***ИНФЕКЦИЯ HELICOBACTER PYLORI (HP)***

***ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ДИАГНОСТИКА И МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ***

Этиологическая роль бактерий в развитии пептической язвы предпологается уже давно. В 1893 году впервые заговорили об обнаружении спирохет в желудке животных, а в 1940-х годах данные микроорганизмы были обнаружены в желудках лиц, страдающих язвенной болезнью или раком этого органа.

Лишь в 1983 году было подтверждено наличие патогенетической связи между бактериальной инфекцией и пептической язвой.

Исследователи Робин Уоррен и Барри Маршалл из Австралии сообщили о наличии бактерий спиралевидной формы, в дальнейшем полученных ими в культуральной среде, у больных с хроническим гастритом и пептической язвой. Первоначально полагали, что указанные бактерии принадлежат к роду *Campylobacter*, однако позднее они были отнесены к отдельному, новому роду. С 1989 года во всем мире этот микроорганизм называют *Helicobacter pylor (Нр)*.

***БИОЛОГИЯ МИКРООРГАНИЗМА***

*Нр* - грамотрицательная микроаэрофильная бактерия изогнутой или спиралевидной формы с множеством жгутиков. Она обнаруживается в глубине желудочных ямок и на поверхности эпителиальных клеток, в основном под защитным слоем слизи, выстилающим слизистую оболочку желудка. Несмотря на столь необычное окружение, конкуренции *Hp* со стороны других микроорганизмов нет.

рН среды обитания Нр примерно равно 7, концентрация кислорода низкая, а содержание питательных веществ вполне достаточно для жизнедеятельности микроба.

***ВИРУЛЕНТНОСТЬ***

Сегодня известно несколько факторов вирулентности, позволяющих Нр заселять, а затем персистировать в организме хозяина:

* Спиралевидная форма и наличие жгутиков
* Наличие ферментов адаптации
* Адгезивность
* Подавление иммунной системы.

***Спиралевидная форма и наличие жгутиков***

Спиралевидная форма Нр хорошо приспособлена к передвижению в вязком слое желудочной слизи, что позволяет микроорганизму полностью заселять слизистую оболочку. Кроме того, наличие покрытых оболочкой жгутиков позволяет быстро передвигаться как в желудочном соке, так и в слизи.

***Ферменты адаптации***

Нр вырабатывает ферменты - уреазу и каталазу. Уреаза, содержащаяся в желудочном соке, катализирует мочевину в диоксид углерода (СО2) и ион аммония (NH4+), что еще больше нейтрализует рН непосредственного окружения микроба и защищает Нр от бактерицидного действия соляной кислоты желудка. Таким образом, микроорганизм, сохранившись в желудочном соке, проникает в защитный слой слизи на поверхности эпителия желудка.

Выделение каталазы, а также, возможно, и супероксиддисмутосмутазы, позволяет Нр подавлять иммунный ответ организма хозяина. Эти ферменты катализируют реакцию превращения бактерицидных соединений кислорода, высвобождаемых активированными в результате инфекции нейтрофилами, в такие безвредные вещества, как кислород и вода.

***Адгезивность***

Способность Нр прикрепляться к олигосахаридным компонентам специфических фосфолипидов и гликопротеинов на мембранах эпителиальных клеток желудка обусловливает его избирательное заселение этих слизесекретирующих клеток. В некоторых случаях слипание ведет к образованию характерной структуры, называющейся "пьедесталом". В тех местах, где мембраны бактериальных клеток примыкают друг к другу, наблюдается разрушение микроворсин и разрыв компонентов цитоскелета. Другими возможными рецепторами связывания Нр являются внеклеточные компоненты матрикса, например, ламинин, фибронектин и различные виды коллагена.

Предполагают, что лишь очень небольшая часть микроорганизмов (менее 10%) имеющихся в желудке, находится в связанном состоянии в каждый конкретный момент времени. Относительно необходимости адгезии Нр не существует единой точки зрения, и уж если адгезия не является обязательным условием колонизации слизистой оболочки желудка, то ее, по-видимому, можно рассматривать как чрезвычайно важный этап развития заболевания.

***Подавление иммунной системы***

Нр стимулирует иммунную систему организма хозяина к выработке системных антител. Однако, как показали результаты исследований, микроорганизмы способны подавлять клеточные реакции иммунитета.

Защита организма от инфекции осуществляется фагоцитами, которые способны захватывать и переваривать чужеродные вещества, в том числе бактерии. В обычных условиях фагоциты не могут пройти сквозь слизистую оболочку желудка, но если это тем не менее происходит, гемаглютинины, находящиеся на поверхности клеток Нр, могут затормозить процесс адгезии или фагоцитоза полиморфно-ядерными лейкоцитами. Кроме того, аммиак, вырабатываемый Нр, способен повредить мембраны фагоцитов. Как уже отмечалось, активность каталазы Нр позволяет ему избежать деструктивного воздействия со стороны нейтрофилов.

Липополисахариды (ЛПС) выступают в роли гидрофильного барьера, связанного с поверхностью бактериальных клеток. ЛПС Нр сформировались в процессе эволюции для защиты от гиперактивности иммунного ответа, что позволяет микроорганизму выжить в желудке. Взятые от больных язвой ЛПС Нр способны стимулировать секрецию пепсиногена, ведущую к избытку пепсина, который является фактором риска в развитии язвенной болезни.

