1* ассоциируется с пептической язвой чаще, чем *vacAs2*. Отмечается взаимосвязь между дуоденальной язвой и *vacA s1 m1*-субтипом НР [16].

Считается, что *CagA*⁺ штаммы НР и особенно *CagA*⁺*VacA*⁺ подтипа *s1a* в значительно большей мере стимулируют пролиферативную активность эпителиоцитов СОЖ, чем *CagA* негативные. Протеин *CagA* ассоциирован с язвенной болезнью, РЖ и лимфомой. Поступление в эпителиоциты СОЖ *CagA* вызывает мобилизацию и реорганизацию актина, индукцию ростковых факторов, продукцию различных цитокинов. Считается, что у таких пациентов риск развития кишечной метаплазии в 12 раз и атрофического гастрита в 3 раза выше по сравнению с инфицированными *CagA*⁻. Генотип *CagA*⁺*VacA*⁺ достоверно чаще ассоциируется с гастродуоденальной язвой, чем с другой патологией [17]. Суммируя сведения из литературных источников, можно сказать о противоречивости данных о зависимости степени поражения от инфицированности *CagA*⁺ штаммами. Апоптотный индекс у лиц, инфицированных *CagA*⁺*VacA*⁺ *s1a* штаммом, ниже, чем у больных инфицированных *CagA*⁻ штаммами и, более того, не отличается от нормальных значений [9]. Некоторые авторы считают, что апоптоз увеличивается при инфицированности *CagA* штаммами [18]. Л.И. Аруин доказывает, что под влиянием НР расширяется зона пролиферации («пролиферативный компартмент»), площадь которой увеличивается с 15,4 до 45,6%, особенно за счет клеток, находящихся в S-фазе (с 33,4 до 79,5%) [19]. Параллельно с нарастанием пролиферации увеличивается и апоптоз эпителиоцитов СОЖ с 2,9 до 16,8%. В норме процесс пролиферации компенсируется апоптозом и наоборот. При хеликобактерной инфекции происходит относительное замедление апоптотной активности эпителиоцитов СОЖ и генетически измененные клетки не успевают элиминироваться, что ведет к появлению кишечной метаплазии, эпителиальной дисплазии, появлению и нарастанию атрофии. Этот процесс развивается в течение 3-25 лет. Скорость нарастания атрофических изменений в СОЖ оценивается в 0,6-3,3% в год [20].

Существует и другой путь канцерогенеза, ассоциированного с НР. В результате канцерогенного действия микроорганизма происходит нарушение экспрессии и мутация генов, ответственных за синтез белков базальной мембраны, — ламинина и коллагена IV типа, а также интегринов и протеинов *zonula adherens* — кадгерина и катенина. Этот процесс быстро прогрессирует с развитием РЖ. Злокачественное новообразование возникает из неопластического эпителия желудочных желез [21].

Тройные позитивные штаммы НР (*vacAs*+*cagA*+*babA2*+) ассоциируются с атрофическим гастритом, кишечной метаплазией, усилением пролиферации желудочного эпителия в антральной части желудка и предрасполагают к развитию РЖ [22]. С другой стороны, есть исследования, данные которых свидетельствуют о том, что приведенные генотипы с язвенной болезнью и РЖ не ассоциируются [23].

Ф. Рокас придает большое значение в формировании той или иной патологии ЖКТ, ассоциированной с НР, возрасту, в котором наступило инфицирование. Если инфицирование ассоциируется с детством, то в дальнейшем возможно формирование мультифокального атрофического гастрита, являющегося предраковым состоянием. Если инфицирование произошло в зрелом возрасте, то наиболее часто развивается антральный неатрофический гастрит [24].

Наличие «жгутиковых» генов *flaA* и *flaB* (*flagellar*) определяет подвижность НР. Образование гастродуоденальных язв ассоциируется с наличием обоих генов. При функциональной диспепсии эти гены встречаются редко. Интересным фактом

представляется то, что после эрадикации НР происходит нормализация показателей пролиферативной активности эпителия СОЖ. При этом апоптоз, как правило, остается сниженным, что и обуславливает редкость обратного развития атрофии [25].

