

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И МЕДИЦИНСКОЙ  
ПРОМЫШЛЕННОСТИ РОССИИ**

**РОССИЙСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ**

**ГРИГОРЬЕВ П. Я.**

**КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ  
ПИЛОРИЧЕСКОГО  
ХЕЛИКОБАКТЕРИОЗА**

**(достижения и нерешенные вопросы)**

**ЛЕКЦИЯ К АКТОВОМУ ДНЮ**

**Москва — 1996**

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И МЕДИЦИНСКОЙ  
ПРОМЫШЛЕННОСТИ РОССИИ

РОССИЙСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

ГРИГОРЬЕВ П. Я.

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ  
ПИЛОРИЧЕСКОГО  
ХЕЛИКОБАКТЕРИОЗА

(достижения и нерешенные вопросы)

ЛЕКЦИЯ К АКТОВОМУ ДНЮ

Москва — 1996

**Петр Яковлевич Григорьев** — доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный деятель науки России, заведующий кафедрой гастроэнтерологии факультета усовершенствования врачей Российского государственного медицинского университета, руководитель Федерального гастроэнтерологического центра, главный гастроэнтеролог Минздравмедпрома России.

Область научных интересов — оптимизация методов диагностики и медикаментозного лечения болезней органов пищеварения. Автор 400 научных публикаций и 12 монографий. Пятикратный лауреат премии им. Н. И. Пирогова.

## СОДЕРЖАНИЕ

Введение . . . . .	4
1. Этиологическая и патогенетическая роль Нр при Г, Д, ЯБ . . . . .	4
1.1. Этиология . . . . .	4
1.2. Патогенез . . . . .	5
2. Гистологические последствия воспаления гастродуоденальной СО, инфицированной хеликобактером, и их связь с ЯБ . . . . .	11
3. Клинико-морфологическая классификация Нр-инфекции . . . . .	13
3.1 Латентный гастрит . . . . .	13
3.2. Острый гастрит . . . . .	13
3.3. Хронический активный гастрит . . . . .	13
3.4. Хронический активный гастродуоденит . . . . .	14
3.5. Язвенная болезнь . . . . .	15
4. Диагностика . . . . .	17
4.1. Эзофагогастродуоденоскопия . . . . .	17
4.2. Диагностика Нр-инфекции . . . . .	20
4.2.1. Обязательные тесты . . . . .	20
4.2.2. Дополнительные методы диагностики . . . . .	22
5. Нр-инфекция — фактор риска возникновения карциномы и лимфомы желудка . . . . .	23
6. Терапия . . . . .	24
6.1 Лечение гастритов (гастродуоденитов), ассоциированных с Нр . . . . .	24
6.2. Лечение ЯБ, ассоциированной с Нр . . . . .	27
7. Профилактика пилорического хеликобактериоза . . . . .	29
Заключение . . . . .	29
Рекомендуемая литература . . . . .	30
Приложение . . . . .	31

Сокращения: Г — гастрит, ДПК — двенадцатиперстная кишка, Д — дуоденит, Ж — желудок, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, СО — слизистая оболочка, Нр — *Helicobacter pylori*, ХГ — хронический гастрит, ЯБ — язвенная болезнь.

## Введение

В лекции представлены сведения, относящиеся к гастриту (Г), дуодениту (Д), язвенной болезни (ЯБ), ассоциированными с *Helicobacter pylori* (Нр). Особое внимание уделено вопросам лечения хеликобактериоза. Рассматриваются также и другие аспекты этой проблемы с учетом результатов изучения пилорического хеликобактериоза специалистами разного профиля.

### 1. Этиологическая и патогенетическая роль Нр при Г, Д, ЯБ

#### 1.1. Этиология

Прошло уже больше 10 лет с тех пор как была открыта спиралевидной формы бактерия, выделенная из биоптата больного с антральным гастритом (Б. Маршалл и Д. Уоррен, 1983). Установлено, что этот микроорганизм, получивший название Нр, является микроэрофильной, грамотрицательной, оксидазо- и каталазоположительной бактерией, содержит много уреазы, которая играет важную роль в обеспечении жизнедеятельности ее, а также в механизме повреждающего действия Нр на слизистую оболочку (СО). Хеликобактеры — мелкие неспорообразующие бактерии изогнутой, S-образной или слегка спиральной формы. Толщина бактерии 0,5—1,0 мкм, длина 2,5—3,5 мкм. Клетка покрыта гладкой оболочкой, на одном из полюсов имеет 2—6 мономерных жгутиков. Описано 9 видов хеликобактеров. К настоящему времени установлено, что этот микроорганизм наряду с уреазой, оксидазой и каталазой продуцирует щелочную фосфатазу, гемолизин, глюкофосфатазу, протеазу, фосфалипазу, супероксидизмутазу, белок-ингибитор секреции HCl, вакуолизирующий цитотоксин и ряд других веществ, оказывающих на ткани желудка и двенадцатиперстной кишки деструктивный эффект и обладает рядом свойств, обеспечивающих хеликобактерам возможность преодолевать защитные барьеры в полости желудка, достигать слизистой оболочки, прикрепляться к ней и колонизировать ее (способность индуцировать, активизировать или стимулировать клеточные продукты макроорганизма и индукторы аутоиммунных реакций). Предположения о чисто инфекционной природе хронического активного антрального гастрита (ХААГ) потребовало для ее доказательств сугубо научных подходов, используемых в изучении классических инфекций, известных в виде постулатов Коха.

Первый постулат Коха гласит: микроорганизм — возбудитель болезни — всегда при ней обнаруживается, но не определяется в организме здоровых людей или страдающих другими недугами. При ХААГ, особенно, если он сочетается с дуоденальной язвой, частота выявления Нр приближается к 100%. У здоровых с нормальной СО желудка он встречается в 5—10% («норма» допускает наличие небольшой воспалительной инфильтрации СО желудка — основного признака гастрита). Если же за норму принимать

только СО желудка без инфильтрации, показатели обсемененности будут значительно ниже. Надо учитывать также и бактерионосительство — явление почти обычное для инфекционных заболеваний. Теперь уже хорошо известно, что помимо бактериально обусловленного (ассоциированного с Нр) гастрита существуют еще и другие типы болезни (аутоиммунный, реактивные Г, рефлюкс-Г и др.), при которых хеликобактер или отсутствует, или встречается крайне редко.

Второй постулат Коха требует получения чистой культуры микроорганизма. Сейчас чистая культура Нр уже выделена.

Наконец, третий постулат: чистая культура микроорганизма должна вызывать к эксперименте заболевание с характерной клинической и морфологической картиной, сходной с болезнью человека. К настоящему времени опубликовано много работ, где описано развитие острого и хронического активного гастрита и даже типичные язвы после введения хеликобактера свиньям, собакам, обезьянам и грызунам. Особенно убедительными доказательствами патогенности хеликобактера служат эксперименты на добровольцах, первым из которых стал сам Маршалл. После предварительного тщательного обследования, включающего гастродуоденоскопию и биопсию и показавшего отсутствие каких-либо заболеваний желудка, он выпил культуру, содержащую  $10^9$  колониообразующих единиц Нр. На седьмые сутки у него появились тошнота, рвота, боли в верхней половине живота и другие симптомы, в биоптате СО на десятые сутки был выявлен активный, связанный с этой бактерией, гастрит. На фоне антибактериальной терапии повторные биопсии выявили значительное улучшение, а затем и полное исчезновение гистологических признаков Г, а также и Нр. Аналогичные эксперименты были в последующем воспроизведены неоднократно, в том числе с развитием хронического активного гастрита, длившегося в течение нескольких месяцев и даже лет.

Многочисленные исследования, проведенные за эти годы, не только подтвердили все три постулата Коха в полном объеме, но и позволили также раскрыть патогенез многих гастродуоденальных заболеваний и показать, что уничтожение возбудителя приводит к исчезновению симптомов и ремиссии заболевания. После успешной антибактериальной терапии исчезают не только микроорганизмы, но и признаки специфического воспаления СО (инфильтрация полиморфноядерными нейтрофилами, лимфоцитами и плазматическими клетками межэпителиальных пространств и собственной пластинки, в ряде случаев регрессируют атрофия и метаплазия). При повторном заражении (инфицировании) эти признаки заболевания возникают вновь.

## 1.2. Патогенез

При попадании Нр в просвет желудка с пищей, со сглатывае-

мой слюной или с поверхности недостаточно тщательно продезинфицированных гастроскопа или желудочного зонда, бактерия оказывается в чрезвычайно агрессивном по отношению к ней окружении — соляная кислота превращает желудочный сок в среду, практически непригодную для обитания микроорганизмов. Но *Нр* в результате продукции уреазы в состоянии существовать и в сильно кислой среде. Мочевину, проникающую в желудок из кровяного русла путем пропотевания через стенки капилляров, уреазы превращает в аммиак и  $\text{CO}_2$ . Аммиак и  $\text{CO}_2$  нейтрализуют соляную кислоту желудочного сока и создают локальное защелачивание вокруг каждой бактериальной клетки, обеспечивая вполне благоприятные условия для ее существования. Кроме того, хеликобактер в облачке аммиака, способна к активному передвижению безжгутиковым концом вперед. В окружении уреазы и аммиака из просвета желудка *Нр* проникает в слой защитной слизи, где этот процесс продолжается. Спиралеобразная форма и высокая подвижность микроорганизма способствует этому процессу, далее бактерия адгезируется на покровно-ямочном эпителии антрального отдела желудка (Ж). Часть микробов пенетрирует в собственную пластинку через межэпителиальные контакты. Помимо локального защелачивания, вокруг бактериальных клеток возникает и локальное снижение вязкости желудочной слизи. Муцин — белок, обуславливающий эту вязкость, — эффективно разрушается муциназой, молекулы которой, подобно молекулам уреазы расположены в наружной мембране бактерии.

