

артерии наблюдается незначительный рост пульсационного индекса и индекса резистентности при снижении показателей пиковой систолической и диастолической скорости кровотока, что свидетельствует о хронизации воспалительного процесса в области кровоснабжения этой артерии. У больных группы сравнения отмечены односторонние изменения со стороны верхней брызжеечной и гастродуоденальной артерий — повышение пиковой систолической и диастолической скорости кровотока при снижении показателей пульсационного индекса и индекса резистентности, что свидетельствует о вазоспазме. Наиболее значительно повышалась объемная скорость кровотока в печеночной артерии, чревном стволе и селезеночной артерии. Сплено-портальный индекс и индекс общего печеночного кровотока были достоверно выше контроля.

В нарушении микроциркуляции СО гастродуоденальной зоны определенная роль отводится НР благодаря широкому его спектру факторов патогенности. В исследовании инфицированность НР выявлена у 35,3% больных группы наблюдения и у 59,5% больных группы сравнения. Эти данные не совпадают с исследованиями А. Е. Кратова и др. (2000), указавшими на повышенную микробную обсемененность СО желудка при ИБС. Возможно, это связано с длительным этапом амбулаторного лечения обследованных нами больных и проведенной неоднократно антибактериальной терапией. Однако, формирующийся патомикробиоциноз в СО желудка усиливает воспалительно-некротические изменения, что является одной из причин медленного заживления язвенного дефекта.

Мощность антиоксидантной системы во многом определяет устойчивость организма к стрессорному воздействию, каким является гипоксия. Уровень среднемолекулярных пептидов в крови у больных при сочетании ЯБ с патологией сердечно-сосудистой составил $0,36 \pm 0,02$ усл. ед. ($p < 0,05$), группы сравнения — $0,31 \pm 0,01$ усл. ед. ($p < 0,05$) при контроле $0,21 \pm 0,02$. Коэффициент распределения СМО в плазме достоверно не отличался между группами ($1,12 \pm 0,04$ и $1,12 \pm 0,10$, $p > 0,05$) и был ниже группы контроля ($1,40 \pm 0,20$).

Выводы

1. Коморбидное течение ЯБ при сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы формируется при язвах Ж в 36,2% и язвах ДК в 25,5% случаях. Ведущими клиническими проявлениями являются атипичный болевой синдром, выраженные и продолжительные диспепсические проявления с астеновегетативным синдромом.

2. При сочетании ЯБ с патологией сердечно-сосудистой системы наблюдается выраженное изменение состава желудочной слизи, про-

являющееся повышением концентрации свободных и олигосвязанных силовых кислот и снижением БССК, что свидетельствует об активности катаболических процессов в слизистой гастродуоденальной зоны и уменьшении устойчивости ее к действию агрессивных факторов.

3. При доплерографическом исследовании сосудов обнаружено значительное повышение показателей пиковой систолической и диастолической скорости кровотока в верхней брызжеечной и селезеночной артериях. Гемодинамические нарушения на уровне микроциркуляции проявляются в виде периваскулярного отека, сладж-феномена в капиллярах и артериолах, резкого замедления кровотока в венах, наличия аневризм в венах и артериолах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вахрушев Я. М., Шкатова Е. Ю., Климентова С. В. Изучение сопутствующей патологии при торпидном течении язвенной болезни. // Труды 31-й конференции «Негативные эффекты лечения. Сочетанные болезни органов пищеварения и отягощение их другой патологией; различные аспекты диагностики и лечения в гастроэнтерологии». — Смоленск-Москва. — 2003. — С. 204-208.
2. Волков В. С., Аникин В. В., Троцюк В. В. Состояние микроциркуляции у больных стенокардией (по данным конъюнктивальной биомикроскопии). // Кардиология. — 1977, № 5. — С. 41-45.
3. Кратов А. Е., Зотов А. А., Патрунов Ю. Н. и др. *Helicobacter pylori* — вероятный праймирующий фактор фагоцитов при нестабильном течении ИБС. // Росс. гастроэнтерологический журнал. — 2000, № 4. — С. 127.
4. Лелюк В. Г., Лемок С. Э. Ультразвуковая ангиология. / В. Г. Лелюк, С. Э. Лемок. — М.: Реальное время. — 2003, — 336 с.
5. Преображенский В. Н., Кириллов В. А., Сероштанова А. Ф. и др. Состояние микроциркуляции у больных с длительно незаживающими язвами желудка. // Клиническая медицина. — 1988, № 5. — С. 73-75.
6. Шкатова Е. Ю. Особенности течения язвенной болезни на современном этапе. // Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии. — 2004, № 18. — С. 200-201.
7. Яковлев Н. А. Реологические свойства и некоторые особенности свертывающей системы крови у больных язвенной болезнью в фазе рецидива заболеваний: Автореф. дис. к.м.н. — С.-П. — 2001. — 22 с.
8. Slomany B. L. et al. Effect of ulcer-healing drugs on the physicochemical properties of gastric mucus. // Afr. med. gasric mucus. S. afr. med. J. — 1988. — Vol. 174, 2. — P. 28-30.

