### Современное лечение язвенной болезни,

### ассоциированной с Helicobacter pylori

 **По данным регистрации заболеваемости в России каждый десятый взрослый житель страдает тем или иным заболеванием органов пищеварения. В некоторых регионах заболеваемость существенно превосходит средние показатели по стране. Особенно значительное и повсеместное распространение среди взрослого и даже детского населения имеет язвенная болезнь (ЯБ) и сопутствующий ей хронический активный гастродуоденит. Из числа больных ЯБ, находящихся под диспансерным наблюдением, каждый девятый поступает в стационар в связи с возникающими осложнениями (язвенное кровотечение, перфорация язвы и др.), по поводу которых по жизненным показаниям большинство подвергается операции. От осложнений, связанных с неадекватным медикаментозным лечением больных ЯБ, в России ежегодно умирает около 6000 человек в трудоспособном возрасте.**

 **Более ста лет назад было установлено, что язвы в слизистой оболочке (СО) желудка и двенадцатиперстной кишки образуются в результате преобладания агрессивных факторов (в основном соляная кислота и пепсин) над защитными свойствами гастродуоденальной СО (секреция слизи и бикарбонатов, локальный синтез простагландинов, покровный эпителий с достаточной регенерацией, сохранное кровоснабжение и др.). Ранее считалось, что данные нарушения связаны с воздействием стрессов, нарушением питания, курением, приемом крепких алкогольных напитков, отягощенной наследственностью. В действительности же оказалось, что усиление эндогенных факторов агрессии(избыточное кислотообразование) и ослабление резистентности гастродуденальной СО (гастрит, дуоденит) обусловлены заселением СО желудка и двенадцатиперстной кишки спиралевидными бактериями, получившими название Helicobacter pylori (Нр).**

 **При определении показаний к антибактериальной терапии и оценке ее эффективности при различных клинических вариантах Нр-инфекции необходимо учитывать, что геликобактериоз - одна из наиболее распространенных инфекций человека, , которая обусловливает развитие гастрита и дуоденита и является ведущим патогенетическим механизмом ЯБ двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК), ЯБ желудка (ЯБЖ), лимфомы желудка низкой степени злокачественности и рака желудка.**

 **В связи с этим стало ясно, что принцип медикаментозной терапии ЯБЖ и ЯБДПК должен состоять в обязательном использовании препаратов с антикислотной и антибактериальной (антигеликобактерной) активностью.**

 **Современные антикислотные препараты обеспечивают: снижение агрессивного действия соляной кислоты и пепсина на СО оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки; быстрое купирование симптомов заболевания; рубцевание язв; создание оптимального интрагастрального уровня рН для местного действия большинства антибактериальных средств. В то же время при использовании блокаторов протонной помпы в виде монотерапии возможна транслокация Нр из антрального отдела в тело желудка, что снижает эффект антигеликобактерной терапии.**

 **Эрадикация (уничтожение) Нр с помощью адекватных комбинаций антибактериальных средств способствует: регрессии воспалительно-дистрофических изменений СО желудка и двенадцатиперстной кишки; восстановлению защитных свойств СО гастродуоденальной зоны; существенному снижению частоты рецидивов язвенной болезни (с 60 - 70% до 1 - 3% в течение двух лет наблюдений), а следовательно и ее осложнений; профилактике развития мальтомы и рака желудка.**

**Под эрадикацией подразумевают полное уничтожение вегетативных и кокковидных форм Нр в СО желудка и двенадцатиперстной кишки. Диагностика эрадикации Нр должна осуществляться не ранее 4 недель после окончания антихеликобактерной терапии и также любого другого лечения, способного подавлять жизнедеятельность бактерии (препараты висмута, антибактериальные средства, блокаторы H+K+АТФазы, Н2-блокаторы).**

**Эрадикация Нр устанавливается не менее чем двумя из нижеуказанных методов:**

**уреазный дыхательный тест - выявление в выдыхаемом воздухе изотопов 14С и 13С, которые образуются в желудке при расщеплении выпитой меченной мочевины под действием уреазы Нр;**

**гистологический - обнаружение Нр в биоптатах СО, взятых не менее чем из трех участков желудка (2 - из тела и 1 - из антрального отдела), при окраске их по Гимзе, Вартину-Старри, Генте или толуидиновым синим;**

**уреазный биопсионный тест - определение уреазной активности Нр в биоптатах СО из тех же зон желудка (Clo-тест, Денол-тест и др.);**

**бактериологический - рост Нр из биоптатов СО, взятых из вышеуказанных участков желудка.**

 **Из антикислотных препаратов оправдано применение ингибиторов Н+К+ АТФазы (омепразол, пантопразол, лансопразол) и блокаторов Н2-рецепторов гистамина (ранитидин или фамотидин) по схемам, представленным в таблице 1.**