***Патогенность***

Существует несколько механизмов, с помощью которых Нр вызывает развитие заболевания:

* Токсины и токсические ферменты
* Стимуляция воспаления

Изменение физиологии желудка

***Токсины и токсические ферменты***

***Цитотоксины***

Около 65% штаммов Нр вырабатывает вакуолизирующий цитотоксин (Вак А), который способствует образованию вакуолей в эпительных клетках, что ведет к их смерти. Почти все больные с дуоденальными язвами инфицированы Вак А-образующим штаммом Нр. Цитотоксическая активность выше у тех микроорганизмов, которые были получены от больных с дуоденальными язвами, по сравнению с теми, что были взяты от лиц, не страдающих язвенной болезнью. Вак А-образующие штаммы Нр также вырабатывают цитотоксин-ассоциированный белок (ЦагА). Антитела к ЦагА были обнаружены в сыворотке почти всех больных с карциномой и язвенной болезнью желудка.

***Уреаза***

Кроме фактора вирулентности, активность уреазы может быть связана с токсическими эффектами вырабатываемого аммиака. В высоких концентрациях аммиак вызывает вакуолизацию эпителиальных клеток, аналогичную той, что наблюдается при воздействии вакуолизирующего токсина Нр.

***Фосфолипазы А2 и С***

Мембраны клеток желудочного эпителия состоят из двух фосфолипидных слоев. В результате действия фосфолипаз А2 и С, вырабатываемых Нр, в них наблюдаются изменения *in vitro*.

Фосфолипазы из бактериолизатов переводят гидрофобную поверхность фосфолипидного биослоя во "влажное" гидрофильное состояние. Таким образом, в результате действия указанных бактериальных ферментов целостность мембран эпителиальных клеток и их резистентность к повреждениям, например, к соляной кислоте желудка, нарушается.

Фосфолипазы также способны нарушать защитную функцию желудочной слизи. Гидрофобность и вязкость слизи в равной степени зависят от содержания в ней фосфолипидов. В присутствиии Нр слизь становится менее гидрофобной, а ее вязкость при этом уменьшается. Эти изменения могут вести к тому, что в слизистую оболочку из просвета желудка поступает большое количество ионов водорода, что вызывет ее повреждение.

***Стимуляция воспаления***

Воспалительная реакция, протекающая в организме хозяина в ответ на внедрение Нр, сама по себе способствует нарушению целостности желудочного эпителия. Хемотактические белки, высвобождаемые Нр, привлекают большое число нейтрофилов, лимфо- и моноцитов. Итак, наличие большого количества нейтрофилов в эпителии желудка является типичным для инфекции Нр. Мононуклеары выделяют интерлейкины, факторы некроза опухоли и супероксидные радикалы. Интерлейкины и факторы некроза опухоли не позволяют мононуклеарам мигрировать от места протекания воспалительной реакции. Кроме того, они запускают образование супероксидных радикалов, которые затем превращаются в другие активные промежуточные метаболиты кислорода, токсичные как для Нр, так и для клеток слизистой оболочки.

Другими медиаторами воспаления, связанными с инфекцией Нр, являются, по-видимому, фосфолипаза А2 и фактор активации тромбоцитов (ФАТ). Фосфолипаза А2 участвует в распаде фосфолипидов клеточных мембран организма хозяина, что ведет к образовангию соединений, вызывающих хемотаксис клеток воспаления, а также нарушающих проницаемость мембран. ФАТ способен также вызывать серьезные патологические изменения, в частности, изъязвление желудка, а предшественники ФАТ обнаруживаются в биоптате желудка у больных с Нр-положительными дуоденальными язвами.

***Изменение физиологии желудка***

Гастрин - пептидный гормон, секретируемый антральными G-клетками. Повышение уровня сывороточного гастрина у больных с Нр - положительными дуоденальными язвами ведет к увеличению секреции кислоты либо непосредственным повышением выработки париетальных клеток, либо увеличением количества обкладочных клеток.

Увеличение высвобождения гастрина антральным отделом желудка в результате инфицирования Нр происходит по следующим причинам:

* Аммиак, образующийся под влиянием уреазы Нр, увеличивает рН слизистого слоя эпителия желудка, вмешиваясь таким образом в физиологичесий механизм отрицательной обратной связи между секрецией гастрина и соляной кислоты желудка.
* Слизистое воспаление у Нр-инфицированных лиц способно стимулировать секрецию гастрина.
* Соматостатин, секретируемый D-клетками антрального отдела, тормозит синтез и секрецию гастрина G-клетками. Исследования, проводимые с участием Нр-инфицированных лиц, выявили у них снижение концентрации антрального соматостатина.

Содержание пепсиногена в крови также повышено у Нр-положительных больных с дуоденальными язвами. Пепсиноген вырабатывается кислотообразующими клетками слизистой оболочки дна желудка и секретируется как в его просвет, так и в кровь. Для образования протеолитического фермента - пепсина - необходима активация его предшественника в кислом содержимом желудка. Увеличение сывороточного уровня пепсиногена I является важным фактором риска развития дуоденальной язвы, это имеет место у 30-50% пациентов.

***Эпидемиология***

Инфицирование Нр обычно происходит в детстве и при отсутствии лечения персистирует в организме неопределенно долго. Частота инфекции Нр среди детей от 2 до 8 лет в развивающихся странах составляет 10% в год и достигает почти 100% к взрослому возрасту. В развитых странах распространенность Нр также увеличивается с возрастом, однако инфицированность у детей относительно невысокая.

Кроме возраста, важным эпидемиологическим фактором Нр является социально-экономическое положение. В целом, чем ниже социально-экономический статус населения, тем выше риск инфицирования. Существует предположение, что преобладание детского населения в обществе является единственным значимым фактором риска, при этом обеспеченность чистой питьевой водой и соблюдение санитарных норм также важны в профилактике Нр-инфекции.

На основании результатов нескольких исследований эксперты пришли к заключению, что на распространенность Нр влияет профессиональный фактор. Было показано, что работники скотобоен (контакт с инфицированными животными) и врачи-гастроэнтерологи являются группами высокого риска.

***2.6. Пути передачи***

Естественным резервуаром Нр прежде всего является человек, однако инфекция обнаруживается также у домашних кошек, нечеловекоподобных обезьян и свиней. Существуют два возможных пути передачи: фекально-оральный и, в меньшей степени, орально-оральный.

