

Де-Нол®

вісмуту субцитрат колоїдний



НА ЗАХИСТІ КЛІТИНИ

- Компонент схем ерадикації *Helicobacter pylori* першої та другої лінії*¹⁻³
- Сприяє якісному загоєнню виразок шлунка і дванадцятипалої кишки, у тому числі викликаних *Helicobacter pylori**^{3,4}
- Для лікування хронічного гастриту та гастродуоденіту в фазі загострення, в тому числі викликаного *Helicobacter pylori**³

* у складі антихелікобактерної терапії

Література: 1. Коллектив авторов. Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (Пятое Московское соглашение). Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2013; 5: 3–11. 2. Malfeiteiner P., Megraud F., O'Morain C.A., et al. Gut 2012; 61(5): 646–664. 3. Інструкція для медичного застосування препарату Де-Нол. 4. Аруин Л.И. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2006; 5: 40–49.

Коротка інформація про лікарський засіб ДЕ-НОЛ®. Склад. Діюча речовина: вісмуту субцитрат колоїдний; 1 таблетка містить: вісмуту субцитрату колоїдного еквівалентного 120 мг Bi_2O_3 , який міститься у розчині сухого вісмуту субцитрату. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група. Засоби для лікування пептичної виразки та гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. Вісмуту субцитрат. Код АТС A02B X05. Показання. Виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки, гастрит, у тому числі спричинений *Helicobacter pylori* (у складі схем антихелікобактерної терапії); хронічний гастрит і гастродуоденіт у фазі загострення, в тому числі спричинений *Helicobacter pylori*. Протиіпоказання. Підвищена чутливість до активної субстанції або до будь-якої допоміжної речовини. Тяжка ниркова недостатність. Спосіб застосування та дози. Дорослим і дітям віком від 14 років призначають по 1 таблетці 4 рази на добу за 30 хвилин до їди та на ніч або по 2 таблетки 2 рази на добу. Дітям віком від 8 до 14 років призначають по 1 таблетці 2 рази на добу за 30 хвилин до їди. Дітям віком від 4 до 8 років призначають у дозі 8 мг/кг/добу; добове дозування розподіляти на 2 прийоми, але не більше 2 таблеток на добу. Таблетки необхідно запивати невеликою кількістю води. Тривалість курсу лікування — 4–8 тижнів. Протягом наступних 8 тижнів не слід приймати препарати, які містять вісмут. При наявності *Helicobacter pylori* використовувати у схемах лікування: при кватеротерапії рекомендується поєднання прийому Де-Нолу® 120 мг 4 рази на добу з тетрацикліном 500 мг 4 рази на добу, метронідазолом 500 мг 3 рази на добу та інгібітором протонної помпи (омепразолом, лансопрозол, рабепразолом, пантопрозол або езомепразолом) у стандартній терапевтичній дозі 2 рази на добу. Тривалість комбінованої терапії — 10–14 днів. Для поліпшення регенерації виразкового дефекту можливе подальше лікування Де-Нолом®: по 1 таблетці 4 рази на добу за 30 хвилин до сніданку, обіду і вечері, 4-й раз — перед сном. Загальна тривалість терапії Де-Нолом® — до 6 тижнів (максимум — 8 тижнів). Побічні ефекти. З боку травного тракту: випорожнення чорного кольору, нудота, блювання, запор, діарея. З боку шкіри і підшкірної клітковини: висипання, свербіж. З боку імунної системи: анафілактична реакція. Р.п. №UA/4355/01/01 від 28.10.2013. Існують протипоказання. Перед призначенням необхідно ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування, що затверджена МОЗ України, на www.drifz.kiev.ua/.

Інформація для фахівців охорони здоров'я, що розповсюджується на спеціалізованих заходах
ТОВ «Астеллас Фарма». 04050, м. Київ, вул. Миколи Пимоненка, 13, корп. 7В, оф. 7В/41, тел. (044) 490-68-25, факс (044) 490-68-26

 **astellas**
Світло, що веде до життя

Оптимизация лечения заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*: какими возможностями мы располагаем сегодня?

6 апреля 2016 года в г. Киеве состоялось заседание ведущих украинских экспертов в области гастроэнтерологии. В рамках мероприятия они обменялись мнениями по вопросам оптимизации антихеликобактерной терапии (АХБТ) у пациентов с инфекцией, вызванной *Helicobacter pylori* (*Hp*), и обсудили проект Резолюции совета экспертов по данной проблеме. Поскольку на сегодняшний день убедительно доказано, что персистенция *Hp*-инфекции является одним из основных этиологических факторов, вызывающих развитие атрофических и метапластических изменений слизистой оболочки желудка (СОЖ) и рака желудка (РЖ), вопрос эффективной эрадикации *Hp* у всех инфицированных пациентов с заболеваниями гастродуоденальной зоны приобретает приоритетное значение для каждого практикующего гастроэнтеролога.



Работу круглого стола открыла главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Украины по специальности «Гастроэнтерология», заведующая кафедрой гастроэнтерологии, диетологии и эндоскопии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика (г. Киев), член-корреспондент НАМН Украины, профессор, доктор медицинских наук **Наталья Вячеславовна Харченко**,

которая посвятила свое выступление современным возможностям профилактики РЖ при *Hp*-ассоциированных заболеваниях.