Таблица 1

**Схемы назначения основных антикислотных препаратов при язвенной болезни**

|  |  |
| --- | --- |
| **Препарат, дозы, время приема** | **Продолжительность лечения** |
| 1. **Омепразол (лосек, зероцид и др.син.)20 мг в 8 и 20 ч, затем**
 | **7 - 14 дней на период антибактериальной терапии** |
|  **Омепразол 20 мг в 8ч** | **до 8 недель при ЯБЖ и до 6 недель при ЯБДПК** |
| **2.Ранитидин (зантак и** **др.син) 150-300 мг в 8 и** **20 ч, затем** | **7 - 14 дней на период антибактериальной терапии** |
|  **Ранитидин 300 мг в 20 ч** | **до 12 недель при ЯБЖ и до 8 недель при ЯБДПК** |
| 1. **Фамотидин (гастроседин, квамател, ульфамид и др.син)**

 **20 - 40 мг в 8 и 20 ч,** **затем** | **7 - 14 дней на период антибактериальной терапии** |
|  **Фамотидин 40 мг в 20 ч** | **до 12 недель при ЯБЖ и до 8 недель при ЯБДПК** |

 **В основной перечень препаратов с антигеликобактерной активностью экспертами ВОЗ включены метронидазол (тинидазол), кларитромицин, амоксициллин, тетрациклин и коллоидный субцитрат висмута (КСВ).**

 **Метронидазол (трихопол и др. син.) и тинидазол, повреждая ДНК бактерий, ингибируют их репликацию. Являются базисными препаратами трех- и четырехкомпонентных эрадикационных схем. Метронидазол назначается по 0,25 г 4 раза или 0,4 - 0, 5 г 2 раза в день, а тинидазол по 0,5 г 2 раза в день, оба принимаются в конце еды в течение 7 - 14 дней. Имеются данные о развитии резистентности Нр к метронидазолу в тех случаях, если он принимается в виде монотерапии или низких дозах.**

 **Кларитромицин (клацид) подавляет синтез белка в рибосомах бактерий, оказывает бактериостатический эффект в отношении Нр. Назначается по 0,25 г или по 0,5 г 2 раза в день в конце приема пищи в течение 7 - 14 дней. При использовании препарата в качестве монотерапии иногда к нему у Нр развивается резистентность.**

 **Амоксициллин (флемоксин, солутаб, хиконцил и др.син.) нарушает синтез гликопротеидов в стенке бактерий и обладает бактериоцидным эффектом в отношении Нр, который существенно возрастает в нейтральной среде. Препарат назначается по 0,5 г 4 раза в день или по 1,0 г 2 раза в день в конце приема пищи в течение 7-14 дней в зависимости от комбинации. Резистентность Нр к амоксициллину развивается редко.**

 **Тетрациклин оказывает бактериоцидное влияние на Нр благодаря подавлению синтеза белка бактериальной клетки. Препарат активен при низких значениях рН. Резистентности Нр к препарату не возникает. Обычно назначается по 0,5 г 4 раза или по 1,0 г 2 раза в день во время еды, курс 10-14 дней.**

 **Соединения висмута, особенно коллоидный субцитрат (де-нол, вентрисол и др.син.) являются бактериоцидными препаратами местного действия. Они препятствуют адгезии Нр к эпителию СО и разрушают целостность стенки бактерии. Назначаются по 120 мг 4 раза или по 108 мг 5 раз в день, или по 240 мг 2 раза в день, принимаются натощак за 30 мин до еды или спустя 2 ч после приема пищи в течение 7-14 дней.**

 **Пилорид (ранитидин висмут цитрат) - новое химическое соединение, разработанное специально для эрадикации Нр, обладает антикислотным эффектом ранитидина и антигеликобактерным и цитопротективным действием висмута. Назначается по 400 мг 2 раза в сутки. Пилорид, как и другие препараты висмута, предупреждает появление антибиотикорезистентных штамов Нр в процессе лечения.**

 **Программа лечения больных ЯБ, ассоциированной с Нр, включает:**

**обучение больных с целью достижения партнерства в лечении и повышение ответственности за выполнение рекомендаций врача (режим питания и приема лекарств, прекращение курения и т.д.);**

**оценку тяжести течения ЯБ с учетом анамнеза, клинико-эндоскопических проявлений, тестов на Нр и результатов предшествующей терапии;**

**разработку индивидуального плана курсовой комбинированной антигеликобактерной и антикислотной терапии, а также пролонгированной или прерывистой терапии “по требованию” для профилактики обострений и осложнений ЯБ, включая язвенное кровотечение.**

 **Современное лечение язвенной болезни предусматривает проведение одно-двухнедельной эрадикационной терапии, по окончании которой продолжается прием антисекреторного препарата в полной суточной дозе: блокаторы Н+К+АТФазы - в утренние часы, Н2-блокаторы - в 19-20 часов, а пилорида по 400 мг 2 раза в день до рубцевания язв, эрозий и купирования активности гастрита и дуоденита. Средняя продолжительность лечения составляет 6-8 недель при ЯБДПК и 8-12 недель при ЯБЖ.**

