

## **Helicobacter pylori-ассоциированные заболевания желудка и А-гастропатии.**

Большое практическое значение имеет сочетание *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваний желудка и 12-ти перстной кишки и А-гастропатии. Graham D., рассматривая проблемы возникновения пептических язв, отметил, что «...важнейшими причинами развития язвенной болезни является *Helicobacter pylori* и прием НПВП».

В настоящее время НР рассматривается как основная причина развития хронического неатрофического гастрита. Патогенез воспалительной реакции (развитие активного гастрита) обусловлен воздействием Нр на комплемент, в результате чего высвобождаются вещества, вызывающие хемотаксис лейкоцитов. Т.о., Нр, даже без проникновения в клетки СО, т.е. локализуясь в слое слизи и вырабатывая фактор хемотаксиса, обеспечивают ослабление барьерной функции СО и способствуют обеспечению условий для развития язвенного процесса. Увеличение количества полиморфноядерных клеток отражает наличие активного воспалительного процесса, который сопровождается очаговым снижением кровоснабжения и последовательно нарастающим нарушением процессов регенерации эпителия, именно в этих участках обнаруживается значительное число Нр.

Вместе с тем, Нр продуцируют цитотоксины, повреждающие межклеточные связи, что облегчает перенос токсинов к эпителиальным клеткам. Важной особенностью Нр является образование муциназы, разжижающей желудочную слизь, благодаря чему бактерии, проникая через защитный слизевой барьер, фиксируются на покровно-ямочном эпителии и в межклеточных пространствах.

Нр проникают в межклеточные пространства, в каналцы париетальных клеток, вызывая торможение секреции слизи, происходит еще большее снижение защитных свойств СО и создаются условия для обратной диффузии ионов водорода. Т.о. активный хронический гастрит и дуоденит, ассоциированные с НР, представляют собой предрасполагающие к язвообразованию факторы, которые могут быть реализованы приемом НПВП.

Для большинства инфицированных *H.pylori* характерна бессимптомность течения хронического гастрита. Объясняется такое течение болезни тем, что микроорганизмы формируют состояние толерантности организма хозяина за счет низкой иммуногенности продуктов собственной жизнедеятельности, а также за счет мимикрии - *H.pylori* экспрессирует на своей мембране антигены, близкие по структуре к человеческим антигенам.

По своим морфологическим характеристикам хронический хеликобактерный гастрит может быть как атрофическим, так и

неатрофическим, но более часто *H. pylori* обнаруживаются при неатрофических формах гастрита, возможно, этот феномен связан с тем, что при развитии атрофии СО желудка возникают условия, нарушающие жизнедеятельность *H. pylori* и их популяция снижается.

Клетками-мишенями для *H. pylori* СО желудка являются эпителиоциты, лейкоциты, лимфоциты и нейроэндокринные клетки. Т.е., *H. pylori* взаимодействуют одновременно с несколькими видами клеток СО желудка, что приводит к многостороннему развитию патологического процесса - наряду с изменениями желудочной секреции и нарушениями клеточного цикла эпителиоцитов, наблюдается инфильтрация СО желудка полиморфноядерными и лимфоидными клетками.

*H. pylori* оказывают влияние на основные морфологические субстраты ХГ - вызывают развитие воспаления и нарушения клеточного обновления.

В 2005 г. во Флоренции (Италия) состоялось 3-е совещание Европейской рабочей группы по изучению *Helicobacter pylori* /EHPSG/, на котором выработан «Консенсус Маастрихт-3», включающий взаимоотношения между Нр и НПВП-гастропатиями (гастропатиями, вызываемыми приемом нестероидных противовоспалительных препаратов).

Установлено, что риск развития эрозивно-язвенных поражений желудка и 12-ти перстной кишки /ДПК/ при приеме нестероидных противовоспалительных препаратов /НПВП/ у Нр-позитивных больных выше, чем у Нр-негативных;

Доказано, что эрадикация Нр снижает риск возникновения эрозий и язв желудка и ДПК у больных, принимающих НПВП;

Определено, что перед назначением НПВП необходимо проведение исследований на наличие инфицированности Нр и в случае ее подтверждения следует провести эрадикационную терапию;

Т.к. эрадикации Нр недостаточно для предупреждения НПВП-гастропатии, то больным с высоким риском ее возникновения показано назначение ИПП (терапия прикрытия).

### **Причины неуспешности эрадикации**

Изучение причин неэффективности лечения показало, что подавляющее большинство неудачно пролеченных больных либо нарушают кратность приема, либо принимают препараты бессистемно.

