

А.С. Свинцицкий, д.м.н., профессор, Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца;  
 Г.А. Соловьева, д.м.н., Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Универсальная клиника «Обериг»;  
 Е.Г. Курик, д.м.н., Универсальная клиника «Обериг», ГНУ «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» ГУД;  
 И.В. Корендович, Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

## Сравнительная эффективность схем эрадикационной терапии

### Вступление

На сегодняшний день *Helicobacter pylori* (*Hp*) относится к наиболее распространенным инфекциям человека и встречается у 80-90% жителей развивающихся стран Азии и Африки, у 40-70% граждан Восточной Европы, Южной Америки и у 25-30% населения развитых стран Европы и Северной Америки [1, 5, 10]. Открытие австралийских исследователей Робина Уоррена и Барри Маршала заставило мировую медицинскую общественность пересмотреть ряд положений по патологии гастродуоденальной зоны и выделить целую группу *Hp*-ассоциированных заболеваний. Так, по современным представлениям инфекция *Hp* считается важнейшим этиопатогенетическим звеном развития хронического гастрита, язвенной болезни (ЯБ) желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), MALT-лимфомы (*mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma*) и некардиального рака желудка (РЖ) [1, 2, 4, 10]. Аспекты диагностики и лечения вышеназванной группы заболеваний постоянно совершенствуются с позиций доказательной медицины, что отражено в серии согласительных совещаний.

Первая согласительная конференция прошла в 1996 году в г. Маастрихт (Нидерланды). С тех пор по традиции все совещания, независимо от места проведения, стали носить название «Маастрихтские консенсусы». В дальнейшем были разработаны рекомендации Маастрихт II (2000), Маастрихт III (2005) и, наконец, последний пересмотр — Маастрихт IV (2010) [6, 7, 8, 10]. Консенсус Маастрихт IV прошел в 2010 г. в г. Флоренции (Италия), где состоялась очередная встреча 44 экспертов в области диагностики и лечения инфекции *Hp* из 24 стран Европы, Юго-Восточной Азии и Америки. Основные положения данного согласительного совещания были опубликованы в мае 2012 г. в авторитетном журнале GUT (Великобритания) [8, 10]. В рамках консенсуса экспертные группы рассматривали три наиболее актуальных блока задач, ассоциированных с инфекцией *Hp*:

- показания для диагностики и лечения инфекции *Hp*;
- диагностика и лечение *Hp*-ассоциированных заболеваний;
- профилактика РЖ.

В блоке показаний для диагностики и лечения инфекции *Hp* в консенсусе рассматривались такие патологические состояния, как функциональная диспепсия (ФД), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), НПВП-гастропатия и ряд экстрагастроинтестинальных заболеваний (железодефицитная анемия, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, дефицит витамина B<sub>12</sub>).

В разделе диагностики Маастрихтский консенсус IV внес положение о том, что диагностическая точность анализа кала на наличие антигенов

с применением моноклональных антител фактически эквивалентна таковой при использовании дыхательного теста с <sup>13</sup>C-мочевинной. Маастрихт IV расширил показания для изучения чувствительности штаммов *Hp* к антибактериальным препаратам, а именно:

- перед назначением стандартной тройной терапии в регионах с высокой резистентностью к кларитромицину;
- перед назначением терапии 2-й линии во всех регионах, при выполнении эндоскопического исследования;
- в случаях неэффективности 2-й линии терапии.

При этом было отмечено, что если стандартное культуральное изучение чувствительности невозможно, для определения резистентности к кларитромицину или антибиотикам фторхинолонового ряда целесообразно применять молекулярные методы определения чувствительности непосредственно в биоптатах.

