

И.В. Маев, д.м.н., профессор, Н.Н. Голубев, к.м.н., Московский государственный медико-стоматологический университет, РФ

Принципы диагностики и рациональной фармакотерапии хронического гастрита

На современном этапе развития гастроэнтерологии термин «хронический гастрит» объединяет группу заболеваний, характеризующихся воспалением слизистой оболочки желудка.

Основной причиной хронического гастрита является инфекция *H. pylori*. Только менее 10% случаев приходится на аутоиммунный гастрит, редкие формы гастритов (лимфоцитарный, эозинофильный, гранулематозный), другие инфекционные агенты и химические вещества. Распространенность хронического гастрита в мировой популяции очень велика и составляет от 50 до 80%. В России этот показатель находится на таком же уровне.

Диагностика хронического гастрита

Достоверный диагноз хронического гастрита может быть установлен только после морфологического исследования биоптатов слизистой оболочки желудка врачом-морфологом. Для адекватной

оценки гистологических изменений и определения топографии хронического гастрита в соответствии с требованиями Сиднейской системы необходим забор минимум 5 биоптатов (2 из антрального отдела, 2 из тела и 1 из угла желудка).

Заключение должно содержать сведения об активности и выраженности воспаления, степени атрофии и метаплазии, а также о наличии *H. pylori*.

Неинвазивная диагностика атрофического гастрита может быть проведена

с использованием ряда сывороточных маркеров. Для выраженной атрофии слизистой оболочки тела желудка характерно снижение уровня пепсиногена I, атрофия антрального отдела проявляется низкими уровнями базального и пост-прандиального гастрина-17. Исключить аутоиммунный хронический гастрит помогает определение антител к париетальным клеткам желудка и выявление признаков V_{12} -дефицитной анемии. Принципиальным моментом в диагностике хронического гастрита является выявление *H. pylori*. На практике выбор конкретного метода в большинстве случаев определяется клиническими особенностями пациента и доступностью тех или иных тестов.

Все методы диагностики *H. pylori* в зависимости от необходимости проведения эндоскопического исследования и забора биопсийного материала подразделяются на инвазивные и неинвазивные. Стартовая антихеликобактерная терапия может быть назначена при получении положительного результата любого из них. Хронический гастрит всегда требует морфологического подтверждения. В этом случае предпочтение следует отдать инвазивным методам диагностики хеликобактериоза, к которым относятся быстрый уреазный тест, гистологическое исследование биоптатов слизистой желудка на предмет наличия *H. pylori*, полимеразная цепная реакция в биоптате.

Первичная диагностика хеликобактериоза с помощью указанных тестов может давать ложноотрицательные результаты при низкой плотности обсеменения слизистой оболочки бактерией, что часто имеет место на фоне приема ингибиторов протонной помпы (ИПП), антибиотиков и препаратов висмута, а также при выраженном атрофическом гастрите. В таких случаях рекомендуется обязательная комбинация инвазивных методов с определением антител к *H. pylori* в сыворотке крови.

Контроль эрадикации независимо от используемых тестов должен проводиться не ранее 4-6 нед после окончания курса эрадикационной терапии. Предпочтительно отдавать уреазному дыхательному тесту и определению антигена *H. pylori* в кале методом иммуноферментного анализа (ИФА). При недоступности указанных неинвазивных методов следует повторить гистологическое исследование и быстрый уреазный тест.

Лечение хронического хеликобактерного гастрита

Лечение хронического хеликобактерного гастрита предполагает проведение эрадикационной терапии, целью которой является полное уничтожение *H. pylori* в желудке и ДПК. Необходимость лечения хеликобактериоза у таких больных связана с профилактикой некардиального рака желудка и язвенной болезни, так как большинство пациентов с гастритом не предъявляют каких-либо жалоб. Только эрадикация *H. pylori* позволяет добиться регресса явлений воспаления, а также предотвратить развитие или прогрессирование предраковых изменений слизистой оболочки.

Де-Нол®

ВИСМУТА КОЛЛОИДНЫЙ СУБЦИТРАТ



НА ЗАЩИТЕ КАЖДОЙ КЛЕТКИ

- Компонент эрадикационной терапии *H. pylori* первой линии^{1,2}
- Качественное лечение гастритов и пептических язв^{3,4}
- Терапия синдрома раздраженного кишечника с преобладанием диареи

(1) Коллектив авторов, 2005 (Третье Московское соглашение)

(2) Malfertheiner P. et al., 2005 (The Maastricht 3 Consensus Report)

(3) Аруин Л.И., 2006

(4) Маев И.В. и соавторы, 2004

(5) Парфенов А.И. и соавторы, 2006

Рег. свид. МЗ Украины № UA/455/01/01 от 13.04.2006 г.