— Рак желудка — это глобальная медицинская проблема во всем мире, поскольку он характеризуется высокой заболеваемостью и отсутствием ранних специфических симптомов, что, к сожалению, в итоге зачастую обуславливает несвоевременную диагностику, низкую эффективность лечения, низкую 5-летнюю выживаемость и высокую смертность. Популяционный скрининг проводится только в странах с самым высоким уровнем заболеваемости РЖ (Япония и Южная Корея). При таком уровне заболеваемости, как в странах ЕС и США, повсеместный скрининг признан экономически неоправданным, что также усложняет профилактику и раннее выявление РЖ. В Украине по данным за 2013 г. в структуре смертности от злокачественных новообразований РЖ занимал второе место у лиц обоих полов (после рака легкого у мужчин и рака молочной железы у женщин). Доказанными факторами риска развития РЖ являются *Hp*-инфекция, высокое содержание соли в рационе, пернициозная анемия, аденоматозные полипы, хронический атрофический гастрит, воздействие облучения и перенесенная резекция желудка. Особого внимания заслуживает рассмотрение тех особенностей питания, которые могут способствовать развитию РЖ. К ним относятся употребление рафинированной и жареной пищи, которое повышает количество канцерогенных и снижает активность антиканцерогенных факторов, отсутствие в продуктах питания грубых пищевых волокон, голодание. Диетологические рекомендации по первичной профилактике онкологической патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) подразумевают исключение жарки как способа приготовления пищи, регулярное употребление в пищу капусты (содержит особые компоненты, обладающие антиканцерогенной активностью — гликозинаты), кресс-салата, бобовых (содержат изофлавоноиды), а также продуктов с высоким содержанием пищевых волокон и каротиноидов. Следует употреблять не менее 500 г фруктов и овощей в сутки — равными порциями 5 раз в день. По данным ВОЗ, 50% онкологических заболеваний можно избежать, изменив образ жизни, и в том числе и рацион.

Распространенность хеликобактерной инфекции очень высока во всем мире; в Украине этот показатель достигает 80% (С.М. Ткач, 2015). Основную роль в канцерогенезе играют штаммы *Hp*, продуцирующие такие факторы патогенности, как цитотоксин CagA и вакуолизирующий токсин VacA. Высокоиммуногенный белок CagA, пептидогликан и другие продукты «островка патогенности» *Hp* повреждают клетки эпителия и межклеточные контакты, стимулируют пролиферацию и воспаление посредством активации выработки интерлейкина-8. Пациенты, инфицированные CagA+-штаммами *Hp*, имеют больший риск развития язвенной болезни и РЖ, чем носители других штаммов (J.G. Kusters, 2006; M.R. Amieva, E.M. El-Omar, 2008). Вакуолизирующий цитотоксин VacA также представляет собой высокоиммуногенный белок, продуцируемый 50% штаммов *Hp*. VacA изменяет проницаемость мембраны, нарушает эндосомальную и лизосомальную

активность, повреждает цитоскелет клетки. VacA индуцирует процессы воспаления и апоптоза париетальных клеток, что может приводить к развитию атрофии. Он модулирует функцию В- и Т-лимфоцитов, ингибируя процесс презентации антигена и их пролиферацию. Следует отметить, что гетерогенность гена, кодирующего VacA, обуславливает экспрессию разных типов этого белка различными штаммами *Hp*. Наиболее выраженные патогенные свойства имеют штаммы CagA+ VacA s1/m1.

Установлено, что даже при наличии атрофии и кишечной метаплазии желудочного эпителия можно добиться регресса этих гистологических изменений с помощью успешной эрадикации *Hp*. В недавно проведенном мета-анализе 16 клинических исследований (Y.G. Kong, 2014) было продемонстрировано, что эрадикация *Hp* приводит к статистически значимому регрессу атрофии слизистой оболочки как в теле, так и в антральном отделе желудка. Что же касается регресса кишечной метаплазии после эрадикации *Hp*, то он отмечается только в антральном отделе, но не в теле желудка. Европейские рекомендации по эндоскопической диагностике раннего рака и предраковых состояний (MAPS) указывают, что эффективность диагностики предраковых изменений и раннего РЖ повышается при использовании узкоспектральной эндоскопии (NBI), при необходимости — в сочетании с увеличительной эндоскопией. Для адекватной морфологической оценки необходимо брать по меньшей мере 4 биоптата из проксимальной и дистальной части желудка. Пациенты с распространенной атрофией и/или кишечной метаплазией нуждаются в эрадикации *Hp* и регулярном наблюдении. Пациенты с дисплазией низкой степени подлежат повторному осмотру не позднее чем через 12 мес после ее выявления, а с дисплазией высокой степени и карциномой в пределах слизистой оболочки — эндоскопической резекции слизистой оболочки/диссекции подслизистого слоя. С точки зрения канцеропревенции эрадикация *Hp* наиболее эффективна при ее проведении на ранних стадиях заболевания (до развития атрофии).