*Нр*, пройдя через слой защитной слизи достигает стенки желудка, выстланной эпителием, продуцирующим слизь, и эндокринными клетками, секретирующими гастрин или соматостатин. Лишь на поверхности слизиобразующих клеток есть молекулярные структуры, которые могут служить рецепторами адгезинам хеликобактера. Эти рецепторы тоже по структуре неоднородны: одни образованы молекулами сиаловых кислот, другие — липидов, третьи — углеводов. Именно к последней группе относится так называемый Lewis-антиген — структура, свойственная не только клеткам поверхностного эпителия желудка, но и эритроцитам группы крови 0(1).

В результате адгезии между *Нр* и поверхностью эпителия формируется достаточно тесный, шириной не более нескольких нанометров, контакт, сам по себе травмирующий эпителиальные клетки. В последних тотчас же возникают признаки дистрофии, неизбежно сопряженной со снижением функциональной активности клеток. Интенсивное размножение хеликобактера на поверхности эпителиального пласта приводит практически к сплошной колонизации. Это ведет к повреждению эпителия под действием фосфолипаз, которые обеспечивают образование из желчи токсичных лецитинов, протеиназ, разрушающих всевозможные, в том числе, защитные белковые комплексы, муциназы, разрушающие слизь, которая выполняет функции защитного барьера эпителия.

К тому же резкое защелачивание мембран эпителиальных клеток за счет аммиака приводит к необратимым изменениям мембранного потенциала, дистрофии, гибели и слищиванию клеток, что в итоге открывает хеликобактеру путь в глубь слизистой оболочки. Кроме того, аммиак действует на эндокринные клетки обоих типов: с одной стороны, он усиливает секрецию гастрина, с другой — подавляет секрецию соматостатина, что приводит к усилению секреции соляной кислоты и формированию повышенной кислотности желудочного сока — важнейшего фактора агрессии в начальной стадии хеликобактериоза, для которого является характерным развитие активного антрального гастрита. В подслизистом слое формируется воспалительный инфильтрат, состоящий из лейкоцитов, лимфоцитов, макрофагов, плазматических и тучных клеток; защитная реакция на инфекционное поражение завершается образованием антител. Бактериальная клетка, по сути, является комплексом огромного количества разнообразных антигенов, каждый из которых потенциально способен индуцировать иммунный ответ на себя и быть нейтрализованным соответствующим антителом.

Важную роль в развитии воспаления играют медиаторы воспаления, которые продуцирует сам Нр, либо они освобождаются из разрушенных клеток воспаления и эпителия. Первыми на призыв реагируют макрофаги и лейкоциты. Они активно мигрируют в слизистую и поглощают Нр. В результате «расчленения» бактериальной клетки на отдельные антигены, которые, контактируя с В-лимфоцитами, обеспечивают их бласттрансформацию в плазматические клетки с образованием IgA. В этом известную роль играют также и Т-лимфоциты-хелперы. В процессе образования антител и при фагоцитозе выделяется огромное количество цитокинов — группы биологически активных веществ, которые взаимно стимулируют участников воспалительной реакции.

Тучные клетки, например, в ответ на стимуляцию их цитокинами выделяют гистамин, повышающий проницаемость сосудов и облегчающий миграцию в очаг воспаления из кровяного русла все новых и новых, составляющих инфильтрат, клеток.

Синтезирующиеся в подслизистом слое антитела против Нр поступают как в кровяное русло, так и, преодолев эпителиальный барьер, в подслизистый слой желудка, где эффективно связываются с бактериальными клетками и не только нейтрализуют токсины Нр, но и способствуют его гибели.

Таким образом, может установиться динамическое равновесие между популяцией хеликобактера, с одной стороны, и факторами естественной резистентности (устойчивости) к инфекции, с другой. Сформировавшийся хронический антральный гастрит характеризуется неустойчивым равновесием между Нр, с одной стороны, и защитными факторами макроорганизма, с другой. Обычно защитных факторов макроорганизма бывает недостаточно, чтобы уничтожить популяцию бактерий полностью и гастрит принимает

хронический характер, когда периоды активизации (обострения) могут сменяться ремиссией. Резюмеется, с помощью противобактериальных средств или иммуностимуляторов можно сдвинуть равновесие в благоприятную сторону и при ликвидации инфицирования СО Нр вызвать стойкую ремиссию.

Активность воспаления может возрасти при воздействии неблагоприятных факторов. Например, курение, стрессы и т. п. приводят, в частности, к спазму мелких кровеносных сосудов и затрудняют тем самым выход их за пределы клеток, участвующих в формировании воспалительного инфильтрата, что приводит к снижению эффективности иммунного ответа. Хеликобактер при неблагоприятных для него условиях (активизация факторов иммунитета, применение антибактериальных средств и т. д.) может переходить в атипичную кокковую форму, которая характеризуется утратой многих поверхностных антигенов, жгутиков, но только не уреазы. Эта форма менее уязвима как для антител, так и для лекарственных средств и потому персистенция Нр становится более устойчивой. При благоприятных условиях, когда губительное воздействие на популяцию исчезает, хеликобактер вновь превращается в полноценную S-образную форму. Именно в этой форме хеликобактер способен образовывать токсин (такой способностью обладает не менее половины его штаммов), под влиянием которого слизистая оболочка желудка или двенадцатиперстной кишки может подвергаться «некротизирующим» изменениям с образованием эрозий и язв на относительно малом по площади участке (от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров в диаметре), эти клетки отторгаются, разрушается собственная пластинка, подслизистая основа и даже мышечный слой стенки. Язва — обычно ограниченный кратерообразный дефект глубиной до двух десятков миллиметров, заполненный некротической массой (смесью распадающихся погибших клеток, фибрина и лейкоцитов). Нет в язве только Нр, так как в ней нет полноценных адгезирующих его эпителиальных клеток. Зарубцевавшаяся язва характеризуется образованием плотного соединительнотканного рубца, поверх которого происходит новообразование слизистой. Однако эта слизистая оболочка так и не приобретает полноценного строения — ее составляют элементы рубцовой и псевдоэпителиальной, функционально неполноценной ткани.

Если же штамм хеликобактера не способен синтезировать токсин, то вероятность изъязвления слизистой ничтожно мала. В этих случаях хронический гастрит сохранит активную форму течения либо пожизненно, либо на протяжении значительного (до полутора десятка и более лет) промежутка времени. По истечении этого срока он преобразуется, как правило, в хронический пангастрит с атрофией желез и с трансформацией желудочного эпителия в кишечный, который лишен рецепторов к адгезинам хеликобактера, но обладающий выраженной всасывающей активностью, которой нет у эпителия желудка нормального типа.

Избыток соляной кислоты, неизбежно возникающий в ранней стадии гастрита, поступает в начальную часть двенадцатиперстной кишки (в луковицу) и сильно закисляет ее содержимое. Соляная кислота воздействует на так называемые нейротрансмиттеры слизистой оболочки желудка (нервные окончания особого типа) и они, возбуждаясь, генерируют нервный импульс, благодаря которому мышечная система выходного отдела желудка осуществляет резкий выброс содержимого в нижележащий отдел. Под действием соляной кислоты клетки эпителия луковицы двенадцатиперстной кишки претерпевают метаплазию — переход к структурному варианту, напоминающему поверхностный эпителий антрального отдела желудка. В результате желудочной метаплазии появляются рецепторы для адгезинов хеликобактера, на который он и колонизирует. Далее процесс развивается в общих чертах по известной схеме: если штамм хеликобактера не способен образовывать токсин, патогенное действие его ограничивается хроническим дуоденитом или точнее гастродуоденитом (воспалением слизистой оболочки желудка, чаще антрального отдела и луковицы двенадцатиперстной кишки). Если же штамм может синтезировать токсин, вероятность изъязвления слизистой оболочки луковицы становится при обострении гастродуоденита чрезвычайно высокой (видимо, местная защитная система слизистой оболочки от повреждающего действия факторов вирулентности хеликобактера уступает по своей эффективности аналогичной системе желудка). Следствие этого — более высокая частота распространения язвенной болезни луковицы двенадцатиперстной кишки, чем выходного отдела желудка. Итак, хронический гастрит (гастродуоденит) и язвенную болезнь можно представить как единое в этиологическом и патогенетическом отношении заболевание. Необходимо отметить, что в человеческой популяции, очевидно, встречаются (хотя и чрезвычайно редко) индивидуумы, обладающие функционально нормальной слизистой оболочкой желудка, лишенной рецепторов к адгезинам хеликобактера и потому неуязвимых для него. Попавший в такой желудок хеликобактер, не взвизывая на наличие уреазы, минует желудочно-кишечный тракт и выводится из него естественным путем. Столь же или почти столь же редко в человеческой популяции встречаются индивидуумы, обреченные на чрезвычайно тяжелое, непрерывно и часто рецидивирующее течение язвенной болезни, если в их организме штамм хеликобактера сумел исключительно удачно адаптироваться.

Риск развития дуоденальной язвы при выраженном антральном гастрите и дуодените, обусловленных  $H_p$ , превышает контрольные показатели почти в 50 раз. В то же время, при нормальной слизистой оболочке он практически равен нулю. Установлено, что воспалительные изменения СО снижают защитные свойства, предохраняющие от самопереваривания желудочным соком. Поскольку предшествующий язве гастрит и дуоденит вызывает  $H_p$ , можно говорить о его участии в возникновении ЯБ. Эти микроор-

ганизмы способны сами повреждать СО. Как известно, на ее поверхности расположен слой гидрофобной (нерастворимой), содержащей фосфолипиды слизи, предохраняющей эпителий от непосредственного контакта с агрессивными веществами, в частности соляной кислотой и пепсином. Хеликобактер с помощью вырабатываемого им фермента — фосфолипазы, способен разрушить этот слой и открыть путь соляной кислоте и пепсину и, таким образом, участвовать в ulcerogенезе. В том же направлении действует другой синтезируемый Нр фермент — уреазы, и образующийся с ее помощью аммиак. Эпителиальные клетки повреждаются нейтрофилами, протеазами и свободными радикалами кислорода, образующимися при воспалении.