 **При ЯБ, осложненной кровотечением, наряду с эндоскопической остановкой последнего (диатермокоагуляция и др.), необходимо внутривенное инфузионное введение лосека 40 мг или 100 мг зантака или 40 мг кваматела в 100 мл физиологического раствора и сразу же приступить при отсутствии противопоказаний к приему внутрь соответствующего антикислотного препарата в комбинации с антигеликобактерной терапией. Если прием внутрь комбинации препаратов из-за выраженных диспепсических расстройств оказывается невозможным, то необходимо продолжить парентеральное введение одного из антикислотных препаратов (зантак 50 мг или квамател 20 мг или лосек 40 мг ) с интервалами в 8 часов до 3-5-суток и далее проводить вышеуказанную противоязвенную терапию.**

 **Отечественный и зарубежный научный и клинический опыт показал, что в практике целесообразно использовать только те медикаментозные комбинации и схемы лечения, которые обеспечивают уничтожение бактерий при продолжительности курса лечения в 7-14 дней как минимум у 80% больных и не вызывают развитие побочных эффектов, требующих отмены терапии. При язвенной болезни, ассоциированной с Нр, высокоэффективными эрадикационными схемами признаны однонедельная трехкомпонентная (“тройная”) терапия, включающая блокатор Н+К+АТФазы в сочетании с двумя антибиотиками, или пилорид с двумя антибиотиками, и четырехкомпонентная терапия (“квадритерапия”), включающая блокатор Н+К+АТФазы или реже блокатор Н2-рецепторов гистамина в сочетании с препаратом висмута и двумя антибиотиками. Дозы и кратность приема антибактериальных средств могут вариироваться, но чаще используются схемы, в которых суточная доза препаратов разделена на 2 приема.**

 **Схемы однонедельной трехкомпонентной эрадикационной терапии с использованием блокатора Н+К+АТФазы включают омепразол (20 мг 2 раза в день ) или пантопразол (40 мг 2 раза в день), или лансопразол ( 30 мг 2 раза в день ) в следующих сочетаниях: с метронидазолом 400 мг 2 раза в день и кларитромицином 250-500 мг 2 раза в день, или с метронидазолом в тех же дозах и амоксициллином 500 мг 3 раза или 1,0 г 2 раза в день, или с кларитромицином 500 мг и амоксициллином 1,0 г - оба принимаются 2 раза в день.**

 **Однонедельная тройная терапия с пилоридом предусматривает прием его по 400 мг 2 раза в день в комбинации с метронидазолом 400 мг 2 раза в день и кларитромицином 250 мг 2 раза в день или метронидазолом 400 мг 2 раза в день и амоксициллином 1000 мг 2 раза в день или с метронидазолом 400 мг 2 раза в день и тетрациклином 500 мг 2 раза в день. Эффективной оказалась и двухкомпонентная терапия , включающая пилорид 400 мг 2 раза в день в комбинации с кларитромицином 500 мг 2 раза в день при продолжительности лечения в течение 14 дней.**

 **Однонедельная четырехкомпонентная терапия включает блокатор Н+К+АТФазы в стандартной дозировке (например, омепразол 20 мг 2 раза в день или пантопразол 40 мг 2 раза в день, или лансопразол 30 мг 2 раза в день) в сочетании с коллоидным субцитратом висмута (де-нол или вентрисол 120 мг 4 раза в день), тетрациклином (500 мг 4 раза в день) и метронидазолом (250 мг 4 раза в день). Вместо блокатора Н+К+АТФазы можно использовать блокатор Н2-рецепторов гистамина (ранитидин 150-300 мг 2 раза в день или фамотидин 20-40 мг 2 раза в день), а вместо метронидазола применять тинидазол (500 мг 2 раза в день). Кроме того, как вариант четырехкомпонентной терапии можно использовать стандартизированный препарат “гастростат”, который включает таблетки, содержащие калиевую соль двузамещенного цитрата висмута (108 мг), тетрациклина гидрохлорид (250 мг) и метронидазол (200 мг). Одновременно принимается по 1 таблетке вышеуказанных препаратов (3 таблетки) 5 раз в день через равные промежутки времени в течение 10 дней в сочетании с двухкратным приемом блокатора Н+К+АТФазы или блокатора Н2-рецепторов гистамина (например, омепразол 20 мг 2 раза в день или зантак 150 мг 2 раза в день или фамотидин 20 мг 2 раза в день).**

 **При выборе конкретной эрадикационной схемы учитываются многие факторы: дисциплинированность больного, т.е. его способность провести данное лечение, наличие аллергии к препаратам, стоимость терапии, а также учет преимуществ и недостатков каждой из них. Преимуществами трехкомпонентных схем, включающих блокатор Н+К+ АТФазы плюс два антибиотика, являются: быстрое купирование симптомов болезни, низкий уровень побочных эффектов, а небольшое количество таблеток и двух разовый их прием делает ее простой в использовании.. Недостатками данных схем являются развитие резистентности Нр к антибактериальным препаратам ( метронидазолу, кларитромицину и реже к амоксициллину) в процессе лечения; транслокация Нр из антрального отдела в тело желудка в случаях нечувствительности микроорганизма к применяемым антибиотикам.**

