

М.Б. Щербинина, д.м.н., профессор, Днепропетровская государственная медицинская академия

# Де-Нол: роль в антихеликобактерной терапии и разрешении постэрадикационного гастрита

Согласно современным представлениям выделяют группу заболеваний, ассоциированных с бактерией *Helicobacter pylori*, течение которых возможно изменить, устранив *H. pylori* как важнейший этиопатогенетический фактор. Среди этих заболеваний центральное место занимает патология гастродуоденальной зоны.



М.Б. Щербинина

В настоящее время установлено, что *H. pylori*, в первую очередь вирулентные штаммы CagA и VacA, играет решающую роль в возникновении и рецидивировании хронического антрального гастрита, более 95% дуоденальных язв и около 70% язв желудка. Кроме того, *H. pylori* является первой бактерией, которая классифицирована Международным агентством по исследованию рака при ВОЗ как доказанный канцероген вследствие эпидемиологической связи с аденокарциномой желудка и лимфомой лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистой оболочкой желудка. Считают, что до 70% случаев рака желудка, злокачественных лимфом и болезни Менетрие ассоциированы с этим микроорганизмом (Blaser M.J., 1997).

*H. pylori* представляет собой грамотрицательную спиралевидную бактерию, которая живет на поверхности слизистой оболочки желудка человека. У этой бактерии развиты сложные механизмы, позволяющие ей избегать бактерицидного влияния соляной кислоты в полости желудка, выживать в нем, прикрепляться и взаимодействовать с желудочным эпителием и иммунной системой хозяина. По данным эпидемиологических исследований, это наиболее часто встречающаяся хроническая инфекция, носителем которой является почти каждый второй человек. Считают, что колонизация *H. pylori* слизистой оболочки желудка у большинства людей происходит в детском возрасте и без лечения персистенция микроорганизма становится пожизненной (Parsonnet J., 1998).

Установлено, что степень и распространенность хеликобактерного гастрита в конечном счете определяют клинический исход. Было идентифицировано три основных фенотипа гастрита (рис.).

Самый распространенный фенотип, который обозначают как простой, или доброкачественный гастрит, характеризуется умеренным пангастритом

с незначительным нарушением секреции соляной кислоты. Хеликобактерный гастрит может протекать асимптоматично. Однако в половине случаев заболевание клинически проявляется в виде желудочной диспепсии, при этом процесс характеризуется разной активностью и может сопровождаться формированием эрозивных дефектов слизистой оболочки. Механизмы реализации негативного влияния бактерии до конца не изучены. При формировании хронического гастрита главными мишенями для микроорганизма становятся эпителиоциты, нейроэндокринные клетки, лейкоциты и лимфоциты. Взаимодействие *H. pylori* с каждым видом клеток приводит к ряду событий. Из них наиболее важными являются непосредственное повреждение и нарушение клеточного цикла желудочных эпителиоцитов; иммунный ответ организма, экспрессия факторов хемотаксиса, влекущие за собой качественные и количественные изменения инфильтрации слизистой оболочки желудка клетками лимфоидного ряда; изменения желудочной секреции (Hunt R., Thomson A.B., 1998).

Практически у всех людей старше 44 лет имеются в той или иной степени выраженные гастритические изменения слизистой оболочки желудка. Тем не менее возникающий с возрастом у *H. pylori*-инфицированных лиц атрофический гастрит рассматривают как исход хеликобактерной инфекции, а не процесс, обусловленный старением, поскольку увеличение случаев атрофического гастрита не наблюдается при отсутствии бактерии. С возрастом также существенно увеличивается распространенность кишечной метаплазии в слизистой оболочке желудка, однако при наличии *H. pylori* риск ее возникновения значительно выше (Matsuhisa T.M. et al., 2003).