Считается, что НР может запускать аутоиммунный процесс при хроническом аутоиммунном гастрите. У 20% пациентов с НР имеются антитела к H⁺/K⁺-АТФазе и париетальным клеткам. Предполагается, что развитие панкреатита, сидеропенической идиопатической анемии, поражения сосудов, витилиго, розацеа, аутоиммунного тиреоидита, гиперпаратиреоидизма, гипертрихоза, гирсутизма, гиперпигментации кожи, прогрессирующих заболеваний центральной нервной системы, диабета и многих других заболеваний может быть связано с возникновением аутоиммунного процесса, индуцированного НР [26].

Особенности патогенеза язвенной болезни, ассоциированной с *H. pylori*

Несмотря на то, что большинство ведущих отечественных и зарубежных ученых считают, что гастрит всегда предшествует язвенной болезни, а язвенная болезнь — является осложнением ХГ [1,3], тем не менее до сих пор ведутся споры о первичности ХГ у больных с язвенной болезнью [27]. Анализ существующих литературных данных дает основание полагать, что без гастрита возникновение язвенной болезни невозможно или это происходит чрезвычайно редко. Характер гастрита во многом определяет риск ее возникновения. Хронический антральный гастрит или пангастрит с отсутствием атрофии в фундальном отделе увеличивает риск появления язвенной болезни. Если при хроническом пангастрите определяются атрофические изменения в фундальном отделе, то формирование язвенной болезни двенадцатиперстной кишки невозможно (ЯБДК), но развитие ЯБЖ может происходить, хотя вероятность этого невелика. Наличие хронического пангастрита или фундального гастрита с выраженной атрофией в фундальном отделе говорит о невозможности формирования язвенной болезни, а если имеется язва, то она злокачественная. При развитии атрофии слизистой антрального отдела желудка на фоне гастрита риск развития ЯБДК увеличивается в 10-32 раза. Между тем, у пациентов с ЯБДК редко развивается гастрит фундального отдела желудка даже в пожилом возрасте, что объясняется способностью антрального отдела желудка к выработке пока еще не изученных гормонов, обладающих трофическим свойством и способствующих гиперплазии фундальных желез [19].

Язвы желудка и двенадцатиперстной кишки не просто нарушение целостности эпителия, а эпизодическое и рецидивирующее осложнение, накладывающееся на более выраженные и диффузные поражения слизистой оболочки, в виде гастрита типа «В» или гастродуоденита [1].

Известно, что НР является возбудителем хеликобактерного гастрита язвенного типа. Доказано, что с персистенцией НР связано более 90% язв двенадцатиперстной кишки и более 80% язв желудка, НР способен вызвать деструктивный процесс в слизистой с последующим развитием ЯБЖ и ЯБДК, экстранодальной В-клеточной MALT-лимфомы или аденокарциномы желудка. Доказанным является факт прямого язвобразующего действия НР. В 91% развитие язвенной болезни связано с *CagA*⁺ и *VacA*⁺ *s1* фенотипом и только у 9% с другими штаммами НР [19].

Данные проведенных исследований показали, что при язвенной болезни, ассоциированной с НР, происходит значительное снижение средств защиты СОЖ. Это проявляется снижением гидрофобных свойств и нарушением состава структуры геля слизистой оболочки, уменьшением толщины слизистых наложений на поверхности слизистой оболочки. Считается, что это

связано с уменьшением синтеза и секреции слизи [4]. Данные эффекты полностью обратимы после эрадикации.

При ЯБЖ происходит значительное изменение процессов клеточного обновления эпителия СОЖ, что связано с действием НР. Известно, что регенерация язвенного дефекта зависит от интенсивности пролиферации и апоптоза [5]. Хронизации язвенного дефекта на фоне хеликобактерного гастрита способствует высокая апоптозная активность эпителия [1]. Наоборот, элиминация НР способствует снижению индекса апоптоза вплоть до нормального уровня, что и способствует закрытию язвенного дефекта [3]. Доказывается, что преобладание апоптоза над пролиферацией может привести к длительно нерубцующимся язвам. Считается, что у НР-инфицированных пациентов выше количество пролиферативных реакций, что связано с длительно существующим повышенным апоптозом при хроническом воспалении слизистой оболочки в случае наличия язвенного дефекта [24]. При преобладании процессов пролиферации над апоптозом происходит закрытие язвенного дефекта. В дальнейшем при отсутствии рецидивирования язвенной болезни возможно практически полная нормализация клеточного обновления [3].

