**Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки. Антихеликобактерная терапия.**

**Из истории открытия Helicobacter pylori и современные подходы к хеликобактерной терапии**

В 1983 г. B.Marschall и J.Warren впервые обнаружили в слизистой оболочке желудка больного хроническим гастритом изогнутые бактерии, которые первоначально были отнесены к роду Campylobacter, однако, позднее были переклассифицированы в новый вид helicobacter pylоri.

Изучение роли хеликобактерной инфекции в развитии язвенной болезни коренным образом изменило подход к лечению и профилактике заболевания.

Вопрос о целесообразности воздействия на helicobacter pylоri при язвенной болезни на протяжении последних лет был предметом активной дискуссии, но сегодня его можно считать решенным. Следующие факты убедительно подтверждают роль хеликобактерной инфекции в развитии язвы:

1 -частота инфицирования helicobacter pylоri у больных язвой желудка и двенадцатиперстной кишки (не связанной с приемом нестероидных противовоспалительных средств игастриномой) составляет около 80% и 90% соответственно.

2 - в двух исследованиях с длительностью наблюдения 10 и18 лет язва двенадцатиперстной кишки у больных, инфицированных H. pylori, развивалась значительно чаще, чем у неинфицированных лиц.

3 - и наконец, самое главное: при элиминации H. pylori наблюдалось значительное снижение частоты рецидивов язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и желудка с 60 - 100% до 15%, т.е. противомикробную терапию при язвенной болезни оправдывают не только эпидемиологические, но и клинические данные.

С целью диагностики хеликобактерной инфекции могут быть использованы гастродуоденоскопические и неинвазивные методы. Наличие helicobacter pylоri в биоптате слизистой оболочки желудка или двенадцати перстной кишки можно определить путём гистологического исследования посева или с помощью экспресс-тестов, позволяющих зафиксировать наличие уреазы бактерий (CLO-тест, pyloritek ) по изменению цвета красителя. Посев является наименее чувствительным методом и используется в основном для определения восприимчивости микроорганизма к антибактериальным средствам. К неинвазивным методам относится серологические и дыхательные тесты. Следует отметить, что исследования с целью диагностики хеликобактерной инфекции и терапию, направленную на ее эллиминацию, можно проводить как в период обострения, так и ремиссии язвенной болезни. Очевиден вопрос - что делать, если провести исследования невозможно. В нашей поликлинике нет методов диагностики helicobacter pylоri. По мнению J. Walsh и W. Peterson, у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, не получавших ранее нестероидные пропивовоспалительные средства и противомикробные препараты, частота инфицирования helicobacter pylоri столь высока, что специальные исследования можно и не проводить, а сразу начинать терапию. У больных с язвенной болезнью желудка частота инфицирования ниже, поэтому диагноз целесообразно подтвердить с помощью одного из указанных методов.

За последние 10 лет принципы лечения язвенной болезни кардинально изменились. Язвенная болезнь в настоящее время рассматривается как инфекционное заболевание, в большинстве случаев связанное с helicobacter pylоri.

Эпидемические данные свидетельствуют, что 100% язв двенадцатиперстной кишки и более 80% язв желудка связаны с персистированием helicobacter pylоri. Накопленный за последние 10 лет опыт лечения язвенной болезни комбинациями антихеликобактерных средств показал, что при уничтожении helicobacter pylоri в слизистой оболочке желудка прекращается рецидивирование язвенной болезни. Опыт пятилетнего наблюдения отделения гастроэнтерологии МОНИКИ показал, что рецидивы язвенной болезни наступают у 5 -10% пролеченных больных (как правило, в следствии реинфекции H. pyroli.), а в контрольной группе больных, не получавших антихеликобактерной терапии, язва рецидирует в течение 2 лет в 100% случаев. Уникальный опыт получен у больных с осложненным течением язвенной болезни. Если с помощью антихеликобактерной терапии удалось уничтожить helicobacter pylоri, то ни обострения язвенной болезни, ни кровотечения не повторялось в течение всего периода наблюдения (2 года), в то время как у больных, не получавших данную терапию, кровотечения рецедивировали, несмотря на противоязвенное лечение. Известный прогресс был достигнут в разработках схем лечения инфекции, ряд из которых являются общепризнанными.