Второй фенотип, так называемый фенотип дуоденальной язвы, выявляют

у 15% инфицированных лиц. Для него характерны выраженное воспаление антрального отдела желудка, высокие уровни гастрина, относительно здоровая слизистая оболочка тела желудка и очень высокая продукция соляной кислоты. При этом также нарушен ингибиторный контроль синтеза кислоты. Наиболее значительным вкладом бактерии в процесс язвеногенеза является поддержание активного хронического гастрита, вследствие чего возникают нарушения гистологической стенки желудка и двенадцатиперстной кишки. В данном контексте язвенную болезнь можно рассматривать как осложнение гастрита/гастродуоденита высокой степени активности. Так, показано, что морфологическим субстратом хронической язвы желудка являются нарушения эпителиально-стромальных соотношений за счет утолщения подслизистой основы и уменьшения объемной плотности микроциркуляторного русла слизистой оболочки желудка. Определяющим в процессах язвеногенеза выступает ухудшение кровоснабжения в структурно измененных участках стенки желудка, чем, возможно, объясняется локальность язвенного дефекта. Опосредованным механизмом влияния кислотности на язвобразование является дополнительное уменьшение кровоснабжения в морфологически измененных участках слизистой оболочки желудка, возникающее при секреции соляной кислоты вследствие физиологического перераспределения кровотока с преобладанием в зоне кислотопродукции (Щербинина М.Б., 2003).

Язвенная болезнь может протекать с тяжелыми деструктивными осложнениями (перфорация, желудочно-кишечное кровотечение), при развитии которых сохраняется высокий уровень летальности – до 10% (Березницкий Я.С. и соавт., 2004). Возможны также менее опасные на первый взгляд осложнения язвенной болезни в виде стеноза и пенетрации язвы. Однако эти осложнения могут приводить к выраженным нарушениям гомеостаза при суб- и декомпенсированных стенозах, к возникновению кровотечения или перфорации при пенетрации язвы в соседние органы.

Третий фенотип, или фенотип желудка рака, характеризуется преобладанием гастрита тела желудка, мультифокальной желудочной атрофией, гипо- или ахлоргидрией. Такие изменения возникают приблизительно у 1% пациентов и являются результатом хронического воспаления, вызванного инфекцией и повышающего риск развития рака желудка. При этом

наблюдается низкий уровень кислотной секреции, высокий уровень гастрина, низкий уровень пепсиногена I и отношения пепсиноген I/II.

Атрофический гастрит и кишечная метаплазия представляют собой весомые факторы риска неопластических изменений в желудке. По современным представлениям, рак является многофакторным, длительным, многоступенчатым процессом, протекающим годами в виде так называемых предраковых заболеваний и состояний, которые только в конце своего развития трансформируются в морфологически или визуально выявляемую злокачественную опухоль. P. Correa (1992) представил процесс развития рака желудка в виде следующего каскада: нормальная слизистая оболочка желудка → хронический активный гастрит → атрофия слизистой оболочки желудка → кишечная метаплазия → дисплазия → рак желудка. Понятно, что для профилактики рака желудка этот каскад следует обрывать как можно раньше.

В мире рак желудка представляет собой вторую по частоте причину в структуре смертности от новообразований и четырнадцатую – среди причин общей смертности. Известно, что хеликобактериоз более чем в шесть раз увеличивает риск развития дистального рака желудка. Так, из 78 тыс. ежегодно выявляемых в странах Евросоюза случаев заболевания раком желудка около 65% связано с этой инфекцией (при средней инфицированности населения в популяции 35%).

В механизмах канцерогенного действия *H. pylori* решающую роль играют два момента. Это влияние на процессы окислительного метаболизма, а также нарушение баланса пищеварительных гормонов, регулирующих процессы пролиферации и дифференцировки клеток желудочного эпителия.

После описания и получения культуры *H. pylori* парадигма клинического подхода к заболеваниям гастродуоденальной зоны, ассоциированным с бактерией, в корне изменилась. Доказано, что эрадикация *H. pylori* способствует заживлению 83% язв желудка и 96% язв двенадцатиперстной кишки, при этом частота рецидивирования заболеваний в течение года снижается соответственно с 49 до 9% и с 56 до 12% (Penston J.G., 1996). Применение антихеликобактерной терапии во многих странах Западной Европы, Северной Америки и Дальнего Востока привело к значительному уменьшению количества случаев язвенной болезни,

Продолжение на стр. 32.



Рис. Патологические и клинические последствия хронической инфекции *H. pylori*. Гистологические, физиологические и клинические характеристики каждого из трех потенциальных исходов инфекции

М.Б. Щербинина, д.м.н., профессор, Днепропетровская государственная медицинская академия.

## Де-Нол: роль в антихеликобактерной терапии и разрешении постэрадикационного гастрита

Продолжение. Начало на стр. 31.