*Фекально-оральный путь*

* Через зараженную питьевую воду (Нр способен выжить до 2 недель в холодной морской и речной воде).
* При употреблении в пищу сырых овощей, для поливки которых используется необработанная сточная вода.

*Орально-оральный путь*

* Имеются данные с высокой выживаемости Нр на зубном налете и в слюне.
* В результате заглатывания рвотных масс; Нр способен сохраняться некоторое время в желудочном соке.
* Наименее частый - через недостаточно продезинфицированные эндоскопы и щипцы для биопсии (ятрогенный путь передачи).

***Реинфекция***

Рецидив дуоденальной язвы после проведения терапии, направленной на эрадикацию Нр, часто связан с реинфекцией (повторным инфицированием).

Из результатов исследований частоты реинфекции в течение первого года после проведения соответствующего лечения (больные повторно обследовались каждые 12 месяцев), вытекает, что она колеблется в пределах от 0 до 35%. Ежегодный процент реинфекции имеет тенденцию уменьшаться до 3% и ниже спустя первый год.

Более высокие цифры частоты реинфекции в течение первого года, приводимые рядом исследователей, можно объяснить тем, что они наблюдали ложную реинфекцию, то есть обострение "старой" инфекции. Ложная реинфекция может наблюдаться:

* Когда после проведения эрадикационной терапии небольшое число микроорганизмов остается, но не выявляется при контрольном обследовании.
* В результате сохранения Нр в других отделах желудочно-кишечного тракта (например, на зубном налете, в слюне или фекалиях), что ведет к аутоинфекции желудка.

**ЗАБОЛЕВАНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С *НELICOBACTER 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.

***Пептическая язва***

*От 90 до 100% лиц с дуоденальными язвами инфицировано Hp.*

Изъязвление двенадцатиперстной кишки у *Hp*- отрицательных лиц обычно является результатом приема НПВП либо проявлением синдрома Золлингера-Эллисона.

При ЯБ желудка инфицированность *Hp* приближается к 85%.Прием НПВП- еще один важный этиологический фактор ЯБ желудка.Распространенность инфекции *Hp* становится еще выше, если ринимать в рассчет только подгруппу лиц с ЯБ желудка, отрицающих прием НПВП.

Самым убедительным доказательством роли *Hp* в патогенезе пептической язвы является положительная динамика в течении заболевания после проведения эрадикационной терапии. Прием антисекреторных препаратов быстро и эффективно заживляет язвы, но сразу после окончания их приема наблюдается рецидив.

Результаты многочисленных исследований подтверждают, что после успешного заживления дуоденальной язвы в течение первых 12 месяцев рецидив наблюдается примерно у 80% лиц, а через 1-2 года после окончания лечения он достигают 100%

После проведения эрадикационной терапии рецидив отмечается не более чем у 10% лиц в течение 1 года после окончания терапии

***Гастрит***

*Чаще всего обострение хронического гастрита связано с Hp.*

В ответ на внедрение *Hp* нейтрофилы мигрируют в интраэпителиальные и интерстициальные пространства, сюда же поступают лимфоциты, в том числе плазматические клетки. В биоптате, полученном в период обострения гастрита, когда в значительном количестве обнаруживаются нейтрофилы, неизменно выявляется *Hp*. Данная форма гастрита чаще локализуется в антральном отделе и отличается наиболее злокачественным течением. В тяжелых случаях в процесс может вовлекаться и тело желудка.

***Неязвенная диспепсия (НЯД)***

НЯД определяется как рецидивирующее чувство дискомфорта в области эпигастрия, часто связанное с приемом пищи без наличия морфологических признаков пептической язвы.

*По данным статистики, НЯД страдает от 20 до 30% населения планеты.*

Этиологическая роль *Hp* при НЯД остается неясной, существующие по этому поводу данные неоднозначны. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о большей частоте обнаружения *Hp* у лиц с НЯД по сравнению с теми, у кого последней нет. Однако достоверность результатов большинства этих исследований подвергается большому сомнению вследствие недостаточного количества исследуемых в контрольных группах.

***Рак желудка***

Между инфицированностью *Hp* и развитием хронического гастрита существует сильная корреляционная связь. При хроническом гастрите наблюдаются атрофия желудка и кишечная метаплазия, являющаяся предраковым состоянием. Однако обнаружение Нр в биоптатах рака желудка очень проблематично в связи с выраженной атрофией желудка и кишечной метаплазией, при которых невозможно поддержание популяции микроорганизма.

При этом эпидемиологические исследования показали, что распространенность *Hp* часто выше в регионах с высокой распространенностью рака желудка.

*Из результатов проспективных исследований вытекает, что у лиц с серологически доказанным наличием инфекции риск развития рака желудка достоверно выше.*

Более того, серологические исследования позволили выявить факт инфицирования *Hp* в прошлом у большого числа страдающих раком желудка. В связи с наличием вероятной связи между инфицированностью *Hp* и развитием рака желудка в 1994 году экспертами ВОЗ этот микроорганизм заненсен в 1 класс канцерогенов (класс достоверных канцерогенов).

***ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ***

***ДИАГНОСТИКА***

Диагностические тесты, направленные на выявление *Hp*,сведены в таблице 3.1.

Существует два типа тестов - инвазивные и неинвазивные. Для подтверждения успешности эрадикационной терапии указанные исследования должны проводиться не ранее пятой недели после ее завершения

***Инвазивные тесты***

Все эти исследования требуют проведения гастроскопии с биопсией желудка, при этом имеется три метода выявления *Hp*:

* культуральный
* гистологический
* быстрый уреазный тест

**Культуральный метод**

Наличие даже одной бактерии в биоптате ведет к росту нескольких колоний,что позволяет установить точный диагноз. Культуры бактерий инкубируются в микроаэробной среде при температуре 370 С в течение 10 дней после чего проводится микроскопическая или биохимическая идентификация вида выросших бактерий.