Сегодня не вызывает сомнения ассоциация между *HP* и РЖ [2, 4, 5]. Еще в 1994 г. Международное агентство по изучению рака (IARC), которое входит в структуру Всемирной организации здравоохранения (WHO), признало эту инфекцию канцерогеном 1-го порядка из-за ее эпидемиологической связи с аденокарциномой желудка и MALT-лимфомой желудка. По мнению Л.И. Аруина (2004), в результате длительного хронического воспаления, которое характерно исключительно для *Hp*-ассоциированного гастрита, нарушается система клеточного обновления в желудке (прогрессируют изменения процессов апоптоза и пролиферации с преобладанием последней) [1, 5]. Вследствие этого в слизистой оболочке желудка (СОЖ) появляются мишени для действия мутагенных и канцерогенных (внешнесредовых) факторов; эпителий желудка в результате атрофии замещается метапластическим, диспластическим и, наконец, неопластическим. В настоящее время считается общепризнанной гипотеза, предложенная Р. Соггеа около 15 лет назад, что каскад последовательности событий приводит в конечном итоге к развитию аденокарциномы желудка [20]. Согласно этому утверждению в течение 30 лет у 50% инфицированных *Hp* разовьется атрофия СОЖ, у 40% — кишечная метаплазия, у 8% — дисплазия и у 1-2% — аденокарцинома желудка [5, 15].

Результаты проспективных исследований свидетельствуют, что у больных, инфицированных *Hp*, риск развития РЖ повышается в 3-6 раз [15] (пропорционально тяжести атрофического гастрита). В IV Маастрихтском консенсусе указано, что между РЖ и распространенностью и тяжестью гастрита, а также атрофией и кишечной метаплазией имеется положительная ассоциация [22]. Одним из актуальнейших вопросов в рамках канцеропревенции является возможность предотвращать и тормозить

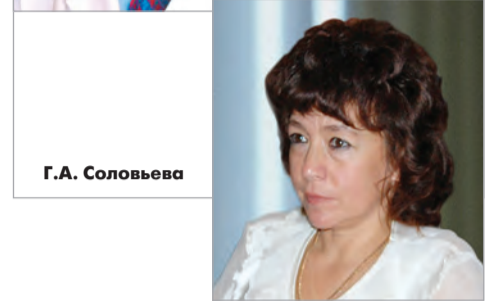
развитие пренеопластических изменений СОЖ (атрофии и кишечной метаплазии) путем эрадикации *Hp*, которая предупреждает развитие пренеопластических изменений и является эффективным элементом канцеропревенции лишь в том случае, если она назначается до их развития. В одном из положений IV Маастрихтского консенсуса сказано, что атрофия может подвергаться регрессии, но только в теле желудка, в антральном отделе регрессия не наблюдается; кишечная метаплазия является необратимой.

Вопрос выбора схемы антихеликобактерной терапии всегда был особенно актуальным. В соответствии с IV Маастрихтским консенсусом акцент при выборе схемы должен основываться на данных о резистентности штаммов *Hp* к кларитромицину в регионе, так как ее рост связывают со снижением эффективности стандартных схем эрадикационной терапии [8, 10]. Тенденция к повышению резистентности *Hp* к кларитромицину прослеживается в странах Европы. В 2012 г. на симпозиуме, посвященном 30-летию открытия *Hp*, профессор Francis Megraud докладывал о результатах исследования чувствительности *Hp*, которое проводилось в 2008-2009 гг. в большинстве стран Европы. Общий уровень резистентности *Hp* к кларитромицину составил 17% [10, 15, 18]. Если рассмотреть подробнее данные по странам, то можно видеть разницу между минимальным уровнем (примерно 5%) в Нидерландах и максимальным (36%) в Австрии. Таким образом, в большинстве стран Северной Европы резистентность достаточно низкая, тогда как в странах Южной, Восточной и Центральной Европы она выше и составляет в среднем 15%.

Поэтому в регионах с низкой резистентностью *Hp* к кларитромицину в соответствии с IV Маастрихтским консенсусом в качестве эрадикационной терапии первой линии рекомендуются либо стандартная тройная терапия, либо квадротерапия с препаратом висмута (ИПП + висмута трикалия дицитрат + метронидазол + тетрациклин). В регионах же с высокой резистентностью (15-20%) *Hp* к кларитромицину в качестве эрадикационной терапии первой линии рекомендуется только квадротерапия с препаратом висмута. Однако стоит отметить, что в ряде стран, например во Франции, препараты висмута недоступны, поэтому в качестве альтернативы первой линии терапии стоит рассматривать последовательную эрадикационную терапию (первые 5 дней ИПП + амоксициллин, последующие 5 дней ИПП + кларитромицин + тинидазол/метронидазол) или безвисмутую квадротерапию (ИПП + кларитромицин + амоксициллин + метронидазол). В регионах с низкой резистентностью к кларитромицину в качестве терапии второй линии может использоваться квадротерапия