Резистентность *Helicobacter pylori* к препаратам, используемым в схемах эрадикационной терапии, и распространенность резистентных штаммов

Р. А. АБДУЛХАКОВ, д.м.н., кафедра госпитальной терапии КГМУ.

С. Р. АБДУЛХАКОВ, к.м.н., кафедра общей врачебной практики КГМУ.

В последние годы при проведении эрадикационной терапии одной из существенных проблем, влияющих на результат лечения, стала резистентность штаммов *H.pylori* к используемым препаратам. К базисным препаратам, используемым в схемах противохеликобактерной терапии (например, к препаратам висмута), резистентность у *H.pylori* не развивается либо они (например, блокаторы протонного насоса) в принципе не оказывают влияния на сам микроорганизм, а лишь создают условия для действия антибиотиков (Исаков В. А., 1997; Григорьев П. Я., 2004). Значение имеет устойчивость *H.pylori* к антибактериальным препаратам, которые входят в схемы эрадикации. Клиническое значение резистентности *H.pylori* к производным нитроимидазола (метронидазол) и макролидам (кларитромицин) было продемонстрировано еще в 90-х годах XX века. Было показано, что распространенность в популяции штаммов *H.pylori*, резистентных к производным нитроимидазола и макролидам, влияет на средние показатели эрадикации, которые могут быть достигнуты при использовании схем лечения с данными антибактериальными препаратами.

Говоря о резистентности, необходимо подразделить ее на природную и приобретенную. Исследования, проведенные *in vitro*, показали наличие у *H.pylori* природной резистентности к нескольким антибактериальным препаратам: триметоприму, ванкомицину, полимиксину В,

налидиксовой кислоте и сульфаниламидам (Megraud F., 1995). В настоящее время эти препараты применяются в микробиологии при создании транспортных и селективных сред для *H.pylori*. Кроме природной, существует первичная и вторичная приобретенная резистентность. Первичная резистентность возникает как приспособительная реакция микроорганизма на неблагоприятные условия внешней среды, возникшие в связи с приемом антибактериальных препаратов, не связанным с эрадикацией *H.pylori*. Вторичная резистентность возникает после неудачной эрадикационной терапии. Среди причин возникновения приобретенной резистентности наибольшее значение имеют бесконтрольное применение антибиотиков и неадекватно проведенная эрадикационная терапия. Под неадекватностью нужно понимать применение препаратов с недоказанной эффективностью, низкие дозы и неоправданно короткие курсы лечения.

Резистентность *H.pylori* к антибиотикам снижает эффективность любой тройной терапии в среднем на 15-30% (Калинин А. В., 2000; Noach L. A., 1994; Penston J. G., 1994). Именно поэтому во многих странах ведется динамическое наблюдение за ростом уровней резистентности *H.pylori* к антибактериальным препаратам, входящим в схемы противохеликобактерной терапии, и предпринимаются меры для предотвращения этого роста. Для этого на ранних стадиях выявляются

неблагоприятные тенденции и разрабатываются меры, направленные на «продление жизни» существующих препаратов. В свое время данные о природной чувствительности *H.pylori* к антибиотикам позволили Европейской группе по изучению этого микроорганизма создать рекомендации по лечению инфекции *H.pylori*. В дальнейшем изучение динамики резистентности на популяционном уровне открыло возможность прогнозирования увеличения количества резистентных штаммов и привело к пересмотру рекомендаций по лечению заболеваний, ассоциированных с *H.pylori*.

В литературе описана приобретенная резистентность *H.pylori* к четырем группам антибактериальных препаратов: нитроимидазолам, макролидам, фторхинолонам и производным рифампицина, причем наиболее часто встречается резистентность к производным нитроимидазола. В эрадикационных схемах из препаратов этой группы применяется метронидазол.

В различных странах резистентность к метронидазолу колеблется от 10 до 90% (Lee A., 1996); самый высокий уровень резистентности (до 90%) зарегистрирован в развивающихся африканских странах (Megraud F., 1999). Такие показатели могут быть связаны с широким применением метронидазола для лечения протозойных инфекций в развивающихся странах. По данным исследований Европейской группы по изучению *H.pylori*, в 1991 году средний уровень резистентности к метронидазолу в Европе составлял 26% (табл. 1); наименьший уровень резистентности был зафиксирован в Испании и Швеции (7 и 14%), наибольший — в Греции (49%).