Таким образом, в настоящее время есть все основания утверждать, что хеликобактер играет ведущую роль в этиологии и патогенезе не только язвы желудка, но и двенадцатиперстной кишки. Это, однако, не противоречит классическому представлению о патогенезе ЯБ: «Нет кислоты — нет язвы». В 1989 г. Д. Грэхэм предложил дополнить его: «Нет Нр — нет рецидива язвы»\*.

В пользу патогенетической роли Нр, помимо чрезвычайно высокой частоты обсеменения ими гастродуоденальной слизистой больных ЯБ, свидетельствует и ряд других факторов. Известно, что язвы заживают при лечении, направленном на уничтожение Нр, а рецидивы язвы и обострения (активизация) гастрита и дуоденита всегда сочетаются с инфицированием СО этой бактерией, включая и повторное заражение. После удаления Нр восстанавливается гидрофобность и нормальный состав защитной слизи. Из всего сказанного не следует, что ЯБ — чисто инфекционное заболевание. Наряду с инфекцией для ее развития имеют значение агрессивные факторы, прежде всего, соляная кислота. Этим объясняется и то, что язвы заживают несмотря на продолжающуюся персистенцию Нр под влиянием антисекреторных препаратов.

Нельзя также и объяснить патогенез ЯБ, основываясь только на кислотно-пептической теории. Действительно, «без кислоты нет язвы», но даже повышенная секреция соляной кислоты почти у половины больных не вызывает ее. Из всего этого следует, что для развития ЯБ необходимо сочетание Нр и соляной кислоты. Доказано, что закономерное повышение содержания гастринина в крови связано с хеликобактерным антральным гастритом, а гастрин не только повышает секрецию соляной кислоты париетальными клетками, он также стимулирует их пролиферацию.

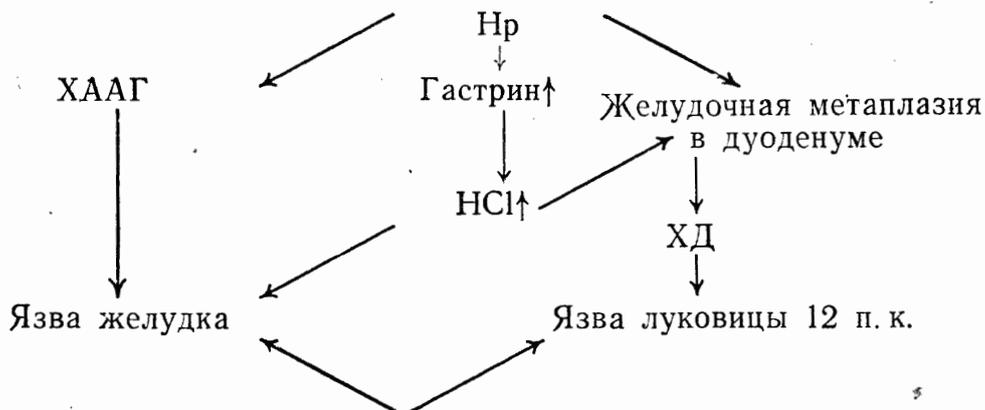
Таким образом, гиперсекреция соляной кислоты при хеликобактериозе связана с гиперфункцией и гиперплазией париетальных клеток\*\*.

---

\* Graham D. *Campylobacter pylori and peptic ulcer disease*. Gastroenterol. 1989, с. 96. P. 615—625.

\*\* Smith I. T., Pounder R. E., Nuokolo C. M. et al. *Suppression of hypergastrinemia in asymptomatic healthy subjects infected with Helicobacter pylori* // Gut. 1990. V. 31. P. 522—525.

Схема 1. Патогенез хронического антрального гастрита (ХАГ), хронического дуоденита (ХД) и антропилородуоденальных язв, ассоциированных с Нр.



Дополнительные причины: стресс, курение, лекарства, генетическая предрасположенность.

## 2. Гистологические последствия воспаления гастродуоденальной СО, инфицированной хеликобактером, и их связь с ЯБ

Гистологи уже давно подтвердили, что язвы образуются и рецидивируют при ЯБ на фоне активного Г и Д. Хронический Г предшествует возникновению язвы желудка, а хронический Д — язвы двенадцатиперстной кишки. При этом основным фактором язвообразования долгое время считалась кислотно-пептическая агрессия, а не сниженная резистентность воспаленной СО. Открытие Нр усилило значение воспаления в язвообразовании, так как было подтверждено наличие сниженной резистентности СО на фоне хеликобактерного воспаления. Более 100 лет известно, что хроническая язва желудка образуется на фоне ХГ и только недавно было установлено, что причиной его является Нр. Однако при ЯБЖ не всегда обнаруживаются Нр. Если же исключить все случаи, где острые изъязвления в СОЖ могли быть связаны с приемом лекарств и стрессовыми ситуациями, то частота обнаружения Нр при ЯБЖ возрастает до 100%. ХГ, сопутствующий ЯБЖ, по сиднейской системе чаще является пангастритом и нередко проявляется мультифокальной атрофией желез и кишечной метаплазией. Гистологическое исследование наряду с этим выявляет присутствие хеликобактеров в желудочных ямках, колонии бактерий и микроабсцессы в СО, нарушение целостности эпителиального слоя, истончение или разрушение муцинового покрытия. Интенсивность патоморфологических проявлений, как и тяжесть клинического течения ХГ, коррелирует с массивностью обсеменения тканей хеликобактером. К механизмам развития кишечной метаплазии, наряду с предшествующей атрофией, относят непосредственное воздействие на ткани цитотоксинов Нр, аммиака, протеаз и кислородных радикалов, а также токсинов, образующихся в результате иммунного воспаления. Кишечная метаплазия может

начинаться как транзиторно-регенеративный феномен при заживлении эрозий, но при повторном повреждении этих участков изменения становятся еще более обширными и постоянными. Однако атрофия и кишечная метаплазия СОЖ возникают не только в результате воздействия Нр, такое же повреждающее влияние может оказывать желчь, нестероидные противовоспалительные препараты, высокое содержание в пище поваренной соли, возможно курение самостоятельно или более часто в сочетании с Нр. С другой стороны, многие пищевые факторы могут оказывать цитопротективное влияние на СОЖ: витамин С, витамин Е, В-каротин и микроэлементы. Атрофия желез сопровождается развитием фиброза. Несмотря на то, что регенерация желез теоретически возможна, этого не наблюдается и имеется постоянное прогрессирование процесса. Вместо атрофированных главных желез в теле желудка происходит метаплазия желез пилорического типа. С распространением атрофии желудочных желез уменьшается обсемененность СОЖ Нр и в связи с этим низкая частота выявления хеликобактера при этой форме гастрита является поводом для отрицания некоторыми авторами роли этой инфекции в развитии неаутоиммунного «атрофического гастрита».

Имеются две главные причины, способствующие уменьшению колонизации Нр: во-первых, Нр адгезируется только на желудочном эпителии антрального типа и не адгезируется на эпителии кишечной метаплазии, во-вторых, гипохлоргидрия является неблагоприятной средой для жизнедеятельности Нр, так как ему присущ процесс образования аммиака, который нейтрализует НСІ и не накапливается, а при дефиците НСІ концентрация аммиака возрастает и под его влиянием в бактерии происходит деградация метаболических процессов и ее гибель. В связи с этим неудачи в выявлении Нр при пангастрите с атрофией желез не должны исключать роли этой бактерии в его развитии. Возникает необходимость с этих позиций объяснить развитие ЯБ, учитывая ее сочетание с ХГ, для которого является характерным снижение цитопротективных свойств СОЖ (уменьшается секреция защитной слизи, бикарбонатов, ослабляется клеточная пролиферация и дифференциация), однако с этих позиций трудно объяснить, почему язвы не имеют определенной локализации и нередко являются одиночными и почему у некоторых больных пангастритом их нет.

Язвы с локализацией в пилорическом отделе желудка аналогичны дуоденальным язвам, язвы тела желудка в основном локализуются на малой кривизне на границе с антральным отделом. По мере того как атрофия и пилорическая метаплазия распространяются проксимально, в теле желудка с увеличением продолжительности инфицирования Нр, место изъязвления также продвигается в этом направлении по малой кривизне на стыке двух зон — пилорической и тела желудка, что, возможно, связано с более низкой резистентностью эпителия этой зоны желудка по

сравнению с другими. В углу желудка имеется наиболее выраженная атрофия и кишечная метаплазия, обнаруживаются различия в составе слизи, бикарбонатов и местного фактора роста.

Нр выявляется у больных с дуоденальными язвами в 90—100% случаев и, если у этих больных отсутствует Нр, то необходимо предполагать другие причины изъязвлений. Хронический активный антральный гастрит, предшествующий развитию ЯБ с локализацией язвы в этом отделе желудка и в луковице двенадцатиперстной кишки, объединяет их, в антральном отделе имеет место очаговая атрофия и кишечная метаплазия, а в дуоденуме, наряду с активным воспалением, обнаруживают очаговую атрофию и желудочную метаплазию. В теле желудка у этих больных также часто находят воспаление, но оно выражено в меньшей мере, чем в антруме. При пангастрите, ассоциированном с ЯБЖ и ЯБДПК, активность воспаления закономерно более выражена в антруме, чем в теле и также зависит от степени колонизации Нр, что возможно связано еще и с неодинаковой иммунной реактивностью этих отделов СОЖ. Хеликобактерный пангастрит чаще развивается у больных с нормальной и пониженной кислотностью, в том числе у больных, перенесших операцию ваготомию и при применении антисекреторных препаратов, особенно блокаторов протонного насоса.

### 3. Клинико-морфологическая классификация Нр-инфекции

Целесообразно выделить несколько типичных клинико-морфологических форм пилорического хеликобактериоза.