В последние годы увеличивается количество больных, у которых *H. pylori* проявляет резистентность к терапии метронидазолом и кларитромицином.

**Последние международные рекомендации (Маастрихт-4) были приняты во Флоренции в ноябре 2010 года и опубликованы в журнале Gut в мае 2012 года.**

Определены индикации для диагностики и лечения. При этом внимание было сфокусировано в т.ч. на взаимоотношениях между Нр и НПВП/аспирин.

Определена длительность курса – продление стандартного тройного курса лечения от 7 до 10-14 дней.

Установлено, что удвоение дозы ИПП (сохраняя дозировку 2 раза в день) увеличивает эффективность терапии.

### **Рекомендуемая первая линия антихеликобактерной терапии**

ИПП в стандартной дозировке (по 40 мг) 2 раза в день за 30 мин до еды и амоксицилин 1000 мг 2 раза в день после еды в сочетании с кларитромицином (при отсутствии резистентности к нему) 500 мг 2 раза в день после еды или нифурателем 400 мг 3 раза в день после еды в течение 10 - 14 дней.

Многочисленными исследованиями установлено, что инфицирование *Helicobacter pylori* у больных, принимающих АСК, значительно повышает риск возникновения осложнений А-гастропатии, выражающийся, прежде всего, в появлении желудочно-кишечных кровотечений.

Следовательно, больных, получающих АСК, необходимо обследовать на наличие Нр-инфекции и в случаях ее обнаружения следует назначать стандартные схемы эрадикационной терапии.

В связи с изложенным следующей задачей проводимого исследования явилась оценка эффективности эрадикационной терапии по рекомендуемой Маастрихт-4 секвентальной схеме с использованием удвоенной дозы омепразола (Омез 80 мг) по данным эндоскопического исследования и уреазного (Хелпил или дыхательного) теста.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **Объект исследования**

Объектом исследования является лекарственное средство "Омез" – ингибитор протонной помпы, который подавляет кислотообразование в желудке (тормозит выделение соляной кислоты париетальными клетками слизистой оболочки) и обладает цитопротективным действием.

Задачи исследования: сравнительная оценка эффективности и безопасности препарата Омез 40 мг в лечении больных НПВП-гастропатией, ассоциированной с *Helicobacter pylori*.

### Дизайн исследования

Схема обследования больных, участвующих в клиническом исследовании и принимающих препарат Омез, в обязательном порядке представляет:

- Три визита к врачу: до лечения, после 4 недель лечения, и через 6 недель после начала терапии;
- исходно сбор анамнеза; - физикальный осмотр (до лечения, после 4 недель лечения, и 6 недель после начала терапии);
- сбор информации о динамике ЭГДС (до лечения и контрольная через 6 недель от начала лечения), которая позволяет обнаружить язвенный дефект, контролировать его заживление, исключить малигнизацию язвы;
- сбор информации о выявлении *H. pylori* методом уреазного теста (исходно для обеих групп);
- мониторинг переносимости терапии с анализом побочных эффектов (начиная с 1-го дня приема препарата и по 6-ю неделю включительно);
- оценку индивидуальной эффективности с анализом в конце 6-й недели приема.

Анализируемые параметры	Исходно	Через 4 нед	Через 6 нед
Боль	+	+	+
Изжога	+	+	+
Эзофагогастродуоденоскопия	+		+
Определение <i>H. pylori</i> с помощью уреазного теста	+		+
Побочные эффекты	+	+	+
Общая эффективность	+	+	+

## **Методы исследования**

Помимо общеклинических лабораторных методов исследования (общий анализ крови), выполняемых по общепринятым методикам, определялись: эзофагогастродуоденоскопия и выявление *H. pylori* с помощью уреазного теста (Хелпил-Теста).

**Группа НПВП-гастропатии в сочетании с Нр-инфекцией:** 35 пациентов, имеющих верифицированный диагноз: НПВП-гастропатия + подтвержденная НР-инфекция в возрасте от 18 до 75 лет, которым назначается лекарственное средство "Омез", 40 мг 2 раза в день в течение 10 дней (первые 5 дней в сочетании с амоксициллином по 1 г 2 в день и затем 5 дней с нифурателом 400 мг 3 раза в день), в течение 4 недель наблюдение и оценка эффективности эрадикации.

### ***Основные критерии включения пациентов в данное исследование:***

- наличие верифицированного диагноза: НПВП-гастропатия + Нр-инфекция;
- пол - мужчины и женщины;
- возраст - 18-75 лет;
- устное информированное согласие пациента на участие в исследовании и выполнение его требований, добровольное согласие пациента на прием лекарственного препарата и на прохождение обследования согласно протоколу клинического исследования.