Таблица 1. Первичная резистентность *H.pylori* к нитроимидазолам в 1991 году (Данные Европейской группы по изучению *H.pylori*)

Страны	Количество штаммов	Резистентность (%)
Бельгия	54	24
Финляндия	50	34
Франция	23	25
Греция	39	49
Ирландия	35	20
Италия	25	24
Португалия	50	26
Испания	15	7
Швеция	50	14
Нидерланды	33	38
Великобритания (1 иссл.)	44	20
Великобритания (2 иссл.)	25	26
Общее количество	443	25,6

К концу XX века уровень резистентности *H.pylori* к метронидазолу в Европе составлял в среднем 33%, достигая в странах Южной Европы 40,8% (Glupczynski Y., 2000). Аналогичные показатели резистентности были обнаружены в США (39%), Тайване (32%) и Австралии (32%), тогда как в Японии резистентность к метронидазолу едва достигала 4,1%, и это было связано с редким использованием этого препарата (Lee A., 1996; Megraud F., 2002). В странах Европы и США основным источником резистентных штаммов является неудачное использование антихеликобактерных схем первой линии; резистентность к метронидазолу развивается в 66-90% таких случаев (Heer M., 2000; Pilotto A., 2000; Peitz U., 2002). По результатам исследования, проведенного Российской группой по изучению *H.pylori*, после неудачного применения схем первой линии штаммы *H.pylori*, резистентные к метронидазолу, были выделены у 80,2% пациентов (Ганская Ж. Ю., 2002).

Уровень резистентности к препарату может колебаться в широких пределах даже в одной стране. Так, в США резистентность к метронидазолу составляет от 29 до 40% (Meyers J. M., 2002). Разброс показателей связан прежде всего с тем, что резистентность к метронидазолу не является необратимой. Ряд работ свидетельствует, что анаэробные условия восстанавливают чувствительность к метронидазолу у прежде резистентного штамма (van Zwet A. A., 1995). По-видимому, находясь в организме, в своей нише обитания, *H.pylori* периодически попадает в анаэробные условия; это может служить объяснением того, что у ряда больных с резистентными штаммами терапия достигает успеха. Важную роль здесь может играть и то, что в анаэробных условиях восстановление молекулы метронидазола происходит ускоренными темпами, что ведет к накоплению гидроксильных радикалов и последующей гибели штамма *H.pylori*, исходя от устойчивого к метронидазолу (Lasey S. L., 1993).

В России наблюдения за резистентностью проводятся Российской группой по изучению *H.pylori* с 1996 г. Уже в 1996 году было обнаружено превышение среднеевропейского уровня резистентности. В отличие от Европы в России продолжался рост числа штаммов, устойчивых к производным нитроимидазола, и к 1998 году этот уровень достиг 56,6% (рис. 1).

Причиной этого является широкое использование в нашей стране препаратов этой группы для лечения урогенитальных и других инфекций и неадекватное использование их в схемах эрадикационной терапии

(Кудрявцева Л. В., 1999). Существовавшая несколько лет назад динамика показателей резистентности в России давала основание думать, что у нас развитие может пойти по «азиатскому» сценарию, когда в Гонконге за 5 лет количество штаммов *H.pylori*, резистентных к производным нитроимидазола, увеличилось с 21,3% до 74% (Ling T., 1996), однако, этого не произошло. По данным Российской группы по изучению *H.pylori*, после 1998 года уровень резистентности *H.pylori* к метронидазолу стабилизировался и к 2001 году составлял 55%. Вместе с тем, в отдельных регионах продолжался рост числа резистентных штаммов. В опубликованной в 2003 году работе, посвященной анализу резистентности *H.pylori* к антибактериальным препаратам в С.-Петербурге, показано, что количество штаммов *H.pylori*, резистентных к метронидазолу, выросло с 30% в 1999 году до 60% в 2002 году, а полирезистентность (сочетание резистентности к метронидазолу в комбинации с кларитромицином или ропамицином, или левофлоксацином) достигла 26% (Старостин Б. Д., 2003). Наивысший уровень резистентности *H.pylori* к метронидазолу в нашей стране был зарегистрирован в Абакане — 79,4% (Кудрявцева Л. В., 2002). В данном случае высокие показатели резистентности в Абакане можно объяснить широким распространением описторхоза, для лечения которого традиционно используются производные нитроимидазола. Это напоминает высокий уровень резистентности *H.pylori* к метронидазолу в странах Африки (до 90%), связанный с широким применением этого препарата для лечения протозойных инфекций (Megraud F., 1999).