Исход гастрита определяется соотношением пролиферации и апоптоза. Насколько бы ни была выражена пролиферативная активность эпителиоцитов СОЖ, если она уравновешивается апоптозом, структурных изменений слизистой не возникает [19].

Долгое время при обсуждении связи между гастритом и язвенной болезнью речь шла только о язве желудка. Впоследствии, когда была доказана связь между развитием антрального гастрита, ассоциированного с НР и ЯБДК, D. Graham (1989) предложил заменить старый классический афоризм начала 20 века: «нет кислоты — нет язвы» на новый: «нет НР — нет язвы».

Тем не менее до настоящего времени механизмы ульцерогенеза в двенадцатиперстной кишке остаются малоизученными. Считается, что между образованием язвы в ДПК и НР имеется связь, но она не прямая. Это объясняется тем, что в условиях эксперимента воспроизводится хеликобактерный гастрит, но не ЯБДК. Язвенная болезнь не имеет эпидемиологических характеристик инфекции. Спонтанное заживление не коррелирует с исчезновением НР. С возрастом частота хеликобактерного гастрита нарастает, а ЯБДК — снижается. Известно, почему НР чаще ассоциируется с ЯБДК, чем с ЯБЖ, так как степень обсемененности СОЖ значительно выше, чем двенадцатиперстной кишки [21]. Известно, что нормальную и воспалительно измененную слизистую оболочку двенадцатиперстной кишки НР не заселяет. Но у 70% больных с ЯБДК в двенадцатиперстной кишке находят островки желудочного эпителия. Такой эпителий выстилает отдельные ворсинки, иногда часть их и встречается в краях язвы. Развитие метаплазии связывается с гиперацидностью желудочного сока, чему может способствовать и НР [1]. НР перемещается со слоем слизи из участков антрального гастрита на область метаплазированного эпителия слизистой двенадцатиперстной кишки и колонизирует его. Таким образом, существует концепция о том, что ЯБДК — это ЯБЖ, но расположенная на территории двенадцатиперстной кишки [3], доказательством которой является наличие значительного усиления апоптоза эпителиоцитов антрального отдела желудка у лиц с открытой язвой двенадцатиперстной кишки и выраженное снижение апоптозной активности — при закрытии язвенного дефекта. С другой стороны, при хеликобактер-ассоциированном гастрите всегда усилена инфильтративная реакция лимфоцитами, имеющими рецепторы для нейротрансмиттеров, генерируемых при ХГ. Это ведет к усилению моторной функции желудка и поступлению кислого

содержимого в двенадцатиперстную кишку, не успевающего нейтрализоваться и способствующего развитию желудочной метаплазии [1]. Доказано, что Vac A-позитивные штаммы НР в большей мере, чем Vac A-негативные способны препятствовать эпителизации язвенного дефекта в двенадцатиперстной кишке, что связывается с их непосредственной способностью нарушать экспрессию рецепторов эпидермального фактора роста (EGF), ведущей к преобладанию апоптоза над пролиферацией и поддержанию гистологической активности восстановительного процесса [19].

Преобладание митозов над апоптозами приводит к гиперплазии, апоптозов над митозами — к атрофии. Апоптоз — физиологический процесс и его нарушение ведет к нелегитимному выживанию клеток, патологии развития или к заболеваниям опухолевого и неопухолевого характера. Важнейшая роль принадлежит апоптозу в развитии опухолей пищеварительного тракта и, в том числе, РЖ. Считается, что канцерогенез является следствием недостаточности апоптоза, а не усиления пролиферации [5].

