

УСПЕХИ И ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ИНФЕКЦИЕЙ *HELICOBACTER PYLORI*

П.А. Бакумов

Кафедра клинической фармакологии Волгоградской медицинской академии

На рубеже 80-90-х годов нашего столетия произошло событие, которое можно справедливо считать революцией в гастроэнтерологии. Речь идет об открытии J.R.Warren и V.J. Marshall микроорганизма *Helicobacter pylori* (Hр), который с 1983 г. превратился в эпицентр научного взрыва и постоянный объект внимания сотен лабораторий и десятков сотен врачей и исследователей во всем мире.

К настоящему времени изменился основополагающий принцип, определяющий патогенез и тактику лечения язвенной болезни - постулат "без кислоты нет язвы" сменился постулатом "без кислоты и без *H.pylori* нет язвы".

С учетом этого понимания разработка новых лечебных технологий должна учитывать биологические особенности микроорганизма и кислотно-секреторный статус макроорганизма, а принцип эрадикации инфекции должен сочетаться с принципом эффективного угнетения желудочной секреции.

В продолжение данных исследований разработаны новые диагностические технологии.

К числу важнейших следует также отнести два выдающихся клинических достижения в гастроэнтерологии: во-первых, возможность полного излечения пептической язвы; во-вторых, возможность разработки эффективных мер профилактики рака желудка.

Реакцией специалистов на понимание важности роли инфекции Hр в патогенезе основных заболеваний верхних отделов ЖКТ стало проведение согласительных конференций по рациональной диагностике и лечению заболеваний, ассоциированных с данной инфекцией. До настоящего времени основной международный и отечественных рекомендаций служил Маастрихтский консенсус 1996 года (Маастрихтский консенсус I).

Этот консенсус в 2000 году был подвергнут изменениям, которые отражены в документах второго Маастрихтского консенсуса (Маастрихтский консенсус II).

По результатам опросов, проводимых Российской гастроэнтерологической ассоциацией среди специалистов терапевтического профиля, практически всем больным назначают антихеликобактерную терапию 67,5% врачей, более чем половине больных с обострением язвенной болезни - 26,5% и менее чем половине больных - 3,25% опрошенных врачей. Однако в периоде ремиссии язвенной болезни только 52% опрошенных назначают эрадикационную терапию, а 39% врачей ответили отрицательно. Таким образом, для нашей страны конкретизация хронического гастрита и гастродуоденита как

заболевания, требующего эрадикации, является наиболее необходимой.

Почему врачи не всегда проводят эрадикационную терапию больным с язвенной болезнью? Таких причин несколько: во-первых, из-за высокой стоимости лечения; во-вторых, около 12% врачей не используют этот вид терапии из-за неэффективности предшествующей эрадикационной терапии, полагая, что и этот курс будет неэффективным.

Таким образом, подобная ситуация показывает отсутствие четкого понимания среди врачей алгоритма действий при безуспешном лечении язвенной болезни (т.н. алгоритма терапии второй линии).

Наиболее используемыми в России эрадикационными режимами были названы: а) тройная терапия на основе ингибиторов протонной помпы и висмута (де-нол), б) квадротерапия. Однако и в российских и в международных рекомендациях квадротерапия названа терапией второй линии (резервной терапией). При этом под квадротерапией подразумевают строгое соблюдение схемы: ингибитор протонной помпы (в стандартной дозе, 2 раза в день) + де-нол (по 120 мг 4 раза в день) + метронидазол (по 500 мг 3 раза в день) + тетрациклин (по 500 мг 4 раза в день). Другие комбинации, по мнению большинства экспертов, не имеют никакого отношения к квадротерапии.