Еще в 1996 году Graham D. Y. и соавт. (1996) показали, что при уровне резистентности *H.pylori* к метронидазолу в популяции, составляющей 40% и выше, применение трехкомпонентной терапии, включающей производные нитроимидазола, становится неэффективным, так как уровень эрадикации в этом случае не превышает 60%.

По данным мета-анализа и отдельных работ, резистентность *H.pylori* к метронидазолу снижает эффективность классической тройной терапии на основе препаратов висмута в среднем с 92% до 63-44% (Noach L. A., 1994; Penston J. G., 1994; Buckley M. J., 1997). По данным другого мета-анализа (Houben M. H., 1999), резистентность *H.pylori* к метронидазолу сопровождается уменьшением эрадикации до 50% после использования стандартных режимов тройной терапии, которые включают любое из производных имидазола. В исследовании MACH 2 процент эрадикации оказался еще ниже — терапия оказалась эффективной только у 20% больных с метронидазол-резистентными штаммами *H.pylori* (Broutet N., 2000).

Таким образом, только в группе пациентов, инфицированных метронидазол-чувствительными штаммами, удается преодолеть 80%-й рубеж эрадикации (Исаков В. А., 1999); последнее является одним из требований, предъявляемых к схемам эрадикационной терапии. Вместе с тем, существует мнение, что увеличение продолжительности лечения, вероятно, может повысить эффективность терапии при наличии штаммов *H.pylori*, резистентных к метронидазолу (Broutet N., 2000). В экспериментах *in vitro* новый препарат из группы нитроимидазолов — нитазоксанид оказался высокоэффективным против *H.pylori*, причем развития вторичной резистентности к нему не наблюдалось (Ивашкин В. Т., 2000).

Следующая группа препаратов, к которым обнаружена резистентность у *H.pylori* — макролиды; из этой группы в эрадикационных схемах применяется кларитромицин.

Кларитромицин был предложен для лечения инфекции *H.pylori* в начале 90-х годов прошлого столетия. Хотя ни в одной из рекомендаций не предлагалось его использование в качестве монотерапии, попытки назначения кларитромицина как единственного антибиотика в схемах эрадикации привели к появлению резистентных штаммов *H.pylori* (Peterson W., 1993). Во второй половине 90-х годов наметились тенденции к быстрому росту числа таких штаммов. Если в некоторых странах Западной Европы резистентность к кларитромицину у нелеченных больных составляла всего 0-2% (Van Zwet A. A., 1996; Glupczynsky Y., 1998) и не влияла на показатели эрадикации, то во многих центрах Европы она достигала 8-15% и более (Fedorak R., 1997; Ducons J., 1999).

В США число штаммов *H.pylori*, резистентных к кларитромицину, выросло до 4% в 1993-1994 годы до 12,6% к 1995-1996 годам, в том числе в результате увеличения числа больных с неэффективно проведенной эрадикационной терапией. Интересно то, что за этот же период значительно (до 25%) увеличилась вторичная резистентность к кларитромицину (Clancy R., 2000). Рост числа кларитромицин-резистентных штаммов у пациентов после неэффективной эрадикационной терапии наблюдается во всем мире. В большинстве стран Западной Европы эти показатели колеблются в пределах 25-30% (Boyanova L., 1999), в Азии и некоторых странах Европы число таких штаммов достигает 60% (Megraud F., 1998).

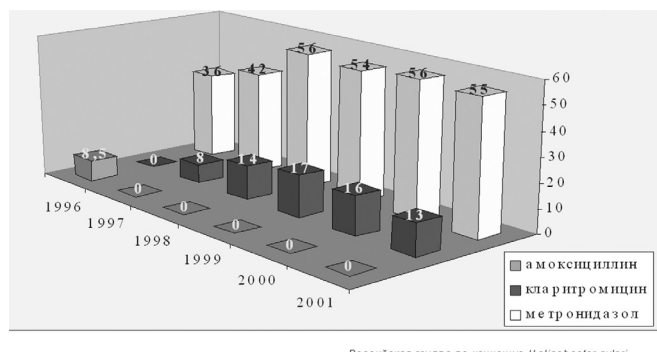
В последние годы резистентность *H.pylori* к макролидам держится на довольно низком уровне, а в некоторых странах практически отсутствует (Broutet N., 2000). Исследования, проведенные в разных странах мира, показали, что средний уровень резистентности к кларитромицину в мире составляет 9,8% с колебаниями от 4,2% в странах Северной Европы до 18,4% на юге Европы (Laine L., 2000; Broutet N., 2003).

Поскольку резистентность к макролидам связана с хромосомными мутациями, которые по сути своей являются необратимыми, то рост числа резистентных штаммов *H.pylori* происходит постоянно и связан

с широким использованием этих антибиотиков в эрадикационных схемах и лечении респираторных инфекций (Broutet N., 2000). Показано, что число штаммов, резистентных к кларитромицину, имеет тенденцию к увеличению в 4 раза каждые два года.

