

А.А. Бова, П.В. Кривошеев

## ИЗМЕНИВШИЕСЯ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ, ЛЕЧЕНИЮ И ВОЕННО-ВРАЧЕБНОЙ ЭКСПЕРТИЗЕ ЯЗВЫ ЖЕЛУДКА И 12-ПЕРСТНОЙ КИШКИ У ВОЕННОСЛУЖАЩИХ

Кафедра военно-полевой терапии в УО «БГМУ»

*Язва желудка и 12-перстной кишки относится к наиболее распространенным заболеваниям желудочно-кишечного тракта. Необходимо внедрение в клиническую практику современных рекомендаций по ее диагностике и лечению.*

**Ключевые слова:** язва желудка и 12-перстной кишки, хеликобактерная инфекция.

**A.A. Bova., P.V. Krivushev**

### **CHANGING APPROACHES TO THE DIAGNOSIS, TREATMENT AND MILITARY MEDICAL EXAMINATION OF GASTRIC AND 12 DUODENAL ULCER IN MILITARY MAN**

*Gastric ulcer and duodenal ulcer refers to the most common diseases of the gas-trointestinal tract. Modern recommendations for diagnosis and treatment should be implemented in the clinical practice.*

**Key words:** gastric ulcer and duodenal ulcers, *Helicobacter pylori* infection.

В настоящее время язва желудка и 12-перстной кишки у военнослужащих относятся к наиболее распространенным заболеваниям желудочно-кишечного тракта. По материалам зарубежных и отечественных статистических исследований, язвой желудка и 12-перстной кишки страдает практически каждый 10-й житель европейских стран, США или России, причем тенденция к снижению частоты этого заболевания прослеживается в развитых странах. Общая заболеваемость язвенной болезнью в странах Восточной Европы и в Беларуси не претерпевает существенных изменений и достигает 160—180 случаев на 100 тыс. населения [10].

13 сентября 2012 г. на пресс-конференции в Минске исполняющая обязанности заведующей лабораторией гигиены детей и подростков Республиканского научно-практического центра гигиены Инесса Жуковская сообщила, что первое место в структуре хронической патологии у детей-подростков занимают заболевания органов пищеварения — 14,7%.

По данным военно-медицинского управления Министерства обороны РБ, в структуре заболеваемости военнослужащих, проходящих службу по призыву, болезни органов пищеварения находятся на третьем месте и составляют от 6,0% до 7,9% [19]. Кроме того, болезни органов пищеварения, из них "Болезни пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки" являются одним из основных классов заболеваний, служащих причиной признания граждан негодными к военной службе и при призыве [4, 5].

Учитывая тот факт, что заболевание дебютирует в молодом возрасте, широкую его распространенность и наличие опасных осложнений, крайне важно повсеместное внедрение во врачебную практику современных методов диагностики и лечения гастро-дуоденальных язв.

Язва желудка и 12-перстной кишки - заболевание многофакторного происхождения, однако в настоящее время в этиопатогенезе болезни, особенно при ее

дуоденальной форме, большое значение придается инфекционному агенту - *Helicobacter pylori*. Эпидемиологические данные, полученные в различных странах, свидетельствуют о том, что практически 100% язв, локализованных в 12-перстной кишки и более 80% язв желудочной локализации связаны с персистенцией *H. pylori* [7]. В настоящее время многочисленные экспериментальные и клинические исследования убедительно доказали правомочность инфекционной теории язвы желудка и 12-перстной кишки и лучшим ее подтверждением стало значительное снижение заболеваемости хеликобактер-ассоциированной язвы, а также тенденция к снижению распространенности рака желудка. Это стало возможно после разработки и внедрения во многих странах, главным образом Европы, США и Австралии так называемой эрадикационной терапии, преследующей целью искоренение паразитирования *H. pylori* в гастродуоденальной зоне. Тенденция к снижению заболеваемости настолько достоверна, что математическое моделирование процесса позволяет прогнозировать исчезновение хеликобактер-ассоциированной язвы в относительно обозримом будущем (к концу нынешнего столетия).