А.С. Свинцицкий



Г.А. Соловьева

на основе препаратов висмута (если она не применялась как терапия первой линии) или как альтернатива тройной терапии с левофлоксацином (ИПП + амоксициллин + левофлоксацин). Что же касается регионов с высокой резистентностью штаммов *Hp* к кларитромицину, то согласно IV Маастрихтскому консенсусу терапией второй линии, при неэффективности квадротерапии первой линии, также является тройная терапия с левофлоксацином. Однако экспертный совет рекомендует учитывать растущий уровень резистентности *Hp* к левофлоксацину, который в ближайшем будущем может поставить под угрозу эффективность данной схемы [8, 10, 22].

Таким образом, четырехкомпонентную эрадикационную терапию с препаратом висмута можно использовать в качестве терапии первой линии в странах как с высокой, так и с низкой резистентностью к кларитромицину. При этом квадротерапия с препаратом висмута в странах с низкой резистентностью к кларитромицину является терапией выбора первой линии. Еще в 2007 г. до IV Маастрихтского консенсуса Американский колледж гастроэнтерологов издал рекомендации по лечению инфекции *Hp*, в которых были следующие положения:

- резистентность к метронидазолу является относительной и преодолевается увеличением дозы и использованием препаратов висмута;
- у всех пациентов следует выяснять факты применения макролидов в анамнезе;
- при предшествующем приеме макролидов предпочтение отдавать схемам с висмутом;
- частота нежелательных реакций при квадротерапии не превышает таковую при тройной терапии [19].

Последнее положение очень важно, так как свидетельствует об отсутствии более выраженных побочных эффектов при использовании квадротерапии с препаратом висмута по сравнению с таковыми при тройной терапии

Кроме того, применение квадротерапии не только оказывает эрадикационный эффект, но и положительно влияет на течение постэрадикационного периода хронического гастрита, а также, что очень важно, является эффективной схемой канцеропревенции благодаря входящему в ее состав Де-Нолу.

Продолжение на стр. 36.

А.С. Свиницкий, д.м.н., профессор, Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца;  
 Г.А. Соловьева, д.м.н., Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Универсальная клиника «Обериг»;  
 Е.Г. Курик, д.м.н., Универсальная клиника «Обериг», ГНУ «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» ГУД;  
 И.В. Корендович, Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

## Сравнительная эффективность схем эрадикационной терапии

Продолжение. Начало на стр. 35.

Исходя из вышеизложенного, целью нашего исследования стало сравнение эффективности основных стандартных схем терапии (тройной и квадротерапии), применяемых в нашей стране:

1. ИПП (париет 20 мг дважды в день, или контролок 40 мг дважды в день, или нексиум 20 мг дважды в день) 2 раза в сутки + амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки + кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки.

2. ИПП в стандартной дозе 2 раза в сутки + метронидазол 500 мг 3 раза в сутки + тетрациклин 500 мг 4 раза в сутки + Де-Нол 120 мг 4 раза в сутки.

### Материалы и методы

В исследование вошли 159 пациентов, которые были разделены на 2 группы. Первую группу составили 87 пациентов, принимавших тройную терапию (I схема), вторую – 72 больных, у которых применялась висмутовая квадротерапия (II схема). Обе группы были статистически однородны – по полу пациентов, возрасту, спектру диагностированных заболеваний. Основным показанием для проведения эрадикационной терапии был хронический *Нр*-ассоциированный гастрит, который диагностировался у всех больных. Так как анализировались пациенты, которым проводилось гистологическое исследование, критерием оценки терапии были:

- процент эрадикации *Нр*;
- исчезновение (уменьшение) воспаления, активности.

Кроме того, оценивалась динамика атрофии, кишечной метаплазии после проведенной эрадикационной терапии.