Необходимо отметить, что в протокол лечения инфекции Hр должна быть включена обязательная диагностика эрадикации.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ИНФЕКЦИИ *H.PYLORI*

В последнее время изучены и продолжают изучаться многие свойства этого микроорганизма как у больных, так и в чистой культуре, открыты несколько штаммов. Показано, что источником, или естественным резервуаром геликобактериоза, является зараженный человек. Это доказал еще в 1985 г. V.Marshall, у которого развился гастрит после того как он выпил раствор с культурой *H.pylori*, полученной от 65-летнего больного хроническим гастритом. В первые 6-8 дней после заражения ("инкубационный период") никаких клинических проявлений заболевания не обнаруживалось, на 7-й день появились диспепсические явления и боли. Эндоскопические признаки гастрита определялись уже на 10-й день после заражения.

Однако заселение слизистой оболочки желудка *H.pylori* не всегда вызывает развернутую картину хронического гастрита типа В. Иногда заболевание носит латентный характер или принимает характер носительства. Носительство у

практически здоровых людей, возможно, связано с заселением их слизистой оболочки слабо-вирулентными штаммами или уменьшением количества рецепторов на поверхности желудка, способствующих адгезии микроорганизма.

На распространенность геликобактериоза огромное влияние оказывают социально-экономические условия проживания детей. Исследователями многих стран наглядно показана прямая зависимость инфицированности детского населения от общего экономического уровня развития страны, соблюдения санитарно-гигиенических норм: чем выше социальный уровень жизни населения, тем ниже инфицированность.

По данным Российской группы по изучению *H.pylori*, в России нет выраженной зависимости уровня обсемененности в зависимости от социального или материального положения пациентов. Однако в семьях с большим количеством детей, проживающих в густонаселенных квартирах или домах, без достаточных бытовых удобств (канализация, отопление, горячее водоснабжение), инфицированность *H.pylori* на 30-40% выше. В России уровень инфицированности детей геликобактериями определяется в пределах 60-70%, а к 14-15 годам инфицированность достигает уровня взрослого населения и сохраняется в пределах 65-70%.

Пути передачи *H.pylori* окончательно не установлены. Обнаружение специфических антител к *H.pylori* в крови новорожденных детей позволило предположить трансплацентарный путь передачи геликобактерной инфекции. Однако снижение их титров с возрастом ребенка подтверждает проницаемость плацентарного барьера только для этих антител.

Наиболее изученным и определенным является контактный путь передачи инфекции от человека к человеку. Чаще всего инфицирование геликобактериями происходит между членами семьи орально-оральным путем или через предметы личной гигиены. Это подтверждается тем фактом, что *H.pylori* были выделены из зубного налета. Чаще инфицируют друг друга супруги, подтверждая гипотезу В.Marshall о передаче инфекции через поцелуи. Детям родители передают *H.pylori* также при поцелуях или при пользовании одними столовыми приборами, "облизывании" сосок грудных младенцев и т.п. Как правило, все члены семьи бывают поражены одним и тем же штаммом *H.pylori*.

Многие авторы указывают на инфекцию *H.pylori* как на профессиональную вредность с риском развития онкологических заболеваний у медицинских работников, наиболее тесно соприкасающихся с этим микроорганизмом (эндоскописты, микробиологи).

Другим возможным путем заражения геликобактериозом может быть фекально-оральный. Имеются сведения о существовании кокковых форм *H.pylori*, в которые микроорганизм переходит при воздействии различных неблагоприятных условий. *H.pylori* могут переносить неко-

торые домашние животные - собаки или кошки, в организме которых были найдены микроорганизмы, очень сходные по своему строению с *H.pylori*, однако сведений, позволяющих считать геликобактериоз зоонозной инфекцией, недостаточно.

Для эффективной борьбы с ней недостаточно использования только различных, пусть даже и очень эффективных препаратов и схем лечения. Необходимо проводить **профилактические мероприятия**, направленные на предупреждение инфицирования и реинфицирования слизистой оболочки геликобактериями. В первую очередь необходимо соблюдать правила личной гигиены больными и окружающими их людьми. Для предупреждения передачи заболевания через различные аппараты и зонды для инвазивных методов исследования необходимо строго выполнять методику их дезинфекции и стерилизации согласно Правилам обработки и стерилизации эндоскопов, принятым на Всемирном конгрессе по гастроэнтерологии в 1988 г.

ЗАБОЛЕВАНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С *HELICOBACTER PYLORI*

Hp обнаруживается у лиц, страдающих следующими заболеваниями:

- Пептическая язва (язвенная болезнь - ЯБ)
- Гастрит
- Неязвенная диспепсия (НЯД)
- Рак желудка

Убедительных данных, свидетельствующих о причинной связи между *Hp* и развитием рефлюкс-эзофагита, а также язв, индуцированных приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), в настоящее время не существует.

Язвенная болезнь. Инфекция *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) признана наиболее частой причиной развития язвенной болезни. Ранее при проведении первых эпидемиологических исследований предполагалось, что инфекция ответственна за возникновение более чем 90% дуоденальных язв и 70-80% язв желудка (ЯЖ). Последние уточненные результаты широкомасштабных исследований в разных странах мира показали, что на долю язвенной болезни, ассоциированной с инфекцией *H.pylori*, приходится 70-80% дуоденальных язв и 50-60% ЯЖ.

Второй по частоте причиной развития пептических язв, в первую очередь ЯЖ, является прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

Локализация пептических язв следует за излюбленными участками паразитирования бактерий *H.pylori*. Соответственно наиболее часто язвы встречаются на метаплазированном по желудочному типу эпителии луковицы двенадцатиперстной кишки, в антральном отделе желудка. Реже они выявляются сразу за луковицей двенадцатиперстной кишки (постбульбарные язвы) или на эктопированной слизистой в ди-

вертикуле Меккеля. Язвы могут также образовываться на метаплазированном эпителии кардимального отдела желудка и нижней трети пищевода.

Диагностика инфекции *H.pylori*

Биологическим материалом для проведения исследований могут служить биоптаты слизистой оболочки желудка или двенадцатиперстной кишки, капиллярная кровь, сыворотка крови, кал, слюна, зубной налет и желудочный сок.

К прямым, непосредственным методам обнаружения бактерий, основанным на их микроскопической идентификации в биоптатах слизистой оболочки или в выделенной чистой культуре бактерий, относятся морфологическое, цитологическое и бактериологическое исследования. Постановка полимеразной цепной реакции (ПЦР) позволяет типировать штаммы по фрагментам генома бактерий как в полученной чистой культуре бактерий, так и непосредственно в любом биологическом материале, содержащем бактерии.

К косвенным методам диагностики инфекции относятся серологические исследования, уреазный дыхательный тест и быстрый уреазный тест в биоптатах.

В зависимости от способов получения биологического материала существующие методы можно поделить на инвазивные и неинвазивные. За исключением уреазного дыхательного теста, серологических тестов определения антител к бактериям в слюне и кале, постановки ПЦР в слюне, кале и зубном налете, все остальные методы являются инвазивными.

В зависимости от конкретных клинических задач на разных этапах ведения больного с язвенной болезнью диагностику делят на первичную диагностику инфекции и диагностику эрадикации, т.е. подтверждение полного уничтожения бактерий в результате лечения.

Какой именно метод выбрать для первичной диагностики инфекции, зависит от конкретной клинической ситуации, возможностей лечебного учреждения, состояния пациента. Полученные результаты во многом зависят от соблюдения правил забора биологического материала, условий и сроков его хранения, консервации и транспортировки в лабораторию для каждого конкретного исследования. Точность метода определяется его чувствительностью - чем она выше, тем меньше процент ложноположительных результатов, и специфичностью (инфекция не диагностируется, когда ее нет) - чем она выше, тем меньше процент ложноотрицательных результатов.

С появлением высокоэффективных комбинаций препаратов антигеликобактерной терапии далеко не у всех больных контроль эрадикации стал обязательным. После лечения больных с неосложненной ЯБДК, неязвенной диспепсией, у "бессимптомных" носителей инфекции можно не применять диагностику эрадикации

или делать это по желанию больных (или врача) с помощью дыхательного уреазного теста, избегая инвазивных и лишних эндоскопических методов.