Считается, что главным фактором при хеликобактерной инфекции, приводящим к поражению 12-перстной кишки с язвенным дефектом, дуоденитом или желудка с фундальным гастритом и раковым процессом, является генетическая особенность макроорганизма, в том числе определяющая уровень секреции соляной кислоты в желудке. Если уровень секреции HCl низкий, *H. pylori* может колонизировать любой отдел желудка. При сохранной (повышенной) кислотности единственным местом, где может паразитировать микроорганизм, является антральный отдел желудка и участки желудочной метаплазии в 12-перстной кишке [1].

Известно также, что и сам *H. pylori* способен стимулировать желудочную секрецию с обратным развитием гиперсекреции после адекватной эрадикационной терапии. Одним из механизмов, приводящих к гипер-

секреции соляной кислоты, является опосредованная воспалением гиперплазия G-клеток с последующей гипергастринемией и уменьшением плотности D-клеток. Важным моментом является и увеличение плотности энтерохромаффинных клеток, возможно, вызванное длительной гипергастринемией. При этом увеличивается синтез гистамина, также потенцирующего стойкую гиперхлоргидрию.

Кроме того, *H. pylori* ингибирует секрецию бикарбонатов слизистой оболочки проксимального отдела 12-перстной кишки, в результате чего снижается нейтрализация кислого содержимого в дуоденальном просвете, что еще больше усиливает пептическое повреждение слизистой оболочки 12-перстной кишки и распространенность желудочной метаплазии.

Наиболее достоверное объяснение связи между *H. pylori* и дуоденальным воспалительно-деструктивным процессом заключается в том, что желудочные слизеобразующие клетки, так необходимые данной бактерии для эпителиальной колонизации, присутствуют и в очагах желудочной метаплазии в 12-перстной кишке. Успешная колонизация *H. pylori* участков желудочной метаплазии в 12-перстной кишке ведет к повреждению слизистой оболочки и ее воспалению, а язвообразование происходит в связи с нарастающим ослаблением защитных свойств слизистой оболочки в отношении кислотно-пептического воздействия.

Не исключено, что процесс воспаления слизистой оболочки 12-перстной кишки является следствием нарушения структуры слизистого барьера, микроциркуляторных нарушений, а также гуморального ответа на антигены *H. pylori* [8].

Кроме собственно гастродуоденальной язвы, давно широко обсуждается влияние *H. pylori* на образование симптоматических язвенных дефектов верхнего отдела ЖКТ, в частности потенцирование ulcerогенного эффекта нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), широкий и порой бесконтрольный прием которых приводит к высокой частоте осложнений, вызванных поражением верхних отделов ЖКТ и называемых НПВП-гастро- и дуоденопатиями. Гастродуоденальные язвы возникают у 20-25% больных, длительно принимающих НПВП, а эрозии слизистой оболочки желудка и 12-перстной кишки - более чем у 50%.

Однако ведущие мировые специалисты, занимающиеся данной проблемой, придерживаются различных, нередко прямо противоположных взглядов на роль хеликобактериоза при поражении слизистой оболочки при приеме НПВП. Первая попытка объединить противоречивые данные была предпринята еще на Маастрихтском соглашении-2 (2000 г.) [17], один из тезисов которого гласит: "НПВП и *H. pylori* являются независимыми факторами язвообразования".

11-13 ноября 2010 г. во Флоренции ведущими мировыми экспертами велось обсуждение проблемы хеликобактер-ассоциированной патологии ЖКТ, получившее, по традиции, название Маастрихтского

соглашения-4 по диагностике и лечению инфекции *H. Pylori* [29].

Маастрихтское соглашение-4, на основе многих исследований, сообщает нам следующее:

- положение 7 – пилорический хеликобактер повышает риск осложненных и неосложненных гастродуоденальных язв у принимающих НПВС. Эрадикация пилорического хеликобактера редуцирует этот риск;
- положение 8 - эрадикация пилорического хеликобактера особенно показана пациентам с отягощенным анамнезом по язве желудка и 12-перстной кишки;
- положение 9 - эрадикация пилорического хеликобактера сама по себе не устраняет риск язвообразования [12].

Другими словами, проведенные за последние годы исследования акцентировали положительное значение эрадикации *H. pylori* для пациентов, принимающих НПВС.