Комплексная видеозофагогастроуденоскопия производилась при

помощи видеокомплекса Olympus EVIS EXERA II двумя видеоэзофагогастроуденоскопами:

1) Olympus Q-180 с высокой разрешающей способностью и узкополосной визуализацией;

2) Olympus Q-160Z с высокой разрешающей способностью, функцией высокого увеличения (до  $\times 115$ ), узкополосной визуализацией.

Оценивали ямочный рисунок СОЖ и рисунок капиллярной сети с использованием узкополосного спектра (NBI) и высокого увеличения ( $\times 115$ ). Выделяли круглые, овальные, удлиненные, ворсинчатые, сетчатые и нечеткие ямки. Для улучшения качества изображения применяли хромоскопию с красителями:

- 1) 1,5% раствор уксусной кислоты;
- 2) 0,2% водный раствор индигокармина;
- 3) 1% водный раствор метиленового синего.

Выполняли полнотонную биопсию со всех выявленных патологических участков (биопсийные щипцы типа «крокодил + крысиный зуб», FB-55K-1; Olympus Optical Co L TD, г. Токио, Япония). Минимально брали биоптаты из пяти зон. При этом обязательно производилась биопсия в антральном отделе желудка по малой и большой кривизне, в углу желудка, теле желудка по малой и большой кривизне.

Имея возможность использовать эндоскопию с функциями высокой разрешающей способности, высоким увеличением (до  $\times 115$ ), узкополосной визуализацией, хромоскопию, эндоскопически оценивали наличие участков атрофии, метаплазии, дисплазии и дополнительно брали из них биоптаты.

Биоптат слизистой оболочки с большой кривизны антрального отдела желудка предварительно размещали на индикаторном диске тест-системы для выполнения быстрого уреазного теста. Выполняли фото- и видеофиксацию хода исследования на жесткий диск персонального компьютера.

Кусочки слизистой оболочки с каждой зоны, промаркированные отдельно, фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина. Далее материал проводили в гистопроцессоре карусельного типа STP-120. Для заливки парафиновых блоков использовали станцию EC-350, для нарезания парафиновых блоков – ротационный микротом серии HM-340E, для покраски гистологических препаратов – автомат Robot-Stainer HMS-740 (все аппараты фирмы Carl Zeiss Microimaging GmbH, г. Гамбург, Германия). Препараты окрашивали гематоксилином-эозином, алциановым синим. Использовали микроскоп Axioskop 40 с фотокамерой Axio Cam MRc5 (Carl Zeiss, г. Гамбург, Германия).

Для оценки атрофии СОЖ использовали визуально-аналоговую шкалу OLGА (2008) [1]. Согласно рекомендациям российских морфологов, предложенным на III съезде патологоанатомов (г. Самара, РФ, 2009) [1, 11], мы объединяли принцип визуально-аналоговой шкалы модифицированной Сиднейской системы и табличной оценки степени и стадии хронического гастрита. Кроме того, определяли активность воспаления. Хотя новая классификация OLGА [1] предусматривает оценку суммарной инфильтрации СОЖ нейтрофилами и лимфоцитами, определение степени инфильтрации нейтрофильными лейкоцитами чрезвычайно важно потому, что большое количество нейтрофильных лейкоцитов, которые инфильтрируют собственную пластинку

СОЖ, являются предвестниками эрозивно-язвенных дефектов.

Устанавливали также степень воспаления, активности, атрофии, метаплазии антрального гастрита и гастрита тела желудка, степень обсеменения *Нр* согласно Сиднейской системе с учетом дополнений, сформулированных в Хьюстонской классификации [24], отличали I, II, III степень воспаления, активности, атрофии, обсеменения *Нр*.

Таким образом, критериями оценки лечения были:

- эрадикация *Нр*;
- исчезновение (уменьшение) воспаления (степени), активности гастрита тела, антрального гастрита.