Исключение составляют больные с ЯЖ, лимфомами, осложненным течением (даже по данным анамнеза) ЯБДК и ЯЖ, пациенты, оперированные по поводу осложнений ЯБДК и ЯЖ, после ваготомии, больные, оперированные по поводу рака желудка. После курса антигеликобактерной терапии, не ранее чем через 4-6 нед., им следует обязательно (при отсутствии противопоказаний) провести контрольную эндоскопию с прицельной множественной биопсией, морфологической верификацией клинической формы инфекции и диагностикой самой инфекции, сравнение результатов повторного исследования с предыдущим, если оно проводилось. Больным, которым невозможно провести эндоскопическое исследование, следует выполнить дыхательный уреазный тест. Не следует оценивать результаты эрадикации цитологическим и серологическими методами.

Морфологический метод. "Золотым стандартом" диагностики инфекции, т.е. методом, обладающим наиболее высокими рабочими характеристиками, является морфологическое типирование бактерий *H.pylori* в гистологических препаратах слизистой оболочки, окрашенных по Вартину-Старри, толуидиновым синим, по Гимзе или по Гента. Морфологическое исследование позволяет оценить характер воспаления, активность гастрита, наличие и степень выраженности атрофии, метаплазии, наличие и степень обсемененности бактериями *H.pylori* (полуколичественный метод). Достоверность морфологической диагностики обеспечивается изучением серийных срезов и исследованием не менее четырех биоптатов, полученных из антрального отдела и тела желудка. Отсутствие морфологических признаков гастрита является лучшим подтверждением отсутствия инфекции. Метод не требует специальной оснащенности морфологической лаборатории, доступен в любом лечебном учреждении, где имеется такая лаборатория, однако относится к дорогим методам, так как стоимость исследования суммируется со стоимостью проведения эндоскопии. Метод может применяться как для первичной диагностики инфекции, так и для контроля эрадикации. Частота ложноположительных результатов составляет всего 4-7%, ложноотрицательные результаты можно получить, если проводить исследование сразу после лечения антибиотиками или антисекреторными препаратами, которые способствуют переходу бактерий в кокковую форму, трудно различимую при морфологическом исследовании, в связи с чем контроль эрадикации проводят не ранее чем через месяц после лечения инфекции.

Дыхательный уреазный тест не уступает морфологическому методу в точности результатов, его специфичность определяется высокой продукцией уреазы бактериями. Непосредст-

венно перед исследованием больной принимает внутрь стандартный препарат мочевины, меченый нерадиоактивным изотопом С. Сразу после этого в специальные пробирки собирают пробы выдыхаемого воздуха, в состав которого входит меченый изотоп в составе двуоксида углерода, образующейся в желудке после гидролиза принятой мочевины в присутствии уреазы бактерий *H. pylori*. Наличие и количество изотопа регистрируют сцинтиллографически или масс-спектрометрически (количественный метод). Этот тест прост в выполнении, безопасен, не инвазивен, не требует больших затрат времени и специальной оснащённости лечебного учреждения. Прекрасные рабочие характеристики метода позволяют применять его как для первичной диагностики инфекции, так и для контроля эрадикации. Ложноположительные результаты крайне редки (4-10%), ложноотрицательные результаты можно получить у пациентов, принимавших непосредственно перед исследованием антисекреторные препараты - ингибиторы протонной помпы, препараты висмута, H₂-гистаминоблокаторы, поскольку они ингибируют уреазу бактерий, в связи с чем диагностику эрадикации уреазными методами проводят не ранее чем через месяц после приема этих препаратов.

Быстрый уреазный тест наиболее часто применяется во врачебной практике. Эндоскопическое исследование широко распространено и доступно большинству пациентов, его проводят по несколько раз на протяжении одного обострения язвенной болезни, что имеет свои отрицательные стороны, так как такое широкое применение может способствовать передаче инфекции *H. pylori*.