Представительство Астеллас Фарма Юроп Б.В.:
04050, Киев ул. Пимоненко, 13/5А оф. 41, п/ №11
тел.: +38 (044) 490 6825, факс: +38 (044) 490 6826

Следует отметить, что длительная монотерапия хронического хеликобактерного гастрита ИПП недопустима. Стойкое подавление кислотной продукции способствует перемещению *H. pylori* из антрального отдела в тело желудка и развитию там выраженного воспаления. Создаются предпосылки для изменения топографии гастрита. Преимущественно антральный гастрит переходит в пангастрит. У таких пациентов увеличивается вероятность развития атрофии слизистой оболочки тела желудка (по сути, атрофического гастрита).

В рекомендациях III Маастрихтского консенсуса в ряду абсолютных показаний для назначения антихеликобактерной терапии фигурирует только атрофический гастрит. В то же время составители авторитетных международных руководств подчеркивают, что оптимальным все же является проведение терапии до развития атрофии и кишечной метаплазии слизистой оболочки, еще на стадии неатрофического (поверхностного) гастрита. Настоятельно рекомендуется эрадикация *H. pylori* у близких кровных родственников больных раком желудка.

Современная антихеликобактерная терапия базируется на стандартных схемах на основе ИПП и висмута трикалия дицитрата (Де-Нол). Рекомендации III Маастрихтского консенсуса по лечению инфекции *H. pylori* выделяют схемы терапии 1-й и 2-й линии. Активно обсуждаются варианты схем 3-й линии («терапии спасения»), которые могут применяться после 2 неудачных попыток эрадикации.

Лечение начинают с тройной схемы 1-й линии: ИПП в стандартной дозе 2 р/сут, кларитромицин 500 мг 2 р/сут и амоксициллин 1000 мг 2 р/сут. Длительность терапии рекомендовано пролонгировать с 7 до 14 дней, что достоверно повышает эффективность эрадикации. Применение тройных схем с включением метронидазола абсолютно неоправданно, так как критический порог резистентности *H. pylori* к этому антибиотику (40%) в России уже давно преодолен. Значительно ограничивает перспективы тройной терапии 1-й линии быстрый рост устойчивости пилорического хеликобактера к кларитромицину.

Основными причинами роста числа антибиотикорезистентных штаммов *H. pylori* являются увеличение количества пациентов, получающих неадекватную антихеликобактерную терапию, низкие дозы антибиотиков в схемах эрадикации, короткие курсы лечения, неправильная комбинация препаратов и бесконтрольное самостоятельное использование большими антибактериальными средствами по другим показаниям.

В целом с ростом устойчивости *H. pylori* к основным антибактериальным препаратам ведущую роль в схемах 1-й и 2-й линии эрадикации начинает играть висмут трикалия дицитрат (Де-Нол), что связано с наличием у данного препарата целого ряда уникальных свойств. Висмута трикалия дицитрат обладает наиболее выраженными антибактериальными свойствами в отношении инфекции *H. pylori* среди всех препаратов висмута. Де-Нол хорошо растворяется в водной среде желудочного сока и способен сохранять высокую активность при любом уровне желудочной секреции. Он легко проникает в желудочные ямки и захватывается эпителиоцитами, что позволяет уничтожать бактерии, находящиеся внутри клеток. Важным моментом является полное отсутствие штаммов *H. pylori*, резистентных к солям висмута.

Антихеликобактерный эффект Де-Нола имеет комплексный характер и обусловлен рядом механизмов:

- преципитацией на мембране *H. pylori* с последующим нарушением ее проницаемости и гибелью микроорганизма;
- подавлением адгезии *H. pylori* к эпителиоцитам;
- подавлением подвижности *H. pylori*;
- действием на вегетативные и кокковые формы *H. pylori*;
- синергизмом в отношении *H. pylori* с другими антибиотиками (метронидазолом, кларитромицином, тетрациклином, фуразолидоном).