 **Преимуществами висмутсодержащих эрадикационных схем (пилорид с двумя антибиотиками или четырехкомпонентная терапия) являются: эффективность их даже у больных, инфицированных резистентными к антибиотикам штамами Нр; предупреждение развития нечувствительности Нр к антибиотикам, повышение протективных свойств СО желудка и двенадцатиперстной кишки, способность инактивировать пепсин, а при использовании пилоридсодержащих комбинаций - небольшое количество таблеток и двухкратный их прием. Основные недостатки четырехкомпонентной вмсмутсодержащей терапии - необходимость приема большого количества таблеток, что делает это лечение трудновыполнимым, и развитие побочных эффектов у 30-50% больных, особенно при двухнедельном курсе лечения.**

 **При использовании представленных схем лечения у большинства больных симптомы заболевания купируются к 3-7 дню. Частота рубцевания язв к окончанию четырехнедельного курса терапии составляет 94 -98 % при дуоденальной и 80 - 92 % при желудочной локализации. Эрадикация Нр при использовании тройной терапии, включающей омепразол и два антибиотика, обычно составляет 80-90%, а при использовании четырехкомпонентной висмутсодержащей терапии она достигает 96%. Аналогичные результаты по эрадикации Нр наблюдаются при семидневной терапии пилоридом в сочетании с кларитромицином и метронидазолом. Если вместо омепразола и других блокаторов Н+К+АТФазы (пантопразол, лансопразол) в указанных схемах используется ранитидин (зантак и др.син.) или фамотидин (гастросидин, квамател, ульфамид и др.син.), то частота эрадикации Нр несколько уменьшается, но превышает 80%.**

 **Эффективность эрадикационной терапии существенно снижается при наличии резистентности бактерии к препарату, включенному в комбинацию, при несоблюдении больным режима приема лекарственной комбинации, а также при предшествующем лечении омепразолом в виде монотерапии. Если проводимая схема лечения не привела к эрадикации Нр, следует считать, что бактерия устойчива к препаратам, входящим в данную комбинацию. В такой ситуации больным ЯБ назначаются непрерывное поддерживающее лечение антисекреторным препаратом, а для эрадикации Нр используется висмутсодержащая схема антигеликобактерной терапии, но с другим набором антибиотиков. При отсутствии эффективности повторного курса лечения необходимо определить чувствительность штама Нр ко всему спектру используемых антибактериальных препаратов.**

 **После рубцевания язв и успешной эрадикации Нр лечение прекращается. Для предупреждения рецидивов ЯБ используются два вида профилактического лечения:**

**1) непрерывная поддерживаящая терапия антисекреторным препаратами в половинной суточной дозе в течение месяцев и даже лет;**

**2) терапия “ по требованию”, предусматривающая возобновление приема одного из антисекреторных препаратов в полной суточной дозе в течение 2 - 3 дней, а затем в половинной - 2 недели при появлении симптомов, характерных для обострения ЯБ. При отсутствии эффекта или при рецидивировании симптомов ЯБ после отмены данной терапии рекомендуется провести эзофагогастродуоденоскопию.**

 **Длительная непрерывная поддерживающая терапия антисекреторными препаратами в половинной суточной дозе проводится больным при отрицательном эффекте эрадикационной терапии, при наличии рефлюкс-эзофагита, при осложненных язвах, при необходимости приема нестероидных противовоспалительных и других “ ульцерогенных “ препаратов, в возрасте старше 60 лет.Терапия “ по требованию” назначается больным с зарубцованными язвами и с достоверной эрадикацией Нр.**

 **Рецидивы ЯБ, ассоциированной с Нр, возникшее в течение первого года после эрадикационной терапии обусловлены, главным образом, реактивацией супрессированной Нр-инфекции. Повторное заражение (реинфекция) Нр наблюдается редко (около 3% случаев), возникает в поздние сроки (более года после успешного антигеликобактерного лечения) и при этом выявляются генетически различные штамы микроорганизма.**

 **Таким образом, современная медикаментозная курсовая терапия ЯБДПК и ЯБЖ может обеспечить безрецидивное течение этих заболеваний и избавить больных от возможных тяжелых осложнений. При этом в большинстве случаев лечение может проводиться в амбулаторно-поликлинических условиях. Успех терапии зависит не только от назначения врачом оптимальной медикаментозной комбинации, но и в значительной степени от ее реализации с участием пациента. Естественно, это становится возможным, если все больные ЯБ будут находится под диспансерным наблюдением и если им будет обеспечена после соответствующего обследования адекватная терапия современными медикаментозными комбинациями.**

 **Литература:**

1. **Григорьев П.Я., Яковенко А.В. Справочное руководство по гастроэнтерологии. М., 1997, 410 с.**
2. **Диагностика, лечение и профилактика обострений и осложнений кислото-зависимых и геликобактерзависимых заболеваний. МЗ РФ. Методические указания. 1997, 30 с.**
3. **Златкина А.Р. Фармакотерапия хронических болезней органов пищеварения. М., 1997,**

**240 с.**

1. **Комаров Ф.И. (ред.) с соавт. Болезни пищевода и желудка. М., 1995, 220 с.**
2. **Логинов А.С. с соавт.Язвенная болезнь и Нр: новые аспекты патогенетической терапии. М., Медицина, 1995, 230 с.**

**ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ, АССОЦИИРОВАННЫХ С HELICOBACTER PYLORI - ИНФЕКЦИЕЙ У ДЕТЕЙ**

Хеликобактериоз - широко распространенная инфекция у детей, причем частота ее выявления увеличивается с возрастом. Возбудителем заболевания является Helicobacter pylori (НР), микроаэрофильная, грамотрицательная, неспорообразующая бактерия S-образной формы, продуцирующая уреазу и ряд токсинов, ферментов и биологических активных веществ, оказывающих деструктивный эффект на ткани желудка, а также обеспечивающих колонизацию НР слизистой оболочки желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки, Постоянное образование амиака в процессе жизнедеятельности НР сопровождается непрерывным защелачиванием антрального отдела желудка и приводит к гипергастринемии, что в сочетании с подавлением синтеза соматостатина способствует гиперпродукции HСl и увеличению массы обкладочных клеток (трофический эффект гастрина). Повышение агрессивности желудочного содержимого в сочетании со снижением защитных свойств слизистой оболочки в результате персистенции НР приводит к формированию различных клинико-морфологических форм хеликобактериоза, основными из которых являются:

.Латентная форма, при которой отсутствуют клинические симптомы заболевания, но при гистологическом исследовании слизистой оболочки желудка может выявляться хронический антральный гастрит.

.Острый гастрит в дебюте проявляется болевым синдромом, тошнотой, рвотой, диареей. Частота хронизации достигает 100%, однако, адекватная терапия может обеспечить выздоровление.

.Хронический активный гастрит антральный (ранняя стадия) и диффузный (поздняя стадия). В детском возрасте преобладает хронический антральный гастрит.

.Хронический активный гастродуоденит, при котором наряду с воспалительными изменениями в антральном отделе желудка выявляется бульбит и проксимальный (до фатерова соска) дуоденит.

.Острые и хронические эрозии гастродуоденальной зоны в сочетании с хроническим активным гастродуоденитом.

.Язвенная болезнь с локализацией язвы в двенадцатиперстной кишке или в желудке (реже) в сочетании с хроническим активным гастродуоденитом и/или эрозиями желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки. Кроме того, с длительно действующим хеликобактериозом, который начинается в детском возрасте, связывают развитие лимфомы и рака желудка у взрослых.

Частота выявления хеликобактериоза у детей значительно возрасла. Так, при хронических гастритах и гастродуоденитах НР-инфекция выявлялась у 10% больных в 1991 году и у 54% - в 1995 году, при язвенной болезни - у 20% и у 64% - соответственно.

Параллельно с ростом частоты инфицированности слизистой оболочки гастродуоденальной зоны отмечается нарастание выраженности структурных изменений последней и степени активности воспалительного процесса, как при гастродуоденитах, так и при язвенной болезни. Так, при язвенной болезни отмечается увеличение количества больных с диффузными изменениями слизистой антрального отдела желудка с поражением железистого аппарата и с преобладанием активного антрального гастрита.

Такая же закономерность отмечается при хронических гастритах и гастродуоденитах. Полученные данные объясняются не только оптимизацией методов выявления НР, но и действительным ростом инфицированности. Широкое распространение НР-инфекции, а также невозможность ее спонтанного разрешения делает данную проблему актуальной.

Лечение заболеваний, ассоциированных с пилорическим хеликобактериозом, включает использование антибактериальных препаратов, к которым чувствительна бактерия: амоксициллин, метронидазол, тетрациклин, рокситромицин, коллоидный субцитрат висмута, фуразолидон. При наличии эрозивно-язвенных поражений желудка и 12-перстной кишки или гастродуоденита с язвенно-подобной симптоматикой, а также для повышения эффективности антибактериальной терапии в комплексную терапию включаются антисекреторные препараты (блокаторы Н2 -рецепторов гистамина).

***Цель исследования.*** Изучить эффективность Зантака (ранитидина) в сочетании с антибактериальными препаратами в лечении эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны и в ликвидации НР у детей.

***Больные и методы.*** Под наблюдением находилось 62 ребенка, 34 мальчика и 28 девочек, средний возраст составил 10,6 лет (7-16 лет). У 42 больных была выявлена язвенная болезнь с локализацией язв в 12-перстной кишке, и у 20 - эрозивный гасродуоденит. Все больные были Нр-положительными.

Всем больным до начала курсового лечения, через 4, а при незарубцевавшейся язве и через 8 недель проводилось эндоскопическое исследование пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. Гистологические, цитологические и биохимические (уреазный тест) исследования не менее двух биоптатов из желудка на НР и активность воспалительного процесса проводились до начала лечения и через 1 месяц после окончания антибактериальной терапии.

При первичном исследовании и каждые 2 недели в процессе наблюдения больным проводились общий анализ крови, мочи и биохимические пробы печени. Больные вели дневник с ежедневной самооценкой выраженности клинических симптомов.

В зависимости от проводимого лечения больные были распределены на 3 группы. *Первая группа* - 22 больных: (16 - с наличием язвы луковицы 12-перстной кишки и 6 - с эрозивным гастродуоденитом), получали Зантак по 150 мг 2 раза в день в течение 10 дней, затем по 150 мг 1 раз в день через 1 час после ужина до рубцевания язвы в сочетании с амоксициллином по 50 мг/кг 2 раза в день в течение 10 дней.