Согласно положениям Маастрихтского консенсуса IV, эрадикация *Hp* обязательна (P. Malfertheiner et al., 2012):

- при наличии диагноза РЖ у родственников первой степени родства;
- у пациентов с новообразованием желудка в анамнезе, после эндоскопического лечения или резекции желудка;
- у пациентов с атрофическим гастритом;
- у пациентов с длительным подавлением кислотопroduкции;
- у пациентов, имеющих серьезные факторы риска РЖ со стороны внешней среды (курение, воздействие пыли, угля, кварца, цемента и/или работа в карьерах/шахтах);
- у *Hp*-положительных пациентов, опасющихся развития РЖ.

Проведение эрадикации *Hp* с целью канцеропревенции показано в следующих клинических ситуациях:

- при хроническом гастрите (ХГ), обусловленном *Hp*-инфекцией (в том числе при атрофическом гастрите);
- при длительном приеме ингибиторов протонной помпы — ИПП (например, при эрозивной форме гастроэзофагеальной рефлюксной болезни), когда эрадикационная терапия проводится с целью профилактики воспалительных и атрофических изменений слизистой оболочки тела желудка.

В любой клинической ситуации, если врач не уверен в необходимости диагностики и лечения *Hp*-инфекции, то дополнительным и крайне актуальным аргументом в пользу их проведения должна стать профилактика возникновения РЖ (особенно у пациентов с отягощенным наследственным анамнезом).

К сожалению, эрадикация *Hp* не всегда оказывается эффективной. В настоящее время рассматриваются

различные пути повышения эффективности антихеликобактерной терапии. К ним относят увеличение длительности терапии (до 10–14 дней), применение двойных доз ИПП, дополнительное назначение пробиотиков (*Saccharomyces boulardii*, *Bacillus clausii*), а также включение в схему терапии висмута субцитрата коллоидного (действующее вещество оригинального препарата Де-Нол®). Применение висмута субцитрата коллоидного позволяет повысить эффективность эрадикации на 15–20% (P. Malfertheiner et al., 2012; A.F. Cicciaglione et al., 2012; И.В. Маев и соавт., 2012). Де-Нол® уменьшает воспаление СОЖ, напрямую нейтрализует свободные радикалы, снижает активность пепсина и предохраняет от разрушения им эпидермальный фактор роста (ЭФР). Показано, что даже монотерапия препаратом Де-Нол® в течение 28 дней обеспечивала эрадикацию *Hp* у трети (33,3%) пациентов и сопровождалась значимым уменьшением степени воспаления СОЖ.

Кроме того, важнейшее клиническое значение имеет способность висмута субцитрата коллоидного оказывать бактерицидное действие как на вегетативные, так и на кокковые формы *Hp* посредством разрушения клеточной стенки бактерий. У *Hp* отсутствует как первичная, так и вторичная резистентность к висмуту субцитрату коллоидному. Фактически Де-Нол® представляет собой цитопротектор с антибактериальными свойствами. Клеточной мишенью цитопротективного действия висмута субцитрата коллоидного является ДНК клеток генеративной зоны желез желудка — он защищает ДНК от повреждения активными формами кислорода (А.В. Кононов и соавт., 2014). Растворимость висмута субцитрата коллоидного в желудочной слизи в 20–100 раз выше по сравнению с другими препаратами висмута, благодаря чему он проникает в слой надэпителиальной слизи, воздействуя на *Hp* в нише его обитания. Добавление препарата Де-Нол® в схемы антихеликобактерной терапии существенно повышает их эффективность. Кроме того, Де-Нол® подавляет патогенную и условно-патогенную микрофлору кишечника, улучшая тем самым переносимость схем антихеликобактерной терапии.

Таким образом, важными этапами канцеропревенции в гастроэнтерологии являются изменение образа жизни и питания, а также выполнение скрининговых программ. Применение висмута субцитрата коллоидного (Де-Нол®), который оказывает выраженное антихеликобактерное действие и обладает доказанной клинической эффективностью, сегодня является реальной возможностью увеличения частоты успешной эрадикации *Hp*.

О свойствах висмута как химического элемента и о клиническом применении современных препаратов висмута субцитрата рассказала директор ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины» (г. Харьков), доктор медицинских наук, профессор **Галина Дмитриевна Фадеевко**.



— Как химический элемент висмут относится к тяжелым металлам (редкоземельный металл) и имеет кристаллическую структуру. Он характеризуется невысокой токсичностью и широко используется в разных отраслях промышленности. Еще в XV веке висмут упоминался в трудах врачей как средство для борьбы с изъязвлениями кожи, а в XVI веке его применяли для грима. Соединения висмута

используют в медицине более 150 лет в качестве подсушивающего и обеззараживающего средства. Висмут способен образовывать соединения с белками, поэтому препараты на его основе обладают вяжущими и антисептическими свойствами. В XVIII веке висмут использовали как адсорбирующее, вяжущее, антисептическое средство в лечении желудочных и кишечных инфекций, воспалительных процессов, в XX веке — для лечения сифилиса и язвенной болезни, в XXI веке — для лечения *Hp*-инфекции, с целью цитопroteкции и обеспечения регенерации СОЖ. В лечении *Hp*-инфекции широко используется висмута субцитрат коллоидный (оригинальный препарат Де-Нол®).

Продолжение на стр. 24.

Оптимизация лечения заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*: какими возможностями мы располагаем сегодня?