Первоначально основным препаратом для лечения helicobacter pylоri. была коллоидная суспензия висмута (де-нол), который оказывает прямое бактерицидное действие на helicobacter pylоri. Однако, частота уничтожения helicobacter pylоri при монотерапии де-нолом не превышала 14%. Подавляющее большинство антибиотиков (за редким исключением) обладают средней или высокой активностью в отношении helicobacter pylоri in vitro. Антибиотики должны действовать в желудке, где имеется высокая кислотность желудочного содержимого, всасывание лекарственных препаратов крайне низкое, поэтому необходимая высокая концентрация антибиотиков в ткани желудка достигается с трудом. Этим обстоятельством обусловлена низкая эффективность при монотерапии helicobacter pylоri -ассоциированных заболеваний.

Данные об увеличении активности антибиотиков на H. pyroli. в присутствии ионов висмута предрешили появление комбинированных схем лечения.

Антибиотики, в частности производные пенициллина, влияют на синтез пептидогликана клеточной стенки бактерии, т.е. активно подавляют делящиеся бактериальные клетки, ионы висмута активны и в отношении покоящихся бактериальных клеток, т.к. преципитируются на наружной мембране бактерии могут влиять на активность ряда ферментов в периплазматическом пространстве. Так сочетание де-нола с амоксициллином приводит к эрадикации H. pyroli. в 25 - 63% случаев. Этот показатель был несколько выше при сочетании де-нола и производных нитроимидазола - 48 - 86%.

Сочетание трех препаратов: де-нола, амоксициллина (или тетрациклина) и метронидазола широко применяется во всех странах мира. Такую терапию называют "тройной" или "классической". Тем не менее обоим видам тройной терапии свойственен общий недостаток - большое количество побочных эффектов. Так при применении комбинации, включающей тетрациклин, только за одну неделю лечения выявлены побочные реакции у 56% больных (боли в эпигастральной области -2%, запор -1%, головная боль и боли в ушах -10%, общая слабость -6%, тошнота и рвота -25%, разжижение стула -19%).

До сих пор остается не совсем ясным вопрос о наличии прямого или непрямого бактерицидного действия омепразола на H. pyroli . Полагают, что при высоком значении Ph в желудке нейтрализация аммония, продуцируемого H. pyroli. посредством гидролиза мочевины, невозможна, поэтому накопление аммония может стать токсическим для самого микроорганизма. Такое "самоубийство" helicobacter pylоri было продемонстрировано in vitro. Однако, в организме человека оно имеет место только в антральном отделе желудка. В кислотопродуцирующей зоне желудка (эпителии тела и фундального отдела), где Ph не достигает критических значений, популяция helicobacter pylоri, наоборот, увеличивается за счет спиралевидных форм, т.к. условия, создающиеся под действием омепразола, становятся благоприятными для бактерии. Фигурально выражаясь, омепразол "превращает" фундальный отдел в антральный, с точки зрения значений Ph, а покоящиеся формы helicobacter pylоri, находящиеся в фундальном эпителии, немедленно реагируют на благоприятное изменение среды размножением. Феномен "перемещения" helicobacter pylоri аптрального отдела в тело и фундальный отдел желудка представляет собой важнейшее свойство омепразола. На самом деле в аптральном отделе желудка H. pyroli. просто погибают, а в фундальном переходят в вегетативную форму и начинают размножаться, а т.к. именно омепразол увеличивает в фундальном эпителии желудка число вегетативных форм бактерий, что делает их уязвимыми для антибиотиков, это исключительно важно и потому, что эпителий фундального отдела желудка менее подвержен действию антибиотоков, т.е.они всасываются существенно меньше, чем в аптральном отделе и Ph в эпителии фундального типа ниже, т.е. шансов у антибиотиков разрушиться раньше, чем будет оказано бактерицидное или бактеростатическое действие, больше. Омепразол повышает значение Ph до 5,0 и выше, что создает лучшую среду для действия антибиотиков. Т.е. омепразол не оказывает антибактериального действия, но создает условия для реализации эффекта всех компонентов антихеликобактерной терапии. Частота эрадикации была выше в тех случаях, когда антибиотики назначались в более высокой дозе. Так, при применении амоксициллина в дозе 3 г/сут. частота эрадикации достигала 92%, однако при повышении доз антибиотиков и длительности терапии возрастало и число побочных эффектов. Используя же омепразол (40 мг/сут.) в комбинации с кларитромицином (250 - 500 мг/сут.х2р. в день)исследователи сумели преодолеть 85% барьер в эрадикации helicobacter pylоri.