*Вторая группа* - 22 больных (14 - с язвенной болезнью и 8 - с эрозивным гастродуоденитом) получали Зантак по вышеуказанной схеме в сочетании с амоксициллином по 50 мг/кг 2 раза в день + метронидазол 20 мг/кг 2 раза в день в течение 10 дней.

*Третья группа* - 18 больных (12 - с язвенной болезнью и 6 - с эрозивным гастродуоденитом) назначался Зантак по 150 -300 мг 1 раз в сутки в вечерние часы в течение 4х недель в виде монотерапии.

В оценке эффективности проводимой терапии учитывались:

1. сроки купирования симптомов заболевания;
2. средние сроки заживления язв (в днях);
3. частота рубцевания язв к окончанию 4-х недельного курса лечения;
4. частота ликвидации НР - инфекции (количество НР - отрицательных больных через 1 месяц после окончания антибактериальной терапии);
5. частота разрешения активного гастродуоденита (количество больных, у которых в биоптатах слизистой оболочки желудка не определялась нейтрофильная инфильтрация через 1 месяц после окончания антибактериальной терапии).

Результаты лечения больных представлены в Таблице 1.

 **ГРУППЫ БОЛЬНЫХ СРОКИ КУПИРОВАНИЯ СИМПТОМОВ (В ДНЯХ) ЧАСТОТА РУБЦЕВАНИЯ ЯЗВ И ЭРОЗИЙ АБС.ЧИСЛО % ЧАСТОТА ЛИКВИДАЦИИ НР АБС.ЧИСЛО % ЧАСТОТА ЛИКВИДАЦИИ АКТИВНОСТИ ГАСТРОДУОДЕНИТА АБС.ЧИСЛО %**

 **I n - 22 II n - 22 III n - 18 6,2 5,8 6,1 21 95,5 22 100 17 94,4 14 63,6 17 77,3 1 5,6 8 36,4 7 31,8 1 5,6**

При изучении динамики субъективных и объективных симптомов заболевания выявлено, что независимо от используемого метода лечения средние сроки купирования болевого синдрома, изжоги, пальпаторной эпигастральной болезненности оказались практически одинаковыми у всех групп.

Частота рубцевания дуоденальных язв к окончанию 4-х недельного курса лечения при использовании Зантака как в виде монотерапии, так и в различных сочетаниях с антибактериальными препаратами существенно не различалась и составляла от 94,4% до 100%. Это свидетельствует о том, что включение антибактериальной терапии не ускоряет темпы рубцевания язв и что ведущая роль в их заживлении принадлежит Зантаку, который существенно снижает желудочную кислотную продукцию.

При гистологическом исследовании биоптатов слизистой оболочки желудка выявлено, что исчезновение нейтрофильной инфильтрации наблюдалось лишь у одного больного, получающего Зантак в виде монотерапии. Включение в комплексную терапию антибактериальных средств значительно повышало противовоспалительный эффект. Частота ликвидации НР-инфекции также зависила от метода проводимого лечения. Так, монотерапия Зантаком приводила к исчезновению НР лишь у 5,6% больных. Наиболее эффективная ликвидация НР наблюдалась у больных, принимавших Зантак в сочетании с антибиотиками.

Из побочных эффектов следует отметить появление головных болей у 1 больного, получавшего Зантак в виде монотерапии, и понос, тошноту и неприятный вкус у 2 больных, получавших Зантак в сочетании с двумя антибиотиками. Все побочные эффекты были слабо выраженными и не требовали прекращения лечения.

***Методика лечения больных***

I группа зантак 150 мг 2 раза в день 10 дней,

 затем 150 мг через 1 час после ужина

 до 4 недель

 + амоксициллин 50 мг/кг 2 раза в день 10 дней

I группа зантак по вышеуказанной схеме

 + амоксициллин по вышеуказанной схеме

 + метронидазол 20 мг/кг 2 раза в день

 в течение 10 дней

III группа зантак 150-300 мг 1 раз в сутки

 в вечерние часы

***Выводы***

1. Использование Зантака в виде моно-и в комплексной терапии приводит к быстрому купированию основных клинических симптомов язвенной болезни, к рубцеванию дуоденальных язв и эрозий у 94-100% больных к окончанию 4 недельного курса лечения.

2. Монотерапия Зантаком не оказывает существенного влияния на НР-инфекцию и гистологические признаки активности гастродуоденита. Использование Зантака в сочетании с антибактериальными препаратами способствует ликвидации НР-инфекции и разрешению активности гастродуоденита у большинства больных.

3. Основным лимитирующим фактором в проведении комплексной терапии является необходимость приема большого количества таблеток в сутки, что создает определенные сложности для больного. В связи с этим возникает потребность в создании комбинированных препаратов (антисекреторный + антибактериальный), а также препаратов с пролонгированным действием, которые можно было бы принимать 1-2 раза в сутки.