НР потенцирует синтез провоспалительных цитокинов: IL-1 β , IL-6, IL-8 и фактора некротизирующего опухоли- α . Цитокины являются важными факторами повреждения слизистой оболочки пилорoduоденальной зоны. В свою очередь, IL-8 способствует увеличению экспрессии Reg-протеина, что ассоциируется с повышенной пролиферацией эпителиоцитов СОЖ, инфильтрацией слизистой полиморфноядерными лейкоцитами и хроническим воспалением. НР и активированные им лейкоциты повреждают эндотелий, питающих СОЖ капилляров, что приводит к микротромбозу и значительному ухудшению трофики [3]. Считается, что микротромбы и гипоксия могут стать причиной очаговых инфарктов слизистой, эрозирования и изъязвления в пилорoduоденальной зоне. Микротромбоз приводит к снижению выработки бикарбонатов в СОЖ, являющихся важным фактором защиты [18].

НР способна изменять желудочную секрецию. Так, у инфицированных пациентов базальная кислотная продукция увеличивается в 3 раза, в 6 раз повышается кислотная продукция, стимулированная гастрин-рилизинг пептидом (ГРП), увеличивается максимальная кислотная продукция, стимулированная гастрином. После эрадикации происходит нормализация указанных параметров за исключением максимальной кислотной продукции, стимулированной гастрином [8].

Таким образом, данные о механизмах возникновения язвенных дефектов в пилорoduоденальной области и участии в нем клеточного гомеостаза эпителиоцитов пестрят разнообразием, что говорит о необходимости дальнейшего изучения этих процессов в целях разработки единой концепции патогенеза возникновения язвенной болезни.

Эрадикационная терапия *H. pylori*: возможности и перспективы использования

Главным преимуществом применения препаратов, направленных на эрадикацию НР при лечении язвенной болезни, является предотвращение рецидивов и осложнений. Антисекреторные средства, антациды, цитопротекторы позволяют ликвидировать симптоматику и добиться заживления язв, но не предотвращают рецидивирования и возникновения осложнений. Даже постоянный прием антисекреторных препаратов не исключает возможность рецидива: за год обострение язвенной болезни наблюдается в 10-20% случаев. Без непрерывного лечения язвенная болезнь рецидивирует у 50-90% больных в течение года. После успешной эрадикации НР частота рецидивирования язвенной болезни составляет менее 2% в год (при отсутствии приема НПВП). Помимо значительного сокращения числа обострений, эрадикационная терапия позволяет предот-

вратить осложнения язвенной болезни. Риск возникновения кровотечения после успешной эрадикации НР снижается до нуля [3].

Эффективно применение антихеликобактерной терапии и при хроническом гастрите: после успешной эрадикации быстро в течение 4-6 недель снижается активность гастрита (исчезает нейтрофильная инфильтрация), уменьшается мононуклеарная инфильтрация, снижается количество макрофагов, эозинофилов, плазмочитов, лаброцитов в слизистой. Спустя несколько лет возможно снижение выраженности атрофии и кишечной метаплазии. После эрадикации НР снижается уровень гастрина и серотонина в крови, уменьшается базальная и стимулированная кислотность, снижается содержание пепсиногена, восстанавливаются продукция бикарбонатов и гидрофобные свойства слизистой, нормализуются процессы апоптоза. Таким образом, эрадикация НР приводит к исчезновению гастритических изменений СОЖ, снижает кислотно-пептическую агрессию и восстанавливает защитные факторы [4-6].

Недостаточная эффективность эрадикационной терапии, спорные вопросы в отношении длительности ее проведения и состава входящих в нее компонентов, послужили поводом для принятия нового Маастрихтского соглашения. В связи с этим, в ноябре 2010 г. в очередной раз осуществлено рабочее совещание ЕНPSG, получившее название «Консенсус Маастрихт-4». Ни одна из имеющихся схем антихеликобактерной терапии не приводит к 100%-ной эрадикации, большинство из них дают побочные эффекты. Было подытожено уменьшение эффективности тройной схемы эрадикационной терапии за последние 13 лет (с 1995 по 2008 г.) с 90,6 до 74,8%. Таким образом, идеальной эрадикационной схемы не существует, что обуславливает существования большого числа комбинаций антихеликобактерной терапии. Основная концепция лечения в Маастрихте-4 осталась прежней. Большое внимание уделялось резистентности штаммов НР к кларитромицину, в связи с этим рекомендована терапия первой линии: в популяциях с низкой распространенностью резистентных штаммов к кларитромицину (менее 15%) проводить лечение на основе комбинации ингибитора протонной помпы (ИПП), кларитромицина в сочетании с амоксициллином или метронидазолом, или левофлоксацином. В популяциях с высокой распространенностью резистентных штаммов (более 15%) — на основе схемы квадротерапии — комбинации препаратов висмута, ИПП и антибиотиков (тетрациклин, метронидазол); либо использование последовательной терапии — 5 дней ИПП и амоксициллин, затем 5 дней ИПП, кларитромицин и метронидазол; либо квадротерапия, не содержащая препаратов висмута, — ИПП + три антибиотика. Если терапия первой линии оказалась неэффективной, схема лечения второй линии для популяций с низкой распространенностью резистентных штаммов к кларитромицину рекомендована квадротерапия на основе сочетания висмута, ИПП и двух антибиотиков; — с высокой распространенностью резистентных штаммов — тройная терапия на основе ИПП, амоксициллина и левофлоксацина [28].