Неплохие результаты были достигнуты и в случае, когда в приведенной выше схеме тиниразол заменили на амоксициллин в дозе 2 г/сут. (в среднем частота эридикации H. pyroli.составила 88%). Другая комбинация - омепразол с амоксициллином и тиннидазолом (метронидазолом) дает 79,7% эрадикации.

Частота эрадикации helicobacter pylоri при различных видах тройной терапии с омепразолом

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | | |
| Схема лечения | n | Эрадикация (%) |
| Омепразол + кларитромицин + метронидазол | 1119 | 88,7(86,8-90,8) |
| Омепразол + кларитромицин + амоксициллин | 651 | 88(85,5-90,5) |
| Омепразол + амоксициллин + метронидазол | 621 | 76,5(71,5-82,9) |

**"Квадро" терапия - панацея от всех бед?**

Добавление 20 мг омепразола 2 раза в день к классической тройной терапии (де-нол 120мг х 4 р. в сутки, тетрациклин 500 мг х 4 р. в сутки и метронидазол 500 мг х 3 р.в сутки) существенно увеличивает частоту эрадикации. Такая терапия способна преодолеть устойчивость helicobacter pylоri к нитроимидазолам. Оказалось, что эффективность лечения не меняется в зависимости от ее длительности (7 или 14 дней). При семидневном лечении удалось существенно уменьшить число побочных эффектов. В среднем частота эрадикации helicobacter pylоri при "квадро" терапии составила 96,4%. Этот показатель на сегодняшний день является наилучшим.

В сентябре 1996 г. в Маастрихте на заседании Европейскойгруппы по изучению helicobacter pylоri был принят документ: "Current European Concepts in the Management of Helicobacter pylori Infection - The Maastricht consensus Report" . Эксперты указали требование к антихеликобактерной терапии, которыми они руководствовались: лечение должно быть простым, хорошо переноситься, быть доступным по цене и частота эрадикации должна быть выше 80%. Исходя из этого они рекомендовали использовать следующие схемы:

категория 1 (лечение первого ряда):

- однонедельная тройная терапия с использованием блокаторов H+- K+ - АТФазы в стандартной дозировке (в нашей стране речь может идти только об омепразоле 20 мг х2 р.в день) вместе с метронидазолом 400мг х3 р. в день (или тинидазолом 500 мг х2 р.в день) и кларитромицином 250 мг х2 р. в день или амоксициллином 1000 мг х2 р. в день (или кларитромицином 500 мг 2р. в день или амоксициллином 500 мг х 3р. в день);

- классическая тройная терапия с препаратом висмута, которую, однако превосходит тройная терапия с блокаторами H+- K+ - АТФазы.

категория 2 (терапия второго ряда или резервная):

- квадро - терапия (блокаторы H+- K+ - АТФазы + классическая тройная терапия) может быть использована в случае, если тройная терапия неэффективна.

Эксперты подчеркнули, что приводимые схемы имеют рекомендательный характер и со временем будут сменяться. Необходимо учитывать, что на эффективность "стандартных" схем терапии оказывают влияние существенные различия штаммов H. pyroli. в различных популяциях.

При планировании хеликобактерной терапии следует выяснить у больного, какие лекарства он переносит, принимал ли он их ранее, в каких дозах и были ли какие-нибудь побочные реакции.

В последние годы возрос интерес к "факторам хозяина" и их влиянию на исход терапии. Так, эффективность двойной терапии с омепразолом выше у больных пожилого возраста, при более высокой активности гастрита и колита язвы желудка, а не луковицы двенадцати перстной кишки. Пожилой возраст и высокая активность в антральном отделе являются благоприятными факторами в плане эрадикации helicobacter pylоri при классической тройной терапии.

**Практика применения антихеликобактерной терапии**

На "Д" наблюдении находится 17 докторов наук, имеющих язвенную болезнь, в основном двенадцатиперстной кишки, 16 человек - хронический гастрит, из них 4 - эрозийный гастрит или бульбит.

Продолжительность язвенного анамнеза у больных различная:

1 -2 года- 2 чел.

от 6 - 10 лет - 5 чел.

до 20 лет- 5 чел.

свыше 20 лет. - 5 чел.

Возраст больных : до 50 лет- 2 человека,

50 - 55 лет- 2 чел.