Продолжение. Начало на стр. 23.

Препараты висмута обладают уникальными свойствами: выраженной антимикробной активностью, отсутствием резистентности к ним у *Hr* и выраженным цитопротективным и регенерирующим эффектом. Механизмы антихеликобактерного действия висмута включают его абсорбцию на поверхности *Hr* с набуханием и последующим лизисом бактериальной клетки, а также блокирование выработки жизненно важных ферментов *Hr* (уреазы, АТФазы, фосфолипазы), снижение подвижности бактерий и уменьшение их способности к адгезии.

Висмутсодержащие препараты являются неотъемлемыми компонентами квадротерапии при лечении *Hr*-инфекции, используемой в регионах с высоким уровнем резистентности к кларитромицину или при неэффективности тройной терапии. В отличие от производных пенициллина и макролидов, активность которых в отношении *Hr* зависит от pH среды (оптимальный диапазон pH — 3,5–6), для активности солей висмута значения pH практически не имеют значения. К препаратам висмута не существует первичной и вторичной (приобретенной) устойчивости *Hr*, что дает возможность их повторного применения (при необходимости) у одного и того же больного. Достижением последних двух Маастрихтских консенсусов является возможность использования квадротерапии или висмутсодержащей четырехкомпонентной терапии в качестве терапии 1-й линии с увеличением продолжительности курса до 10–14 дней. Неоднократно показано, что четырехкомпонентные схемы более эффективны в отношении эрадикации *Hr*-инфекции.

Висмута субцитрат коллоидный эффективно подавляет адгезию *Hr*, а средняя концентрация висмута в крови после курсового лечения не превышает 3–58 мкг/л (уровень токсичности — 100–500 мкг/л). Висмута субцитрат — сложная соль висмута и лимонной кислоты, что позволяет образовываться молекулам различной структуры сложных конфигураций и в водном растворе приводит к образованию коллоида с мельчайшими частицами висмута (в отличие от других препаратов). Такая особая химическая структура обуславливает главное свойство препарата, отличающее его от других солей висмута: высокую растворимость в воде. Благодаря коллоидной форме висмута субцитрат способен пенетрировать в желудочную слизь, проникать глубоко в желудочные ямки и достигать бактерий, находящихся вне досягаемости для других антибактериальных препаратов.

Наше собственное исследование по изучению биоптатов СОЖ показало, что висмута субцитрат коллоидный пенетрирует через слой слизи в эпителий и межклеточное пространство. Наше исследование с использованием видеондоскопии на 7-й день приема препарата у пациентов с эрозивно-язвенными поражениями СОЖ показало, что висмута субцитрат коллоидный образует защитную пленку, состоящую из коллоидного соединения висмута, прилегающую к краям и дну язвы, но не к окружающей неповрежденной ткани. При эндоскопии обычно образуется белая пленка в месте деструкции. Защитную пленку коллоид образует за счет разницы потенциалов и связывания с сульфогруппами белков подслизистой основы и экстрацеллюлярного матрикса СОЖ (а не за счет pH среды). Диапазон pH, в пределах которого образуется и сохраняет свою структуру пленка, достаточно широк — от 1,5 до 7, что позволяет использовать препарат как в комбинации с антисекреторными средствами, так и без них. Данный эффект не наблюдается ни у одного из других препаратов висмута, что связано с высокой растворимостью висмута субцитрата коллоидного и размерами частиц коллоида.

Висмута субцитрат коллоидный также обладает выраженными цитопротективными свойствами. Он способен связываться с ЭФР, защищая его от разрушения пепсином. Данное свойство позволяет ЭФР накапливаться в области язвенных дефектов, что приводит к повышению его концентрации и ускорению реэпителизации, регенерации слизистой оболочки, более качественному заживлению зоны деструкции (Konturek, 1988; Slomiany, 1990; Калинин, 2001). Кроме того, висмута субцитрат снижает продукцию и активность пепсина, усиливает синтез простагландинов и секрецию бикарбонатов.

Особого внимания заслуживает рассмотрение возможности применения висмута субцитрата коллоидного у пожилых пациентов с эрозивно-язвенными поражениями СОЖ. Считается, что в патогенезе эрозивно-язвенных поражений у пациентов старших возрастных групп важную роль играет нарушение кровообращения в СОЖ и метаболические нарушения, а кислотно-пептический

фактор и *Hr* имеют второстепенное значение. Висмута субцитрат коллоидный эффективен в лечении пожилых пациентов вне зависимости от наличия или отсутствия *Hr*-инфекции, восстанавливает слизисто-бикарбонатный барьер, нормализует кровоток в зоне поражения и способствует реэпителизации. Поэтому висмута субцитрат коллоидный является препаратом выбора при лечении эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны у пожилых пациентов, так как не влияет на и без того сниженную у большинства пациентов кислотность, способствует более качественному заживлению язв и препятствует тем самым последующим рецидивам.

В заключение следует подчеркнуть, что все вышеупомянутые свойства висмута субцитрата коллоидного были установлены в ходе исследований с использованием оригинального препарата Де-Нол® и не могут быть автоматически экстраполированы на его генерики. Уникальные свойства оригинального висмута субцитрата коллоидного обеспечивают его высокую клиническую эффективность в лечении пептических язв и эрадикации *Hr*, обуславливают отсутствие снижения чувствительности к препарату, его безопасность и открывают практически неограниченные перспективы для его дальнейшего использования в гастроэнтерологии.