Последние данные по применению висмута трикалия дицитрата в качестве средства антихеликобактерной терапии были получены в ходе недавнего исследования, целью которого стала оценка эффективности модифицированной 7- и 14-дневной тройной схемы 1-й линии. К стандартной комбинации, включавшей омепразол, кларитромицин и амоксициллин, был добавлен висмута трикалия дицитрат в дозе 240 мг 2 р/сут. Перед началом лечения определялась чувствительность *H. pylori* к антибиотикам. Итоги исследования показали чрезвычайно многообещающие результаты. 14-дневный режим терапии продемонстрировал достоверно большую эффективность, чем 7-дневный. В первом случае эрадикация была достигнута у 93,7% пациентов, тогда как во втором – лишь у 80% больных. При наличии резистентных к кларитромицину штаммов *H. pylori* лечение оказалось успешным у 84,6% лиц, прошедших 2-недельный курс лечения, и только в 36,3% случаев при применении 7-дневного режима, что свидетельствует о возможности преодоления устойчивости бактерии к кларитромицину на фоне использования препарата висмута.

Указанная четырехкомпонентная схема в составе висмута трикалия дицитрата, ИПП, амоксициллина и кларитромицина уже рекомендована ведущими российскими экспертами в качестве одного из вариантов терапии 1-й линии при лечении хеликобактериоза.

Таким образом, широкое применение висмута трикалия дицитрата дает в будущем реальный шанс компенсировать отсутствие новых высокоактивных в отношении *H. pylori* антибактериальных средств. Модифицированная 14-дневная схема с включением данного препарата, по-видимому, может успешно назначаться в качестве терапии 1-й линии даже в регионах с высокой распространенностью кларитромицинрезистентных штаммов бактерии. Такая стратегия позволит значительно снизить уровень устойчивости пилорического хеликобактера к используемым в настоящее время антибиотикам и сохранить высокие показатели эффективности эрадикационной терапии.

Кроме антибактериального эффекта, висмута трикалия дицитрат оказывает выраженное цитопротективное действие. Препарат создает на поверхности слизистой оболочки желудка и ДПК пленку, защищающую эпителиоциты от воздействия кислотного-пептического фактора и потенцирующую процессы репарации в области эрозивно-язвенных дефектов; причем ионы висмута обладают способностью непосредственно стимулировать пролиферацию клеток эпителия.

Де-Нол почти не влияет на базальную и стимулированную секрецию соляной кислоты и серьезно не нарушает физиологию желудка. Это особенно важно для пациентов с атрофией слизистой оболочки на фоне выраженного воспаления.

Дополнительная супрессия кислотной продукции при приеме ИПП в такой ситуации может запустить кишечную дифференцировку эпителия и развитие кишечной метаплазии. Висмута трикалия дицитрат стимулирует синтез простагландина E2 и повышает качество гидрофобного слоя желудочной слизи, вырабатываемой

трикалия дицитрата, эзомепразола, доксицилина и амоксициллина. Даже в случае выявления штаммов с резистентностью к нескольким антибактериальным препаратам эрадикация была достигнута в 91% случаев. Общий алгоритм антихеликобактерной терапии представлен на рисунке.