многократному снижению частоты ее осложненных форм, в первую очередь перфораций и кровотечений. На примере Японии за последние годы прослеживается тенденция к неуклонному снижению смертности от рака желудка (Fujisawa T. et al., 1999). Установлено, что эрадикация *H. pylori* ведет к обратному развитию ассоциированных с желудочной слизистой оболочкой лимфом низкой степени злокачественности (MALT-лимфомы) (Pignatelli V. et al., 2001). Многоцентровые исследования, проведенные в Европе, Японии и США, показывают, что распространенность *H. pylori* снизилась за десятилетие на 25%.

Аспекты диагностики и лечения вышеназванной группы заболеваний постоянно совершенствуются с позиции доказательной медицины, находя свое отражение в серии согласительных документов. В последние годы ведутся активные поиски наиболее эффективных антихеликобактерных схем. Оптимальные из них представлены в различных международных консенсусах. Для стран Европы это согласительная конференция Маастрихт-IV (Флоренция, 2010). В настоящее время в основе критериев выбора той или иной схемы эрадикации *H. pylori* лежит популяционный уровень резистентности (частота выделения устойчивых штаммов в популяции).

Современная схема терапии, используемая в течение нескольких последних лет, известная как тройная терапия, основана на применении двух антибиотиков (амоксциллина, метронидазола или кларитромицина) и ингибитора протонной помпы (ИПП) в стандартной дозе дважды в день курсом 7-14 дней. К сожалению, существующая резистентность *H. pylori* к двум из трех ключевых антибиотиков — метронидазолу и кларитромицину — значительно снижает эффективность лечения.

Первые работы о резистентности бактерии к метронидазолу были опубликованы в конце 80-х годов прошлого века. Однако они не привлекли внимания клиницистов в связи с незначительным влиянием на исходы терапии (Goodwin C.S. et al., 1988). В начале 1990-х годов были зафиксированы единичные случаи резистентности *H. pylori* к макролидам. Как правило, это были проявления

вторичной резистентности после проведения терапии азитромицином (Glupczynski Y. et al., 1990). В последующие годы средняя резистентность к кларитромицину в странах Европы увеличилась с 9 (1998 г.) до 17,5% (2008-2009 гг.) (Glupczynski Y. et al., 2001; Megraud F. et al., 2012). Учитывая, что кларитромицин входит в схемы эрадикации как один из основных препаратов, это вызвало существенное снижение количества пациентов, достигших эффективной эрадикации (Meyer J.M. et al., 2002; Fallone C.A., 2000). Одновременно встал вопрос об изменении подходов к выбору схемы антихеликобактерной терапии.

На конференции Маастрихт-IV (Флоренция, 2010) была подчеркнута необходимость учета резистентности *H. pylori* к препаратам, используемым с целью эрадикации. В соответствии с этим принято: в регионах, где первичная резистентность к кларитромицину не превышает 15-20%, в качестве эрадикационной терапии первой линии рекомендуется либо стандартная тройная терапия, включающая ИПП, кларитромицин и амоксициллин, либо квадротерапия с препаратом висмута (ИПП + висмута трикалия дицитрат + метронидазол + тетрациклин). В регионах с высокой резистентностью к кларитромицину (15-20%) в качестве эрадикационной терапии первой линии рекомендуется только квадротерапия с препаратом висмута. Квадротерапия с препаратом висмута также сохранила свое значение как основная схема второй линии при неэффективности стандартной тройной терапии (табл.).

Также было показано, что квадротерапия с препаратом висмута может применяться как схема первой линии при проведении эрадикации *H. pylori* у пациентов с сахарным диабетом, у которых стандартная тройная схема эрадикации оказывается, как правило, малоэффективной (Demir M. et al., 2006). Согласно рекомендациям Американского колледжа гастроэнтерологии квадротерапия на основе препарата висмута должна применяться в качестве терапии первой линии в случае аллергии на пенициллины, а также при предшествующем приеме макролидных антибиотиков.

Таким образом, по мере роста резистентности штаммов *H. pylori* возросла значимость препаратов висмута, которые наряду с ИПП претендуют на роль второго базисного компонента

эрадикационной терапии, особенно в регионах с высокой резистентностью к кларитромицину. Квадротерапия с включением препаратов висмута обеспечивает эрадикацию *H. pylori* до 98% случаев независимо от чувствительности штаммов к антибиотикам.