Директор ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины» (г. Днепр), доктор медицинских наук, профессор Юрий Миронович Степанов рассказал о практических аспектах диагностики и лечения *Hr*-инфекции.



— В настоящее время общепризнано, что эрадикация *Hr* является важнейшей мерой профилактики развития РЖ. Однако в реальной клинической практике при диагностике и лечении *Hr*-инфекции врачами зачастую допускается ряд ошибок. Так, одной из наиболее распространенных ошибок является определение специфических антител к *Hr* методом ИФА. Ценность данного метода для первичной диагностики весьма сомнительна, а для контроля эрадикации его вообще нельзя использовать ввиду возможности получения ложноположительных результатов, ведь антитела к *Hr* могут сохраняться до 2-х лет.

Сегодня ведение пациентов с *Hr*-инфекцией подразумевает использование оптимальных схем лечения, эффективность которых составляет не менее 85%, и контроль эффективности АХБТ не ранее чем через 1–1,5 мес после завершения приема препаратов. В соответствии с новой системой оценки эффективности эрадикационной терапии она классифицируется как отличная (≥95%), хорошая (≥90%), приемлемая (85–89%) и неприемлемая (<85%). По мнению известного британского гастроэнтеролога Дэвида Грэхема (2014), «...необходимо выбирать терапию эмпирически, и в данном случае лучшим подходом является использование схем, высокая эффективность которых была доказана». В последние годы в Европе и других странах мира отмечается существенное снижение эффективности тройной АХБТ за счет роста резистентности *Hr* к кларитромицину. При этом висмутсодержащая квадротерапия при резистентности *Hr* к кларитромицину, метронидазолу и фторхинолонам показала отличную (≥95%) и хорошую (≥90%) эффективность эрадикации (X. Liang et al., 2013).

Достаточно распространенной ошибкой, которую по-прежнему допускают некоторые врачи при лечении ХГ и язвенной болезни, является назначение монотерапии ИПП без проведения эрадикации *Hr*. Это приводит к транслокации *Hr* из антрального отдела в тело желудка с последующим развитием его преимущественного поражения в виде атрофического гастрита. При назначении в монотерапии антисекреторные препараты ускоряют прогрессирование хеликобактерного гастрита. Показано, что даже кратковременное лечение омепразолом (40 мг в течение 7 дней) может вызывать транслокацию *Hr* и развитие воспаления в теле желудка, сохраняющегося на протяжении более чем 2-х лет после отмены препарата (R.E. Pounder, 1997). В Маастрихтском консенсусе IV четко указано, что длительный прием ИПП у пациентов, инфицированных *Hr*, ассоциирован с развитием ХГ с преимущественным поражением тела желудка, что ускоряет потерю специализированных желез и ведет к атрофическому гастриту. В то же время эрадикация *Hr* у пациентов, длительно получающих ИПП, способствует устранению воспаления и предотвращает прогрессирование ХГ до атрофической формы.

Контроль эффективности АХБТ следует проводить не ранее чем через 1–1,5 мес после завершения приема препаратов с использованием адекватных диагностических методов, в частности уреазного дыхательного теста. К сожалению, зачастую эти сроки не соблюдаются, а используемые методы являются неинформативными. Данные, полученные в ходе реализации российской многоцентровой проспективной программы по наблюдению за пациентами с *Hr*-ассоциированными заболеваниями, получающими антихеликобактерную терапию в условиях повседневной клинической практики (программа «ПАРАД»), показали, что наиболее распространенной ошибкой практикующих врачей остается осуществление контроля эрадикации *Hr* на сроках до 4-х недель после завершения антихеликобактерной терапии (62,8% от всех проанализированных индивидуальных регистрационных карт, n=3052). Часть специалистов (16,8%) ошибочно проводят контроль эффективности методики практики (программа «ПАРАД»), показали, что наиболее распространенной ошибкой практикующих врачей остается осуществление контроля эрадикации *Hr* на сроках до 4-х недель после завершения антихеликобактерной терапии (62,8% от всех проанализированных индивидуальных регистрационных карт, n=3052). Часть специалистов (16,8%) ошибочно проводят контроль эффективности методики практики (программа «ПАРАД»), показали, что наиболее распространенной ошибкой практикующих врачей остается осуществление контроля эрадикации *Hr* на сроках до 4-х недель после завершения антихеликобактерной терапии (62,8% от всех проанализированных индивидуальных регистрационных карт, n=3052).

При назначении АХБТ иногда используют неэффективные и неполноценные схемы эрадикации *Hr*, что является ошибочной практикой, приводит к росту распространенности вторичной резистентности и обуславливает неэффективность эрадикационной терапии в будущем. Всегда следует стремиться к успешной эрадикации с первой попытки, поскольку показано, что после неудачной эрадикации *Hr* у каждого третьего пациента формируется вторичная резистентность как к кларитромицину, так и к метронидазолу (D. Boltin et al., 2014). Среди мер, позволяющих увеличить эффективность стандартной тройной терапии, одной из наиболее эффективных и доступных является включение в состав схем АХБТ висмута субцитрата коллоидного (Де-Нол®). Этот подход обеспечивает повышение эффективности эрадикации, позволяет преодолеть резистентность *Hr* к кларитромицину у конкретного пациента, снизить распространенность в популяции резистентных к кларитромицину штаммов *Hr*, а также компенсировать отсутствие новых антибактериальных препаратов с выраженной активностью в отношении *Hr*.