Длительная персистенция пилорического хеликобактера в желудочно-двенадцатиперстном регионе сопровождается системным воздействием на организм человека, связанным с циркуляцией множества биологически активных субстанций (токсины, цитокины, лейкотриены, простагландины и др.), а также с возможным развитием аутоиммунных реакций. Предположительно *H. pylori* может в определенной степени потенцировать развитие атеросклероза и его основных проявлений (ИБС, ишемический инсульт), быть причиной функциональной патологии сосудов (синдром Рейно), железодефицита, аутоиммунных заболеваний, системной патологии соединительной ткани (аутоиммунный тиреоидит, склеродермия, ревматоидный артрит, синдром Шегрена), кожных заболеваний (хроническая крапивница, розовые угри) [10].

В настоящее время антихеликобактерная терапия считается основным стандартом лечения хеликобактер-ассоциированных кислотозависимых заболеваний, что отражено в международных (Маастрихтские соглашения-1-4, соответственно 1996, 2000, 2005 и 2010 гг.) и Национальных стандартах и протоколах по лечению гастроэнтерологических больных [15].

Подходы к диагностике широко известны и включают применение одного из доступных методов, предпочтительно неинвазивных (уреазный дыхательный тест, полимеразная цепная реакция и иммуноферментный метод) [13].

Предпочтительными методами для скрининговой диагностики *H. pylori* Маастрихтским соглашением-4 были признаны малоинвазивные тесты – уреазный дыхательный тест и определение хеликобактерного антигена в кале на основе метода иммуно-ферментного анализа с использованием моноклональных антител. Если первый в Республике Беларусь уже есть, то второй пока совсем не доступен.

Полученные в последние годы данные уточнили диагностические возможности и место серологических тестов, благодаря чему предпочтение отдано ИФА-методам с моноклональными антителами. Серологические тесты для определения пилорического хеликобактера

отличаются по точности. Следует использовать только надежные серологические тесты с определением IgG.

Пациенты, принимавшие ИПП, должны (если возможно) прекратить прием этих препаратов за 2 недели до осуществления диагностики путем: гистологического исследования, посева на культуру, проведения быстрого уреазного теста.

Важной особенностью нового консенсуса является выбор тактики лечения с учетом чувствительности пилорического хеликобактера к антибиотикам. Граничное значение высокой резистентности к кларитромицину 15-20%. По данным обследований 2010-2011 г.г. в г. Витебске и г. Гомеле резистентность пилорического хеликобактера к кларитромицину составила около 5,5% [2], а в г. Минске 15,2% [14]. Методы определения чувствительности: культуральный – ко всем антибиотикам, что требует длительного времени и соблюдения определенных условий, и молекулярно-генетический (ПЦР), который можно использовать для определения резистентности к кларитромицину и фтрохинолонам, но не к другим антибиотикам из-за отсутствия соответствующих наборов.

Положение 5 консенсуса предусматривает выделение культуры *H. pylori* и определение чувствительности к антибиотикам в следующих случаях:

- если в регионе или популяции имеется высокая резистентность к кларитромицину и предполагается назначение первой линии эрадикации в виде стандартной тройной терапии с кларитромицином;

- перед назначением второй линии во всех регионах, если эндоскопия выполняется по другим причинам;

- всегда, в случаях безуспешности проведения второй линии эрадикации.

Следует учитывать, что наличие резистентности к кларитромицину означает резистентность ко всем макролидам. Для эрадикационного лечения, с точки зрения консенсуса, рекомендован в настоящее время из группы макролидов только кларитромицин. Из группы тетрациклинов следует применять тетрациклина гидрохлорид, но не доксициклин, из фтрохинолонов – левофлоксацин или моксифлоксацин, но не ципрофлоксацин.

"Революция", совершенная открытием *H. pylori*, в традиционном понимании этиопатогенеза гастродуоденальной язвы и других хеликобактер-ассоциированных кислотозависимых заболеваний ЖКТ коренным образом изменила традиционные подходы к лечению заболевания, выведя на первый план антибиотикотерапию. При этом арсенал антисекреторных средств сохранен как существенная, базисная, составляющая комплексной эрадикационной (направленной на уничтожение *H. pylori*) терапии, так как ИПП, в значительной мере снижая кислотность желудка, существенно уменьшают количество *H. pylori*, находящихся в стационарной фазе, и увеличивают пропорцию делящихся микроорганизмов, делая их уязвимыми перед антибиотиками. В ряде случаев ИПП назначаются как поддерживающая терапия или терапия резерва, когда

проведение эрадикации пилорического хеликобактера по ряду причин невозможно.