Необходимо отметить, что из препаратов висмута сегодня свое значение сохранил только коллоидный субцитрат висмута (висмута трикалия дицитрат), применяемый в таблетированной форме *per os*. На фармацевтическом рынке Украины это соединение представлено препаратом Де-Нол (фирма «Астеллас Фарма Юроп Б.В.» — Astellas Pharma Europe B.V., Нидерланды). Благодаря уникальной структуре молекулы Де-Нол характеризуется высокой степенью растворимости в воде с образованием коллоида. Коллоид глубоко проникает в слой пристеночной слизи пищеварительного канала, оказывая влияние на ряд звеньев формирования заболеваний гастродуоденальной зоны.

Известно, что Де-Нол обладает многокомпонентным механизмом действия в отношении *H. pylori*, включающим:

- возможность преципитации на бактериальной мембране, нарушение ее проницаемости с вакуолизацией и фрагментацией, приводящими к цитолузу микроорганизма;
- подавление подвижности и адгезивных свойств *H. pylori*;
- ингибирование роста *H. pylori*;
- действие на вегетативные и кокковые формы *H. pylori*;
- способность потенцировать в отношении *H. pylori* действие других антимикробных препаратов (метронидазола, кларитромицина, тетрациклина, фуразолидона) (Egah P.O. et al., 1997; Graham D.Y. et al., 2010).

Де-Нол отличается от антибиотиков по реализации антихеликобактерного эффекта. Антибиотики при приеме внутрь находятся в просвете желудка не более 1-1,5 ч, после чего всасываются в двенадцатиперстной кишке. Накопление этих препаратов в слизистой оболочке желудка происходит во время фазы распределения из системного кровотока. Поэтому их концентрация в слизистой оболочке желудка прямо пропорциональна концентрации в сыворотке крови, которая, в свою очередь, зависит от биодоступности препаратов (Megraud F., 2010). В схемах эрадикации используют антибактериальные препараты с высокой биодоступностью. Это позволяет поддерживать в слизистой оболочке желудка концентрации антибиотика выше величины минимальной подавляющей концентрации *H. pylori* в течение всего периода между приемами доз препарата.

Антихеликобактерный эффект Де-Нола подобен действию антисептиков. Обладая высокой растворимостью в воде с образованием коллоида, Де-Нол эффективно пенетрирует в желудочную слизь. В слизистой оболочке желудка создаются очень высокие локальные концентрации, бактерицидное действие развивается быстро, путем непосредственного контакта с бактериями. Важно отметить, что препарат легко проникает в желудочные ямки и захватывается эпителиоцитами, что позволяет оказывать влияние на кокковые формы и бактерии,

находящиеся внутри клеток, которые недоступны для других антибактериальных средств. При контакте Де-Нола с *H. pylori* наблюдается модификация метаболизма железа и никеля в бактериальной клетке, происходит подавление синтеза АТФ, белков бактериальной стенки, бактериальной протеазы, фосфолипазы и уреазы, повреждается внеклеточный бактериальный гликокаликс (Ge R. et al., 2012; Stratton C.W. et al., 1999). Таким образом, Де-Нол подавляет ферментные системы *H. pylori*, что делает его нежизнеспособным.

Сам по себе антихеликобактерный эффект Де-Нола находится в пределах 14-40%. Его преимущество состоит в отсутствии резистентных штаммов *H. pylori* к ионам висмута. Сочетание с антибиотиками увеличивает степень эрадикации до 50%, а сочетание двух базисных препаратов (ИПП и Де-Нол) с двумя антибиотиками позволяет преодолеть резистентность штаммов *H. pylori* к метронидазолу и кларитромицину (Meyer J.M. et al., 2002). Кроме того, показано, что Де-Нол предотвращает развитие первичной и вторичной резистентности к антибиотикам (Корниенко Е.А. и соавт., 2010).

Де-Нол обладает прямым бактерицидным действием в отношении ряда микроорганизмов, обитающих в кишечнике. Поэтому его уникальность в схемах антихеликобактерной терапии заключается также в профилактике дисбиотических изменений в кишечнике. Антибактериальная активность Де-Нола способствует нормализации микрофлоры кишечника, но в отличие от пробиотиков, при использовании которых увеличивается содержания бифидо- или лактобактерий является транзиторным, данный эффект остается стабильным в течение 3 мес после прекращения лечения (Старостин Б.Д., Старостина Г.А., 2008).

