

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН
САМАРКАНДСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ**

РЕФЕРАТ

ТЕМА: ИНФЕКЦИЯ

Выполнил: Исокулова Ш.

САМАРКАНД-2016

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ДИАГНОСТИКА И МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

Этиологическая роль бактерий в развитии пептической язвы предполагается 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 pylori* (*Hp*).

БИОЛОГИЯ МИКРООРГАНИЗМА

Hp - 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.

pH среды обитания *Hp* примерно равно 7, концентрация кислорода низкая, а содержание питательных веществ вполне достаточно для жизнедеятельности микроба.

ВИРУЛЕНТНОСТЬ

Сегодня известно несколько факторов вирулентности, позволяющих *Hp* 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 *Hp* 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

Hp вырабатывает ферменты - уреазу и каталазу. Уреаза, содержащаяся в желудочном соке, катализирует мочевины в диоксид углерода (CO₂) и ион аммония (NH₄⁺), что еще больше нейтрализует pH непосредственного окружения микроба и защищает *Hp* 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 *Hp* 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 *Hp* прикрепляться к олигосахаридным компонентам специфических фосфолипидов и гликопротеинов на мембранах эпителиальных клеток желудка обуславливает его избирательное

заселение этих слизесекретирующих клеток. В некоторых случаях слипание ведет к образованию характерной структуры, называемой "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%) имеющих 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, гемагглютинины, 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 эпителиальных 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 A2 и C

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 присутствии 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 вызывает 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 образованию 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 физиологический 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 *HELICOBACTER PYLORI*

Нр обнаруживается у лиц, страдающих следующими заболеваниями:

- Пептическая язва (язвенная болезнь; ЯБ)

- Гастрит
- Неязвенная диспепсия (НЯД)
- Рак желудка

Убедительных данных, свидетельствующих о причинной связи между *Нр* 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 Нр.

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

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

Самым убедительным доказательством роли *Нр* 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 Нр.

В ответ на внедрение *Нр* 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 *Нр*. 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 *Нр* при НЯД остается неясной, существующие по этому поводу данные неоднозначны. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о большей частоте обнаружения *Нр* 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 *Нр* 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 *Нр* 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 *Нр* в прошлом у большого числа страдающих раком желудка. В связи с наличием вероятной связи между инфицированностью *Нр* и развитием рака желудка в 1994 году экспертами ВОЗ этот микроорганизм занесен в 1 класс канцерогенов (класс достоверных канцерогенов).

ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

ДИАГНОСТИКА

Диагностические тесты, направленные на выявление *Нр*, 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 *Нр*:

- 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

Гистологическое исследование позволит 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 *Нр*.

Биоптат фиксируется в формалине. При использовании, например, серебрясодержащих красителей, в частности красителя Вартин-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 мочевины. При наличии в биоптате *Нр* его уреазы превращает мочевины 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 методов выявления микроорганизма:

- обнаружение в биологических жидкостях антител к нему
- уреазный тест

ОБНАРУЖЕНИЕ АНТИТЕЛ К *Нр*

Антитела, вырабатываемые в ответ на инфицирование *Нр*, 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 *Нр* 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 *Нр* в желудке определяется по активности специфичной для данной бактерии уреазы. Пациенту перорально вводится раствор, содержащий меченую ¹³C или ¹⁴C мочевины. В присутствии *Нр* фермент расщепляет мочевины, в результате чего выдыхаемый воздух содержит CO₂ с меченым изотопом углерода (¹³C или ¹⁴C), уровень которого и определяется методом массовой спектроскопии или с помощью сцинтилляционного счетчика соответственно.