**Гистологический метод**

*Гистологичсекое исследование позволет установить точный диагноз, особенно в сочетании с культуральным методом или быстрым уреазным тестом.*

При этом необходимо иметь в виду, что результаты исследований зависят от опытности специалиста, который их проводит. Специфичность гистологического исследования зависит от присутствия в биоптате бактерий других видов и от количества бактерий *Hp*.

Биоптат фиксируется в формалине. При использовании, например, серебросодержащих красителей, в частности красителя Вартина-Старри, и ткани и микроорганизм селективно окрашиваются, что помогает идентификации. В случае микроскопического исследования биоптата обычно просматривают несколько полей зрения. Исследование более одного препарата увеличивает чувствительность исследования.

**Быстрый уреазный тест**

*Используемый в качестве скринингового метода во время проведения эндоскопического исследования уреазный тест позволяет получить результат в течение часа.*

При инкубировании биоптата в течение 24 часов чувствительность теста увеличивается.

Биоптат желудка инкубируется в агаровой среде, содержащей мочевину. При наличии в биоптате *Hp* его уреаза превращает мочевину в аммиак, что изменяет рН среды и, следовательно, цвет индикатора. Тест-система CLOtest™ (*Campylobacter-*like Organism test, Delta West Ltd) позволяет производить уреазный тест.

**Неинвазивные тесты**

Существует 2 разновидности неинвазивных метода выявления микроорганизма:

* обнаружение в биологических жидкостях антител к нему
* уреазный тест

***ОБНАРУЖЕНИЕ АНТИТЕЛ К* Hр**

*Антитела, вырабатываемые в ответ на инфицирование Hp, могут обнаруживаться в сыворотке и плазме крови, слюне и моче.*

Данный метод наиболее информативен для выяснения инфицированности микроорганизмом при проведении крупных эпидемиологических исследований. Клиническое применение данного теста ограничивается тем,что он не позволяет дифференцировать факт инфицирования в анамнезе от наличия *Hp* в настоящий момент.

Имеется несколько модификаций этого теста, а именно- ELISA (ферментный иммуносорбентный метод), реакции фиксации комплемента, бактериальной и пассивной гемагглютинации, а также метод иммуноблоттинга.

Список коммерческих серологических китов включает в себя Quick Vue™(Quidel Corporation), Helistal ™(Cortecs Diagnostics), Helitest Lab™(Cortecs Diagnostics) и Pylori Tek ™(Bainbridge Sciences, дистрибьютер- Diagnostic Products Corporation).

***УРЕАЗНЫЙ ТЕСТ***

Наличие инфекции *Hp* в желудке определяется по активности специфичной для данной бактерии уреазы. Пациенту перорально вводится раствор, содержащий меченную 13С или 14С мочевину. В присутствии *Hp* фермент расщепляет мочевину, в результате чего выдыхаемый воздух содержит СО2 с меченным изотопом углерода (13С или 14С), уровень которого и определяется методом массовой спектроскопии или с помощью сцинтилляционного счетчика соответственно.

Таблица 3.1 Сравнение диагностической ценности тестов для вывления *Hp*

**Метод** **Преимущества** **Недостатки** **Применение**

*Культуральный* Биопсия Точность идентификации Чувствительность к антибиотикам может быть определена *in vitro* Необходимость неоднократного проведения исследования Высокая стоимость Необходимость наличия специальных сред, требущих много времени для получения результата Прием антибиотиков последнего поколения или ИПН может вести к ложноотрицательным результатам Установление диагноза Диспансерное наблюдение после проведения эрадикационной терапии

*Гистологический*  Биопсия Доступность "Золотой стандарт" Необходимость неоднократного проведения исследования Высокая стоимость Необходимость наличия специальных сред, требущих много времени для получения результата Прием антибиотиков последнего поколения или ИПН может вести к ложноотрицатель-ным результатам Установление диагноза Оценка состояния слизистой оболочки желудка Диспансерное наблюдение после проведения эрадикационной терапии

ИПН- ингибиторы протонового насоса

***ПОКАЗАНИЯ К ПРОВЕДЕНИЮ ЭРАДИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ***

В настоящее время выявление *Hp*  требует проведения эрадикационной терапии лишь при наличии четких показаний к ней.

В феврале 1994 года согласительная группа Национального Института Здравоохранения (НИЗ) из США выработала рекомендации по ограничению показаний к проведению эрадикационной терапии у больных с язвенной болезнью. Позже, в 1996 году в Маахстрихте (Нидерланды) эти рекомендации были модифицированы.

Ниже приводятся рекомендации, общие для обеих групп:

* Пациентам с язвенной болезнью и наличием Hp требуется назначение антибактериальных и антисекреторных препаратов как сразу после установления диагноза, так и в случае обострения заболевания.

(Поддерживающие дозы антисекреторных препаратов показаны больным с анамнестическими данными о желудочно-кишечном кровотечении). *Hp*- инфицированные лица с пептической язвой, длительно получающие антисекреторные препараты или имеющие рефрактерность к ним, также должны принимать антибактериальные препараты.

* Эрадикационная терапия желательна также и у больных с НЯД после полного дифференциально- диагностического исследования
* Утверждение о наличии взаимосвязи с инфицированности *Hp* и раком желудка требует дальнейшего уточнения.

Не получено убедительных доказательств связи между инфекцией *Hp* и развитием рефлюкс- эзофагита, а также язв, индуцированных приемом НПВП.Однако *имеются веские основания утверждать, что эрадикация* Hp *снижает риск развития других осложнений пептической язвы, в частности повторного кровотечения.*

При лечении таких больных необходима полная уверенностьв том, что эрадикационная терапия была успешной. Это диктует необходимость проведения контрольного исследования через 4 недели и через 6 месяцев после ее окончания, а также антисекреторной терапии в поддерживающих дозах.