Что касается ситуации в России, то поначалу штаммов, резистентных к кларитромицину, в нашей стране было несколько меньше, чем в целом по Европе (8% в 1997 и 14,4% в 1998), однако в 1999 году уровень резистентности в России приблизился к европейскому (17,1%) (Кудрявцева Л. В., 1999).

Рис. 1. Динамика резистентности штаммов *H. pylori*, выделенных в Москве в 1996–2001 гг. у взрослых (Кудрявцева Л. В., 1999).



Российская группа по изучению *Helicobacter pylori*

В 2000 году наметилась тенденция к снижению уровня резистентности *H. pylori* к кларитромицину в России (16,6%), которая продолжилась и в 2001 году (13,8%). Это может быть объяснено последствиями общеэкономического кризиса, который привел к увеличению стоимости и так недорогого кларитромицина, что, в свою очередь, привело к удорожанию схем противохеликобактерной терапии, включающих кларитромицин, и ограничению его использования в виде монотерапии для лечения других инфекций. Тем не менее, эта тенденция может не отражать истинного положения вещей, поскольку практически все выводы в отношении России базируются на результатах изучения штаммов, полученных в Москве и Московской области. В упоминавшейся уже работе было показано, что резистентность к кларитромицину в С.-Петербурге с 1999 по 2002 год сохраняется на одном уровне и составляет 15% (Старостин Б. Д., 2003). Мета-анализ крупных исследований показал, что эффективность эрадикационной терапии колеблется от 0% до 50% в случае кларитромицин-резистентных штаммов, тогда как у чувствительных штаммов *H. pylori* она составляет около 90% (Broutet N., 2000).

Что касается амоксициллина и тетрациклина, резистентность к ним не развивается или же встречается очень редко (de Boer W. A., 2000). В литературе описаны единичные штаммы, резистентные к амоксициллину (Dore M., 1998). Российской группой по изучению *H. pylori* в 1996 году выделено три таких штамма (Кудрявцева Л. В., 1998), однако в последующие (1997–1998 и 1999–2001) годы штаммы, резистентные к амоксициллину, выделены не были (Кудрявцева Л. В., 1999, 2002).

То же самое можно сказать и в отношении тетрациклина: в мире обнаружены лишь единичные штаммы, устойчивые к этому препарату (Midolo P. D., 1996). Первые штаммы *H. pylori*, резистентные к тетрациклину, были обнаружены в Австралии (Megraud F., 2002); в России таких штаммов до настоящего времени выделено не было. По всей видимости, резистентность к тетрациклину формируется крайне медленно; в противном случае с учетом того, что тетрациклин много лет применяется в висмут-содержащих эрадикационных схемах, рост резистентности давно бы проявился клинически в виде ухудшения результатов эрадикации. В последние годы уровень резистентности к тетрациклину по-прежнему остается невысоким во всем мире, за исключением лишь Кореи, где он достигает 5,3% (Kim J. J., 2001).

К другим антибиотикам, к которым описана резистентность *H. pylori*, относятся фторхинолоны, стрептомицин и рифампицин. Первичная резистентность *H. pylori* к фторхинолонам: ципрофлоксацину, офлоксацину и норфлоксацину низка и составляет менее 1% (Megraud F., 1995). Механизм возникновения приобретенной резистентности к фторхинолонам не известен; высказывается предположение, что она может быть связана с изменениями бактериальной ДНК-гидразы (Veršalovic J., 1995). Препараты этой группы не нашли широкого применения в схемах эрадикации *H. pylori*, поэтому не имеет смысла говорить о вторичной резистентности. Штаммы *H. pylori*, резистентные к стрептомицину и рифампицину, получены только в лабораторных условиях (Wang Y., 1993).

В последние годы растет число штаммов *H. pylori*, полирезистентных к основным антибиотикам, применяемым для эрадикации. Рост числа таких штаммов *H. pylori* в популяции наиболее опасен, так как именно они чрезвычайно трудно поддаются эрадикации. Особую тревогу вызывает рост числа штаммов, полирезистентных к метронидазолу

и кларитромицину, поскольку оба эти препарата широко используются в эрадикационных схемах. Появление полирезистентных штаммов обусловлено все более широким применением схем лечения с сочетанием метронидазола и кларитромицина, которые стали стандартом в Европейском сообществе, несмотря на очевидную опасность использования в одной схеме лечения двух антибиотиков, к которым у *H. pylori* резистентность развивается очень быстро. Причиной широкого распространения таких схем лечения стала их высокая эффективность (более 90%) в случае, когда штамм *H. pylori* чувствителен к обоим антибиотикам. Однако быстрый рост числа штаммов *H. pylori*, полирезистентных к кларитромицину и метронидазолу, может быть обратной стороной увеличения числа пациентов, получающих такую схему эрадикационной терапии.