3.1. Латентный. Это практически здоровые люди, не предъявляющие жалоб, связанных с заболеванием желудочно-кишечного тракта. Инфицированность СО желудка пилорическими хеликобактерами может иметь место на протяжении многих лет и протекать как «носительство», однако при гистологическом исследовании гастробиоптата этих лиц всегда обнаруживаются изменения, характерные для ХГ, ассоциированного с Нр.

3.2. Острый гастрит. В дебюте эта форма может проявиться болевым симптомом, тошнотой, рвотой (иногда с содержанием в рвотных массах крови), диареей. Постепенно купируются симптомы болезни и гастрит, как правило, переходит в хроническую форму. Адекватная противомикробная терапия может обеспечить выздоровление.

3.3. Хронический активный гастрит. Выделяют антральную (раннюю) и диффузную (позднюю) стадии. Отмечено, что при длительном инфицировании патологический процесс из антрального отдела распространяется на тело желудка, при этом атрофические изменения начинают превалировать над воспалительными и заболевание трансформируется в пангастрит, требующий внесения корректив в тактику лечения. Основные критерии диагностики этих стадий (форм) приведены в таблице.

3.4. Хронический активный гастродуоденит, чаще антропилоробульбит. Эта форма хронического хеликобактерного воспаления с вовлечением в процесс двенадцатиперстной кишки, преимущественно ее проксимального отдела (до фатерова соска). Клинически она напоминает хронический активный антральный гастрит, а при эндоскопическом исследовании обнаруживаются изменения не только в желудке, но и в двенадцатиперстной кишке, характеризующиеся отеком, гиперемией, экссудацией, повышенной кровоточивостью, кровоизлияниями в слизистую, эрозиями, гиперплазией и атрофией складок и др. Выраженность эндоскопических изменений бывает неодинаковой (слабой, умеренной, тяжелой). По результатам гистологического исследования биопсийного материала из дуоденума также выделяют три степени тяжести воспаления и его активности в зависимости от выраженности инфильтрации собственной пластинки и межэпителиальных пространств СО лимфоцитами, плазматическими клетками и нейтрофильными гранулоцитами. Учитывают также выраженность атрофии желез, желудочной метаплазии и наличие Нр.

Таблица 1

**Основные критерии антральной и диффузной форм ХГ, ассоциированного с Нр**

Критерии	Формы ХГ	
	антральная (без секреторной недостаточности) — ранняя стадия	диффузная (пангастрит) с секреторной недостаточностью — поздняя стадия
Возраст	Чаще молодой	Чаще пожилой
Субъективные проявления при обострении	Нередко язвенно-подобная симптоматика: периодические боли, в т.ч. голодные, изжога, иногда отрыжка кислым; запоры	Общая слабость, чувство тяжести, тупая боль в подложечной области, неприятный вкус во рту, снижение аппетита, тошнота, отрыжка воздухом, неустойчивый стул
Результаты пальпации живота	Локальная болезненность в пилородуоденальной зоне	Диффузная болезненность (резистентность в эпигастрии)
Результаты эндоскопического исследования	На фоне гиперемии и отека СО антрального отдела нередко видны подслизистые кровоизлияния и эрозии (плоские, приподнятые), гиперплазия складок, антральный стаз, спазм привратника	Бледность, сглаженность, истончение, иногда пятнистая гиперемия, эрозии, просвечивание сосудов, повышенная ранимость СО тела и антрума желудка. Гипотония, гипокинезия, рефлюкс желчи
Результаты гистологического исследования биоптата	Активный антральный гастрит, множество Нр на поверхности и в глубине ямок	Атрофия железистого эпителия, кишечная метаплазия, незначительное количество Нр, минимальная активность и выраженность воспаления

3.5. Язвенная болезнь с локализацией рецидивирующей язвы или длительно нерубцующейся язвы в разных отделах желудка или (и) двенадцатиперстной кишки. В настоящее время установлено, что ЯБ чаще всего возникает на фоне хронического активного хеликобактерного гастродуоденита. В связи с этим, наряду с клиникой (голодные, ночные боли, локальная пальпаторная и перкуторная болезненность и др.) для уточнения диагноза и определения морфологического субстрата ЯБ необходимы гастродуоденоскопия, биопсия и проведение специфических тестов на Нр. Для язвенной болезни в фазе обострения характерно наличие язвы и хронического активного гастрита или гастродуоденита, ассоциированного с Нр.

Отсутствие в биоптате СО из антрального отдела желудка Нр является основание предположить другие, более редкие, причины гастродуоденальных изъязвлений:

1) язвы, вызванные лекарственными препаратами (ацетилсалициловая кислота и другие НПП), которые обычно не вызывают выраженного хронического воспаления гастродуоденальной СО, если нет колонизации слизистой Нр;

2) язвы, возникшие в результате резко выраженной желудочной гиперсекреции НС1 (синдром Золлингера—Эллисона, гиперпаратиреозидизм, системный мастоцитоз);

3) нерубцующиеся язвы желудка, представляющие собой изъязвленный рак.

ЯБ следует также разграничивать с другими симптоматическими гастродуоденальными изъязвлениями, острыми и хроническими, возникающими вторично на фоне определенных заболеваний и внешних воздействий. Острые язвы желудка, обычно поверхностные, клинически проявляются кровотечением, низкой частотой рецидивов после заживления и наблюдаются у больных с обширными ожогами, при поражении ЦНС, при стрессе. Особо рассматриваются язвы желудка у больных пожилого и старческого возраста, рецидивирующие язвы при ЯБ после хирургического вмешательства (язвы анастомоза, рецидивирующие язвы двенадцатиперстной кишки).

Однако гастродуоденальные изъязвления гораздо чаще являются проявлением ЯБ и хронического активного гастродуоденита, ассоциированных с Нр. Впервые возникшие, рецидивирующие и хронические язвы, этиологически и патогенетически связанные с Нр, могут иметь различную локализацию в желудке (дно, тело, антрум, пилорический канал) и дуоденуме (луковица, постлуковичный отдел до и после фатерова соска). Возможна одновременная локализация язв в желудке и в дуоденуме (табл. 2).

## Дифференциально-диагностические признаки между ЯБЖ и ЯБДПК

Признаки	Дуоденальные язвы	Желудочные язвы
1. Клинические *		
Возраст	до 40 лет	старше 40 лет
Пол	преобладают мужчины	оба
Боль	ночная, голодная	сразу после еды
Рвота	не обычно	часто
Аппетит	нормальный, повышен или страх перед едой	анорексия
Вес	стабильный	падение
2. Эндоскопия **		
Биопсия	не нужна и проводится только с целью выявления Нр	множественная биопсия, щеточная цитология и гистология с целью исключения малигнизации и выявления Нр
Эффект от адекватного лечения, включая ранитидин (300 мг в 20 ч), или фамотидин (40 мг в 20 ч), или циметидин (800 мг в 20 ч)	на 2—3 день	на 7 день
Продолжительность курсового лечения, включая антихеликобактерную терапию	6—8 нед	8—12 нед
Тактика при обострении	1) не обязательно делать эндоскопию, если не прошло 2 лет от предыдущего обострения 2) курсы антихеликобактерной терапии обязательны	эндоскопия с биопсией, щеточной цитологией и гистологией обязательна (опасность малигнизации)

Примечание: \* не являются достоверными дифференциально-диагностическими признаками без результатов эндоскопического исследования.

\*\* при дуоденальной язве контрольное эндоскопическое исследование с целью подтверждения возможного рубцевания ее приводится только на фоне полного отсутствия симптомов, включая локальную болезненность при глубокой пальпации, а при желудочных язвах сроки контрольной эндоскопии определяются с учетом результатов гистологического исследования (при тяжелой дисплазии они проводятся через 3—4 нед, а при отсутствии ее через 6—8 нед).

С годами возможна трансформация ЯБДПК в ЯБЖ, что связано с распространением Нр-инфекции и активного воспаления из антрума на тело желудка с развитием атрофии желез и снижением кислотообразования. В связи с этим риск рецидива дуоденальной язвы уменьшается, а риск развития язвы в теле желудка возрастает. В этот период нередко выявляются язвы желудка у больного, который до этого в течение многих лет страдал дуоденальной язвой, несомненно на фоне хронического активного антропилородуоденита, ассоциированного с Нр, к тому же не получавшего адекватного медикаментозного лечения. ЯБ присущи различные осложнения: кровотечение, перфорация, пенетрация перивисцерит, обтурация выходного отдела желудка в результате отека и рубцово-язвенной деформации стенок пораженного органа. Чаще всего встречается язвенное кровотечение, проявляющееся меленой, иногда рвотой «кофейной гущей», острой постгеморрагической анемией и другими симптомами.

## 2.4. Диагностика

4.1. Эзофагогастродуоденоскопия. Эндоскопическое исследование желудка и двенадцатиперстной кишки у больных, инфицированных Нр, по степени выраженности и локализации отека, гиперемии, экссудации, гиперплазии, атрофии, кровоизлияний, повышенной ранимости и кровоточивости СО, наличие эрозий (плоских, приподнятых) и изъязвлений позволяет диагностировать различные воспалительно-деструктивные проявления этой инфекции. Обнаружение при эндоскопии таких изменений в СО желудка или(и) двенадцатиперстной кишки является показанием для проведения прицельной биопсии слизистой оболочки из антрального и других отделов желудка (2—3 биоптата), а иногда и из двенадцатиперстной кишки на инфицирование пилорическим хеликобактером.

Нр ассоциированный ХГ характеризуется прежде всего выраженной воспалительной и сосудистой реакцией, которая проявляется в виде яркой диффузной или очаговой (пятнистой) гиперемии и отека. Преимущественной локализацией этих изменений является антральный отдел. На этом фоне при активном ХГ часто можно видеть множественные плоские эрозии, иногда приподнятые («полные») эрозии. Характерной особенностью является то, что эрозии локализуются в зоне выраженного воспаления, их очень редко при Нр ассоциированном ХГ можно встретить в теле желудка и практически никогда они не наблюдаются в фундальном отделе. На основании преобладания тех или иных изменений гастродуоденальной СО выделены эндоскопические критерии гастрита и дуоденита (эритематозно-экссудативный, с плоскими или(и) с приподнятыми эрозиями; геморрагический, с гиперплазией складок; атрофический и др.).