Применение препарата Де-Нол® позволяет обеспечить цитопротекцию сразу на трех уровнях: предэпителиальном, эпителиальном и постэпителиальном. На предэпителиальном уровне Де-Нол® образует хелатные соединения с белками (фибрином), создает устойчивое защитное покрытие поврежденного участка (язвы) ЖКТ, изолирует дно язвы от повреждающего воздействия кислоты и пепсина, восстанавливает толщину и вязкость слоя желудочной слизи, стимулирует синтез бикарбонатов. На уровне эпителия Де-Нол® стабилизирует клеточную мембрану эпителиоцитов, тормозит пептическую деградацию ЭФР, стимулирующего рост эпителиоцитов, оказывает антиоксидантный эффект, ингибирует адгезию бактерий к слизистой оболочке ЖКТ, нормализует толщину и структуру гликокаликса энтероцитов. Наконец, на постэпителиальном уровне Де-Нол® стимулирует синтез простагландинов, улучшает микроциркуляцию и подавляет продукцию цитокинов клетками воспалительного инфильтрата. Таким образом, Де-Нол® является универсальным цитопротектором, который может быть использован практически при всех этиопатогенетических вариантах воспалительно-деструктивных поражений слизистой оболочки ЖКТ.

Доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей Министерства здравоохранения Украины Сергей Михайлович Ткач осветил в своем выступлении современные подходы к лечению пациентов с хроническим атрофическим гастритом.



— Распространенность ХГ в разных странах и возрастных группах колеблется от 20–30 до 60–90% всей взрослой популяции. Такой большой разброс данных в первую очередь связан с уровнем инфицированности населения того или иного региона *Hr*, который является основным этиологическим фактором развития ХГ. Хотя в подавляющем большинстве случаев течение ХГ является бессимптомным, он представляет собой прогрессирующее заболевание, а его исходом, как правило, является атрофия СОЖ. Последняя рассматривается как предраковое состояние, способствующее развитию предраковых изменений (кишечная метаплазия, дисплазия) и/или РЖ.

Атрофия — это утрата желудочных желез с замещением их метаплазированным эпителием или фиброзной тканью. Подобное состояние является следствием нарушенного клеточного обновления и развивается в результате изъязвления с деструкцией СОЖ или в ходе длительного воспалительного процесса, при котором многочисленные железы разрушаются независимо друг от друга. Существует 2 принципиально разных пути развития атрофии:

— железистый аппарат подвергается деструкции вследствие прямого повреждения или в результате воспалительного ответа;

— избирательная деструкция специализированных эпителиальных клеток происходит в условиях сохранения стволовых клеток.

Оба этих пути могут иметь место при хронической *Нр*-инфекции.

Модифицированная Сиднейская классификация ХГ предусматривала выделение неатрофического гастрита, атрофического гастрита (аутоиммунного и мультифокального), а также особых форм гастрита (химический, радиационный, лимфоцитарный, неинфекционный гранулематозный, эозинофильный, другие инфекционные формы гастрита). При этом *Нр*-инфекция является доказанным этиологическим фактором при неатрофическом и атрофическом гастрите, а также играет этиопатогенетическую роль при лимфоцитарном гастрите (наряду с идиопатическими и иммунными механизмами и непереносимостью глютена).

В феврале 2014 года в г. Киото (Япония) состоялась международная согласительная конференция, основной целью которой была разработка новой классификации гастритов и достижение глобального консенсуса по диагностике и ведению пациентов с *Нр*-ассоциированным ХГ и функциональной диспепсией (ФД), а также по предупреждению развития РЖ. Весь Киотский консенсус состоит из 4-х разделов:

- 1) новая этиологическая классификация гастритов и дуоденитов, вошедшая в новую МКБ-11;
- 2) *Нр*-ассоциированная диспепсия и ФД;
- 3) современная диагностика ХГ;
- 4) ведение пациентов с *Нр*-индуцированными гастритами.

В настоящее время все *Нр*-индуцированные ХГ, независимо от наличия/отсутствия симптомов и/или осложнений, должны рассматриваться как инфекционное заболевание. У всех инфицированных пациентов развивается хронический активный гастрит различной выраженности с разным риском прогрессирования, который может быть как клинически незначимым, так и вызывать серьезные осложнения (вплоть до РЖ). Эрадикация *Нр* приводит к заживлению воспаленной СОЖ, излечиванию пептических язв, снижению риска развития серьезных осложнений и может сопровождаться полным восстановлением нормальной СОЖ. При прогрессировании ХГ до атрофических форм с кишечной метаплазией или без нее, а также при тяжелых фундальных ХГ риск РЖ все равно повышен, поэтому в таких случаях эрадикация инфекции должна сочетаться с последующим наблюдением.