Как и дыхательный уреазный тест, метод основан на высокой уреазной активности бактерий. Биоптат слизистой оболочки желудка помещают в среду, содержащую субстрат - мочевины, буфер и индикатор (наиболее известен в России коммерческий тест "CLO test"). Ионы аммония, образующиеся из мочевины в присутствии уреазы бактерий, повышают pH среды, что изменяет окраску индикатора. Метод дает низкую частоту ложноположительных результатов (5-12%). Ложноотрицательные результаты могут быть обусловлены теми же причинами, которые перечислены применительно к дыхательному уреазному тесту. При диагностике эрадикации отрицательные результаты желательно подкреплять данными морфологического исследования.

Методы серологической диагностики инфекции позволяют оценить состояние гуморального иммунного ответа пациента на антигены бактерий *H. pylori*. Наиболее чувствительным и специфичным является метод иммуноферментного анализа, позволяющий выявлять антитела класса М, G, А к антигенам бактерий. Экспресс-серологическую диагностику инфекции следует широко применять при проведении эпидемиологических обследований населения,

у больных с известным, по данным анамнеза, диагнозом ЯБДК в качестве первичной диагностики инфекции, когда проведение эндоскопии необязательно.

Относительно высокая частота ложноположительных и ложноотрицательных результатов ограничивает широкое применение серологических методов. При оценке результатов серологического анализа следует помнить, что антитела к различным антигенам бактерии могут присутствовать в крови на протяжении года после эрадикации бактерий, что не позволяет применять методы для контроля результатов антигеликобактерного лечения.

Бактериологическое исследование является наиболее доказательным методом диагностики инфекции, но, как правило, не всегда необходимо в широкой врачебной практике. Метод очень трудоемкий, занимает много времени, дорогостоящий.

Лечение

Важнейшим фактором, оказывающим влияние на содержание рекомендаций по лечению наиболее распространенных нозологий, выступает *фармакоэкономика*, которая учитывает структуру и финансовое состояние системы здравоохранения в конкретной стране, уровень жизни населения и много других факторов, интегральным показателем которых выступает коэффициент стоимость/эффективность, существенно отличающийся в разных странах.

Лечение заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*, включая язвенную болезнь, регламентируется рядом национальных и международных рекомендаций, которые формируются на основе:

- данных о распространенности в популяции штаммов *H. pylori*, резистентных к антибиотикам - компонентам лечения;
- результатов крупных мультицентровых исследований;
- длительных наблюдений за группами больных, пролечившихся антихеликобактерной терапией.

Следует, однако, заметить, что все существующие сегодня рекомендации страдают от противоречия, заложенного в основу любых рекомендаций, - противопоставления стандартизации лечения и его индивидуализации. Очевидно, в этом, а не в ущербности современных подходов к лечению заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*, следует искать объяснения тому, что ни одна из известных схем терапии в репрезентативной группе больных не имеет 100%-ной эффективности.

Большинство пептических язв желудка и двенадцатиперстной кишки эпителизируются при лечении антисекреторными (ингибиторы протонной помпы, H₂-гистаминоблокаторы) или цитопротективными (сукральфат) препаратами. Однако такое лечение не может в настоящее время считаться адекватным, так как не из-

Показания к антихеликобактерной терапии и их научная очевидность

Показания	Степень научной очевидности*
Обязательные <ul style="list-style-type: none"> • Язвенная болезнь (обострение и ремиссия) • Осложненные формы язвенной болезни • Мальтома желудка • Атрофический гастрит • Гастрит культи после резекции по поводу рака желудка • Выявление у инфицированного хеликобактериозом прямых родственников, имеющих или перенесших рак желудка • Желание пациента 	Безусловная Безусловная Безусловная Безусловная Безусловная Вероятная Вероятная
Рекомендуемые <ul style="list-style-type: none"> • Неязвенная диспепсия • Длительный прием ИПП по поводу ГЭРБ • Терапия НПВС (текущая или планируемая) 	Возможная Вероятная Возможная
Неопределенные <ul style="list-style-type: none"> • Профилактика рака желудка в отсутствие факторов риска • Бессимптомное носительство • Другие заболевания (вне ЖКТ) 	Возможная Возможная Вероятная

* Безусловная научная очевидность предполагает, что существуют неопровержимые научные данные, подтверждающие, что данные заболевания являются абсолютным показанием для проведения антихеликобактерной терапии.