Хронический активный гастрит и дуоденит — термины морфологические и поэтому их диагностика возможна только после гистологического исследования прицельно взятых при эндоскопии биоптатов.

Главной морфологической особенностью хеликобактерного гастрита является наличие в СО Нр, которые выявляются не только в бацилярной (вегетативной) форме, но и в виде кокков (К). В биоптате Нр имеют спиралевидную и (или) К-образную, в культуре — сферическую форму. Острый гастрит, ассоциированный с Нр, характеризуется наличием в инфильтрате нейтрофильных лейкоцитов, хронический — плазматических клеток и лимфоцитов. Независимо от воспаления при ХГ имеет место атрофия желез и кишечная метаплазия. Активность процесса определяется по нейтрофильной инфильтрации собственной пластинки и (или) эпителия, а его выраженность — по наличию в инфильтрате плазматических клеток и лимфоцитов. Дисрегенераторные изменения характеризуются выраженностью процессов атрофии и метаплазии.

Хронический дуоденит также как и гастрит диагностируется на основании выраженности воспалительной инфильтрации СО и дисрегенераторных изменений в виде уплощения энтероцитов, укорочения ворсин, углубления крипт, атрофии и метаплазии эпителия. Так же как и ХГ, ХД, ассоциированный Нр, подразделяется на активный и неактивный. Признаки активности те же, что и при гастрите: инфильтрация собственной пластинки СО и главное — эпителия полиморфноядерными лимфоцитами. Встречаются и другие признаки воспаления в виде отека и полнокровия, однако судить о них по гистологическим препаратам трудно, так как эти изменения могут исчезнуть в процессе фиксации и проводки материала. Одним из проявлений ХД является желудочная метаплазия.

Эндоскопическое исследование позволяет выявить язвенный дефект, обеспечить контроль за его рубцеванием, а цитологическое и гистологическое изучение материала, полученного прицельно биопсией, гарантирует точность диагноза на морфологическом и даже морфофункциональном уровнях. Вид язв Ж и ДПК в определенной степени зависит от локализации, стадии развития и частоты предшествующих обострений. В фазе обострения язва чаще округлая, реже полигональная. Края язвы обычно высокие, ровные, четко очерченные, склоны язвенного кратера обрывистые. Вблизи доброкачественной язвы СО отечна и гиперемирована, имеет вид приподнятого валика, который четко отграничен от окружающей СО и возвышается над ней. Глубина язв может быть различной, их дно чаще покрыто беловатым или желтовато-серым налетом, но при кровоточащей язве налет может быть полностью или частично геморрагическим. По эндоскопическим признакам нередко трудно, а порой даже невозможно отличить хроническую язву от острой.

При неосложненной язве обычно некротизируется слизистая

оболочка и подслизистая основа. Гистологически в дне язвы различаются 4 зоны: экссудации, фибриноидного некроза, грануляционной ткани и рубца. Зона экссудации, точнее «детрита», расположена на поверхности дна язвы, ширина ее 1—2 мм. Она состоит из бесструктурных белковых масс, местами пропитанных слизью и фибрином, нейтрофильными лейкоцитами и эритроцитами, иногда в ней обнаруживаются мицеллы грибов и колонии микробов. Фибриноидный некроз представляет собой один из видов фибриноидного набухания (фибриноид), он характеризуется деструкцией волокон и основного вещества соединительной ткани. Ведущими факторами в морфогенезе фибриноида является деструкция коллагеновых волокон, изменения полисахаридного состава основного вещества соединительной ткани и повышение проницаемости сосудов, которая способствует экссудации плазменных белков, прежде всего фибрина. Зона грануляционной ткани в области дна язвы значительно варьирует у разных больных по толщине, архитектонике и степени зрелости. Глубокий слой переходит в рубцовую ткань, которая может распространяться в глубину стенки, вплоть до серозной оболочки, а в краевых зонах активного воспаления (клеточные инфильтраты и др.) она распространяется далеко за пределы язвенного дефекта, внедряясь в подслизистую и мышечную оболочку.

В большинстве случаев язвы, возникающие у больных хеликобактерным гастродуоденитом, локализуются в луковице ДПК, на малой кривизне в препилорическом и пилорическом отделах желудка, иногда в пилорическом канале и крайне редко в других отделах гастродуоденальной зоны. Основным признаком язв, отличающим их от эрозий, является разрушение мышечной пластинки. Края и дно язв образованы плотной белесоватой тканью, причем площадь, занятая ею, обычно значительно превышает размеры самого язвенного дефекта. Серозная оболочка в зоне язвы резко утолщена.

Язва в фазе заживления характеризуется уменьшением перилуцерозного воспалительного вала, нередко с конвергенцией складок, часто имеет щелевидную или овальную форму, уменьшается ее глубина. Заживление язвы сопровождается отторжением фибринозного налета, при этом обнаруживается грануляционная ткань. При заживлении язвы даже несмотря на регенерацию СО, полное восстановление ее структуры, адекватной отделу пораженной язвенным дефектом, все же почти никогда не происходит.

При ЯБЖ являются обязательными множественная биопсия из краев и дна язвы, гистология и щеточная цитология, а при дуоденальной язве биопсия не обязательна, если не предполагаются редкие причины (болезнь Крона, лимфома, эктопическая ткань поджелудочной железы). При появлении симптомов, идентичных предшествующему обострению ЯБДПК, подтвержденной эндоскопическим исследованием, можно провести лечение без эндоскопии. А при последующих обострениях или при наличии по-

стоянной боли показано эндоскопическое исследование с биопсией для исключения редких причин. Если желудочная язва была обнаружена в момент кровотечения, то повторная эндоскопия, прицельная биопсия с гистологией и цитологией проводятся после остановки кровотечения.

При определении ремиссии ЯБ необходимо оценить не только состояние рубца, но и СОЖ и СОДПК.

Обязательным исследованием для больных ЯБ является определение в биоптате из антрального отдела, тела желудка, а иногда и из ДПК Нр.

## 4.2. Диагностика Нр-инфекции

### 4.2.1. Обязательные тесты — цитологический и уреазный.

Для цитологического исследования используются мазки-отпечатки (1—2 и более), полученные из биоптатов СО антрального отдела желудка. Биоптат берется прицельно из участков с наиболее выраженными визуальными отклонениями от нормы (гиперемия, отек), но не из дна язв и эрозий. Высушенные мазки окрашиваются по Папенгейму или после фиксации метанолом-азур эозиновой смесью, или готовым красителем Романовского—Гимзы. Применяемые паноптические методы окраски позволяют выявить морфологические особенности строения ядер и цитоплазмы клеток СО, наличие Нр, ориентировочно оценить количество микроорганизмов. Как правило, Нр располагаются в слизи, имеют спиралевидную, изогнутую форму, могут быть S-образными, иметь вид «крыльев летящей чайки». При изучении в цитологических препаратах можно выделить 3 степени обсемененности СО: слабая степень (+) — до 20 микробных тел в поле зрения при X 630, средняя степень (++) — до 40 микробных тел в поле зрения, высокая степень (+++) — более 40 микробных тел в поле зрения. При обнаружении в мазках-отпечатках Нр обычно выявляется также и клеточная инфильтрация, характеризующаяся наличием лимфоцитов, плазматических клеток, нейтрофилов и эозинофилов. По преобладанию тех или иных клеточных элементов можно косвенно судить об активности и выраженности воспаления. Кроме того, цитологическое исследование позволяет выявить в клетках СО наличие пролиферативных процессов, метаплазии (кишечной в желудке и желудочной в дуоденуме), дисплазии и степени их выраженности, клетки злокачественного новообразования. Однако цитологический метод не дает информации о структуре исследуемой СО.

По скорости выявления персистирующей Нр в СО цитологическому не уступает экспресс-метод, основанный на уреазной ак-

тивности Нр, получивший название кампи-теста. Тест состоит из геля-носителя, содержащего 20 г/л мочевины, бактериоцидного агента (0,02% азид натрия) и фенолрота (0,05%) в качестве индикатора рН. Индикатор меняет цвет от желтого к малиновому, когда под действием уреазы происходит гидролиз мочевины с образованием аммиака, сдвигающего рН среды в щелочную сторону. Готовая стерильная среда разливается по 0,2 мл в плашки из синтетического материала. Биоптат СО, полученный при эндоскопии, помещают в плашку. Малиновое окрашивание теста, наступившее вслед за этим, свидетельствует о наличии в биоптате Нр. Изменение цвета среды происходит только в том случае, если в биоптате есть уреазы, «наработанные» Нр. Объясняется это тем, что Нр является единственным из колонизирующих СО желудка видов бактерий, который вырабатывает уреазу в количествах, достаточных для разложения мочевины в условиях экспресс-метода. Дальнейшая секреция уреазы Нр ингибируется бактериостатиком, содержащимся в геле.

Ложноотрицательные результаты имеют место у больных при слабой обсемененности СО. Ложноположительные результаты исключаются при правильной обработке эндоскопов и биопсийных щипцов и применении бактериостатиков. Время появления малинового окрашивания косвенно свидетельствует о количестве жизнеспособных бактерий. Появление малинового окрашивания в течение первого часа соответствует значительной инфицированности СО Нр (+++), в течение последующих двух часов — умеренной (++) , к концу суток — незначительной (+), если окрашивание наступает в более поздние сроки — результат считается отрицательным. Для повышения достоверности диагностики хеликобактериоза рекомендуется сочетание обоих методов, особенно важно их проведение после окончания лечения, так как наличие персистирующей инфекции является основанием к проведению повторного курса антибактериальной терапии.

Существует немало модификаций уреазного теста и любой из них может оказаться полезным для диагностики хеликобактериоза.

Фирма Яманучи Европ (Голландия) для быстрого определения Нр в биоптате слизистой оболочки предложила «де-нол — тест», который Минздравмедпромом рекомендован к внедрению в практику.