Если место еще вчера широко применяемым антацидным препаратам и осталось, то лишь как вспомогательным средствам, принимаемым "по требованию", для самостоятельной коррекции больным ряда диспепсических симптомов (симптоматическая терапия), возникающих в том числе при проведении основного, базового антихеликобактерного лечения.

Современная терапия хеликобактер-ассоциированных заболеваний, как и любого другого заболевания, должна строиться с учетом этиологических факторов, фазы процесса, тяжести течения, сопутствующей патологии. Однако, язва 12-перстной кишки этиологически и патогенетически чаще всего связана с инфицированием *H. pylori*. Поэтому, согласно итоговому документу Маастрихтского соглашения-2, на первое место среди показаний к обязательной антихеликобактерной терапии выходит дуоденальная язва, независимо от фазы заболевания (обострение или ремиссия), включая осложненные формы. Проведение эрадикации *H. pylori* у больных с гастродуоденальной язвой является абсолютно необходимым лечебным мероприятием, которое дает не только прогнозируемый клинический и профилактический результаты, но возможно, и обеспечивает полное излечение. Эрадикационная терапия у таких больных обоснована экономически. Экономический эффект связан, во-первых, с прекращением длительного, практически постоянного приема антисекреторных препаратов; во-вторых, с тем, что современные стандарты эрадикационной терапии предусматривают у больных с неосложненной язвой 12-перстной кишки только рекомендованные курсы антихеликобактерной терапии без последующего поддерживающего приема антисекреторных средств (ИПП или блокаторы H<sub>2</sub>-рецепторов гистамина).

Главный принцип терапии гастродуоденальной язвы, ассоциированной с *H. pylori*, как и других хеликобактер-ассоциированных заболеваний, - принцип эрадикации. Эрадикация подразумевает полное уничтожение вегетативных и кокковых форм бактерий *H. pylori* в желудке и 12-перстной кишке человека и способствует долгосрочной ремиссии заболевания, а без проведения соответствующей терапии у большинства пациентов рецидив заболевания наблюдается уже в течение первого года.

В целом же целью лечения при наличии *H. pylori*-ассоциированной гастродуоденальной язвы, является:

- в кратчайший срок устранить симптомы болезни;
- уничтожить бактерии *H. pylori* в гастродуоденальной слизистой оболочке;
- купировать активное воспаление в слизистой оболочке желудка и ДПК;
- обеспечить заживление язв и эрозий;
- предупредить развитие обострений и осложнений, включая лимфому и рак желудка [3].

При этом следует обратить внимание на то, что обследование и лечение больных язвой 12-перстной кишки при отсутствии осложнений следует проводить в

амбулаторно-поликлинических условиях. В настоящее время становится очевидным, что в целом ряде случаев стационарное лечение больных с этой патологией не имеет никаких преимуществ по сравнению с амбулаторным, а показаниями к госпитализации, являются:

- впервые выявленная гастродуоденальная язва (исключение симптоматических язв, проведение дифференциального диагноза с опухолевым процессом при желудочной локализации язвы, определение характера течения при язве 12-перстной кишки, типа секреции);

- желудочная локализация язвы;
- постбульбарная локализация язвы;
- частые рецидивы, а также осложненное течение болезни;

- большие (более 2 см) и/или глубокие язвы;
- стойкий и выраженный болевой синдром продолжительностью более 7 дней;

- длительно (более 4 нед) не рубцующаяся язва (необходимость дообследования, индивидуального подбора медикаментозных и немедикаментозных средств лечения);

- ослабленные больные или язва на фоне тяжелых сопутствующих заболеваний [11].

Что касается военнослужащих, то перечисленные выше показания для стационарного лечения острой или обострения хронической гастродуоденальной язвы к ним не применимы в полной мере. Военнослужащему по призыву запрещается иметь лекарственные средства на руках. Его казарменный быт не позволяет соблюдать охранительный режим, использовать возможности лечебного питания. Поэтому военнослужащему по призыву показано стационарное лечение острой формы или рецидива (обострения) хронической язвы желудка и 12-перстной кишки.

Военнослужащие по контракту в силу своего статуса имеют больше возможностей успешно проходить лечение в амбулаторно-поликлинических условиях. Однако в любом случае они должны признаваться временно негодными к военной службе для реализации лечебных мероприятий.