Эрадикация бактерии рассматривается сегодня как приоритетный шаг в лечении патологии гастродуоденальной зоны, ассоциированной с *H. pylori*. Вместе с тем все чаще звучат мнения о том, что антихеликобактерная терапия является лишь фрагментом протокола лечения таких состояний.

В отсутствие *H. pylori* основным фактором, определяющим темп клеточного обновления в слизистой оболочке желудка, становится мононуклеарный воспалительный инфильтрат собственной пластинки слизистой оболочки, который осуществляет реализацию программы апоптоза через систему FasL-FasR межэпителиального CD8-лимфоцита и мукоцита (Osaki T. et al., 2008). Сопоставление клинических данных и морфологического состояния слизистой оболочки желудка показывает, что динамика редукции клинических симптомов, активности и выраженности воспаления не совпадает во времени.

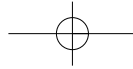
К ранним эффектам успешного антихеликобактерного лечения относят прежде всего купирование диспепсических проявлений, снижение активности гастрита, к отдаленным — наступающую более медленно редукцию мононуклеарного инфильтрата в слизистой оболочке желудка.

Постэрадикационный период при общих тенденциях динамики клинических и структурных характеристик гастрита отличается вариабельностью,

Таблица. Рекомендации по применению квадротерапии с препаратом висмута\*

Уровень резистентности <i>H. pylori</i> к кларитромицину	Показания к применению квадротерапии с препаратом висмута	Уровень доказательств	Класс рекомендаций
Низкий	Возможная альтернатива стандартной тройной терапии (ИПП, кларитромицин, амоксициллин)	1a	A
	Основная схема второй линии при неэффективности стандартной тройной терапии	1a	A
Высокий	Эмпирическая терапия первой линии	1a	A

\*Приведен уровень доказательств и класс рекомендаций, принятые на согласительной конференции Маастрихт-IV (Флоренция, 2010)



при этом возможными исходами годового периода отсутствия *H. pylori* являются: рецидив симптомов диспепсии и персистенция воспалительного инфильтрата; частичный регресс выраженности воспаления; полная редукция воспалительных изменений при отсутствии проявлений диспепсии. Таким образом, течение постэрадикационного периода хронического гастрита гетерогенно и определяется особенностями межклеточных взаимодействий воспалительного инфильтрата и эпителия слизистой оболочки желудка, сложившимися еще на этапе формирования системы «*H. pylori* – хозяин» (Ливзан М.А. и соавт., 2010).

При сопоставлении различных вариантов течения хронического гастрита в постэрадикационном периоде выявлено, что пациенты с персистенцией воспалительного инфильтрата имеют более высокий риск развития рецидива клинической симптоматики после достижения успешной эрадикации *H. pylori*. Так, среди пациентов с сохранением степени воспаления слизистой оболочки желудка в течение одного года после эрадикации больных с рецидивом клинической симптоматики было в 4 раза больше, чем с бессимптомным течением постэрадикационного периода.

Изменение топографии хронического гастрита по данным эндоскопического исследования также ассоциируется с частотой рецидивов симптомов диспепсии, при этом наибольшая частота встречаемости диспепсии отмечается при регрессе пангастрита до антрум-гастрита и наименьшая – при редукции антрум-гастрита.

Установлены прогностические признаки неблагоприятного течения постэрадикационного периода: клинические данные о часто рецидивирующем течении заболевания (обострения за последний год 2 раза и более), а также длительность заболевания 10 лет и более. Признаком, выявляемым при эндоскопическом исследовании до инициации терапии и имеющим значение для прогноза неблагоприятного течения постэрадикационного периода, является обнаружение эрозий слизистой оболочки желудка. При биопсийной диагностике для прогноза важно установление воспаления как антрального отдела, так и тела желудка (пангастрит).

Следовательно, для разрешения хронического воспаления слизистой оболочки желудка после элиминации возбудителя, как правило, требуется продолжение терапии. И здесь уместными оказываются терапевтические возможности Де-Нола, который обладает рядом **неантибиотических эффектов, оказывающих потенцирующее действие при заболеваниях желудка.**

#### Механизмы обволакивающего действия

Коллоидная структура Де-Нола обуславливает его способность образовывать на слизистой оболочке желудка аналог прикрепленного слизистого геля, защищающего эпителиоциты от воздействия кислотно-пептического фактора (Goos M. et al., 2001; Tapnawski A.S., 2005). На поверхности эрозивно-язвенных дефектов (в краях и дне) Де-Нол создает своеобразную пленку, защитный слой – барьер для диффузии  $H^+$ , который препятствует