ХГ целесообразно разделять в зависимости от типа, выраженности, гистологических и эндоскопических особенностей, поскольку это определяет индивидуальный риск развития серьезных осложнений, в частности РЖ, а также имеет большое значение для выделения групп больных, имеющих повышенный индивидуальный риск после проведения эрадикации, и пациентов, которым необходимо индивидуальное эндоскопическое и гистологическое наблюдение. Например, пациенты с тяжелым хроническим атрофическим гастритом (с кишечной метаплазией или без таковой) или преимущественно фундальным гастритом значительно более склонны к прогрессии в РЖ кишечного или диффузного типа.

Для оценки риска развития РЖ в клиническую практику должны быть широко внедрены новые стадийные системы морфологической классификации (OLGA и/или OLGIM). В 2008 году группа экспертов, в которую вошли известные патологоанатомы и ряд гастроэнтерологов-клиницистов, предложили новую систему оценки гастрита — гистологическую классификацию гастритов OLGA (Operative Link for Gastritis Assessment). В этой системе применяется оценка гистологической выраженности атрофии и воспаления в антральном отделе (3 биоптата) и в теле желудка (2 биоптата) с последующим определением интегральных показателей — стадии и степени ХГ. Под степенью ХГ подразумевается выраженность суммарной воспалительной инфильтрации (нейтрофилами и мононуклеарами), под стадией ХГ — выраженность атрофии. Риск развития РЖ тем выше, чем более выражена атрофия и чем больше объем поражения. Пациенты с III и IV стадиями атрофии относятся к группе высокого риска развития некардиального РЖ.

Гистоморфологическое исследование по классификации OLGA и OLGIM позволяет провести первичную стратификацию риска больных путем разделения их

по разным стадиям в зависимости от степени тяжести атрофии и кишечной метаплазии. Согласно масштабному исследованию, проведенному в Нидерландах и включившему 98 000 пациентов с предраковыми изменениями СОЖ, средний риск развития рака в течение ближайших 10 лет составил 2-3%, а для пациентов с атрофическим гастритом — 0,8%, кишечной метаплазией — 1,8%, дисплазией низкой и высокой степени — 3,9 и 32,7% соответственно. Надежная диагностика атрофии СОЖ и кишечной метаплазии может быть проведена при помощи новых методов эндоскопии, таких как хромоэндоскопия высокого разрешения с увеличением и усиленная эндоскопия (NBI-или BLI-эндоскопия) с увеличением, даже без взятия биопсии и проведения гистологического исследования.

Для стратификации риска РЖ полезными являются такие неинвазивные серологические тесты, как определение уровня пепсиногена I и II, соотношение пепсиноген I / пепсиноген II и антител к *Нр*. Проведенный в Японии скрининг 9293 больных показал, что у пациентов с нормальным уровнем пепсиногена I прогрессия ХГ в РЖ маловероятна, даже несмотря на наличие *Нр*. У больных с низким уровнем пепсиногена, предполагающим наличие атрофии СОЖ, риск развития РЖ существенно выше (3-6 случаев на 1000 пациентов в год). В соответствии с этими данными, Киотский консенсус рекомендует широко внедрять стратегию поиска и скрининга (to search and screen) для *Нр*-индуцированного ХГ, причем крайне желательно — еще до развития атрофического гастрита и кишечной метаплазии.

Европейские рекомендации по ведению больных с пре-неопластическими изменениями СОЖ (ESGE, ESHG, ESP, 2012) указывают, что у пациентов с выраженной атрофией СОЖ и/или кишечной метаплазией эндоскопическое и морфологическое наблюдение должно проводиться с интервалом в 3 года, при наличии дисплазии низкой степени — с интервалом 1 год, дисплазии высокой степени — с интервалом 6 мес. Эрадикация *Нр* рекомендована и способствует излечиванию неатрофических гастритов, однако не сопровождается обратным развитием кишечной метаплазии. Инфекция *Нр* в настоящее время рассматривается как главный патоген человека, вызывающий хроническое и прогрессирующее повреждение СОЖ, этиологически связанное с пептическими язвами, атрофией СОЖ и РЖ. *Нр*-инфицированные индивидуумы также служат основным резервуаром трансмиссии данной инфекции. *Нр* является хронической инфекцией, исходы которой у отдельного индивидуума, к сожалению, пока нельзя предсказать. В четвертом разделе Киотского консенсуса, посвященном ведению больных с гастритом, рекомендуется проводить эрадикационную терапию всем *Нр*-инфицированным пациентам в тех случаях, если нет противопоказаний или конкурирующих соображений.

Потенциальные преимущества эрадикации для каждого инфицированного пациента включают в себя прекращение прогрессирования повреждения СОЖ, стабилизацию или уменьшение риска развития РЖ и пептических язв, разрешение воспаления СОЖ, стабилизацию или восстановление функций желудка, включая желудочную секрецию, излечение пептических язв и снижение риска гастропатий, индуцированных приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. Потенциальные преимущества эрадикации для общества в целом заключаются в уменьшении резервуара инфицированных, что снижает риск трансмиссии инфекции другим индивидуумам, а также в уменьшении стоимости диагностики и лечения *Нр*-ассоциированных заболеваний. Максимальные преимущества эрадикации отмечаются в тех случаях, когда еще нет атрофии СОЖ, поэтому ее желательно проводить как можно раньше, преимущественно у лиц молодого возраста. Эрадикация таит в себе и определенные риски, такие как повышение риска развития аллергии и ожирения, а также различных нарушений кишечной микробиоты.