Для лиц с аллергическими реакциями к производным пенициллина рекомендовано использовать метронидазол или левофлоксацин.

В ситуации, когда на первом этапе использовалась классическая 4-компонентная схема, в дальнейшем могут применяться последовательная терапия или альтернативные тройные схемы второй линии, включая ИПП в стандартной дозе и амоксициллин 1000 мг 2 раза в день в комбинации с тетрациклином (500 мг 4 раза в день) или фуразолидоном (200 мг 2 раза в день). Эмпирическая антихеликобактерная терапия третьей линии применяется в том случае, если ни первая, ни вторая ступени лечения не позволили достигнуть полной эрадикации

микроорганизма. Если ранее назначалась стандартная тройная и квадротерапия, предусмотренные III Маастрихтским соглашением, то сегодня может применяться последовательная терапия [29]. В таблице 1 представлены современные схемы эрадикационной терапии.

Таблица 1.
Современные схемы эрадикации НР
(Маев И.В. и соавт., 2011)

| Линии терапии | Возможные схемы эрадикации |
|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Первая | ИПП + КЛР 500 мг 2 раза + АМК 1000 мг 2 раза, 14 дней (если локальные исследования подтверждают эффективность данной схемы) |
| | ВСМ 120 мг 2 раза + ИПП + КЛР 500 мг 2 раза + АМК 1000 мг 2 раза, 14 дней ВСМ 120 мг 2 раза + ИПП + ТТР 500 мг 4 раза + МТР 500 мг 3 раза, 10-14 дней |
| | ИПП + АМК 1000 мг 2 раза, 5 дней ИПП + КЛР 500 мг 2 раза + ТНД 500 мг 2 раза, 5 дней |
| | ВСМ 120 мг 2 раза + КЛР 500 мг 2 раза + АМК 1000 мг 2 раза, 14 дней (при атрофическом гастрите) |
| Вторая | ВСМ 120 мг 2 раза + ИПП + ТТР 500 мг 4 раза + МТР 500 мг 3 раза, 10-14 дней (если не применялась ранее) |
| | ИПП + АМК 1000 мг 2 раза, 5 дней ИПП + КЛР 500 мг 2 раза + ТНД 500 мг 2 раза, 5 дней (если не применялась ранее) |
| | ИПП + АМК 1000 мг 2 раза + ФРЗ 200 мг 2 раза, 10 дней (если ранее применялась классическая квадротерапия) |
| | ИПП + АМК 1000 мг 2 раза + ТТР 500 мг 4 раза, 10 дней (если ранее применялась классическая квадротерапия) |
| Третья | ИПП + АМК 1000 мг 2 р, 5 дней ИПП + КЛР 500 мг 2 раза + ТНД 500 мг 2 раза, 5 дней (если не применялась ранее) |
| | ИПП + АМК 1000 мг 2 раза + ЛВФ 250 мг 2 раза, 10 дней |
| | ИПП + АМК 1000 мг 2 раза + ФРЗ 200 мг 2 раза, 10 дней |
| | ИПП + АМК 1000 мг 2 раза + РФМ 150 мг 2 раза, 10 дней |

Примечание. Во всех схемах ИПП назначаются в стандартной дозе два раза в сутки; КЛР — кларитромицин, АМК — амоксициллин, ВСМ — висмута трикалия дицитрат, ТТР — тетрациклин, МТР — метронидазол, ТНД — тинидазол, ФРЗ — фуразолидон, ЛВФ — левофлоксацин, РФМ — рифампицин

Было отмечено, что увеличение продолжительности тройной терапии на основе ИПП и кларитромицина с 7 до 10-14 дней улучшает частоту эрадикации примерно на 5%, что следует иметь в виду.