### ***Противопоказания к включению пациентов в данное исследование:***

- возраст младше 18 лет, старше 75 лет;
- лактация, беременность;
- психические расстройства, которые могут повлиять на согласие больного участвовать в исследовании;
- отсутствие *Helicobacter pylori*;
- прием препаратов содержащих Атазанавир и\или Клопидогрель

### ***Критерии прекращения исследования:***

- возникновение аллергических реакций;
- обострение на фоне лечения данным лекарственным препаратом сопутствующей патологии;

- индивидуальная непереносимость.

### **Методы исследования**

Помимо общеклинических лабораторных методов исследования (общий анализ крови), выполняемых по общепринятым методикам, определялись: эзофагогастродуоденоскопия и выявление *H. pylori* с помощью уреазного теста (Хелпил Тест) до и после лечения.

### **Критерии оценки переносимости:**

"отличная" - отсутствие побочных эффектов;

"хорошая" - появление побочных эффектов легкой степени тяжести, кратковременных, не требующих коррекции лечения;

"удовлетворительная" - появление побочных эффектов умеренно тяжелых, требующих коррекции дозы препарата;

"неудовлетворительная" - появление побочных эффектов, требующих отмены препарата.

### **Критерии оценки эффективности**

Общая оценка эффективности лечения препаратом Омез больных НПВП-гастропатией в сочетании с *Helicobacter pylori*-инфекцией проводилась с обязательным определением следующих характеристик:

- заживление эрозий и/или рубцевание язв по данным контрольной ЭГДС;
- отсутствие или наличие Нр-инфекции по данным уреазного дыхательного и биопсионного Хелпил Теста.

В таблице №1 представлено распределение пациентов по гендерно-возрастным группам.

В таблице 1 представлены гендерно-возрастные данные пациентов, которые принимали препарат Омез 80 мг/сутки в составе эрадикационной терапии.

**Табл.1**

**Эрадикационная терапия. Гендерно-возрастные данные.**  
n=35

Пол	показатель		
	абс. пок-ль	%	ср. возр.
Женщин:	23	<b>65,7</b>	49,7
Мужчин:	12	<b>34,3</b>	48,7
Всего:	35	<b>100</b>	49,4

В таблице 2 нозологические группы диагностированные по результатам ЭГДС в группе больных.

**Табл.2**

**Эндоскопические критерии НПВП-гастропатии по шкале Lanza до приема Омеза**  
n=35

№	Степень	Абс. показатель	%
1.	2 степень	17	48,6%
2.	3 степень	15	42,9%
3.	4 степень	3	8,5%
	Всего	35	100%

В таблице 3 нозологические группы по степени проявления гастропатии до лечения.