Практически, если взрослый пациент с неосложненной дуоденальной язвой не принимает НПВП, его тестирование на инфицированность *Hp* смысла не имеет, так как результат неизменно будет положительным.

Необходимо также отметить, что *Hp* не является единственным фактором риска развития пептической язвы. Ниже приводится список еще нескольких из них:

* Повышенная кислотность желудка
* Группа крови I (0)
* Табакокурение
* Прием ульцерогенных препаратов, например НПВП
* Психологический стресс
* Наличие сопутствующих заболеваний, например хроническая дыхательная недостаточность, хроническая почечная недостаточность
* Наследственная предрасположенность

Таким образом, кроме проведения эрадикационной терапии, необходимы изменение образа жизни, в частности прекращение курения, и отмена НПВП.

***ПРЕПАРАТЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ЭРАДИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ***

При наличии показаний к проведению эрадикационной терапии обычно назначают антисекреторный препарат в сочетании с антибиотиком, что объясняется следующими причинами:

* Некоторые эффективные в отношении *Hp* антибиотики менее стабильны в кислой среде, а их эффект потенцируется антисекреторными препаратами
* Для заживления язвы необходима соответствующая среда, которая достигается приемом этих препаратов

***АНТИСЕКРЕТОРНЫЕ ПРЕПАРАТЫ***

На сегодняшний день имеется три группы антисекреторных препаратов: антагонисты Н2-рецепторов, ингибиторы протонового насоса и ПИЛОРИД.

*Антагонисты Н2-рецепторов (АГР)*

Точкой приложения препаратов этой группы являются рецепторы клеточных мембран, но они также способны подавлять секрецию кислоты и увеличивать рН желудочной среды. Они способствуют заживлению язвы, но не обладают антибактериальной активностью. Кроме Ранитидина (Glaxo Wellcome), в эрадикационной терапии используются Фамотидин (Yamanouchi, Япония) и Низатидин (Lilly, США).

* Ингибиторы протонового насоса

Препараты этой группы мощных антисекреторных препаратов действуют непосредственно на париетальные клетки желудка. В экспериментах *in vitro* они оказывали очень слабый эффект в отношении *Hp*. Наиболее широко известным препаратом этой группы является Омепрозол (Astra, Швеция) , но используются также Иансопрозол (Takeda, Япония) и Пантопразол (Byk Gulden, Германия)

* ПИЛОРИД (см. ниже)

***АНТИБИОТИКИ***

Огромное количество антибиотиков прошли испытание на активность по отношению к Hp. Ниже приводится список доказавших свою эффективность антибиотиков:

* Кларитромицин- высокоэффективный прерпарат из группы макролидов; обладает кислотоустойчивостью и хорошо всасывается из желудочно- кишечного тракта (ЖКТ)
* Амоксициллин- препарат из группы пенициллина, часто используемый в эрадикационной терапии; кислотоустойчив, но менее активен по отношению к *Hp*, чем кларитромицин. Для большего эффекта его комбинируют с метронидазолом или тинидазолом
* Метронидазол, тинидазол

Эти антибиотики из группы имидазолов имеют сходную химическую структуру. Их бактерицидный эффект проявляется при низких значениях рН, однако серьезную проблему представляет рост резистентности *Hp* к антибиотикам. Следовательно, они часто применяются в комбинации с одним или двумя антибиотиками из других групп

* Тетрациклин

Данный препарат используется в комбинации, как минимум, с еще одним антибиотиком и чаще всего вместо амоксициллина.

***ВИСМУТ***

Соли висмута, особенно субсалицилат (Пептобисмол™, Procter & Gamble, США) уже давно используется для купирования симптомов диспепсии. Висмут оказывает слабый эффект в отношении Hp. Антимикробная активность солей висмута объясняется их водорастворимостью. Другими их достоинствами являются способность заживлять слизистую желудка и их защитные свойства. При приеме висмута возможно временное потемнение языка и стула. В середине 1970-х годов наблюдались редкие случаи энцефалопатии, вызванные приемом висмута, в основном, во Франции и Австралии, где препарат назначался длительно и в высоких дозах- значительно превышающих те, которые необходимы для эрадикации Hp.

Коллоидный висмута субцитрат(CBS, Де-Нол) -другая соль висмута, позволяющая в комбинации с двумя антибиотиками, а иногда еще и с антисекреторным препаратом, в приемлемом числе случаев добиться эрадикации *Hp*.

***АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ***

Антибиотикорезистентность *Hp* становится серьезной проблемой в проведении эрадикационной терапии. Резистентность можно подразделить на первичную (внутреннюю) и вторичную (приобретенную):

* Первичная вызывается штаммами *Hp*, резистентными до начала проведения эрадикационной терапии
* Вторичная предполагает резистентность, развившуюся в ходе безуспешной эрадикационной терапии

Резистентность к метронидазолу связывают с неудачным лечением. Наблюдается выраженное географическое различие в частоте резистентности к метронидазолу, что отражает различную широту применения этого препарата в различных странах. Данные исследований свидетельствуют о том, что резистентность *Hp* к метронидазолу в мире растет и в некоторых странах сможет достичь цифр свыше 80%.

Устойчивость *Hp* к другим антибиотикам, в том числе к кларитромицину, также обнаружена, но в меньшей степени (для кларитромицина в Западной Европе она составляет 5-10%).