НР должна расцениваться как важнейший фактор патогенеза и ее диагностика и эрадикация должна проводиться при



железодефицитной анемии неустановленной этиологии и идиопатической тромбоцитопенической пурпуре.

Следует ожидать, что устойчивость НР к проводимой антибактериальной терапии будет продолжать расти, что диктует необходимость поиска новых подходов к ее эрадикации.

В связи с этим, в настоящее время предлагаются *перспективные методы* лечения хеликобактерной инфекции. Так, включение в стандартную трехкомпонентную схему эрадикационной терапии пробиотика бифидоформа существенно повышает ее эффективность. Механизм эрадикационного действия бифидоформа связывается с повышением антибактериальной активности местных иммунных реакций, включающих увеличение количества плазматических клеток в СОЖ и ростом уровня IgA в секретах желез и в крови, а также с повышением степени выполнения больными схемы назначенного лечения в результате нормализации состава кишечной микрофлоры и уменьшения побочных эффектов антибактериальной терапии. Показано, что пробиотики предупреждают адгезию НР к мембранам клеток, что препятствует размножению хеликобактера и увеличивает частоту элиминации НР при применении стандартных схем эрадикации. В связи с открытием антихеликобактерных свойств у мелатонина настоятельно рекомендуется включение в схему эрадикационной терапии препарата этого гормона — мелаксена, что достоверно улучшает показатели эрадикации. Доказывается возможность элиминации НР при изолированном применении данного средства [4].

Проводятся исследования, подтверждающие положительную роль озона в достижении эрадикации. Применение озона основано на его бактерицидном свойстве. При непосредственном контакте бактериальной клетки с озоном происходит разрушение последней, в результате микроб утрачивает свою жизнеспособность. Получен ингибирующий эффект озона на рост колоний НР *in vitro*. Озон обладает антихеликобактерным эффектом, а также улучшает микроциркуляцию в стенке желудка и процессы регенерации при хеликобактер-ассоциированной язвенной болезни. Приводятся данные о достижении эрадикации у 91% инфицированных НР при использовании омепразола (20 мг 2 раза в день), субцитрата висмута и внутривенном введении озонированного изотонического раствора [3].

Таурин оказывает положительный эффект на восстановление СОЖ при хеликобактер-ассоциированных заболеваниях (гастрите и язве); показано, что данный эффект опосредуется через свою способность соединяться с монохлорамином с избытком образующимся при *H. pylori*-инфекции. В последние годы появились данные о выраженных антихеликобактерных и противовоспалительных эффектах у дибикора — препарата таурина. Комплексное его применение в составе традиционных схем эрадикации повышает их эффективность. Дибикор уменьшает антиапоптозную активность эпителиоцитов слизистой оболочки пилородуоденальной области, вследствие чего способствует более быстрой эпителизации язвенных дефектов [30].

ЛИТЕРАТУРА

1. Аруин Л.И. Из 100 инфицированных *Helicobacter pylori* рак желудка возникает у двоих. Кто они? — Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2004. — № 1 (внеочередной вып.) — С. 12-18.
2. Zhang Q.B., Nakashabendi I.M., Mochashi M.S. et al. Association of cytotoxin production and neutrophil activation by strains of *Helicobacter pylori* isolated from patients with peptic ulceration and chronic gastric mucosa // *Cancer Research*. — 1996. — Vol. 38 (6). — P. 1279-82.
3. Исаков В.А., Домарадский И.В. Хеликобактериоз. — М.: Медпрактика-М, 2003. — 412 с.

4. Осадчук А.М., Комаров Ф.И., Осадчук М.А. и соавт. Динамика показателей клеточного обновления эпителиоцитов слизистой оболочки желудка под влиянием различных схем противорецидивного лечения язвенной болезни. — *Клиническая медицина*. — 2010. — № 2. — С. 50-53.