Среди современных схем АХБТ одной из наиболее эффективных на сегодняшний день является висмутосодержащая квадротерапия, которую целесообразно более широко использовать в реальной клинической практике (особенно в варианте ИПП + амоксициллин + кларитромицин + препарат висмута). По мнению P. Malfertheiner (2010), результаты исследований подтверждают способность висмута субцитрата коллоидного преодолевать резистентность к кларитромицину у больных, инфицированных устойчивыми к данному антибиотику штаммами *Нр*, без необходимости предварительно исследовать чувствительность к антибиотикам (актуально для Украины). Висмута субцитрат коллоидный является ключевым компонентом схемы, который делает стандартную тройную терапию более эффективной.

Таким образом, атрофический гастрит следует рассматривать как предрак желудка. Риск развития РЖ тем выше, чем более выражена атрофия и чем больше объем поражения. Пациенты с III и IV стадиями атрофии относятся к группе высокого риска развития некардиального РЖ. *Нр*-индуцированный ХГ следует рассматривать как инфекционное заболевание, требующее лечения

не столько для облегчения симптоматики, сколько для предупреждения таких осложнений, как пептические язвы, атрофия СОЖ и РЖ. Поэтому в качестве первой линии лечения ХГ всем инфицированным пациентам строго показана эрадикация *Нр*. Такой подход хоть и не гарантирует полного устранения риска развития РЖ, однако значительно его уменьшает. Больные, у которых уже имеются предраковые изменения, даже после эрадикации *Нр* (так же, как больные с аутоиммунными атрофическими гастритами) обязательно должны включаться в программы эндоскопического и гистоморфологического наблюдения.

Президент ОО «Украинская гастроэнтерологическая ассоциация», заведующий кафедрой внутренней медицины № 1 Харьковского национального медицинского университета, профессор, доктор медицинских наук Олег Яковлевич Бабак осветил основные положения Киотского глобального консенсуса по хеликобактерному гастриту.



— Киотский глобальный консенсус по хеликобактерному гастриту был опубликован 17 июля 2015 г. Основные его вопросы в большей степени связаны с атрофическим гастритом. Все 24 отчета по 22 клиническим вопросам, включенные в этот документ, имели уровень консенсуса >80%. Ключевыми нововведениями, которые нашли свое отражение в Киотском глобальном консенсусе и на которых следует акцентировать

внимание, являются следующие:

- предложен алгоритм диагностики *Нр*-ассоциированной диспепсии;
- принята классификация стратификации риска развития РЖ;
- для диагностики гастрита рекомендовано обязательное проведение эндоскопии;
- лечение гастрита и предраковых изменений в желудке предполагает эрадикацию *Нр*-инфекции.

Безусловно, Киотский консенсус по хеликобактерному гастриту будет служить основой для создания международной системы классификации и проведения дальнейших исследований по данному вопросу. В первом разделе Киотского консенсуса был поставлен вопрос об изменении классификации гастрита. Указывается, что недавно предложенная в бета-версии МКБ-11 классификация гастрита является более совершенной по сравнению с классификацией, приведенной в МКБ-10, поскольку она основана на этиологических факторах. Ранее диагноз ХГ ставился без уточнения этиологического фактора. *Нр*-ассоциированный гастрит, независимо от наличия или отсутствия у пациента каких-либо клинических симптомов и осложнений (таких, как пептическая язва и РЖ), признан экспертами инфекционным заболеванием.

Что же касается диспепсии, ассоциированной с *Нр*-инфекцией, то ее эрадикация рассматривается сегодня в качестве терапии первой линии при ведении таких пациентов. Доказано, что эрадикация *Нр* эффективна для купирования симптомов диспепсии как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе, значимо превосходит плацебо и является предпочтительным вариантом лечения. Если же после успешной эрадикации *Нр*-инфекции симптомы диспепсии все равно сохраняются, это означает, что она не является *Нр*-ассоциированной. Если же после проведения АХБТ симптомы исчезают, то это убедительно подтверждает *Нр*-ассоциированную природу диспепсии.

Важно понимать, что максимальная эффективность эрадикации *Нр* достигается при ее применении в тот период, когда у пациента с бессимптомным течением хеликобактерного гастрита еще отсутствуют атрофические изменения слизистой оболочки. Эксперты Киотского глобального консенсуса единогласны в позиции о том, что эрадикация *Нр* снижает риск развития РЖ. При этом степень снижения риска развития РЖ зависит от наличия, тяжести и степени атрофических изменений, выявленных при обследовании. При ведении пациентов с хеликобактерным гастритом обязательной является оценка результатов эрадикации *Нр*, в то же время безусловное предпочтение отдается использованию неинвазивных методов контроля. Однако поскольку эрадикация *Нр* все же не может полностью нивелировать риск развития РЖ, то те пациенты, которые по-прежнему остаются в зоне повышенного риска (с учетом степени и тяжести атрофии слизистой оболочки), после проведения АХБТ обязательно должны регулярно проходить эндоскопические и гистологические исследования.

Подготовила Елена Терещенко