В настоящее время уже накоплен достаточный опыт амбулаторного лечения больных язвой желудка и 12-перстной кишки в поликлинических условиях. Существенной разницы в результатах эффективности рубцевания и проценте эрадикации *H. pylori* у больных, пролеченных в поликлинических условиях и в стационаре, нет. Однако проблема состоит в том, как проводится лечение. Главная задача сегодняшнего дня - перейти на адекватную современную терапию язвы желудка и 12-перстной кишки, что, несомненно, даст результаты, подобно опыту США и стран Европейского содружества.

В целом антихеликобактерная терапия, рекомендованная Маастрихтским консенсусом-4, должна быть эффективной (эрадикация не менее 80%), хорошо переноситься, схема лечения должна быть простой в использовании и экономически оправданной.

Показания к эрадикационной терапии, принятые

на Маастрихтском консенсусе-2 остаются действительными и сегодня:

- язва желудка и 12-перстной кишки (в стадии обострения или ремиссии, включая осложненную язву)

- Хронический антральный гастрит

- MALTома

- Атрофический гастрит

- Состояние после резекции желудка по поводу рака

- Эрадикация *H. pylori* показана лицам, являющимся ближайшими родственниками больных раком желудка

- Эрадикация *H. pylori* может быть проведена по желанию пациента и при отсутствии клиники заболевания

На основании Маастрихтского соглашения-2, антихеликобактерную терапию принято разделять на два этапа - терапию первой и второй линии. Вторая линия проводится при неэффективности терапии первой линии. Положительными сторонами многокомпонентной антихеликобактерной терапии являются быстрое достижение клинического улучшения и стойкий эффект эрадикации *H. pylori*.

Назначение антихеликобактерной терапии без эндоскопического исследования протоколом в принципе допускается, но на практике эндоскопией пренебрегать не следует.

Терапия первой линии (тройная): ИПП (или ранитидин висмут цитрат) в стандартной дозе 20 мг 2 раза в день + амоксициллин 1000 мг 2 раза в день + кларитромицин 500 мг 2 раза в день или метронидазол 500 мг 2 раза в день.

Тройную терапию назначают на 10 дней. При использовании схем первой линии показатель эрадикации *H. pylori* составляет 88-95%, а частота ежегодных рецидивов дуоденальных язв снижается в среднем до 3,5%, желудочных - до 5,7%. Применение комбинаций современных антисекреторных средств, солей висмута и эффективных антибиотиков позволяет при условии успешного подавления хеликобактерной инфекции свести процент рецидивов до 5 и менее в год [6, 19].

Вместе с тем давно вызывает тревогу высокий уровень резистентности *H. pylori* к метронидазолу, который в Беларуси и России составил 70-90%, а частота эрадикации при этом снижается до 69% [9]. Резкое увеличение штаммов *H. pylori*, устойчивых к нитроимидазолам, сделало актуальным поиск более действенных режимов эрадикации микроорганизма. В связи с этим наиболее рекомендуемой до последнего времени оказывается схема, включающая макролиды: ИПП в стандартной дозе 2 раза в день + амоксициллин 1000 мг 2 раза в день + кларитромицин 500 мг 2 раза в день.

Однако, сегодня в странах Европы наблюдается проблема резистентности *H. pylori* и к кларитромицину. В Республике Беларусь эта проблема изучалась только в областных центрах Витебск - 5,5%, Гомель - 5,5% и в г. Минске - 15,2% (см. выше). В связи с этим Маастрихтский консенсус-4 рекомендует:

## ☆ В помощь войсковому врачу

■ положение 7 избегать назначения первой линии эрадикации в виде стандартной тройной терапии с кларитромицином в регионах с резистентностью *H. pylori* к кларитромицину выше 15-20% без предварительного определения чувствительности к этому антибиотику.

С учетом данного положения применение схемы тройной терапии с кларитромицином в Минском регионе становится проблематичным.

Важной стороной назначения антихеликобактерной терапии являются побочные эффекты и в целом переносимость и безопасность массивной антибиотикотерапии, вызывающей аллергические, токсические и дисбиотические изменения в организме человека. Согласно исследованиям частота возникновения побочных эффектов при проведении антихеликобактерной терапии достигает 63%, а у 3-10% больных служит причиной отмены лечения [16].

Анализ применения комбинации тройной терапии с кларитромицином показал в целом ее высокую эффективность как в амбулаторных, так и в стационарных условиях.