бавляет пациентов от рецидивов заболевания. Со времени выявления основного этиологического фактора заболевания целью лечения больных язвенной болезнью стала эрадикация хеликобактерной инфекции.

Больные с дуоденальной язвенной болезнью должны пройти тщательное обследование для установки альтернативной причины развития язвы (прием НПВП, болезнь Крона, синдром Золлингера-Эллисона и др.). Таким пациентам проводят терапию только антисекреторными препаратами.

Цель лечения язвенной болезни, ассоциированной с инфекцией *Нр*, - "вылечить" больного от инфекционного заболевания. Успешная эрадикация инфекции позволяет: 1) устранить симптомы заболевания; 2) достичь рубцевания язвы; 3) предупредить развитие рецидивов; 4) предотвратить развитие осложнений; 5) избежать непрерывной терапии, частых гастроскопий и госпитализаций.

Между неязвенной диспепсией и инфекцией *H. pylori* как причиной ее развития не выявлено достоверной взаимосвязи. Результаты большинства контролируемых исследований по лечению инфекции у больных с неязвенной диспепсией показали, что эрадикация не влияет на симптомы заболевания и не приводит к улучшению состояния больных по сравнению с нелечеными пациентами. Вместе с тем нельзя полностью игнорировать наличие инфекции у больных с неязвенной диспепсией. Следует в каждом случае

индивидуально подходить к назначению антихеликобактерной терапии таким больным, разъяснять им особенности лечения, исходы нелеченой инфекции и при согласии больных назначать эффективную схему эрадикации.

На эффективность эрадикационной антихеликобактерной терапии влияют аккуратность выполнения больным предписаний врача, поддержание внутрижелудочного рН на уровне 4,0-6,0, биодоступность антимикробного препарата и его способность глубоко проникать в ткани желудка к месту паразитирования бактерий, резистентность бактерии *H. pylori* к антимикробным препаратам.

Современные требования к схемам антихеликобактерной эрадикационной терапии включают: 1) эффективность не менее чем у 90% инфицированных больных, подтвержденная контролируемые исследованиями по протоколам; 2) эффективность при проведении коротких курсов лечения (не более 7-10 дней); 3) безопасность лечения - недопустимо развитие побочных явлений с частотой, превышающей 5%. Следовательно, схемы двойной терапии стали достоянием прошлого.

Наиболее эффективными являются комбинации трех препаратов (один антисекреторный и два антимикробных препарата), которые принимают 2 раза в день не дольше 7-10 дней, что делает схему более удобной и легко выполнимой для больных. В состав схем в качестве основного препарата входят ингибиторы про-

тонной помпы в сочетании с двумя антимикробными препаратами, наиболее эффективными из которых признаны кларитромицин и метронидазол.

Антисекреторные препараты играют важнейшую роль при комбинации с антибактериальными средствами в схемах эрадикации. В настоящее время используются 2 группы препаратов - ингибиторов протонной помпы (омепразол, пантопризол, лансопризол, рабепразол, эзомепразол) и H₂-блокаторы (ранитидин и фамотидин). Они ускоряют процесс рубцевания язвы, купируют симптомы язвенной диспепсии, повышают внутрижелудочный pH, что усиливает эффективность антибиотиков.

Кроме того, ингибиторы протонной помпы обладают самостоятельным антигеликобактерным действием; в результате лечения бактерии *H.pylori* переходят в кокковую форму. К недостаткам H₂-гистаминоблокаторов, ограничивающим их применение при лечении язвенной болезни, следует отнести: 1) ослабление контроля внутрижелудочного pH в дневное время; 2) недостаточная эффективность при сочетании с антимикробными препаратами в схемах эрадикации инфекции *H.pylori*; 3) развитие толерантности к препаратам у некоторых больных; 4) синдром отмены (рикошета) после прекращения лечения. Ингибиторы протонной помпы являются более мощными, надежными и безопасными антисекреторными средствами.