***ПИЛОРИД***

***НОВОЕ ХИМИЧЕСКОЕ СОЕДИНЕНИЕ***

*ПИЛОРИД (ранитидин висмута цитрат) - новое химическое соединение с уникальным сочетанием свойств:*

* Активности в отношении *Hp*
* Подавление секреции кислоты в желудке
* Защитные сойства по отношению к слизистой оболочке желудка

ПИЛОРИД обладает уникальными физико-химическими свойствами, отличающимися от свойств простой смеси ранитидина гидрохлорида и висмута цитрата. Таким образом, ПИЛОРИД отличается

* Физико- химическими свойствами
* Биологическими свойствами.

***ФИЗИКО- ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА***

Физико- химические свойства, значительно отличающие ПИЛОРИД от простой смеси ранитидина гидрохлорида и висмута цитрата, сводятся к следующим:

* Температура плавления
* Спектроскопические параметры (в частности характер диффракции и спектры ядерно- магнитного резонанса, ЯМР)
* Водорастворимость- висмута цитрат изолированно или в присутствии ранитидина гидрохлорида практически нерастворим в воде. ПИЛОРИД же полностью растворяется при рН 4.

***БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА***

Биологическими свойствами, отличающими ПИЛОРИД от смеси ранитидина гидрохлорида и висмута цитрата, явлются его активность по отношению к

*Hp* и подавление образования пепсина

**Активность в отношении *Hp***

***Минимальная подавляющая концентрация (МПК) ПИЛОРИДа по отношению к Hp приблизительно равна половине той, которой обладает эквимолярная смесь ранитидина гидрохлорида и висмута цитрата.(Таблица 4.4).***

Увеличение антимикробной активности препарата связана с растворимостью солей висмута.

Таблица 4.4 Сравнение активности ранитидина висмута цитрата и смеси ранитидина гидрохлорида и висмута цитрата *in vitro* по отношению к 14 штаммам *Hp*

**Лечение** **Средняя геометрическая МПК а (мг/ л)**

Ранитидин висмута цитрат 12,5

Висмута цитрат 20,2в

Ранитидина гидрохлорид+ висмута цитратб 25,7в

аКонцентрация ионов висмута; б в конценрациях, эквимолярных таковым в ранитидине висмута цитрата; вр<0,01 по сравнению с ранитидином висмута цитрата

***ПОДАВЛЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ ПЕПСИНА***

Пепсин, фермент участвующий в распаде белков, считается важным фактором развития пептической язвы. Пепсин человека существует в нескольких изомерных формах, при этом пепсин 1 получил название ульцерогенного пепсина. В экспериментах *in* vitro ПИЛОРИД значительно ингибирует активность пепсина. (Рис. 4.5).

Суспензия ранитидина и висмута цитрата изолированно или в сочетании друг с другом не оказывают значимого эффекта ни на один из изоферментов пепсина.

***ВИСМУТ***

Благодаря наличию висмута в ПИЛОРИДе этот препарат оказывает антибактериальное действие по отношению к Hp и снижает активность пепсина (*in vitro*) , а также, по не ясному пока механизму, оказывает протективный эффект на слизистую оболочку желудка. ПИЛОРИД был разработан с тем рассчетом, что при растворении в желудке он обеспечивает высокую концентрацию висмута в нем.

Всасываемость висмута при пероральном приеме препарата составляет 0,5% принятой дозы, остальная же часть в неизмененном виде проходит через ЖКТ.

По окончании терапии ПИЛОРИДом содержание висмута в сыворотке крови ничтожно мало и значительно меньше МПК для *Hp*, что свидетельствует о его местном, а не системном действии.

***СИНЕРГИЗМ С КЛАРИТРОМИЦИНОМ***

О синергизме говорят, когода эффект от комбинированного применения препаратов превышает сумму эффектов каждого из них в отдельности. Исследования *in vitro* показали, что *сочетание ПИЛОРИДа с кларитромицином обладают синергизмом в проявлении бактерицидного эффекта в отношении* Hp. Выяснилось, что при сочетанном применении указанных препаратов он составляет 24 часа.

***РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К КЛАРИТРОМИЦИНУ***

Применение ПИЛОРИДа повышает бактерицидную активность кларитромицина в отношении штаммов Hp, резистентных к этому антибиотику.

В исследованиях *in vitro* было показано, что бактерицидная активность комбинации ПИЛОРИДа с кларитромицином в отношении бактериальных штаммов, резистентных к кларитромицину, в 1000 раз выше, чем при изолированном применении ПИЛОРИДа. Таким образом, ПИЛОРИД является синергистом кларитромицина, даже в отношении резистентных к нему штаммов *Hp*.

***КЛИНИЧЕСКИЕ ДОКАЗАТЕЛЬСТВА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПИЛОРИДА***

***5.1 ЗАЖИВЛЕНИЕ ДУОДЕНАЛЬНЫХ ЯЗВ***

*ПИЛОРИД способствует эффективному заживлению как язв желудка, так и двенадцатиперстной кишки.*

Прием ПИЛОРИДа эффективно способствует заживлению дуоденальных язв. В исследовании, ставящем своей целью выяснение оптимальной дозы препарата, было показано, что прием ПИЛОРИДа в дозе 400 и 800 мг 2 раза в день в течение 4 недель оказался более эффективным, чем прием 200 мг 2 раза в день или прием ранитидина гидрохлорида в дозе 150 мг 2 раза в день. Преимущества дозы в 800 мг перед дозой в 400 мг не обнаружено.

***ЗАЖИВЛЕНИЕ ЯЗВ ЖЕЛУДКА***

ПИЛОРИД эффективен в лечении язв желудка. При сравнении результатов приема больными ПИЛОРИДа в дозе 200, 400 и 800 мг 2 раза в день по сравнению с приемом 150 мг ранитидина гидрохлорида в течение 8 недель выяснилось, что дозы 400 и 800 мг 2 раза в день достоверно эффективнее дозы ПИЛОРИДа в 200 мг 2 раза в день или 150 мг ранитидина гидрохлорида 2 раза в день.