4. Побочные эффекты при использовании Зантака в виде монотерапии практически отсутствуют. Включение в комплексную терапию антибактериальных средств повышает частоту развития побочных эффектов, однако, они, как правило, слабо выражены и не требуют прекращения лечения.

**Лечение хронических вирусных гепатитов**

Вирусные гепатиты являются одной из наиболее актуальных проблем инфекционной заболеваемости. Число инфицированных вирусом гепатита В достигает 300 млн., а вирусом гепатита С около 500 млн. человек во всем мире. Ежегодно от цирроза печени вирусной этиологии умирает более 1,5 млн. человек. Актуальность проблемы обостряется тем, что заболевание развивается чаще в молодом трудоспособном возрасте, что приносит огромный экономический ущерб государству.

В России в последние 3 года отмечается рост заболеваемости как гепатитом В, так и гепатитом С. Число больных гепатитом С за год выросло более чем на 40%. Увеличение заболеваемости, вероятнее всего, обусловлено ростом наркомании, в том числе с использованием наркотиков, вводимых парентерально. Безусловно, улучшилась диагностика вирусных гепатитов, что позволяет чаще выявлять заболевание на ранних стадиях, однако в некоторых регионах требуется усиление диагностической базы.

Симптомы, позволяющие заподозрить хроническое заболевание печени неспецифичны и включают утомляемость, подкожные кровоизлияния, желтуху, кожный зуд. Как правило, симптоматика появляется при наличии высокой активности процесса.

Основные показатели крови, которые используют для диагностики поражения печени включают исследование билирубина, альбумина, гамма-глобулинов, аминотрансфераз (АЛТ, АСТ), щелочной фосфатазы, гаммаглютамилтранспептидазы, протромбинового времени, сывороточного железа.

Биопсия печени позволяет гистологически оценить степень активности и тяжесть поражения печени. Развитие цирроза печени характеризуется структурными необратимыми рубцовыми изменениями паренхимы печени.

Хронический гепатит В связан с персистенцией ДНК-содержащего вируса (HBV), геном которого может существовать в эписомальной (свободной) и хромосомальной (интегрированной) формах. Были выделены две биологические фазы развития HBV: ранняя репликативная и поздняя нерепликативная (интегративная).

В сыворотке крови в репликативную фазу циркулируют наряду с HBsAg, HBeAg, анти-HBc IgM ДНК-HBV и ДНК-HBV-полимераза, которые признаны маркерами фазы репликации HBV. Исключение составляют мутантные вирусы, при репликации которых в кровь не поступает HBeAg. В ткани печени выявляются ДНК-HBV и HBcAg. Во время этой фазы возможна элиминация HBV как спонтанная, так и при использовании противовирусной терапии. С репликацией HBV в гепатоцитах связаны активность (некрозы гепатоцитов) и прогрессирование патологического процесса в печени.

На более поздних стадиях развития HBV-инфекции происходит интеграция фрагмента ДНК вируса, несущего гены HBsAg в ДНК гепатоцита с последующим кодированием и синтезом преимущественно HBsAg с участием ДНК-полимеразы гепатоцита. О переходе репликативной фазы в интегративную свидетельствует сероконверсия HBeAg в соответствующие антитела (анти-HBe), исчезновение из сыворотки крови ДНК-HBV, ДНК-полимеразы и HBcAg из ткани печени. Интеграция геномаHBV в геном гепатоцита сопровождается наступлением клинической и гистологической ремиссии хронических заболеваний печени вплоть до формирования хронического бессимптомного носительства HBsAg с минимальными измененями в ткани печени.

Хронический гепатит С (ХГС) связан с персистенцией вируса гепатита С, геном которого представлен одноцепочной РНК. Выделяют несколько штамов вируса, наиболее агрессивным считается штам 1b. При репликации HCV в сыворотке обнаруживаются анти-HCV класса IgM и РНК-HCV, при прекращении репликации - в течение длительного времени могут выявляться только анти-HCV IgG. Репликация вируса гепатита С всегда сочетается с наличием некрозов гепатоцитов (с активностью) и прогрессированием заболевания.

Хронический гепатит D (HDV-инфекция) обусловлен инфицированием небольшим дефектным РНК-содержащим вирусом, использующим в качестве оболочки HBsAg вируса гепатита В. Маркерами дельта-инфекции являются HDV-РНК и антитела к дельта-антигену класса JgM и JgG.

Репликация HDV, как правило, сочетается с высокой активностью воспалительного процеса в печени.

Еще до открытия противовирусных агентов известные гепатологи высказывали мнение о необходимости этиотропной терапии хронических гепатитов. Однако возможность непосредственного воздействия на вирус появилась только в 80-е годы с появлением в арсенале терапевтических средств интерферонов -альфа (ИФН-).

Целями противовирусной терапии хронического вирусного гепатита являются:

1. элиминация или прекращения репликации вируса
2. купирование или уменьшение степени активности воспаления
3. предупреждение прогрессирования хронического гепатита с развитием отдаленных последствий, включая цирроз и гепатоцелюлярнуюную карциному.

В лечении хронических вирусных гепатитов В, С и Д, а также острого гепатита С единственно эффективными на сегодняшний день остаются ИФН-, как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими средствами (например с синтетическими нуклеозидами, урсодезоксихолевой кислотой, антиоксидантами и др.).