углублению повреждения области слизистой оболочки желудка, лишенной эпителиального покрова. В дальнейшем пленка Де-Нола не только прикрывает грануляционную ткань от агрессивного желудочного содержимого, но и создает условия для ее созревания и реэпителизации, потенцируя репаративные процессы в зоне деструктивных изменений (Watanabe T. et al., 2001). Подобные явления наблюдаются при оптимальном механизме регенерации кожных ран – заживлении под струпом. Давно известно, что защищенная струпом грануляционная ткань лучше эпителизируется и ко времени отторжения струпа бывает уже закрыта дифференцированным эпидермисом. К сожалению, динамике заживления язвенных дефектов слизистой оболочки гастродуоденальной зоны, покрытых Де-Нолом, не изучали, но вполне вероятно, что подобное происходит и при регенерации таких язв (Аруин Л.И., 2006).

Существует мнение, что при достаточно высоком рН в желудке Де-Нол не может образовать пленку на дефектах слизистой оболочки. На самом деле коллоид формирует пленку не за счет рН среды, а в результате связывания с сульфогруппами белков подслизистой основы и экстрацеллюлярного матрикса. Диапазон рН, в пределах которых Де-Нол находится в активной форме, достаточно широк (от 1,5 до 7), что позволяет использовать Де-Нол в комбинации с антисекреторными средствами.

#### Механизмы цитопротекторного действия

Успешная эрадикация *H. pylori* сама по себе обеспечивает стабилизацию цитопротекторных свойств гастродуоденальной зоны слизистой оболочки. Вместе с тем многочисленные научные исследования, проведенные на фоне применения Де-Нола при эрозивно-язвенных поражениях гастродуоденальной зоны различной этиологии, показали, что препарат обладает широким спектром и других механизмов цитопротекции (Tillman L.A. et al., 2002):

- снижает активность пепсина и пепсиногена за счет взаимодействия при низком значении рН отрицательно заряженных солей висмута, образующихся из висмута трикалия дицитрата, с положительно заряженными группами пепсина, что приводит к инактивации фермента на 20-30% (Исаков В.А., 1999);
- стимулирует локальный синтез простагландинов группы Е (в среднем на 50%);
- увеличивает секрецию мукоцилами слизи и гидрокарбонатов, восстанавливая толщину и вязкость слоя желудочной слизи, образует комплексы со слизью, создавая барьер для диффузии соляной кислоты (Iwanczak F. et al., 1995);
- ингибирует пептическое разрушение эпидермального фактора роста – пептида, вырабатывающегося подчелюстными слюнными железами и стимулирующего рост эпителиальных клеток слизистой оболочки, вследствие чего усиливает репаративный эффект (Slomiany B.L. et al., 2012);
- повышает пролиферативную способность желудочных эпителиоцитов за счет увеличения концентрации ионов кальция и активность МАР-киназы, участвует в реконструкции

экстрацеллюлярного матрикса (Gilster J. et al., 2004).

#### Механизмы противовоспалительного действия и канцеропревенции

Инфекция *H. pylori* приводит к каскаду нарушений регуляторных механизмов желудочно-кишечного тракта, активному воспалению слизистой оболочки гастродуоденальной зоны с последующими изменениями гистоархитектоники стенки пищеварительного канала и в конечном итоге – к функциональной несостоятельности этих отделов в пищеварении. Устранение *H. pylori* дает надежду на восстановление структуры слизистой оболочки. Однако, кроме возможности антихеликобактерного действия, Де-Нол проявляет выраженный антиоксидантный эффект. Препарат подавляет процессы перекисного окисления липидов, тем самым защищая молекулы ДНК от воздействия реактивных форм кислорода (Hong Cheng et al., 2009). Данный аспект интересен с точки зрения канцеропревенции, так как альтерация ДНК – прямой путь к мутациям, ассоциированным с неопластической трансформацией ткани (Khugana R. et al., 2007). В ряде работ показано, что Де-Нол подавляет продукцию цитокинов клетками воспалительного инфильтрата, усиливает местный кровоток и обеспечивает полноценный ангиогенез (Gilster J. et al., 2004).