Большинство существующих тестов имеют ряд недостатков, из которых основным является их низкая стабильность, даже при хранении в холодильнике. Разработанный нами «Кампи-тест» не уступает по основным показателям лучшим образом (czo-test) и имеет срок хранения при комнатной температуре более года, что очень важно, поскольку позволяет производить такой тест промышленным способом без особых затруднений.

#### 4.2.2. Дополнительные методы диагностики Нр

Микробиологические методы. Предметом исследования для микробиологической диагностики Нр является биоптат из слизистой оболочки желудка или двенадцатиперстной кишки, полученный в условиях максимально полной стерильности. При этом существует проблема транспортных сред, то есть таких жидких сред, при помещении в которые бактерия в биоптате сохраняет свою жизнеспособность в течение определенного времени, достаточного для обеспечения посева на специальную дифференциально-диагностическую среду. Инкубация посевов осуществляется в микроаэрофильных условиях при содержании кислорода не более 5%. Такие условия создаются путем заполнения герметически закрывающихся сосудов газовой смесью (5% кислорода, 10% углекислого газа, 85% азота). Такие условия могут быть созданы при использовании специальных газогенераторных химических пакетов. На кровяной питательной среде хеликобактер на 3—5-е сутки формирует мелкие круглые, гладкие, прозрачные, розинчатые колонии диаметром 1—3 мм. В дальнейшем проводятся идентификация выделенных культур, исследуются их морфологические, тинкториальные свойства, подвижность и другие специальные исследования в зависимости от возможностей и задач, стоящих перед исследователем. Воспользоваться этим методом в условиях обычной лаборатории довольно трудно.

#### Гистологические методы

Гистологический метод исследования получил широкое распространение, так как позволяет обнаружить Нр в биоптатах и одновременно изучить морфологические изменения, происходящие при этом в СО. Наиболее простым и доступным методом выявления Нр является окраска гистологических препаратов по Гимзе без дифференцировки. Нр при этом окрашивается в темно-синий цвет, они хорошо видны как на поверхности эпителия, так и в глубине ямок. Для оценки состояния СО и обнаружения Нр достаточно 2-х биоптатов. Материалом может служить любой участок СО желудка и двенадцатиперстной кишки, но при этом обязательным является исследование прицельно взятых биоптатов из антрального отдела на расстоянии в 2—3 см от привратника из участка визуально более выраженного воспаления (гиперемия, отек), но не из дна эрозии и язвы. Частота выявления Нр с помощью гистологического метода хорошо коррелирует с другими методами и составляет не менее 75—80%. Результативность метода зависит от многих факторов, в том числе и от способа приготовления и окраски препарата. В последнее время разработаны новые методы, среди которых наиболее чувствителен иммуноцитохимический с применением моноклональных антител и комплекса авидин—биотин—пироксидазы.

Весьма обнадеживающие результаты получены при выявлении

Нр методом гибридизации ДНК в обычных парафиновых срезах. Методика не только чувствительна, но и высоко специфична, с ее помощью можно идентифицировать различные штаммы хеликобактера и понять природу повторного заражения после успешного лечения (новая ли это инфекция или размножение сохранившихся бактерий).

Иммунологические методы. У всех больных, инфицированных Нр, в СО желудка и соответственно в двенадцатиперстной кишке образуются антитела.

Специфический гуморальный иммунный ответ против антигенов хеликобактера отчетливо регистрируется через 3—4 недели после инфицирования. Антитела могут быть определены различными методами (в реакции преципитации и др.), но наибольшее значение имеет метод иммуноферментного анализа (ИФА). Этим тестом выявляются антитела Ig G, Ig A и Ig M — классов в сыворотке крови, а также секреторные Ig A и Ig M в слюне и содержимом желудка. В практике используют ИФА для определения Ig G и реже Ig A — антител в сыворотке крови. Этот метод в основном используется с целью выявления инфицированности больных с гастродуоденальной патологией и контроля эффективности антибактериального лечения в отдаленные сроки наблюдения за больными. Преимущество метода состоит в том, что он выявляет факт инфицирования не только при манифестных, но и при субклинических формах, а также в стадиях ремиссии заболевания. Следует также иметь в виду, что тест остается положительным еще не менее месяца после успешной ликвидации инфицирования Нр, а на ранней стадии в течение 2—3 нед с момента инфицирования тест оказывается отрицательным.

#### Радионуклидные методы диагностики Нр.

Независимо от используемого изотопа все эти методы в своей сущности основаны на прямом или косвенном определении уреазной активности Нр. Однако они остаются мало доступными и на практике используются редко.

#### 5. Инфекция Нр — фактор риска возникновения карциномы и лимфомы желудка

При карциноме и лимфоме желудка инфицированность слизистой оболочки Нр нередко достигает почти 100% случаев. Известно, что заражение Нр ведет к острому гастриту, при колонизации слизистой желудка Нр практически всегда выявляется гистологическая картина, характерная для воспаления, которое исчезает после ликвидации инфекции и прогрессирует, если инфицирование остается. Нр редко исчезает спонтанно, поэтому у инфицированных пациентов хроническое активное воспаление СО

желудка остается на всю жизнь. А последствиями ХГ, ассоциированного с Нр, являются атрофия и кишечная метаплазия СОЖ. Известно, что эти состояния связаны с повышенным риском развития карциномы и лимфомы желудка.

В последние годы проведено много исследований, направленных на выяснение роли Нр в возникновении данных заболеваний. Отмечается, например, у большинства больных регрессия лимфомы желудка после медикаментозного подавления инфицированности СО Нр. На основании тщательного изучения литературы группа специалистов ВОЗ сделали вывод, что инфекция Нр является карциногенной для человека. Однако возможность предупреждения развития карциномы и лимфомы желудка путем раннего уничтожения инфекции ограничена из-за отсутствия идеальной терапии и большим разнообразием штамов Нр. В случае В-клеточной лимфомы желудка, медикаментозное уничтожение Нр является первостепенной мерой.

## 6. Терапия

Лечение заболеваний, ассоциированных с пилорическим хеликобактериозом, может быть комплексным, но с обязательным включением в него антибактериальных средств — этиотропная терапия. Показаниями к назначению комплексной терапии являются выраженность клинико-морфологических проявлений различных форм гастрита, гастродуоденита и ЯБ, а этиотропной терапии — подтверждение инфицированности СОЖ Нр с помощью соответствующих диагностических тестов, которые позволяют выявить Нр в гастродуоденальной СО и оценить реакцию организма на хеликобактериоз.

### 6.1. Лечение гастритов (гастродуоденитов), ассоциированных с Нр.

Гастрит, протекающий латентно (бессимптомно), независимо от того с помощью какого метода диагностирован (эндоскопия, гистологическое исследование прицельно взятых биоптатов) не нуждается в лечении. Лечение показано, если хронический активный гастрит сочетается с активным дуоденитом, или когда выраженные симптомы активного ХГ не купируются от симптоматического лечения. От этиотропной терапии следует воздержаться при мало симптомном проявлении ХГ и когда связь его с НР не подтверждена.

Целью лечения является ликвидация Нр в СОЖ и в СОДПК, поскольку только это может обеспечить ремиссию гастрита и дуоденита. Беспорядочное применение антибактериальных средств для лечения пилорического хеликобактериоза обычно приводит не

к ликвидации инфекции, а в лучшем случае к ее подавлению. Доказано развитие резистентных к антибактериальным препаратам штаммов бактерий, например, к метронидазолу.

Преодолеть развитие резистентности *Нр* к антибактериальному лечению позволяет так называемая тройная терапия: коллоидный субцитрат висмута+тетрациклин+метронидазол или другие комбинации (табл. 3). Коллоидальный субцитрат висмута (препарат де-нол фирмы Яманучи Юроп, Нидерланды) назначается внутрь по таблетке (120 мг) за 30 мин до завтрака, обеда и ужина и 4-й раз вечером натощак перед сном. Таблетку не следует разжевывать, запивать содовой водой, компотами, молоком, принимать пищу раньше 30 мин после приема таблетки. Отступление от этих условий снижает эффективность лечения де-нолом. Нельзя использовать одновременно ремагель, фосфалюгель, маалокс и другие антацидные препараты. При активном гастрите и дуодените де-нол назначается на 3—4 недели. Тетрациклин назначается по 500 мг, а метронидазол по 250 мг 4 раза в день во время еды на 7—10 дней. Тетрациклин можно заменить оксациллином (500 мг 4 раза в день) или амоксициллином (500 мг 4 раза в день), или кларитромицином (500 мг 2 раза в день). Ликвидация инфекции при тройной комбинации наблюдается более чем у 90% больных. Следует иметь в виду, что при тройной терапии у некоторых больных встречаются преходящие побочные эффекты (абдоминальный дискомфорт).

Двойная терапия (де-нол+метронидазол или де-нол+тетрациклин, или де-нол+флемоксин и др. комбинации), назначаемая на 14 дней, переносится легко, но является менее эффективной, чем тройная терапия. Де-нол в лечении этих больных в тройной и двойной комбинации используется в качестве базисного препарата, но он является также достаточно эффективным антибактериальным средством и при монотерапии. Частота наступления ремиссии заболевания, включая и гастродуоденит, с ликвидацией *Нр* достигает 40—50%. Основным преимуществом де-нола от других висмутосодержащих препаратов (висмут субсалицилат, висмута нитрат и др.) является его способность быстро растворяться в желудочной слизи, что обеспечивает проникновение висмута к бактериям, находящимся под слоем слизи и в глубине ямок.

При хроническом активном гастрите (гастродуодените) с язвенноподобной диспепсией де-нол целесообразно сочетать с гастроцепином (25 мг 3—4 раза в день). Курс лечения в среднем назначается на 4 недели.

Эффективность других антибактериальных препаратов при монотерапии (тетрациклин, оксациллин, амоксициллин, кларитромицин) оказалась недостаточной и поэтому они с целью ликвидации пилорического хеликобактериоза используются только в комбинации с другими препаратами.