В настоящее время опубликовано большое количество работ, свидетельствующих о равной эффективности эрадикации на основе препаратов висмута (**де-нол**) или на основе ингибиторов протонного насоса. Различия в эффективности подобных схем определяются лишь активностью антибиотиков, входящих в данные схемы. Сравнительные исследования омепразола, лансопризола и пантопризола в различных схемах тройной терапии показали, что достоверной разницы в исходе терапии в зависимости от того, какой блокатор протонной помпы был использован, нет. В пользу этого свидетельствуют опубликованные результаты метаанализов. Основываясь на этом, авторы Маастрихтского соглашения рекомендуют использовать в схемах тройной терапии любой из трех блокаторов протонного насоса в обычной суточной дозировке.

Однонедельная тройная терапия на основе препарата висмута (именно одного препарата, так как в Маастрихтском соглашении указан только "трикалий дицитрат висмута" [Gut. - 1997. - Vol. 41. - №1], то есть коллоидный субцитрат висмута - де-нол) имеет значительно большую историю, нежели схемы лечения на основе блокаторов протонного насоса, причем авторы соглашения называют ее "классической тройной терапией".

Они также указывают, что "классическая тройная терапия на основе препарата висмута

(коллоидный субцитрат висмута + метронидазол + тетрациклин) сейчас вытесняется схемами на основе блокаторов протонного насоса, которые более эффективны, дают меньше побочных действий и больным легче их придерживаться". Однако следует внимательнее рассмотреть каждый из пунктов, чтобы понять, в какой мере данный вывод верен.

Поскольку прямых сравнительных исследований эффективности схем лечения на основе блокаторов протонного насоса и препарата висмута не проводилось, то авторы Маастрихтского соглашения пользовались результатами метаанализа. Таких работ было опубликовано две, как раз в 1996 году, накануне принятия соглашения. В работе P.L. Jnge и A.Berstad указывается, что средний процент эрадикации составляет 82 (40-100%) для комбинации препарата висмута с тетрациклином и метронидазолом, 85 (72-100%) для режима омепразол + кларитромицин + метронидазол и 87 (43-100%) для режима омепразол+амоксциллин+метронидазол. Затем P.L. Jnge объединяет данные по всем схемам тройной терапии с препаратом висмута и дает среднее значение для таких схем 79%. Именно на эту публикацию дается ссылка в Маастрихтском соглашении, что выводит схемы на основе препарата висмута ниже уровня эрадикации 80%, рекомендуемого международной группой экспертов. Другие, очень важные для понимания сути дела результаты метаанализа были опубликованы в том же 1996 году в журнале *Helicobacter*. Согласно их данным, однонедельная классическая тройная терапия (препарат висмута + тетрациклин + метронидазол) имеет среднюю эффективность 87,9% (72-95%), а такая же схема лечения с заменой тетрациклина на амоксициллин - 78% (39-100%). Причем по каждой схеме лечения было проанализировано 13 исследований, включавших в первом случае 826 больных, а во втором - 755. Схеме лечения омепразол + кларитромицин + метронидазол, по их данным, соответствовал средний уровень эрадикации 88,7% (71-95%).

Интересно, что в таблице к своей статье P.L. Jnge дает средний уровень эрадикации для классической тройной терапии с висмутом, тетрациклином и метронидазолом 85%, а для терапии с висмутом, амоксициллином и метронидазолом - 74%, и из среднего этих двух чисел как раз и получаются искомые 79,5%. Эти, на первый взгляд, малозначительные детали еще раз демонстрируют, что интерпретация результатов метаанализа - дело далеко не однозначное.