Доказано, что морфологически слизистая оболочка гастродуоденальной зоны после заживления язвы с использованием Де-Нола ближе к нормальной микроструктуре, чем при лечении другими средствами. Были прослежены результаты отдаленного наблюдения за состоянием слизистой оболочки желудка у пациентов с атрофическим гастритом после эрадикации *H. pylori* с применением Де-Нола. При оценке динамики морфологических показателей через 18 мес после лечения было отмечено, что выраженность атрофии и кишечной метаплазии не изменилась, однако обнаруженное у пациентов повышение соотношения пепсиногена I/II свидетельствует об улучшении процессов регенерации в слизистой оболочке тела желудка (Лапина Т.Л. и соавт., 2009).

**Приведенные выше неантибиотические эффекты делают целесообразным назначение монотерапии Де-Нолом курсом 2-4 нед после эрадикации *H. pylori* независимо от того, применялась ли стандартная тройная схема или квадротерапия.** Де-Нол хорошо зарекомендовал себя также при НПВП-гастропатиях, обеспечивая высокий процент (до 90%) заживления эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны через 4 нед лечения. Монотерапия Де-Нолом (240 мг 2 раза в сутки в течение 4 нед) оказалась эффективной и в лечении функциональной диспепсии, причем результаты лечения не зависели от эрадикационного действия препарата (Severi C. et al., 2009).

Важное место при лечении гастроэнтерологических заболеваний занимают вопросы безопасности лекарственных средств. В середине прошлого столетия препараты висмута лишились хорошей репутации по причине висмутовой интоксикации, развивавшейся при бесконтрольном приеме годами их высоких доз. Это было

связано с назначением висмута внутрь для специфической терапии сифилиса. Поэтому в некоторых странах (в частности, во Франции) препараты висмута были изъяты из обращения. Напротив, в США и Канаде они считаются совершенно безопасными и входят в список безрецептурных медикаментов.

Было установлено, что содержание висмута в крови в пределах 50 мкг/л является абсолютно безопасным. Потенциально токсичным считается уровень более 100 мкг/л. Признаки энцефалопатии (головная боль, головокружение, расстройства сна, нарушения походки) возникают при увеличении концентрации висмута выше 1500 мкг/л (Groomes P., Wan A., 1989). Уровень висмута, достигаемый при использовании висмута трикалия дицитрата в составе эрадикационной терапии, не превышает 50 мкг/л (Spenard J. et al., 2004).

Группой известных гастроэнтерологов были опубликованы результаты метаанализа побочных эффектов при применении препаратов висмута (Ford A.C., Malfèrtheiner P., Giguere M. et al., 2008). В метаанализ вошли 35 рандомизированных контролируемых исследований, включивших 4763 *H. pylori*-позитивных пациентов, из которых 2435 получали эрадикационную терапию препаратами висмута, а у 2328 использовались другие схемы эрадикации. Продолжительность применения препаратов висмута (в составе эрадикационных схем и в виде монотерапии) колебалась от 7 до 56 дней, суточная доза варьировала от 400 до 2100 мг. Общий относительный риск возникновения побочных эффектов по сравнению с контролем составил 1,01 (абсолютная боль – 1,06, потемнения каловых масс – 1,01, тошноты и рвоты – 1,16, общей слабости – 1,18, головной боли – 1,31, металлического привкуса во рту – 1,02). Относительный риск преждевременного прекращения лечения в связи с побочными эффектами был равен 0,86. На основании проведенного метаанализа авторы сделали вывод о том, что препараты висмута, используемые в составе эрадикационных схем или в виде курсов монотерапии 4-8 нед, хорошо переносятся и безопасны при применении.

За последние годы в гастроэнтерологии возросла значимость препаратов висмута. Уникальность Де-Нола заключается в том, что этот препарат позволяет адекватно решить целый комплекс проблем, связанных с патогенезом заболеваний гастродуоденальной зоны. Так, группа *H. pylori*-ассоциированных заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта требует проведения эрадикационной терапии, в составе которой Де-Нол претендует на роль базисного компонента, равного по значению ИПП. Кроме антибактериального эффекта, важное место отводится восстановлению цитопротекторных свойств слизистой оболочки пищеварительного тракта, разрешению воспалительного мононуклеарного инфильтрата слизистой оболочки желудка, а также нормализации микрофлоры кишечника. Де-Нол обладает высоким профилем безопасности. Короткие (4-8 нед) курсы терапии Де-Нола хорошо переносятся и не вызывают серьезных побочных эффектов.