Так как основная масса пациентов демонстрировала наличие атрофического гастрита, контроль лечения проводился гистологически, что дало возможность, наряду с биохимическим уреазным тестом, оценить не только эрадикацию *Нр*, но и динамику воспаления, активности, атрофии. Контроль эндоскопических, гистологических исследований проводился согласно разработанному в клинике «Обериг» протоколу скрининга больных с атрофическим гастритом, который согласуется с MAPS. Пациенты приглашались на контрольные исследования через 3 года и через 1 год в зависимости от степени и распространенности атрофии и кишечной метаплазии.

### Результаты

Распределение пациентов в двух исследуемых группах согласно гистологическим данным отображено в таблицах 1 и 2.

По наличию воспаления и активности в антральном отделе желудка и их распределению по степеням между группами пациентов не было выявлено достоверных различий. Так как критерием включения в исследование было наличие *Нр*-ассоциированного гастрита, воспаление в антральном отделе желудка регистрировалось у всех пациентов. Обращает на себя внимание то, что большинство пациентов было с атрофическим гастритом.

Таблица 1. Морфологическая характеристика антрального гастрита в исследуемых группах, n (%)

Показатель	I группа (n=87)	II группа (n=72)	p, $\chi^2$
<b>Степень воспаления</b>			
Нет	0	0	p=0,665 $\chi^2=0,19$
I	49 (56,3)	43 (59,7)	
II	38 (43,7)	29 (40,3)	
III	0	0	
<b>Степень активности</b>			
Нет	17 (19,5)	13 (18,1)	p=0,867 $\chi^2=0,28$
I	49 (56,3)	39 (54,2)	
II	21 (24,2)	20 (27,7)	
III	0	0	
<b>Атрофия</b>			
Нет	17 (19,5)	13 (18,1)	p=0,72 $\chi^2=1,3$
I	63 (72,4)	53 (73,6)	
II	7 (8,1)	5 (6,9)	
III	0	1 (1,4)	
<b>Метаплазия</b>			
Нет	49 (56,3)	38 (52,7)	p=0,67 $\chi^2=1,55$
Полная (тонкокишечная)	27 (31,1)	21 (29,2)	
Неполная (толстокишечная)	11 (12,6)	13 (18,1)	
Дисплазия низкой степени	3 (3,4)	1 (1,4)	p=0,41 $\chi^2=0,68$

Таблица 2. Морфологическая характеристика гастрита тела желудка в исследуемых группах (n, %)

Показатель	I группа (n=87)	II группа (n=72)	p, $\chi^2$
<b>Степень воспаления</b>			
Нет	54 (62,1)	46 (63,8)	p=0,81 $\chi^2=0,06$
I	33 (37,9)	26 (36,2)	
II	0	0	
III	0	0	
<b>Степень активности</b>			
Нет	69 (79,3)	61 (84,7)	p=0,38 $\chi^2=0,77$
I	18 (20,7)	11 (15,3)	
II	0	0	
III	0	0	
<b>Атрофия</b>			
Нет	75 (86,2)	64 (8,9)	p=0,61 $\chi^2=0,26$
I	12 (13,8)	8 (11,1)	
II	0	0	
III	0	0	
<b>Метаплазия</b>			
Нет	82 (94,3)	69 (95,8)	p=0,68 $\chi^2=0,21$
Полная (тонкокишечная)	82 (94,3)	69 (95,8)	
Неполная (толстокишечная)	5 (5,7)	3 (4,2)	
Дисплазия низкой степени	0	0	–

У больных с тяжелым атрофическим гастритом антрального отдела риск РЖ в 18 раз выше [12], особенно высокий риск возникновения РЖ отмечается при развитии атрофии как в антральном, так и в фундальном отделах желудка (панатрофии, мультифокальном атрофическом гастрите), в этом случае он может увеличиваться в 90 раз [12, 13]. Наличие кишечной метаплазии увеличивает вероятность рака желудка в 10 раз [9].

Пациенты двух исследуемых групп не отличались по наличию и распределению по степеням воспаления, активности, атрофии. Также не было выявлено достоверных различий в наличии кишечной метаплазии и ее типов в теле желудка.

Оценка эрадикации *Нр* проводилась быстрым уреазным тестом и гистологическим методом. Частота эрадикации *Нр* при лечении двумя исследуемыми схемами отображена в таблице 3.