5. Кононов А.В., Мозговой С.И., Ливзан М.А. и соавт. Морфология поверхностного и атрофического гастрита при эрадикации *Helicobacter pylori* // *Арх. пат.* — 2005. — № 3. — С. 17-21.

6. Кононов А.В. Воспаление как основа *Helicobacter pylori*-ассоциированных болезней // *Арх. патол.* — 2006. — № 5. — С. 3-10.

7. Citty D.M., Huertas M.G., Martinez J.D. et al. *Helicobacter pylori* genotypes in non atrophic gastritis are different of the found in peptic ulcer, premalignant lesions and gastric cancer in Colombia // *Rev Med Chil*. — 2002. — Vol. 130 (2). — P. 143-151.

8. Liu H.F., Liu W.W., Wang G.A., Teng X.C. Effect of *Helicobacter pylori* infection on Bax protein expression in patients with gastric precancerous lesions // *World J Gastroenterol*. — 2005-Oct. — Vol. 11 (37). — P. 5899-901.

9. Peek R.M., Moss S.F., Tham K.T. et al. *Helicobacter pylori* cagA+ strains and dissociation of gastric epithelial cell proliferation from apoptosis // *Journal of the National Cancer Institute*. — 1997. — Vol. 89 (12). — P. 863-8.

10. Annabile B., Negrini R., Caruana P. et al. Two-thirds of atrophic body gastritis patients have evidence of *Helicobacter pylori* infection // *Helicobacter*. — 2001. — Vol. 6 (3). — P. 225-33.

11. Suerbath S., Josenhans C., Claus H, Frosch M. Bacterial genomics: seven years on // *Trends Microbiol*. — 2002 Aug. — Vol. 10 (8). — P. 351-3.

12. Houghton J., Korah R., Condon M., Kim K. Apoptosis in *H. pylori*-associated gastric and duodenal ulcers disease is mediated via the Fas antigen Pathway // *Dig. Dis. Sci*. — 1999. — Vol. 44. — P. 465-478.

13. El-Zimaity H. Gastritis and Gastric Atrophy. *Curr. Opin Gastroenterol*. 2008; 24: 682-686.

14. Ito M., Hurama K., Kaya S. et al. Serological comparison of serum pepsinogen and anti-parietal cell antibody levels between Japanese and German patients // *Eur J Gastroenterol Hepatol*. — 2002. — Vol. 14 (2). — P. 123-7.

15. Ito M., Hurama K., Kaya S. et al. Role of anti-parietal cell antibody in *Helicobacter pylori*-associated atrophic gastritis: evaluation in a country of high prevalence of atrophic gastritis: evaluation in a country of high prevalence of atrophic gastritis // *Scand J Gastroenterol*. — 2002. — Vol. 37 (3). — P. 287-93.

16. Choe Y.H., Kim P.S., Lee D.H. et al. Diverge VacA Allelic Types of *Helicobacter pylori* in Korea and Clinical Correlation *Yonsei J Med. J*. — 2002. — Vol. 43 (3). — P. 351-356.

17. Citty D.M., Huertas M.G., Martinez J.D. et al. *Helicobacter pylori* genotypes in non atrophic gastritis are different of the found in peptic ulcer, premalignant lesions and gastric cancer in Colombia // *Rev Med Chil*. — 2002. — Vol. 130 (2). — P. 143-151.

18. Moss S.F., Sordillo E.M., Abdalla A.M. et al. Increased gastric epithelial cell apoptosis associated with colonization with cagA *Helicobacter pylori* strains // *Cancer Res*. — 2001. — Vol. 61. — P. 1406-1411.

19. Аруин Л.И. Клеточное обновление слизистой оболочки желудка в условиях инфекции *H. pylori* // *Педиатрия*. — 2002. — № 2. — С. 27-33.

20. Brenner H., Bode G., Boeing H. et al. *Helicobacter pylori* infection among offspring of patients with stomach cancer // *Gastroenterology*. — 2000. — Vol. 118. — P.31-35.

21. Исаков В.А. Скрининг рака желудка: проблемы и перспективы. — *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* — 2002. — № 3. — С. 27-30.

Полный список литературы на сайтах
www.mfvf.ru, www.parchive.ru