60 - 65 лет- 9 чел.

старше 65 лет - 4 чел.

Сопутствующие заболевания имели 9 человек:

1 чел. - И.Б.С. стенокардия напряжения ФКII

1 чел. - И.Б.С. стенокардия напряжения ФКIII, постинфарктный

кардиосклероз

4 чел. - хронич. холецистит, хронич. панкреатит

2 чел. - мочекаменная болезнь

1 чел. - бронхиальная астма

3 чел. - межпозвонковый остеахондроз со смещенными грыжами

1 чел. - гипертоническая болезнь II стадии

Антихеликобактерная терапия обязательно проводилась при обострении язвенного процесса, при впервые выявленной язвенной болезни и с целью профилактики.

Обострения за последние 3 года (1996 - 1998) былиу 7 больных, причем, в основном, в 1996 г. и у 2-х человек, вновь взятых на диспансерное наблюдение в 1997 году.

При обостренияхязвенной болезни назначался омепразол (20 мг х 2 раза в день), де-нол (120 мг х 4 раза в сутки), метронидазол (500 мг х 3 раза всутки, при необходимости амоксициллин по 1 г 2 раза в сутки).

Курс лечения 10 - 14 днейиндивидуальный, т.е. учитывался язвенный анамнез, тяжесть состояния, предыдущий опыт применения препаратов, их переносимость, как правило до 1996 года антихеликобактерная терапия в полном объеме не проводилась. Лекарственная терапия чаще всего проводилась в ранне-весенний (февраль - март) и ранне-осенний (конец августа - сентябрь). Контрольная ЭГДС в 1997 г. была проведена только 4 пациентам, т.к. остальные категорически отказывались от этого исследования. У всех больных после проведения 2 - 3 курсов антихеликобактерной терапии в 1996 - 1997 г. рецидива или обострения заболевания не наблюдалось. Проведение "классической" терапии с профилактической целью, даже у больных с минимальными жалобами, привело к тому, что при осмотре этих больных через 5 - 6 месяцев больные не испытывали никакого дискомфорта со стороны желудочно-кишечного тракта.

**Два клинических случая**

Пациент Ш. 1938 г. рождения, язвенный анамнез с 1966 г., язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки до 1973 г. текла без обострений. В 1973 г. больной прошел лечение гризеовульвином по поводу трихофитии стоп. В результате чего возникло кишечное кровотечение, по поводу которого больной находился в гастроэнтерологическом отделении ЦКБРАН. В дальнейшем имел частые обострения (1978, 1982, 1985, 1994, 1995 г.) в весенне-осенние периоды, но от какого-либо обследования и медикоментозного лечения категорически отказывался. Следовал диете Шаталовой, своим собственным ощущениям и взглядам на проблему язвенной болезни.

С 1996 г. с больным проводились неоднократные беседы о возможном наличии у него helicobacter pylоri и необходимости эрадикации возбудителя. В 1997 г. при тяжелом обострении язвенной болезни удалось выполнить ЭГДС.

Заключение ЭГДС: обострение язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, две большие и глубокие язвы на задне-верхней и передне-нижней стенке 12 п.к. диаметром до 12 мм каждая. Задне-верхняя с некротическим дном, окруженная инфильтрацией и гиперимированной слизистой. В передне-нижней - тромбирован сосуд диаметром до 1 мм, не кровоточащий, деформация луковицы умеренная. Кардия с мягкими краями, отечная. Была взята биопсия. Была проведена терапия омедолом, де-нолом, метропиразолом, амоксициллином. Через 21 день была сделана контрольная ЭГДС. Заключение: послеязвенная деформация пиоробульбарной области. Гастродуоденит. Недостаточность кардии. В дальнейшем проводились профилактические курсы антихеликобактерной терапии. Обострений заболевания не было. Больной стал часто выезжать за границу.

Второй пример. Больной А. 1950 г. рождения был практически здоров до 1996 г. В декабре 1996 г. внезапно появились жалобы на сильное головокружение в вертикальном положении, головную боль в теменной области, чувство тошноты. При осмотре обращала на себя внимание возбужденность больного (не мог сидеть, а ходил по кабинету), бледность кожных покровов. При осмотре: в легких дыхание вуикусперное, сердечные тоны звучные, ритмичные. ЧСС - 84 уд. в мин., АД = 100/70 мм рт.ст. Живот мягкий, несколько чувствительный при пальпации в эпиг. области. На физиологические отправления жалоб не предъявлялось.