Wink de Boer справедливо отметил, что "тройная терапия на основе препаратов висмута, пожалуй, наиболее широко используемая в мире, так как это единственная эффективная антигеликобактерная терапия, доступная по экономическим соображениям в развивающихся странах мира, в которых сосредоточено большинство населения планеты".

Учитывая, что проблема резистентных штаммов *H.p* не решена, было бы разумным расширить спектр схем лечения первой линии с использованием двух базисных препаратов - блокатора протонного насоса и/или препарата висмута (де-нол), а не ограничиваться использованием де-нола только в схемах квадротерапии.

Существенной проблемой, препятствующей успешной эрадикации инфекции, является проблема резистентности бактерий *H.pylori*, которая наблюдается чаще всего к метронидазолу и кларитромицину. В связи с этим внимание клиницистов сейчас должно быть сосредоточено на адекватном выборе схем лечения 1-го ряда (при впервые выявленной инфекции) и на принципах подбора комбинаций препаратов 2-го ряда для повторных курсов лечения.

Для России характерна высокая распространенность штаммов бактерий с первичной резистентностью к метронидазолу, последние годы отмечается нарастание распространенности первично резистентных штаммов бактерий к кларитромицину. Перед выбором схемы эрадикации 1-го ряда во всех случаях целесообразно расспрашивать больных о проводимом ранее лечении метронидазолом или кларитромицином по поводу других заболеваний и избегать назначения препаратов, которые уже применялись ранее.

При неэффективности проведенного лечения выбор терапии 2-го ряда зависит от первоначального выбора. Если комбинация 1-го ряда включала кларитромицин, метронидазол должен назначаться в составе схемы лечения 2-го ряда и наоборот. Существующая взаимозависимость диктует основной стратегический подход к выбору терапии: метронидазол и кларитромицин не следует комбинировать при назначении схемы лечения 1-го ряда.

Многочисленные исследования во всем мире подтвердили, что развитие рецидива язвы нехарактерно для пациентов, успешно вылеченных от инфекции *H.pylori*, при этом даже в развивающихся странах отмечено редкое рецидивирование язвы после лечения. Как расценивать случаи рецидивирования язвы после, казалось бы, успешной эрадикации - как рецидив инфекции, результаты неадекватного лечения которой остались без контроля, или как истинную реинфекцию, т.е. повторное заражение больного иным штаммом бактерии *H.pylori*? Большинство так называемых случаев реинфекции на самом деле являются рецидивом недолеченной инфекции.

Реинфекция характерна для детей и подростков, чаще в развивающихся странах с низким уровнем санитарно-гигиенических норм. Случаи реинфекции нехарактерны для взрослого населения развитых стран и возникают после эрадикации с частотой менее 2% в год. Принято считать, что рецидив язвы, развившейся через 6 мес. после лечения, следует расценивать как рецидив инфекции и назначать в таких случаях схемы 2-го ряда. При рецидиве язвы через год после лечения можно думать об истинной реинфекции, диагностировать которую можно бактериологически. Лечение больных с верифицированным диагнозом реинфекции назначается с учетом результатов определения чувствительности нового штамма бактерий к антибиотикам. Крайне редко наблюдаются случаи рецидивирования язвы при отсутствии рецидивирования или реинфекции *H.pylori* после первичного лечения. Такие больные должны быть более подробно и тщательно обследованы на предмет выявления других причин развития язвы (прием НПВП, гастринома, болезнь Крона и др.).

Литература

1. Материалы IX тематической сессии Российской группы по изучению *Helicobacter pylori*. - Саратов, 2000.
2. Материалы Третьего международного симпозиума "Диагностика и лечение заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*". Май 2001 год. - Санкт-Петербург.
3. Основные положения II Маастрихтского соглашения / В.Т. Ивашкин, В.А. Исаков // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2001. - № 3. - С. 77-83.
4. Kuipers E.J., et al. // Lancet. - 1995/345/1525-8.
5. Ивашкин В.Т., Мезро Ф., Лапина Т.Л. *Helicobacter pylori*: революция в гастроэнтерологии. - М., 1999, 255 с.