Что касается переносимости данной антихеликобактерной терапии, то частота ее отмены вследствие нежелательных явлений при применении кларитромицина составила 7%. Отдельные явления дискомфорта (горечь во рту, тяжесть в эпигастрии, умеренный метеоризм) были незначительно выражены, существенно не влияли на качество жизни и быстро прошли после курса терапии. В целом анализируемая тройная терапия данными лекарственными средствами намного лучше переносилась больными, чем прочие комбинации.

Можно говорить о том, что данная комбинация из препаратов первой линии (ИПП, кларитромицин и амоксициллин) является комбинацией выбора для лечения больных язвой 12-перстной кишки.

Положение 9 Маастрихтского консенсуса-4 рекомендует использовать также последовательной эрадикационной терапии: 1-й этап (5 дней): ИПП (в стандартной дозе) 2 раза в день + амоксициллин 1000 мг 2 раза в день. 2-й этап (5 дней): ИПП (в стандартной дозе) 2 раза в день + кларитромицин 500 мг 2 раза в день + тинидазол или метронидазол 500 мг 2 раза в день [12].

При последовательной терапии соблюдение выше приведенной последовательности этапов имеет важное значение. Установлено, что амоксициллин вызывает нарушения в бактериальной клетке и блокирует каналы, выводящие кларитромицин. Имеются метаанализы, показавшие преимущество последовательной терапии над стандартной тройной. Однако, при высокой популяционной резистентности к метронидазолу можно предполагать низкую эффективность эрадикации. В Республике Беларусь не проводились пока надежные исследования, позволяющие оценить эффективность последовательной терапии [12].

Если после лечения не происходит эрадикации *H. pylori*, повторять схему не рекомендуется, это означает, что бактерия приобрела устойчивость к одному из компонентов антибактериальной схемы (производным

нитроимидазола, макролидам). Если применение одной, а затем другой схемы лечения не приводит к эрадикации *H. pylori*, следует определить чувствительность штамма *H. pylori* ко всем антибиотикам, включенным в данные схемы. Следует иметь в виду, что в Маастрихтских рекомендациях указывается, что исследование чувствительности при первом назначении терапии не обязательно, а назначение в таком случае препаратов должно основываться на эпидемиологических данных в каждом конкретном регионе.

Появление бактерии в организме больного спустя год после лечения расценивается как рецидив инфекции (а не реинфекция) и требует назначения более эффективной эрадикационной схемы.

При отсутствии эрадикации после назначения терапии первой линии должна назначаться терапия второй линии: ИПП в стандартной дозе 2 раза в сутки + висмута субсалицилат/субцитрат 120 мг 4 раза в день + метронидазол (тинидазол) 500 мг 3 раза в день + тетрациклин 500 мг 4 раза в день. Данная квадротерапия обычно назначается на 7-10 дней, а лучше - на 14, так как пролонгация курса помогает преодолеть возможную устойчивость к метронидазолу, но лечение дороже и тяжелее переносится больными. После второго этапа показано долечивание антисекреторными средствами.

Квадротерапия без препаратов висмута (сопутствующая): ИПП (в стандартной дозе) 2 раза в день + амоксициллин 1000 мг 2 раза в день + кларитромицин 500 мг 2 раза в день + тинидазол или метронидазол 500-400 мг 2 раза в день 10 дней.

ИПП-левофлоксацин-содержащая тройная терапия: ИПП (в стандартной дозе) 2 раза в день + левофлоксацин 500 мг 2 раза в день + амоксициллин 1000 мг 2 раза в день 10 дней.

Отдельно следует подчеркнуть, что врач или провизор не могут произвольно заменять препараты или снижать рекомендованные дозы лекарственных средств в предложенных схемах эрадикации пилорического хеликобактера у больных гастроодуodenальной язвой, так как это существенно влияет на эффективность лечения и создает предпосылки к развитию резистентности у популяции *H. pylori* в целом.

Учитывая существенную необходимость упреждающего реагирования на рост резистентности пилорического хеликобактера к рекомендованным Маастрихтским консенсусом-4 стандартам терапии *H. pylori*-ассоциированной патологии ЖКТ, в 2010 г. во Флоренции были разработаны дальнейшие рекомендации по ее лечению, получившие название "Маастрихт-4".