Анализируя данные таблицы, можно сделать два важных вывода. Во-первых, наблюдается несоответствие между результатами быстрого уреазного теста и данными гистологического исследования. Так, по данным уреазного теста эрадикация в I группе составила 48,3%, во II – 81,9%; по данным гистологического исследования 55,2 и 88,9% соответственно. Второй важный вывод касается эффективности схем эрадикации.

По нашим данным, квадротерапия с препаратом висмута значительно превосходит стандартную тройную терапию как по данным быстрого уреазного теста, так и по гистологическим данным. Гистологическое исследование дает возможность определить не только наличие *Нр*, но и динамику воспалительного процесса в СОЖ, что наряду с эрадикацией инфекта может свидетельствовать об эффективности эрадикации. Так, при уничтожении (эрадикации) *Нр* в СОЖ прежде всего отмечается восстановление ультраструктуры клеток, и спустя 4–6 нед исчезает инфильтрация эпителия, а затем и собственной пластинки СОЖ полиморфно-ядерными лейкоцитами. Таким образом, гастрит становится неактивным. Инфильтрация же лимфоцитами и плазматическими клетками собственной пластинки СО снижается примерно на 40% спустя 1 мес после эрадикации *Нр*, а затем продолжает

медленно уменьшаться и нередко не достигает нормальных значений даже через 12 мес после эрадикации [3]. Исчезновение активности, воспаления СОЖ, определяемое гистологически, является дополнительным подтверждением эрадикации *Нр*. Именно поэтому гистологический метод диагностики эрадикации *Нр* имеет неоспоримые преимущества перед другими методами. Динамика воспаления, активности, атрофии в двух исследуемых группах отображена в таблице 4.

Видно, что уменьшение воспаления, активности соответствует проценту эрадикации *Нр*.

Так, при применении I схемы терапии эрадикация *Нр* составила 55,2%, исчезновение или уменьшение воспаления 58,6% в антруме, 51,5% в теле желудка; исчезновение активности – 48,6% в антруме, 44,4% в теле желудка. При применении II схемы эрадикация *Нр* составила 88,9%, исчезновение или уменьшение воспаления – 91,7% в антруме, 92,3% в теле желудка; исчезновение активности 88,1% в антруме, 90,9% в теле желудка. Так как пациенты наблюдались через 1 год и через 3 года после эрадикации *Нр*, регресса атрофии нами не наблюдалось. Уменьшение степени атрофии наблюдалось у 1 (8,3%) пациента I группы и у 2 (25,0%) больных II группы ( $p > 0,05$ ). Достоверной разницы между группами пациентов по снижению степени атрофии не наблюдалось, хотя имелась тенденция большего уменьшения атрофии у пациентов, принимавших схему терапии с Де-Нолом.

#### Обсуждение

С момента открытия *Нр* в 1982 г. прошло три десятилетия, однако за это время были принципиально пересмотрены подходы к диагностике, терапии и профилактике ряда заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Уже в начале разработки концепции эрадикации *Нр* было понятно, что с помощью относительно простого и непродолжительного курса антимикробной терапии возможно предупреждать развитие ряда серьезных заболеваний ЖКТ. Однако начало XXI века ознаменовалось возникновением проблемы развития устойчивости *Нр* к антибактериальным препаратам. К концу 1990-

годов четко обозначилась проблема, в корне изменившая подходы к выбору схем эрадикации – развитие резистентности к одному из основных препаратов – кларитромицину, который входит в схемы эрадикации. В Украине ранее не проводилось сравнение эффективности двух стандартных схем терапии. В литературе мы нашли данные об исследовании эффективности фиксированных комбинаций эрадикационных препаратов (пилобакт нео, бетаклатинол, орнистат) с 91,7; 73,3 и 61,7% эрадикации соответственно [16]. Мы провели сравнительное исследование эффективности двух стандартных режимов терапии: тройной и квадротерапии с препаратом висмута. Выявилось, что квадротерапия с препаратом висмута значительно превосходит тройную как по проценту эрадикации *Нр*, так и по динамике воспалительных изменений в СОЖ. Эрадикация *Нр* была достигнута у 48,3% пациентов (уреазный тест), у 55,2% (гистология) I группы и у 81,9% (уреазный тест) и у 88,9% (гистология) пациентов II группы ( $p_{I-II} = 0,0001$ ). Преимущества квадротерапии с препаратом висмута по сравнению с тройной схемой по проценту эрадикации *Нр* являются высокодостоверными. Наблюдается значительное несоответствие между результатами быстрого уреазного теста и гистологического метода исследования. Принимая во внимание, что гистологический метод исследования дает возможность, помимо наличия или отсутствия *Нр*, проследить динамику воспалительного процесса в СОЖ, что также свидетельствует об эрадикации *Нр*, за истинный процент эрадикации мы брали данные гистологического исследования, считая, что быстрый уреазный тест часто дает ложноположительные результаты.