В связи с тем, что диагноз был не ясен, больной был осмотрен в кабинете невропатолога (диагноз - сосудистый криз?), сделана ЭКГ и по vito - клинический анализ крови, в котором отмечались низкие цифры гемоглобина - 88 г/л, СОЭ - 4 мм в час, L-ты 4,2.10 , L-формула без особенностей. Было заподозрено кишечное кровотечение, и больной был госпитализирован в терапевтическое отделение, где проводилась консервативная терапия. При ЭГДС: слизистая желудка отечная, в кардиальном отделе и в верхней трети множество поверхностных эрозий. На задней стенке луковицы 12 п.к. язва около 0,6 мм в диаметре и 0,2 мм в глубину. При выписке из стационара наблюдалось улучшение, но от контрольной ЭГДС больной отказался . В III и IX 97 проводился курс антихеликобактерной терапии, включающей в себя омед, трихопол, де-нол, амоксициллин в рекомендованных дозах. При выполнении ЭГДС в VI 97, - хронический гастрит, рубец луковицы 12 перстной кишки, следует отметить, что больной до проведения специфической терапии постоянно предъявлял жалобы на боли в эпигастральной области после еды и в ночное время, дискомфорт в эпигастральной области. При осмотре весной 1998 г. жалоб не предъявлял, но, тем не менее, был проведен профилактический курс де-нолом и кларитромицином.

Из 16 больных, находящихся на "Д" учете по хроническому гастриту с разной степени кислотности, у 4-х больных был выявлен или эрозивный бульбит или гастрит. Антихеликобактерная терапия также привела к прекрасным результатам - 1 -2 года ремиссии. Дальнейшее наблюдение за этой группой больных будет продолжено. Среди неконтингента антихеликобактерная терапия проведена у 30 больных также с очень благоприятными результатами.

При наличии рефлюкс-эзофагита или дуоденально-гастрального рефлюкса больным рекомендовались простые меры, которые нередко позволяли полностью устранить или значительно уменьшить его клинические проявления:

- приподнятый головной конец кровати;

- не ложиться сразу после еды;

- ограничить потребление жирной пищи;

- бросить курить;

- уменьшить потребление алкоголя.

В случае тяжелого течения, помимо антацидов, использовались блокаторы желудочной секреции (блокаторы Н2-гисталиновых рецепторов, омепразол) и средства, улучшающие моторику функции желудочно-кишечного тракта (прокинетики) - церукал, затем мотилиум, опыта применения цизапрада (цисапа, коорданакса) пока нет.

Что ожидает нас нового в 2000 году?В ближайшем будущем будет, без сомнения, прояснен вопрос о способности преодолевать устойчивость к нитроимидазолам, простой тройной терапии с блокаторами H+- K+ - АТФазы. Несомненно, появится больше данных об эффективности тройной терапии, при которой блокатор H+- K+ - АТФазы назначают один раз в сутки (например, люсек - 20 мг). Продолжится ренессанс препаратов висмута, связанный с квадро-терапией и, возможно, комбинацией с новыми антибиотиками. Возможно, будут оглашены результаты испытаний препаратов, специально создаваемых для уничтожения helicobacter pylоri, хотя до сих пор ни одной компании не удалось синтезировать препарат или создать вакцину, которые бы излечивали хотя бы 50% больных, страдающих от этой, по выражению D.Yroham, "новой чумы XX века".

**Список литератуты**

1 - А.Р.Златкина - "Лечение хронических болезней органов пищеварения".

2 - В.А.Исаков, отделение гастроэнтерологии МОНИКИ, российская группа по изучению H.pylori - "Лечение язвенной болезни ассоциированной с H.pylori, достижения и нерешенные проблемы".

3 - Я.С.Циммерман, Ш.Р.Зиннатуллин- Пермская гос. мед. академия "Лечение язвенной болезни, ассоциированной с H.pylori, антибактериальными препаратами"

4 - П.Я.Григорьев, Э.П.Яковенко - Р.Г.М.У., кафедра гастроэнтерологии - "Сравнительная эффективность медикаментозных комбинаций по эридикации H.pylori при язвенной болезни".

5 - материалы научного терапевтического общества под руководством доктора мед. наук, профессора А.Р. Златкиной 1994-1998 г.г.