В частности: положение 9. Использование высокой дозы (40 мг) дважды в день ИПП повышает эффективность тройной терапии. Существуют прямые и непрямые доказательства, что высокие дозы ИПП повышают эффективность эрадикации тройной терапии с кларитромицином на 6-10% по сравнению со стандартными. Кларитромицин и амоксициллин имеют антибактериальный эффект при понижении кислотности желудка.

Схема 1.

Рекомендуемая терапия для эрадикации <i>H.pylori</i>		
	Регионы с низкой распространенностью кларитромицин-резистентных штаммов <i>H.pylori</i>	Регионы с высокой распространенностью кларитромицин-резистентных штаммов <i>H.pylori</i>
1-я линия	Тройная ИПП-кларитромицин-амоксциллин/метронидазол или висмут-содержащая квадротерапия	Висмут-содержащая квадротерапия (если невозможна последовательная или квадротерапия, не содержащая препаратов висмута)
2-я линия	Висмут-содержащая квадротерапия или ИПП-левофлоксацин-амоксциллин	ИПП-левофлоксацин-амоксциллин
3-я линия	Выбор лечения на основе определения чувствительности	

Действие тетрациклина и метронидазола не зависит от изменения pH в желудке. Например, стандартная доза для омепразола (рабепразола, эзомепразола) равна 20 мг 2 раза в день, высокая доза - равна 40 мг 2 раза в день. Причем, использование в эрадикационных схемах вдвойных доз ИПП последних генераций дает выигрыш в частоте эрадикации на 8-12%, чем при использовании двойных доз омепразола.

Положение 10. Увеличение длительности ИПП-кларитромицин – содержащей тройной терапии с 7 до 10-14 дней повышает успешность эрадикации на 5%.

Положение 11. Определенные пробиотики и пребиотики (лактоферрин) повышают эффективность эрадикации; лактобациллы и *Saccharomyces bolardi* показали обнадеживающие результаты как адьювантная терапия в снижении побочных эффектов. В то же время считается, что необходимы дополнительные исследования по этой проблеме.

Для успешной эрадикации *H.pylori* имеет также значение:

- генетический полиморфизм изоформ ферментов, участвующих в метаболизме лекарств (CYP2C19);
- особенности нозологии (эффективность эрадикации у пациентов с гастродуоденальной язвой выше, чем с функциональной диспепсией);
- курение – фактор неуспешной эрадикации; приверженность пациента к лечению;
- несовместимость приема антибиотиков и алкоголя.

Положение 15 (по терапии третьей линии). После безуспешности второй линии эрадикации лечение осуществляют, исходя из определения чувствительности *H.pylori* к антибиотикам, когда это возможно [12].

Поскольку в рутинных условиях обследования в Республике Беларусь определение чувствительности *H.pylori* к антибиотикам невозможно, то приходится применять протоколы с антибиотиками ранее неиспользовавшимися, увеличивать длительность лечения, увеличивать дозы ИПП, применять пробиотики, повышать приверженность пациента к фармакотерапии.

Основные принципы эрадикационной терапии,

рекомендованной Маастрихтским консенсусом-4, представлены на схеме 1.

Положение 17. Эрадикация *H.pylori* в случае имеющейся у пациента аллергии на препараты группы пенициллина:

- в регионах с низкой распространенностью резистентности *H.pylori* к кларитромицину следует использовать комбинацию ИПП-кларитромицин-метронидазол;
- в регионах с высокой распространенностью резистентности *H.pylori* к кларитромицину следует предпочесть висмут-содержащая квадротерапия;
- в качестве терапии спасения в регионах с низкой резистентностью *H.pylori* к фторхинолонам можно использовать левофлоксацин-содержащий протокол.

Положение 18. Контроль после лечения за эффективностью эрадикации *H.pylori* осуществляется не ранее чем через 4 недели после проведенного лечения одним из двух неинвазивных методов: уреазный дыхательный тест или определение хеликобактерного антигена в кале [14].

Военно-врачебная экспертиза военнослужащих и военнообязанных, больных язвой желудка и 12-перстной кишки, проводится на основании статьи 57 написания болезней требований к состоянию здоровья граждан, введенных в действие постановлением Министерства обороны и Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 20 декабря 2010 г. № 51/170.

В данное постановление 4 июня 2012 г. внесены следующие изменения:

- язва желудка и (или) 12-перстной кишки с редкими рецидивами без осложнений из пункта «в» статьи 57 перенесена в пункт «г».