За первые три года наблюдений количество полирезистентных штаммов в России практически не менялось и было меньше, чем в Европе (5,5% в 1996 г. и 6% в 1998 г.), несмотря на бурное увеличение числа штаммов, резистентных к метронидазолу (36,6% в 1996 г. и 56,6% в 1998 г.). По всей видимости, это можно объяснить низкой распространенностью штаммов, резистентных к кларитромицину (0 в 1996 г., 8% в 1997 г. и 14,4% в 1998 г.). Как только в 1999 г. Россия достигла европейского уровня резистентности к кларитромицину, сразу же наметилась тенденция к росту числа полирезистентных штаммов (8,5% в 1999 г., 10% в 2000 г. и 11,2% в 2001 г.). Рост числа полирезистентных штаммов в нашей стране в последние годы связан, по всей видимости, в большей степени с увеличением количества штаммов, резистентных к кларитромицину.

Таким образом, резистентность *H. pylori* к антибактериальным препаратам, входящим в схемы эрадикационной терапии, значительно снижает эффективность проводимой терапии, приводит к развитию вторичной резистентности и появлению полирезистентных штаммов. Учитывая существенные различия в уровнях резистентности *H. pylori* к препаратам в различных регионах России, необходимы региональные исследования, которые позволят прогнозировать эффективность терапии и разрабатывать альтернативные схемы эрадикации.

Несколько лет назад в отдельных регионах России было проведено изучение распространенности штаммов, резистентных к основным препаратам, входящим в схемы эрадикационной терапии. У больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в Москве, Санкт-Петербурге и Казани была изучена резистентность к амоксициллину, кларитромицину и метронидазолу.

При изучении резистентности оказалось, что все штаммы *H. pylori*, выделенные у исследуемой группы пациентов, чувствительны к амоксициллину и кларитромицину.

Резистентность *H. pylori* к метронидазолу была выявлена у 48% больных в общей группе. Интересным представляется тот факт, что показатели резистентности к метронидазолу значительно различались в Москве, С.-Петербурге и Казани. Если в Москве и С.-Петербурге эти показатели составили 43%, то в Казани резистентными к метронидазолу оказались 60% выделенных штаммов *H. pylori*. Высокие показатели резистентности в г. Казани могут быть связаны с широким применением метронидазола для лечения других заболеваний, не ассоциированных с *H. pylori*, а также с нерациональным назначением схем эрадикационной терапии: использованием его в качестве одного из препаратов тройной терапии «первой линии», что считается недопустимым при существующих показателях резистентности к препарату.

Полученные результаты в значительной мере ограничивают возможность применения метронидазола в качестве одного из препаратов эрадикационной терапии. Это определяет необходимость поиска других препаратов, подавляющих рост *H. pylori*, резистентность к которым отсутствует либо незначительна.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кудрявцева Л. В. Опыт изучения антибиотикорезистентных российских штаммов *Helicobacter pylori*. Материалы 7 сессии Российской группы по изучению HP. Н. Новгород, 1998. С. 11–16.
2. Кудрявцева Л. В., Исаков В. А., Щербак П. Л., и др. Динамика резистентности штаммов *Helicobacter pylori* к антибиотикам у городского населения в России в 1996–1998 годах. В кн: *Helicobacter Pylori: революция в гастроэнтерологии*. — М. 1999. — С. 191–196.
3. Dore M., Piano A., Carta M. et al. Amoxicillin resistance as the reason for failure of amoxicillin-omeprazole treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 1998, Vol. 12, P. 635–63.
4. Glupczynsky Y., Burette A., Lamy V., Garrimo M. G. Evolution of *Helicobacter pylori* primary resistance to antimicrobial agents in Belgium between 1995 and 1998. — XI-th International Workshop "Gastrointestinal pathology and *Helicobacter pylori*", Budapest, 1998, Gut, 1998, Vol. 43, suppl. 2, P. A48.
5. Graham D. Y., de Boer W. A., Tytgat G. N. Choosing the best anti-HP therapy: effect of antimicrobial resistance. *Am. J. Gastroenterol.* 1996, Vol. 21, P. 1072–1076.
6. Lee A., Megraud F. *Helicobacter pylori*: techniques for clinical diagnosis and basic research. — 1996, P. 20–21.
7. Ling T., Cheng A., Sung J. et al. An increase in *Helicobacter pylori* st-



rains resistant to metronidazole: a five-year study. — *Helicobacter*. — 1996, Vol. 1, P. 57-61.