***ЭРАДИКАЦИЯ Hp С ПОМОЩЬЮ ПИЛОРИДА В СОЧЕТАНИИ С КЛАРИТРОМИЦИНОМ***

Было проведено 4 клинических испытания, каждое из которых было многоцентровым, рандомизированным, двойным слепым и имело параллельные группы больных.

Стойко высокие уровни эрадикации микроорганизма (82- 94%) были достигнуты в результате приема ПИЛОРИДа в дозе 400 мг 2 раза в день в сочетании с кларитромицином в Европе- по 250 мг 4 раза в день, в США 500 мг 3 раза в день).

В обоих исследованиях, проведенных в Европе, преимуществ приема ПИЛОРИДа в дозе 800 мг 2 раза в день по сравнению с таковым в дозе 400 мг 2 раза в день(в обоих случаях в сочетании с кларитромицином) не выявлено.

Недавно были завершены еще два исследования, сравнивающие эффективность различных доз кларитромицина у больных с дуоденальными язвами. В обоих случаях пациенты получали ПИЛОРИД в дозе 400 мг 2 раза в день в течение 4 недель в сочетании с кларитромицином по 250 мг 4 раза в день или 500 мг 2 раза в день в течение первых недель лечения. В одно из исследований была включена третья группа больных, которые, кроме кларитромицина в дозе 500 мг 2 раза в день, в течение первых 2 недель принимали метронидазол в дозе 400 мг 2 раза в день.

В первом исследовании эффективность дозы кларитромицина 500 мг 2 раза в день в отношении эрадикации микроорганизма была соизмеримой с дозой 250 мг 4 раза в день и составила ***96%*** и 92% соответственно.

Во втором исследовании в результате двукратного приема ПИЛОРИДа и кларитромицина по 500 мг эрадикация достигла ***93%***, что значительно выше, чем в случае приема кларитромицина в дозе 250 мг 4 раза в день (84%), и эквивалетной эффективности тройной схемы, включающей в себя метронидазол.

*Двукратный прием ПИЛОРИДа и кларитромицина в дозе 500 мг позволял достичь эрадикации Hp в* ***96%*** *случаев.*

***КУПИРОВАНИЕ СИМПТОМОВ ЗАБОЛЕВАНИЯ С ПОМОЩЬЮ ПИЛОРИДА В СОЧЕТАНИИ С КЛАРИТРОМИЦИНОМ***

*Прием ПИЛОРИДа в сочетании с кларитромицином в течение 2 недель с последующим переходом на монотерапию ПИЛОРИДом на протяжении еще 2 недель обеспечивал исчезновение жалоб больного.*

***СОЧЕТАНИЕ С АМОКСИЦИЛЛИНОМ***

*Кларитромицин является препаратом выбора в комбинированной эрадикационной терапии с ПИЛОРИДом.*

В отсутствие кларитромицина Пилорид можно сочетать с амоксициллином, хотя эффективность такой комбинации конечно ниже. При этом частота эрадикации *Hp* соизмерима с таковой при его использовании с омепрозолом. В последнее время большой интерес вызывают схемы с использованием двух антибактериальных средств и ПИЛОРИДА. О результатах их применения см. ниже.

***КЛИНИЧЕСКАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ***

*В контролируемых клинических испытаниях переносимость ПИЛОРИДа была хорошей.*

Профиль безопасности препарата был соизмерим с таковым у больных, принимавших плацебо и ранитидина гидрохлорид. Увеличения частоты побочных эффектов не наблюдалось и в случаях комбинации препарата с кларитромицином или амоксициллином по сравнению с теми, кто принимал только ПИЛОРИД. Единственное, что отмечали больные, как это и следовало ожидать в случае приема висмут-содержащих препаратов, это было почернение стула и реже почернение языка.

***Схемы, используемые для эрадикации Нр***

***ЗОЛОТОЙ СТАНДАРТ***

"Золотым стандартом" в эрадикации Hp ранее считалась комбинация коллоидального субцитрата висмута (например Де-Нол), назначаемого в течение 4 недель, с антибактериальными препаратами (амоксициллин и метронидазол или тетрациклин), назначаемых в течение первых двух недель лечения. Такая схема показала высокую эффективность в отношении удаления Hp, однако ее нельзя считать идеальной в связи с большой частотой развития побочных эффектов и сложной схемы приема препаратов, что может привести к отказу пациента от лечения.

***ДВУХКОМПОНЕНТНАЯ СХЕМА***

При поиске оптимальных схем лечения (высокая эффективность при низкой частоте побочных эффектов и удобстве приема) изучали двухкомпонентные схемы. Результаты, полученные при использовании комбинации омепразола с амоксициллином, были очень противоречивы. Уровни эрадикации Hp составили от 0 до 92% (средний 60%). Однако среди специалистов возросло мнение, что омепразол в комбинации с амоксициллином не дает высокой частоты эрадикации бактерии.

Другими двухкомпонентными режимами являются комбинация препарата ПИЛОРИД с клартиромицином и комбинация омепразола с кларитромицином.

* комбинация ПИЛОРИДа с кларитромицином показала эффективность в 82 - 96% случаев, что соспоставимо с эффективностью трехкомпонентных схем.
* Комбинация омепразола с кларитромицином показала значительно более низкую эффективность (в среднем 66%).

***ТРЕХКОМПОНЕНТНАЯ СХЕМА***

Недавно в Европе появилась тенденция к использованию более коротких курсов лечения, направленных на эрадикацию Hр. Исследование МATCH-1, проводило сравнение пяти различных режимов комбинации омепразола с двумя антибиотиками, показавших эффективность в 79 - 96% случаев. Данные схемы лечения были зарегистрированы в некоторых странах Европы и других частях мира.