Механизмы противовирусного действия ИФН- недостаточно изучены. Предполагается, что последний ингибирует синтез специфических макромолекул, участвующих в репликации компонентов вируса и в сборе полного вириона. Кроме того, он оказывает иммуномодулирующее действие: повышает цитотоксический эффект Т-киллеров, активность НК-клеток и макрофагов, влияет на гуморальные факторы иммунитета.

По способу производства ИФН- можно подразделить на нативные и генноинженерные. К нативным относятся человеческий лейкоцитарный и лимфобластоидный интерферон альфа-n1 (lns) - (Вэллферон). Особенностью нативных препаратов является наличие множества подтипов, часть из которых гликолизирована, что максимально приближает их к эндогенному ИФН-. К рекомбинантным относят ИФН альфа-2а (Реаферон, Роферон А) ,-альфа 2b (Интрон А, Реальдирон) и -альфа2с (Бероферон и др). Данные препараты содержат один (негликолизированный) подтип и их пространственная структура отличается от эндогенного ИФН-.

На сегодня не существует стандартной схемы лечения хронического гепатита В. Рядом авторов наиболее эффективным считается подкожное или внутримышечное введение ИФН- в дозе 5 - 6 МЕ ежедневно в течение 6 месяцев или 10 МЕ 3 раза в неделю в течение 3 месяцев. Острый гепатит С рекомендуют лечить в дозе 3 - 6 МЕ подкожно 3 раза в неделю в течение 3 месяцев. При хроническом гепатите С назначается 3 - 6 МЕ 3 раза в неделю в течение 12 - 18 месяцев. Ко- или суперинфицирование вирусом гепатита D требует назначения ИФН- в дозе 10 МЕ 3 раза в неделю в течение 12 месяцев.

Эффективность интерферонотерапии при вышеуказанных схемах примерно одинакова, как при использовании нативных, так и рекомбинантных ИФН-. Так при ХГВ стойкий эффект наблюдается у 40 - 50% больных. При ХГС эффект зависит от генотипа вируса. Наиболее трудно терапии поддается генотип 1b, в этом случае эффект отмечается примерно у 10% больных при использовании рекомбинантных ИФН- и у 18% пациентов при использовании лимфобластоидного ИФН-. Лучше терапии поддаются 2-й и 3-й генотипы. Стойкий эффект в этом случае достигается более, чем в 40% случаев при использовании Вэллферона и лишь в 25 - 30% случаев при использовании рекомбинантных ИФН- ( Bacon et al. 1995, Bardelli et al. 1995).

Побочные эффекты ИФН- включают лихорадку, ознобы, головную боль, артралгии, депрессию, кожные высыпания, алопецию, диспепсические расстройства, миелосупрессию. Возможно развитие или усиление аутиммуных реакций, в частности поражение щитовидной железы (аутоиммунный тиреоидит). Одной из наиболее значимых проблем является развитие нейтрализующих антител к ИФН-, что чаще наблюдается при использовании рекомбинантных препаратов (от 7% при использовании ИФН-2b до 30% при использовании ИФН-2а). Для нативных ИФН- частота развития нейтрализующих антител составляет 1,2%. Важно знать, что антитела к ИФН- наиболее эффективно нейтрализуют тот подтип ИФН-, который стимулировал их продукцию. Выявлена перекрестная реактивность нейтрализующих антител в отношении рекомбинантных препаратов. Благодаря множеству подтипов, которые могут не связываться с нейтрализующими антителами к рекомбинантным ИФН-, Вэллферон может быть использован в лечении больных, у которых развилась резистентность к рекомбинантным ИФН- или при наличии рецидивов заболевания на фоне их приема.

Противопоказаниями к назначению ИФН- являются гиперчувствительность к препаратам, наличие печеночно-клеточной недостаточности, беременность, выраженная лейко- и тромбоцитопения. Большую осторожность необходимо соблюдать при наличии у больных ХГ сопутствующих заболеваний почек, сердечно-сосудистой и центральной нервной системы, психических расстройств, аутоиммунных заболеваний, бронхиальной астмы.

Таким образом, единственным эффективным методом лечения хронических гепатитов вирусной этиологии остается ИФН-, позволяющий прекратить репликацию вируса и замедлить прогрессирование заболевания в цирроз и гепатоцеллюлярную карциному. Не смотря на высокую стоимость и относительно низкую эффективность курса интерферонотерапии во многих развитых странах признана экономическая польза данной терапии для государства, так как снижается частота развития тяжелых последствий хронических вирусных гепатитов, что позволяет вернуть трудоспособность молодым пациентам, сократить расходы на лечение цирроза и снизить количество такой дорогостоящей операции, как трансплантация печени. Рядом авторов отмечено преимущество использования нативных препаратов, так как они несколько лучше переносятся больными и несколько чаще отмечается стойкая ремиссия при использовании их в стандартном режиме. Наиболее безопасным в плане возможной контаминации является препарат Вэллферон, так как степень его очистки практически равна степени очистки зарубежных рекомбинантных ИФН-.