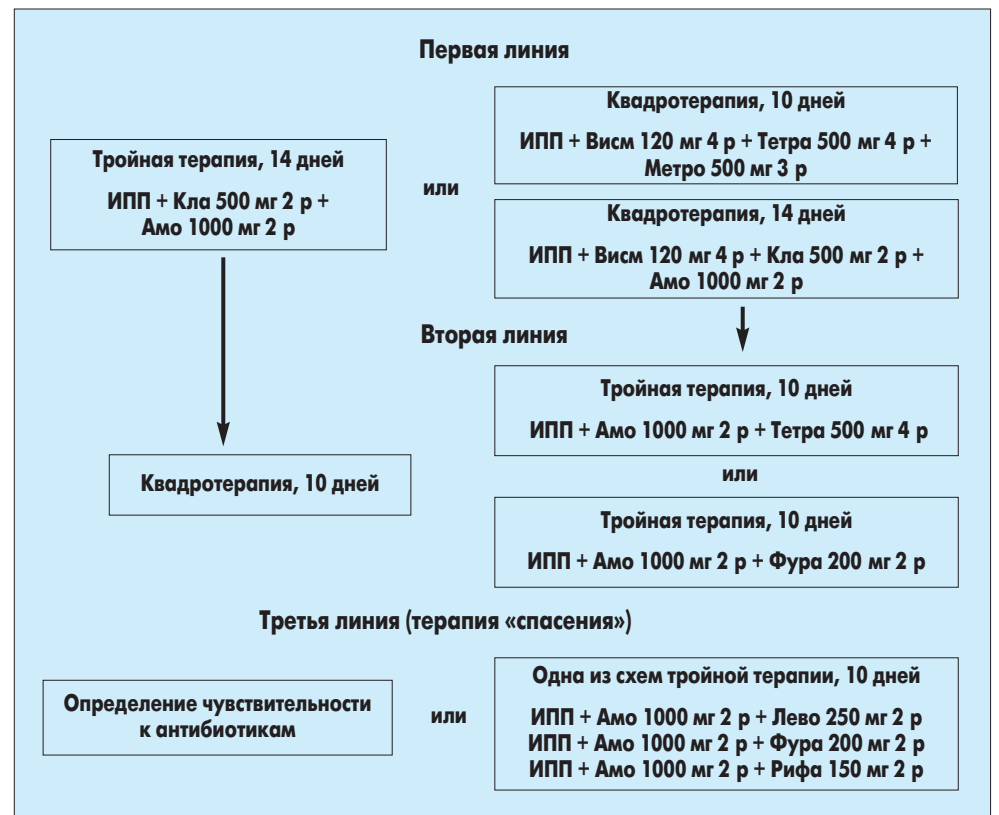


Рис. Алгоритм выбора схемы антихеликобактерной терапии

Примечание: во всех схемах ИПП назначаются в стандартной дозе два раза в сутки.

Кла – кларитромицин, Амо – амоксициллин, Висм – висмута трикалия дицитрат, Тетра – тетрациклин, Метро – метронидазол, Фура – фуразолидон, Лево – левофлоксацин.

поверхностным эпителием. Увеличение продукции простагландина E2 потенцирует секрецию бикарбонатов, улучшает микроциркуляцию, стимулирует ангиогенез, поддерживает реконструкцию внеклеточного матрикса, оказывает противовоспалительное действие. Препарат препятствует деградации слизистого слоя, предохраняет от разрушения и фиксирует в области повреждений эпидермальный фактор роста, необходимый для полноценной физиологической и репаративной регенерации эпителиоцитов. Доказан выраженный антиоксидантный эффект солей висмута, подавляющих перекисное окисление липидов и защищающих ДНК от воздействия активных форм кислорода. На этом фоне снижается риск возникновения мутаций в клетках эпителия, служащих основой для начала опухолевого роста.

Положительной стороной применения Де-Нола является низкая биодоступность. При курсовом приеме данного препарата в течение 1 мес его концентрация в крови составляет 50 мкг/л, а в желудочном соке – 100 мкг/л, что практически исключает проявление системных эффектов висмута.

В случае неудачи 2-й линии терапии возможны два варианта действий:

- проведение эмпирической «терапии спасения» (3-я линия);
- подбор препаратов в зависимости от результатов определения чувствительности *H. pylori* ко всем антибиотикам, используемым в схемах эрадикации.

В настоящее время в России наиболее оправдано применение двух вариантов 10-дневной «терапии спасения». К ИПП (стандартная дозировка 2 р/сут) и амоксициллину (1000 мг 2 р/сут) добавляется левофлоксацин (250 мг 2 р/сут) либо фуразолидон (200 мг 2 р/сут). Эффективность индивидуального подбора антибиотиков в зависимости от чувствительности к ним *H. pylori* иллюстрируется результатами применения 7-дневной схемы 3-й линии в составе висмута

Несмотря на то что элиминация *H. pylori* приводит к постепенной редукции явлений воспаления и нормализации процессов обновления эпителиоцитов, у значительной части пациентов сохраняется эксхеликобактерный гастрит, морфологической основой которого служит мононуклеарная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки. Его длительная персистенция создает условия для прогрессирования структурных изменений в постэрадикационном периоде даже в отсутствие инфекционного фактора. В такой ситуации пролонгация курса лечения *H. pylori* с назначением монотерапии препаратом Де-Нол по 240 мг 2 р/сут в течение 6 нед. Благодаря цитопротективным и антиоксидантным свойствам висмута трикалия дицитрат предотвращает повреждение эпителиоцитов, а стимуляция клеточного обновления потенциально способствует обратному развитию атрофии.

В целом у пациентов с хроническим гастритом успешная эрадикация *H. pylori* позволяет добиться регресса воспалительной инфильтрации и восстановления нормальной морфологической структуры слизистой оболочки желудка. При наличии атрофии и метаплазии устранение инфекционного агента дает возможность остановить дальнейшее прогрессирование данных предраковых изменений, а в ряде случаев – достичь обратного развития атрофии. Учитывая, что хеликобактерный гастрит, особенно при наличии атрофических изменений, значительно повышает риск развития рака желудка, лечение инфекции *H. pylori* с последующим курсовым применением висмута трикалия дицитрата служит важнейшей мерой профилактики этого широко распространенного онкологического заболевания.

Статья печатается в сокращении.

Список литературы находится в редакции.

РМЖ, 2010, т. 18, № 28