***Обзор литературы***

Ниже приводятся наиболее широко используемые схемы, направленные на элиминацию Hр. Следует отметить, что помимо отличий в дозах и продолжительности лечения, исследования имеют популяционные отличия, различные диагностические методики (типы и количество проводимых тестов), а также разные методы анализа, используемые для подсчета уровня элиминации.

* **Монотерапия**

Препарат Суточная доза (мг) Продолжите-льность (дни) Уровень эрадикации (%) Обобщен-ные данные (%)

Кларитромицин 1000 -2000 14 11 - 54 34

КСВ\* 480 - 720 14 -28 19 -33 25

Амоксициллин 50 -1500 14 - 28 0 - 28 13

ССВ\*\* 900 - 2100 21 - 42 0 - 56 10

Омепразол 20 - 40 14 - 28 0 - 17 4

Лансопразол 30 - 60 14 - 56 0 - 10 3

Ранитидин 300 28 - 56 0 - 4 1

\* КСВ- коллоидный субцитрат висмута; \*\* ССВ- субсалицилат висмута

* **Двухкомпонентная схема**

Препарат Суточная доза (мг) Продолжите-льность (дни) Уровень эрадикации (%) Обобщен-ные данные (%)

Омепразол + Кларитромицин 20 -40 1000 -1500 14 - 28 14 27 - 88 66

Ранитидин + Кларитромицин 300 - 1200 1000 - 2000 12 - 14 12 - 14 50 - 84 70

Метронидазол + Амоксициллин 1000 - 2000 50 0 - 2000 5 - 30 7 - 30 56 - 80 68

КСВ + метронидазол 480 600 - 1500 7 - 56 38 - 91 68

Омепразол + амоксициллин 20 - 40 1500 - 2000 14 - 28 14 0 - 92 60

Ранитидин + амоксициллин 300 - 1200 2000 10 - 14 10 -14 32 - 65 57

* **Трехкомпонентная схема**

Препарат Суточная доза (мг) Продолжите-льность (дни) Уровень эрадика-ции (%) Обобщен-ные данные (%)

Омепразол+ Кларитромицин + метронидазол 40 1000 -1200 500 -1000 14 - 28 7 - 14 7 - 14 86 - 92 89

КСВ\* + метронидазол + тетрациклин 480 600 - 1200 14 -28 7 - 14 7 - 14 40 -94 86

Омепразол + метронидазол + Амоксициллин 20 - 40 800 - 1500 1500 - 3000 14 - 28 7 - 15 7 - 15 43 - 95 77

Ранитидин + метронидазол + Амоксициллин 300 - 1200 100 - 1500 1500 - 2250 21 - 42 12 - 14 12 - 14 44 - 88 78

КСВ + метронидазол + Амоксициллин 480 750 - 2000 1500 - 2250 14 - 28 7 - 14 7 - 15 43 - 95 77

КСВ + тинидазол + амоксициллин 480 1000 1000 - 3000 10 - 28 7 - 13 7 - 13 59 - 83 70

**Однонедельная трехкомпонентная схема**

омепразол + амоксициллин + кларитромицин 20 - 40 1500 - 2000 500 - 1000 7 76 - 100 89

Омепразол + метронидазол+ кларитромицин 20 - 40 800 500 - 1000 7 79 - 96 89

КСВ + метронидазол + тетрациклин 480 1200 - 1600 1000 - 2000 7 71 - 94 86

Омепразол + метронидазол + амоксициллин 40 800 - 1200 1500 - 2000 7 78 - 91 83

КСВ + Омепразол + кларитромицин 480 20 - 40 500 - 1500 7 40 - 92 77

Омепразол + тинидазол+ Кларитромицин 20 - 40 1000 500 - 1000 7 50 - 95 76

**Какова эффективность комбинации Пилорид + кларитромицин?**

Препарат суточная доза (мг) продолжите-льность (дни) Уровень эрадикации (%) Обобщен-ные данные (%)

ПИЛОРИД + кларитромицин 800 1000 - 1500 14 - 28 14 82 - 96 90

**Какова эффективность комбинации Пилорида с другими антибиотиками?**

Препарат суточная доза (мг) продолжите-льность (дни) Уровень эрадикации (%)

Пилорид + кларитромицин + амоксициллин 800 1000 -1500 1500 - 2000 7 - 14 96

Пилорид + тетрациклин + метронидазол 800 1000 1000 - 1200 7 - 14 88

Пилорид + кларитромицин + метронидазол 800 500 1000 7 86

***ВЛИЯНИЕ НА ЯЗВЕННЫЙ ПРОЦЕСС***

Учитывая, что большинство публикаций посвящены Hр, следует напомнить, что эрадикационная терапия должна быть направлена не только на уничтожение возбудителя, но и на заживление язвы и купирование связанных с ней симптомов. Поэтому рекомендуют продолжать антисекретоную терапию в течение 4 недель при язве двенадцатиперстной кишки и в течение 8 недель при язве желудка.

Идеальной эрадикационной терапией можно считать терапию, отвечающую следующим требованиям:

* Постоянно высокий уровень эрадикации Hр
* Простой режим приема (удобство)
* Низкая частота побочных эффектов
* Экономичность
* Минимальное влияние резистентных штаммов на частоту эрадикации
* Эффективное воздействие на язвенный процесс.

Считается, что эрадикационная терапия переместит короткие или длительные курсы антисекреторных препаратов с позиции предпочтительной терапии у большинства пациентов с язвенной болезнью. У врачей накапливается опыт использования эрадикационной терапии, все чаще лечение назначают эмпирически (без лабораторного подтверждения диагноза). Быстро повышается потребность в препаратах, которые не только обладают высокой активностью в отношение Hр, но и удобны для приема, быстро купируют симптомы, имея при этом незначительные побочные эффекты. Нет сомнений в том, что ПИЛОРИД займет достойное место в лечении заболеваний ЖКТ, связанных с Нр-инфекцией.