## Терапия, направленная на ликвидацию Нр

Лекарственные комбинации	Продолжительность приема препарата (дни)	Частота ликвидации Нр (%)
1. Коллоидный субцитрат висмута (де-нол) 120 мг (табл.) 4 раза в день	28—42	более 90
Тетрациклин 500 мг 4 раза в день	14	
Метронидазол 250 мг 4 раза в день	14	
2. Де-нол 120 мг (табл.) 4 раза в день	28	более 90
Тетрациклин 500 мг 4 раза в день	14	
Кларитромицин 500 мг 2—3 раза в день	14	
3. Де-нол 120 мг (табл.) 4 раза в день	28	более 90
Амоксициллин флемоксин солутаб) 500 мг 4 раза в день	14	
Кларитромицин 500 мг 2—3 раза в день	14	
4. Де-нол 120 мг (табл.) 4 раза в день	28	более 80
Амоксициллин 500 мг 4 раза в день	14	
Метронидазол 250 мг 4 раза в день	14	
5. Омепразол 20 мг 2 раза в день	14	более 90
Метронидазол 250 мг 4 раза в день	14	
Кларитромицин 500 мг 2 раза в день	14	
6. Зантак (ранитидин) 150 мг 2 раза в день и по 300 мг 1 раз в день	14 28	более 90
Флемоксин солутаб 500 мг 4 раза в день	14	
Кларитромицин 500 мг 2—3 раза в день	14	
7. Фамотидин (квamatел и др. син.) 20 мг 2 раза в день, затем 40 мг 1 раз в день	14 14	более 90
Флемоксин солутаб 500 мг 4 раза в день	14	
Кларитромицин 500 мг 2—3 раза в день	14	
8. Омепразол 20 мг 2 раза в день	14	75—85
Кларитромицин 500 мг 3 раза в день	14	
9. Омепразол 20 мг 2 раза в день	14	50—70
Амоксициллин 500 мг 3 раза в день	14	
10. Де-нол 120 мг 4 раза в день	28—42	85
Флемоксин солутаб 500 мг 4 раза	14	
Зантак 150 мг 2 раза в день, затем 300 мг 1 раз в день	14—14	
11. Де-нол 120 мг 4 раза в день	28	95
Рокситем (рокситромицин) 150 мг 2 раза в день	14	
Фамотидин 40 мг 1 раз в день	14	
12. Де-нол 120 мг 4 раза в день	28	
Рокситем 150 мг 2 раза в день	14	95
Зантак 150—300 мг 1 раз в день	14	
13. Омепразол 20 мг 2 раза в день	14	85
Рокситем 150 мг 2 раза в день	14	
14. Де-нол 120 мг 4 раза в день	28	96
Рокситем 150 мг 2 раза в день	14	
Омепразол 20 мг 1 раз в день	14	

При хроническом активном антральном гастрите (гастродуодените) с эрозиями и выраженным болевым синдромом могут быть использованы другие комбинации, включающие ингибитор прото-

нового насоса (омепразол или лансопрозол по 20 мг в 8 ч утра и в 8 ч вечера), или блокатор  $H_2$ -рецепторов гистамина (зантак по 150 мг или фамотидин по 20 мг в 8 ч утра и в 8 ч вечера) и антибиотик (оксациллин или амоксициллин, или тетрациклин по 500 мг 4 раза в день, или кларитромицин по 500 мг или роксителом по 150 мг 2 раза в день). Курс лечения 2 недели. Если в результате такой комбинации препаратов не удастся достичь стойкой ремиссии заболевания с ликвидацией *Нр*, то рекомендуется по указанным выше показаниям перейти к тройной терапии, включая де-нол.

Такой подход к терапии хеликобактериоза обосновывается тем, что *Нр* может персистировать в гастродуоденальной СО многие годы, а иногда и всю жизнь. Благодаря своей жизнеспособности бактерия вызывает специфический воспалительный процесс, на фоне которого снижается резистентность СО к агрессивным факторам, прежде всего к НСІ и пепсину, а также к некоторым лекарством (ацетилсалициловая кислота и др.). У большинства больных инфекция из антрального отдела желудка распространяется по всему желудку, обуславливая развитие хронического активного пангастрита, который сопровождается атрофией и кишечной метаплазией. В связи с этим создаются условия для образования желудочных изъязвлений (ЯБЖ). Если же в теле желудка атрофический процесс становится диффузным и сопровождается снижением секреции НСІ и пепсина, то при этом снижается риск развития изъязвлений и возрастает риск развития рака желудка.

В связи с этим, адекватным лечением у таких больных является обязательное применение антибактериальных средств, обеспечивающее ликвидацию пилорического хеликобактериоза. Необходимо также иметь в виду, что обострение гастрита (гастродуоденита) может возникнуть в связи с реинфекцией *Нр*. К настоящему времени установлено, что ликвидация инфицирования СО устраняет активность гастрита (гастродуоденита), но до конца не ясно, прекращается ли в связи с этим прогрессирование атрофии, метаплазии и дисплазии.

## 6.2. Лечение ЯБ, ассоциированной с *Нр*

Внедрение в практику  $H_2$ -блокаторов гистамина и блокаторов протонного насоса позволило эффективно лечить антропилородуоденальные язвы, однако проблема предотвращения рецидивов оставалась нерешенной. Несмотря на поддерживающую терапию, на период динамического наблюдения у многих больных отмечались обострения заболевания. Многочисленные исследования показали, лечение больных с антропилородуоденальными язвами, направленное на уничтожение *Нр*, позволяет свести процент рецидивов почти к нулю при условии успешного подавления микроорганизма. Рецидивы, которые иногда все же возникали, были вызваны повторным инфицированием или оставшейся инфекцией,

обнаружить которую не удалось из-за недостаточной чувствительности примененных диагностических тестов в оценке эффективности предшествующей антибактериальной терапии.

Результаты научных исследований, проведенных учеными разных стран, позволили однозначно заключить, что в случаях подтвержденной инфекции Нр лечение всех больных ЯБ при обострении должно быть направлено на элиминацию микроорганизма, а также на подавление кислотности (см. табл. 3). Следовательно, все больные ЯБ, ассоциированной с Нр, должны получать препараты, обладающие антибактериальной активностью в течение 7—14 дней. Целесообразно препарат принимать внутрь во время еды, за исключением де-нола, который всегда принимается натощак. Антисекреторный препарат (омепразол, ранитидин, фамотидин, а в ряде случаев и циметидин) в течение всех дней сочетанного с антибактериальным препаратом лечения (чаще 14 дней), принимать дважды в день (в 8 ч утра и в 8 ч вечера), а в последующие дни однократно вечером до наступления ремиссии заболевания и ликвидации Нр. Обычно курс антибактериальной терапии не превышает 14 дней, более короткие курсы менее эффективны. Очень важно, чтобы больной соблюдал режим и схему лечения. Все большей проблемой становится резистентность Нр к некоторым антибактериальным препаратам, особенно к метронидазолу, которая, по-видимому, связана с несоблюдением больными режима и схемы лечения. С уверенностью говорить о ликвидации Нр можно только в том случае, если через 4 недели после прекращения терапии тесты на пилорический хеликобактериоз будут отрицательными. Следовательно, курсы антибактериальной терапии (двойной или тройной комбинации) должны проводиться при каждом обострении ЯБ с рецидивом язв и с профилактической целью на фоне поддерживающей антисекреторной терапии до наступления ремиссии заболевания.

Неудачи с ликвидацией Нр являются основной проблемой терапии этих заболеваний, а между тем, — это важнейшее условие успешного лечения пилорического хеликобактерного гастродуоденита и ЯБ (табл. 4).

Таблица 4

**Важнейшие медикаментозные комбинации для лечения ЯБ, ассоциированной с Нр-инфекцией, с использованием препаратов, имеющихся на аптечном рынке**

**1-я комбинация.** Де-нол по 120 мг 4 раза в день в течение 4—6 нед + метронидазол по 250 мг 4 раза в день в течение 14 дней + антибиотик (флемоксин солутаб или оксациллин, или тетрациклин по 0,5 г 4 раза в день в течение 14 дней). В первые 7—10 дней для купирования субъективной симптоматики рекомендуется дополнительно назначать гастропепин по 50 мг 2 раза в день.

**2-я комбинация.** Гастропепин по 50 мг 2 раза в день в течение первых 7 дней и 50 мг однократно вечером в течение последующих 4—8 нед + де-нол по 120 мг 4 раза в день в течение 4 нед + флемоксин солутаб по 0,5 г 4 раза в день в течение 14 дней.

**3-я комбинация.** Антисекреторный препарат (омепразол или квамател по 20 мг 2 раза в день в течение первых 7 дней, в последующие 3—4 нед однократно в 20 ч или зантак по 150 мг 2 раза в день в течение первых 7 дней, в последующие 3—4 нед однократно в 20 ч) + клацид по 250 мг 2 раза в день в течение 7 дней или роксител по 150 мг 2 раза в день в течение 7 дней, или флемоксин солутаб по 0,5 г 4 раза в день в течение 7 дней.

## 7. Профилактика пилорического хеликобактериоза

Принципы профилактики хеликобактериоза те же, что и при других инфекциях: диагностика, санитарно-гигиенические мероприятия, санация, противоэпидемические мероприятия в очаге инфекции. Разработка комплекса конкретных рекомендаций именно для этой инфекции — дело ближайшего будущего. Ясно, однако, что в первую очередь следует обратить внимание на те этапы, где наиболее высок риск инфицирования — гастроэнтерологические кабинеты поликлиник и отделения больниц. Именно на этом этапе должны быть организованы прием и госпитализация неинфицированных и инфицированных больных, причем, с соблюдением для последних правил режима работы с инфекциями III—IV групп. Не менее важна профилактика хеликобактериоза в семейных очагах, особенно там, где есть больные ЯБ. В таких семьях существенно выше уровень заболевания детей манифестными формами хеликобактериоза.