Таблица 3.1 Сравнение диагностической ценности тестов для выявления *Нр*

Метод	Преимущества	Недостатки	Применение
Культуральный	Биопсия	Точность идентификации	Чувствительность к антибиотикам может быть определена <i>in vitro</i>
		Необходимость неоднократного проведения исследования	Высокая стоимость
		Необходимость наличия специальных сред, требующих много времени для получения результата	Необходимость наличия специальных сред, требующих много времени для получения результата
		Прием антибиотиков последнего поколения или ИППН может вести к ложноотрицательным результатам	Прием антибиотиков последнего поколения или ИППН может вести к ложноотрицательным результатам
		Установление диагноза	Установление диагноза
		Диспансерное наблюдение после проведения эрадикационной терапии	Диспансерное наблюдение после проведения эрадикационной терапии
Гистологический	Биопсия	Доступность "Золотой стандарт"	Необходимость неоднократного проведения исследования
		Высокая стоимость	Необходимость наличия специальных сред, требующих много времени для получения результата
		Необходимость наличия специальных сред, требующих много времени для получения результата	Необходимость наличия специальных сред, требующих много времени для получения результата
		Прием антибиотиков последнего поколения или ИППН может вести к ложноотрицательным результатам	Прием антибиотиков последнего поколения или ИППН может вести к ложноотрицательным результатам
		Установление диагноза	Установление диагноза
		Оценка состояния слизистой оболочки желудка	Оценка состояния слизистой оболочки желудка
		Диспансерное наблюдение после проведения эрадикационной терапии	Диспансерное наблюдение после проведения эрадикационной терапии
ИППН-	ингибиторы протонного насоса		

ПОКАЗАНИЯ К ПРОВЕДЕНИЮ ЭРАДИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ

В настоящее время выявление *Нр* 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 *Нр* 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). *Нр*- 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 *Нр* и раком желудка требует дальнейшего уточнения.

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

При лечении таких больных необходима полная уверенность в 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 *Нр* смысла не имеет, так как результат неизменно будет положительным.

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

- Повышенная кислотность желудка
- Группа крови I (0)
- Табакокурение
- Прием ulcerогенных 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 *Нр* 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 H₂-рецепторов, ингибиторы протонного насоса и ПИЛОРИД.

Антагонисты H₂-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 протонного насоса

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

- ПИЛОРИД (см. ниже)

АНТИБИОТИКИ

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

- Кларитромицин- высокоэффективный препарат 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 *Нр*, 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 *Нр* 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 *Нр*. 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 *Нр*.

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 *Нр*.

АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ

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

- Первичная вызывается штаммами *Нр*, 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 *Hr* к метронидазолу в мире растет и в некоторых странах может достичь цифр свыше 80%.

Устойчивость *Hr* 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 *Hr*
- Подавление секреции кислоты в желудке
- Защитные свойства 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, являются его активность по отношению к

Hr и подавление образования пепсина

Активность в отношении *Hr*

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

Увеличение антимицробной 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 *Hr*

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 концентрациях, эквимольных 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 яскому пока механизму, оказывает протективный эффект на слизистую оболочку желудка. ПИЛОРИД был разработан с тем расчетом, 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 неизменном 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, когда 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 эквивалентной эффективности тройной схемы, включающей в себя метронидазол. *Двукратный прием ПИЛОРИДа и кларитромицина в дозе 500 мг позволял достичь эрадикации Hr 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 Hr соизмерима с таковой при его использовании с омепразолом. 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 Hr

ЗОЛОТОЙ СТАНДАРТ

"Золотым стандартом" в эрадикации Hr 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 Hr , 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 Нр 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 кларитромицином и комбинация омепразола с кларитромицином.

- комбинация ПИЛОРИДа с кларитромицином показала эффективность в 82 - 96% случаев, что сопоставимо 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 Нр. Исследование МАТСН-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 Нр. 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)	Продолжительность (дни)	Уровень эрадикации (%)	Обобщенные 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)	Продолжительность (дни)	Уровень эрадикации (%)	Обобщенные 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)	Продолжительность (дни)	Уровень эрадикации (%)	Обобщенные 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)	продолжитель-ность (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)	продолжитель-ность (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 Нр, 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 антисекреторную 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 Нр
- 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 отношении Нр, 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.