В заключение хочется выразить надежду, что использование адекватной, в соответствии с последними рекомендациями Маастрихта-4 антихеликобактерной терапии кислотозависимой патологии органов ЖКТ, при быстром наступлении клинического эффекта, позволит быстро возвращать больных к привычной служебной повседневной деятельности и сохранить их степень годности к военной службе.

## ☆ В помощь войсковому врачу

### Литература

1. Аруин, Л.И. Из 100 инфицированных *H. pylori* рак желудка возникает у двоих. Кто они? Эксп. клин. гастроэнтерол. 2004; 1: 12–8.
2. Воропаева, А.В., Воропаев Е.В., Баранов О.Ю., Платошкин Э.Н., Шафранский А.А., Пиманов С.И., Макаренко Е.В. Молекулярно-генетическое тестирование мутаций гена 23S рРНК *Helicobacter pylori*, определяющих резистентность к кларитромицину в Беларуси. // Медицинско-биологические проблемы жизнедеятельности. – 2010. – № 1(3).
3. Григорьев, П.Я. Рекомендации врачу по лечению больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. ГМЦ МЗ РФ РГМУ МЗ РФ. 2002; 4 с.
4. Жидков, С.А., Валуев А.М., Шамрук Д.В., Франчук В.В., Куль И.В. Общие итоги работы медицинской службы Вооруженных сил Республики Беларусь за 2009 год и задачи на 2010 год // Военная медицина. – 2010. № 1. – С.2–6.
5. Жидков, С.А., Слипченко О.В., Федотов В.Н. Особенности медицинского освидетельствования граждан при призыве на срочную военную службу и службу в резерве при весеннем призыве 2009 года (апрель-сентябрь 2009 года) // Военная медицина. – 2010. – № 1. С.38–40.
6. Ивашкин, В.Т., Лапина Т.Л. Инфекция *H. pylori*: современное состояние проблемы. РМЖ. 1996; 3: 149–50.
7. Ивашкин, В.Т., Мерго Ф., Лапина Т.Л. *Helicobacter pylori*: революция в гастроэнтерологии. М.: Триада-Х, 1999.
8. Кучерявый, Ю.А. Инфекция *Helicobacter pylori* и заболевания поджелудочной железы. Клин. фармакол. тер. 2004; 1: 40–43.
9. Маев, И.В., Вьючнова Е.С., Петрова Е.Г. Побочные действия современной антихеликобактерной терапии. Клин. мед. 2002; 6: 7–12.
10. Мараховский, Ю.Х. // Здравоохранение. – 1998. – № 6. – С.33–36.
11. Минушкин, О.Н., Зверков И.В., Елизаветина Г.А., Масловский Л.В. Язвенная болезнь (учебное пособие для врачей). М., 1995.
12. Пиманов, С.И., Лея М., Макаренко Е.В. Мaaстрихтско-Флорентийский консенсус по диагностике и лечению хеликобактерной инфекции: положения и комментарии. // Лечебное дело. – 2012. – С. 17–30.
13. Рекомендации по диагностике *Helicobacter pylori* у больных язвенной болезнью и методам их лечения. Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. 1998; 1: 105-7.
14. Янович, О.О., Носова Е.Н., Титов Л.П., Дорошко М.В. Анализ генотипов острова патогенности *H. pylori* и их связь с течением хронических заболеваний желудка // Здравоохранение. – 2010. – № 12. – С. 56-62.
15. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus Report. Gut 1997; 41: 8–13.
16. Hudson, N, Brydon WG, Eastwood MA et al. Successful *H.pylori* eradication incorporating a one-week antibiotic regimen. Aliment Pharmacol Ther 1995; 9: 47–50.
17. Malfertheiner, P, Megraud F, O'Morain C et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht 2–2000 consensus report. Aliment Pharmacol Ther 2002; 16: 167–80.
18. Malfertheiner, P, Megraud F., O Morain C. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV/Florence Consensus Report // Gut. – Vol. 61. – P. 646–64.
19. Marshall, BJ, Goodwin CS, Warren JR et al. Prospective double blind trial of duodenal ulcer relapse after eradication *Campylobacter pylori*. Lancet 1998; 36: 1437–42.

Поступила 12.11.2012 г.