8. Megraud F., Cayla R., Lamouliatte H., Bouchard S., Darmaillac Surveillence of *Helicobacter pylori* resistance to macrolides and nitroimidazole compounds at a national level. *Am. J. Gastroenterol.* — 1994, 89: P. 1368.

9. Megraud F. Rationale for the choice of antibiotics for the eradication *Helicobacter pylori*, *Eur. J. Gastroenterol.*, 1995, suppl. 1., P. 49-54.

10. Versalovic J., Kibler K., Smell S., Graham D. Y., Go M. F.: Mutations in 23 S ribosomal RNA confer clarithromycin resistance in HP, *Gut* 1995, 37 (suppl. 1): A67.

Болезнь Крона — один из хамелеонов на пути к диагнозу

Д. И. АБДУЛГАНИЕВА, Ю. Ф. ПРОХОРОВА, Е. Ф. САДЫКОВА, Н. Б. КУЧАЕВА.

В клинической практике нередко встречаются случаи, которые представляют диагностические сложности как для начинающего терапевта, так и врача со стажем. Особенно часто это встречается при наличии у больного так называемых «заболеваний-хамелеонов», которые проявляются нетипичными клиническими симптомами. Хронические воспалительные заболевания тонкого и толстого кишечника как раз и относятся к этим состояниям, особенно, если в клинической картине преобладают внекишечные проявления.

Приводим клиническое наблюдение пациентки, которая поступила в нашу клинику через 12 лет с момента появления первых клинических симптомов.

Больная Ш., 37 лет поступила в гастроэнтерологическое отделение клинической больницы № 1 г. Казани с жалобами на:

- жидкий стул 2-3 раза в сутки, иногда с примесью крови, суточный объем примерно 400-500 мл, беспокоит и в ночные часы;
- слабость, быструю утомляемость, головокружение;
- похудание при сохраненном аппетите.

Из анамнеза: больной себя считает с 1993 года, когда после рождения первого ребенка вес составил 48 кг (при росте 168 см), тогда же гемоглобин снизился 8,6 г/л. Терапия препаратами железа не привела к существенному повышению уровня Hb (до 10 г/л). Во время второй беременности (1997 г.) также было выявлено понижение Hb до 80-90 г/л, который в последующие годы так и сохранялся на этом уровне. Больная неоднократно обращалась к врачам с жалобами на слабость, похудание, выявляли анемию, проводили терапию препаратами железа, однако эффекта не было. Затем в 1997 году присоединилось периодическое повышение температуры до 37,5-37,8 °C, иногда сопровождающееся жидким стулом. По данным медицинской документации больную неоднократно консультировали эндокринологи — исключали гипертиреоз (гормоны щитовидной железы были в норме), инфекционисты — был выставлен диагноз дисбактериоз.

С 2000 по 2006 год диагностическая концепция данной пациентки оставалась неизменной — анемия неуточненного генеза, дисбактериоз кишечника, тиреотоксикоз. Периодически при нарастании жидкого стула, появлении температуры проводилась терапия дисбактериоза, которая, со слов больной, приводила к незначительному купированию симптомов.

В сентябре 2002 года у больной появился дискомфорт в эпигастрии, провели ФГДС. Заключение из амбулаторной карты — язва пилорического отдела желудка. Лимфоидная гиперплазия 12 п.к. В этом же месяце появилась алая кровь в стуле в течение 10 дней. От госпитализации отказалась — у больной маленькие дети. Амбулаторно была проведена ректороманоскопия: заключение — в анальном канале умеренно эрозированные геморроидальные узлы, которые не отмечают выше указанное состояние.

С 2002 года практически постоянно температура тела держалась в течение дня 37,4-37,8 °C. Периодически частота жидкого стула достигала до 6-8 раз в день, объемом до 1-1,5 л в сутки. Амбулаторно проводилась терапия антибиотиками (гентамицин) — без клинического эффекта. С 2004 года жидкий стул стал беспокоить и по ночам.

В 2005 году больная была направлена в межрегиональный клинко-диагностический центр г. Казани на проведение ирригографии.

Ирригоскопия и ирригография методом первичного двойного контрастирования — все отделы толстой кишки заполняются беспрепятственно, безболезненно, отмечается умеренное раздражение кишки на всем протяжении при ее заполнении. Умеренно удлинена сигмовидная кишка с формированием петель в проекции полости малого таза. Зоны углов расположены на обычном уровне. Купол слепой кишки умеренно деформирован за счет втяжения по нижне-медиальному контуру с подтягиванием складок купола к зоне баугиниевой заслонки. Терминальный отрезок подвздошной кишки заполнен на протяжении 20 см. Эластичность стенок подвздошного отдела не изменена, выявляется раздражение указанного отдела с явлениями частых забросов контра-

ста в купол слепой кишки и цеко-илеальным поступлением контраста. Выявляется перестройка рельефа слизистой терминального отдела подвздошной кишки, особенно в участках, близких к баугиниевой заслонке, по ячеистому типу, напоминающая симптом «булжистой мостовой» лимфоидная гиперплазия слизистой с формированием псевдополипов. Гаустрация толстой кишки неравномерная, местами зазубренная. Эластичность стенок толстой кишки сохранена. Рельеф слизистой в сигме ячеистый.