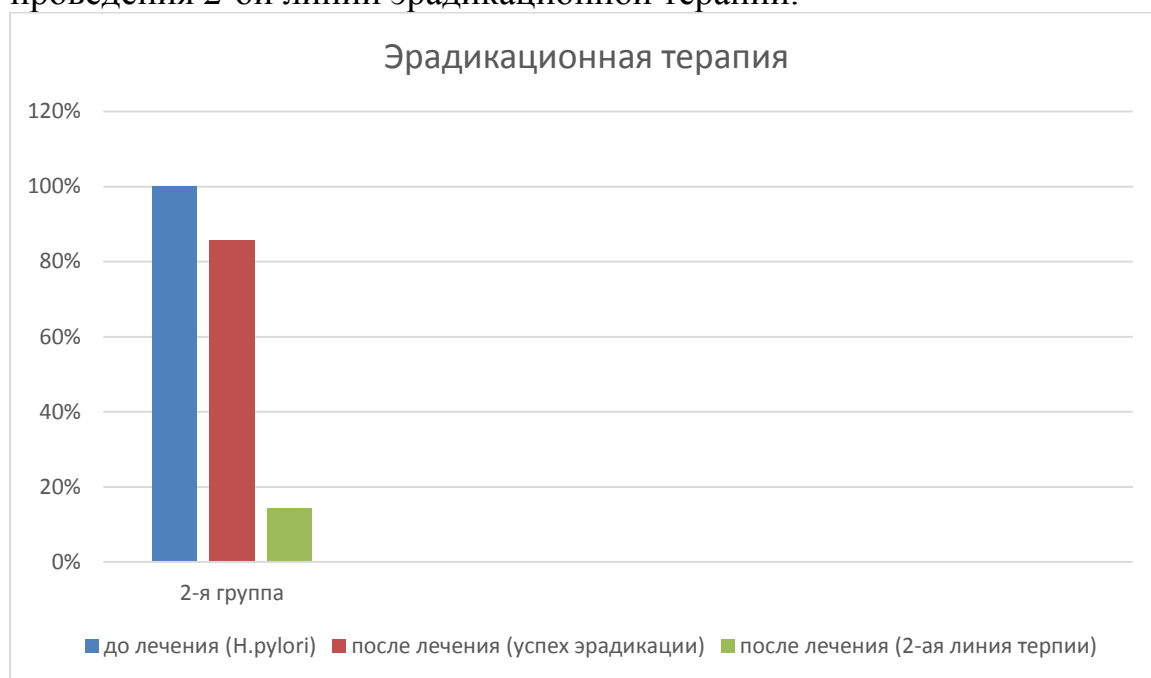
**Табл.3**

**Эрадикационная терапия. Нозологические группы**  
n=35

№	Нозологическая группа	Абс. показатель
1.	ЯБЖ и ДПК	8
2.	Бульбит/дуоденит (хронологически ассоциируемый с приемом НПВП)	2
3.	Нр-позитивные гастриты, дуодениты(хронологически ассоциируемый с приемом НПВП)	25
	Всего	35

У 100% пациентов не было отмечено каких-либо побочных реакций препарата Омез при использовании дозировок 80 мг. Критерий оценки переносимости-«отличный»-отсутствие побочных реакций.

По результатам лечения у пациентов (35 больных) в составе эрадикационной терапии (Омез 80 мг)- 85,7% (30 больных) - успешная эрадикационная терапия, у 14,3% (5 больных) отмечается повторно положительный тест на хеликобактерную инфекцию, что требует проведения 2-ой линии эрадикационной терапии.



По итогам проведенной терапии заживление эрозий и/или рубцевание язв по данным контрольной ЭГДС отмечалось у 96% пациентов .

У всех больных , 100 % случаев, отмечается нивелирование болевого симптома, отрыжки, изжоги.

### **Значение эрадикации *H. pylori* при А-гастропатии**

В докладах Согласительных конференций по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori*, подготовленных под эгидой Европейской группы по изучению данной инфекции, рекомендации по лечению *H. pylori* при приеме НПВП сформулированы следующим образом:



- Для больных, длительно принимающих НПВП, при наличии язвенной болезни и/или язвенного кровотечения поддерживающая терапия ИПП более эффективна, чем эрадикация инфекции *H. pylori* для предотвращения рецидива язвы и/или кровотечения.

- Эрадикация *H. pylori* имеет значение для больных, которые длительно принимают НПВП, но этой меры недостаточно для предотвращения возникновения язв.

- Больным, которые впервые начинают принимать НПВП, перед началом их курса антигеликобактерная терапия может предотвратить пептическую язву или кровотечение.

Таким образом, эрадикация *H. pylori* не может исключить риск эрозивно-язвенных повреждений СОЖ и их осложнений при приеме ulcerогенных агентов, имеющих самостоятельное повреждающее действие. Однако значение антигеликобактерной терапии для решения проблемы гастропатии, индуцированной НПВП очень велико. В рекомендациях American College of Gastroenterology *H. pylori* назван независимым и дополнительным фактором риска. Всем больным, которым требуется терапия АСК, следует проводить диагностику НР-инфекции и при положительном результате назначать антигеликобактерное лечение (эрадикацию *H. pylori*).

Следует считать доказанной эффективность проведения антигеликобактерной терапии перед началом приема аспирина. Установлено, что применение эрадикационной терапии у пациентов с имеющимися серьезными ЖКТ-осложнениями может уменьшить последующий риск рецидивов при продолжении приема аспирина.

Таким образом, современные представления по вопросам лечения и профилактики нежелательных эффектов аспирина на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта можно суммировать следующим образом:

- для профилактики и лечения А-гастропатии может быть рекомендовано назначение антисекреторных препаратов;

- перед назначением аспирина рекомендуется исследование на наличие инфекции *H. pylori* и при ее обнаружении - эрадикация.

### **Выводы:**

1. Препарат «Омес» 40 мг, в дозировках 80 мг абсолютно безопасен, т.к. у больных не отмечались побочные явления. По лабораторным показателям данные до лечения и после проведенной терапии оставались в пределах нормальных значений.

2. Препарат «Омес» 40 мг в дозировке 80 мг в составе эрадикационной терапии хеликобактерной инфекции показал достаточно высокую эффективность.

**Рекомендации :**

1. Препарат «Омес» 40 мг, в дозировке 80 мг, может быть рекомендован для эрадикации *Helicobacter pylori*, в сочетании с антибактериальной терапией.