В числе первоочередных задач системы здравоохранения входит проведение скрининговых эпидемиологических исследований с целью установления уровня инфицированности пилорическим хеликобактериозом населения разных возрастных и социальных групп, частоты перехода инфицированности в манифестные формы и роли хеликобактериоза в гастродуоденальной патологии. Важнейшее значение в профилактике хеликобактериоза имеет адекватное лечение больных гастритами, дуоденитами и язвенной болезнью, ассоциированных с Нр.

## Заключение

Теперь ясно, что Нр может персистировать в гастродуоденальной СО многие годы, а иногда и всю жизнь. Благодаря своей жизнедеятельности, бактерия вызывает специфический воспалительный процесс, на фоне которого снижается резистентность СО к агрессивным факторам, прежде всего к НСІ и пепсину. У большинства больных инфекция из антрального отдела желудка распространяется в дуоденуме и по всему желудку, обуславливая развитие хронического активного дуоденита и пангастрита, которые сопровождаются атрофией и метаплазией. При ЯБ язвы желудка возникают и рецидивируют почти всегда на фоне хронического активного гастрита, ассоциированного с Нр, а язвы ДПК всегда

возникают и рецидивируют на фоне хронического активного хеликобактерного дуоденита.

Подавление желудочного кислотообразования с помощью антисекреторных препаратов без уничтожения Нр не устраняет воспалительный процесс и потому не предупреждает рецидивы язв и прогрессирование метаплазии и атрофии. В связи с этим адекватным лечением у таких больных является обязательное применение антибактериальных средств, обеспечивающих ликвидацию пилорического хеликобактериоза и активного воспаления. Только при этих условиях возможно наступление длительной ремиссии.

В настоящее время в качестве этиотропной терапии при гастритах, дуоденитах и ЯБ, ассоциированных с Нр, предлагается использовать в комбинации с другими антибактериальными препаратами (двойная и тройная терапия) в качестве базисного средства де-нол, а в качестве альтернативного противоязвенного лечения применяется комбинация омепразола (ланзопразол) с антибиотиком (оксациллин, амоксициллин, кларитромицин, рокситромицин и др.). Антибактериальные средства при ЯБ могут с успехом использоваться также в сочетании с блокаторами H<sub>2</sub>-рецепторов гистамина (ранитидин, фамотидин и др.). Курс терапии 7—14 дней.

#### РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Аруин Л. И., Григорьев П. Я., Исаков В. А., Яковенко Э. П. Хронический гастрит, 1993, 362 с.
2. Григорьев П. Я., Яковенко Э. П. Диагностика и лечение болезней органов пищеварения, М., 1996, 607 с.
3. Ивашкин В. Т. Гастродуоденальная патология, Российский Мед. журнал, 1995, № 2, с. 18—19.
4. Логинов А. С. и др. Язвенная болезнь и Нр: новые аспекты патогенетической терапии. М., Медицина, 1993, 230 с.
5. Сафонова Н. В., Жебрун А. Б. Гастрит, язвенная болезнь и хеликобактериоз (рекомендации для врачей). Санкт-Петербург, 1995, 39 с.
6. Edited by, Hunt R., Tytgat G. H. p. Basic mechanisms to chemical Cure. Dordrecht, Boston, London, 1994, 612 с.
7. Travis S., Taylor R., Musievicz J. Gastroenterology. Oxford, 1991, 425 с.

**Характеристика важнейших препаратов, используемых для лечения язвенной болезни, хронического активного гастрита и дуоденита, ассоциированных с Нр-инфекцией**

Антациды — используются только в качестве симптоматического лечения.

1. *Актал* (алекситол натрий). Таблетки 0,36 г по 24 шт в упаковке. Актал, как и другие антациды, купирует диспепсические явления, чувство дискомфорта в эпигастрии. Назначают по 2 табл., их следует держать во рту до полного растворения. Максимальная суточная доза 16 табл.

Производитель: ф. Стерлинг—Хелс, Великобритания.

2. *Ремагель* — новое эффективное антацидное средство, содержащее в одной дозе (15 мл) 220 мг алюминия гидроксида и 80 мг магния гидроксида. Выпускается в виде суспензии в пластмассовых флаконах по 260 мл. Назначается по 2 чайных ложки до 4 раз в день.

Производится в России на ФАО «Ферейн» по лицензии.

3. *Фосфалюгель* (коллоидный фосфат алюминия) — гель, содержащий в пакетике 8,8 г активного вещества, по 20 шт. в упаковке. Рекомендуются принимать по 1—2 пакетика до 4 раз в день.

Производитель: фирма Яманучи Юроп Б. В., Голландия.

4. *Маалок, маалокс 70* — активные вещества — гидроокись алюминия и гидроокись магния. Выпускается в виде таблеток и суспензии (пакеты, флаконы). Назначается по 1—2 дозы до 3—4 раз в день.

Производитель: фирма «Рон-пуленк Рорер», США—Франция.

5. *Гастерин-гель* — гель фосфата алюминия и пектин для перорального применения (16 г в пакетике) по 20 шт в упаковке. Назначается по 16—32 г 2—4 раза в день через 1—2 ч после еды и перед сном.

Производится в Словакии.

**Препараты с антибактериальной активностью**

1. *Де-нол* (коллоидный субцитрат висмута) — оказывает противовоспалительное и бактерицидное действие, повышает протективные свойства слизи и резистентность слизистой оболочки к воздействию агрессивных факторов. Назначается по 1 табл (120 мг) за 30 мин до еды 3 раза и 4-й раз вечером натощак, спустя 2 ч после еды. Курс лечения от 4 до 8 нед. Выпускается в коробках, содержащих 112 табл.

Производитель: фирма Яманучи Юроп Б. В., Голландия и по

ее лицензии в России. В продажу в России поступил аналог де-нола — препарат пилосид фирмы Е. Мерк (Индия).

2. *Клацид* (кларитромицин) — полусинтетический макролид, обладающий бактерицидным действием на Нр. Не разрушается в кислой среде. Выпускается в таблетках по 250 мг. Бистер содержит 14 табл., покрытых оболочкой. Назначается по 1 табл. (250 мг) сразу после еды 4 раза в день, курс лечения в комбинации 7—14 дней

Производитель: Абботт Лабораториз, США.

3. *Рокситем* (рокситромицин) — таблетки с пленочным покрытием по 150 мг. Полусинтетический макролид второго поколения, оказывающий бактерицидное действие на Нр-инфекцию. Назначается внутрь до еды 2 раза в день с интервалом в 12 ч. Курс лечения 7—14 дней.

Производитель: фирма Копран, Индия.

4. *Тетрациклин* (тетрациклина гидрохлорид) — обладает широким антибактериальным спектром действия, в том числе и на Нр-инфекцию. Назначается внутрь сразу после еды по 0,5 г 4 раза в день. Курс лечения 7—14 дней.

Производитель: Россия.

5. *Метронидазол* — активное вещество. Препарат выпускается в таблетках по 0,25 и 0,5 г под разными названиями: Используется в качестве противохеликобактерного средства только в комбинации с другими препаратами (де-нол или де-нол и тетрациклин). Курс лечения не менее 12—14 дней.

6. *Флемоксин солютаб* — растворимые таблетки, содержащие амоксициллин (0,5 г, в упаковке 20 штук). Антибиотик обладает широким бактерицидным действием, в том числе активен в отношении Нр. Назначается внутрь после еды по 1 табл. 4 раза в день. Курс лечения 7—14 дней.

Производитель: фирма Яманучи Юроп Б. В., Голландия.

**Антисекреторные препараты.** Эти препараты не обладают противохеликобактерной активностью, но, подавляя продукцию НСІ и пепсина, обеспечивают снижение агрессивности гастродуоденального содержимого и ограничивают разрушение некоторых антибактериальных средств в кислой среде желудка.

1. *Гастроцепин* (пиренцепин дегидрохлорид) — селективный блокатор мускариновых рецепторов. Снижает кислотную желудочную секрецию и обладает цитопротективным действием на гастродуоденальную слизистую. Выпускается в таблетках по 25 и 50 мг и в ампулах по 10 мг. Назначается внутрь максимально 150 мг в сутки в 2—3 приема и парентерально по 20—30 мг в сутки, дважды в день.

Производитель основной: фирма Берингер Ингельхаим, Германия.

2. *Зантак* (ранитидин) — селективный блокатор гистаминовых  $H_2$ -рецепторов париетальных клеток желудка, что приводит к снижению продукции HCl и активности пепсина. Выпускается в таблетках по 150 и 300 мг для приема внутрь и в растворе для в/венного и в/мышечного введения.

Производитель основной: фирма Глаксо, Великобритания.

3. *Квамател* (фамотидин) — селективный блокатор  $H_2$ -рецепторов гистамина париетальных клеток желудка, обеспечивающий снижение кислотной продукции желудка и активности пепсина. Выпускается в таблетках по 20 мг, розового цвета, с пленочным покрытием, по 28 шт в упаковке и по 40 мг, по 14 шт в упаковке, а также лиофилизированное сухое вещество для инъекций по 20 мг во флаконе с 5 ампулами растворителя (1 ампула содержит 5 мл 0,9% раствора натрия хлорида). Назначается внутрь в суточной дозе 40—60 мг в 1—2 приема, парентерально по 20—40 мг/сутки.

Производитель основной: фирма Геден Рихтер, Венгрия.

4. *Лосек* (омепразол) — блокатор Н-К-АТФ-азы париетальных клеток в желудке и подавляет тем самым заключительную стадию секреции соляной кислоты. Выпускается в капсулах по 20 мг омепразола по 15 штук в упаковке. Суточная доза 20—40 мг. Оправдано на период комбинации омепрола с антибиотиком препарат назначать также как блокаторы  $H_2$ -рецепторов гистамина, дважды в день в 8 ч утра и в 8 ч вечера, обычно 7 дней, а в последующем только вечером.

Производитель основной, фирма Астра, Швеция.