По результатам ирригографии пациентка была направлена на консультацию, а в последующем и на стационарное лечение в гастроэнтерологическое отделение 1 клинической больницы № 1 г. Казани.

Объективный осмотр на момент поступления выявил выраженное похудание, вес 45 кг при росте 168, ИМТ — 16. Больная спокойна, не возбуждена. Т при осмотре — 37,4 °C. Отмечались заеды в уголках рта, выраженная сухость кожных покровов, ломкость ногтей. Кожные покровы были чистые, суставы — без особенностей. Над легкими аускультативно дыхание везикулярное, хрипов нет, частота дыхательных движений — 16 в минуту, сердце — аускультативно тоны ясные, ритмичные, шумов нет, АД 90/60, ЧСС=Ps=78, ритмичный. Живот — впалый, участвует в акте дыхания, симметричный, некоторая болезненность в левой и правой подвздошной областях, слепая и сигмовидная кишка урчат под рукой; печень — у края реберной дуги, мягкая, эластичная, ровная, безболезненная, размеры по Курлову — 9x8x7 см, селезенка — не пальпируется, перкуторно 9x6 см.

Таким образом, по данным анамнеза и объективного обследования, у больной были выявлены следующие синдромы: диарейный, анемический, астенический синдром мальабсорбции и синдром лихорадки. Предварительный клинический диагноз был выставлен: Болезнь Крона с поражением толстого и тонкого кишечника, стадия обострения, с синдромом мальабсорбции I степени. Анемия легкой степени.

Лабораторные данные:

Анализ крови: Hb — 66 г/л, эр — 3,86x10¹², ЦП — 0,5, Л — 5,5x10⁹ (п — 0%, с — 77%, э — 1%, м — 8%, л — 14%) СОЭ — 2 мм/ч, Ht — 47%, пойкилоцитоз (++), анизоцитоз (+++), гипохромия (+++), полихроматоз — 0-1-0 в п/зр. Глюкоза — 5,4 ммоль/л, билирубин — 26,97 мкмоль/л, неспр — 20 мкмоль/л, ЩФ — 0,7 мккат/л, ALT — 0,05 мккат/л, AST — 0,35 мккат/л, Fe — 10,4, ОЖСС — 88, ОБ — 79,1 г/л, al — 55,0, глобулины: α₁ — 6,0%, α₂ — 9,0%, β — 3,0%, γ — 27,0%. ПТИ — 100%, гематокрит — 36,0%, фибриноген — 0,45 г, Тромботест — 4 ст. Анализ мочи: цвет — соломенно-желтый, удельный вес — 1010, реакция — кисл., белок — отр, Л — 0-1 в п/зр., пл. эпителий — 0-3 в п/зр., слизь (++). Копрограмма — единичные не переваренные мышечные волокна, скрытая кровь — отрицательная, яйца глист не обнаружены.

Лабораторные данные подтвердили наличие анемии средней степени тяжести, гипохромной, со снижением Fe и повышением ОЖСС, выявили повышение γ-фракции глобулинов более чем в 1,5 раза, что свидетельствует о вовлечении иммунных процессов.

Для уточнения протяженности процесса, степени поражения кишечника и для морфологической верификации диагноза была проведена визуализация толстого кишечника.

Илео-, колоноскопия: толстый кишечник осмотрен от ануса до купола слепой кишки. Осмотрен терминальный отдел подвздошной кишки до 10 см — слизистая с умеренно выраженной лимфоидной гиперплазией в виде фолликулов до 0,3-0,4 см. На стенках, в правых отделах комочки вязкой, белесоватой слизи в небольшом количестве. Купол слепой кишки имеет трабекулярный тип. Баугиниева заслонка — без особенностей. Отмечается удлинение сигмовидной кишки с дополнительным петлеобразованием. Слизистая данного отдела диффузно отечная, с очаговой гиперемией. При инверсионной аноскопии геморроидальная область не напряжена, без особенностей.

Биопсия: гистология — в кусочке слизистой подвздошной кишки — выраженная инфильтрация, лимфоидный фолликул; цитология — клетки кишечного эпителия без особенностей, лимфоидный инфильтрат.