Нами была прослежена динамика воспалительного процесса в СОЖ при лечении тройной и квадротерапией. Выявлено, что воспаление в СО как антрального отдела, так и тела желудка исчезает или уменьшается соответственно проценту эрадикации *Нр*. Положительная динамика воспалительных изменений значительно превалирует у пациентов, принимавших квадротерапию с Де-Нолом. При уничтожении *Нр* (эрадикации) в СОЖ сначала исчезает инфильтрация полиморфно-ядерными лейкоцитами, затем лимфоцитами и плазматическими клетками. О полной регрессии хеликобактерного гастрита как такового можно говорить спустя 2 года после успешного лечения. Подробное исследование обратного развития хеликобактерного гастрита после эрадикации *Нр* было проведено в 1989 г. E. Rauw s и G. Tytgat (монография *Campylobacter pylori*) [23]. Указанная работа была уникальной в том смысле, что лечение всех больных осуществлялось при помощи комбинаций на основе коллоидного субцитрата висмута (Де-Нола). В настоящее время получили распространение представления о том, что неважно, какая терапия применяется в качестве антихеликобактерной, лишь бы она приводила к эрадикации. Однако с точки зрения морфологии, это имеет значение, так как сами препараты, помимо их антихеликобактерного действия, могут влиять на состояние СОЖ.

Еще до открытия *Нр* отмечалось, что Де-Нол обеспечивает более качественное заживление как язвенных дефектов, так и эрозий при хроническом гастрите по сравнению с антисекреторными средствами.

Общеизвестно, что висмут трикалия дицитрат обладает выраженным прямым и опосредованным антихеликобактерным действием за счет целого спектра механизмов. Реализация антибактериального эффекта препаратов висмута в отличие от антибиотиков реализуется за счет местного антибактериального действия. При контакте препаратов висмута с *Нр* происходит подавление синтеза АТФ, белков бактериальной клетки, нарушается бактериальная адгезия, синтез бактериальной протеазы, фосфолипазы и уреазы, повреждается внеклеточный бактериальный гликокаликс. Исследования последних лет показали, что одним из механизмов повреждения *Нр* является модификация метаболизма железа и никеля в бактериальной клетке [14]. Можно предположить, что именно за счет различий в реализации антибактериального действия по сравнению с антибиотиками, а также воздействия на несколько мишеней резистентность *Нр* к препаратам висмута не развивается. Помимо антибактериального эффекта препарата на сегодняшний день описаны и многие другие:

- образование слизистого геля в краях и на дне язвы;
- стимуляция синтеза простагландинов группы E;
- повышение выделения HCO<sub>3</sub>-мукоцитом в желудочную слизь;
- депонирование эпидермального фактора роста в зоне язвы;
- связывание с пепсином.

В конце прошлого века появились новые молекулярные мишени для Де-Нола. Инфильтрация нейтрофильными лейкоцитами, с которой ассоциирована активность гастрита, – небезопасный процесс. Свободные радикалы, возникающие при кислородном взрыве при фагоцитозе нейтрофильными лейкоцитами, вызывают серьезные повреждения генетического аппарата клетки. А если это стволовая клетка, то накопление мутаций может привести к канцерогенезу. Нитевые разрывы ДНК – это крайнее проявление таких повреждающих воздействий свободными радикалами и синглетным кислородом. Де-Нол блокирует свободные радикалы и таким образом защищает шеечные стволовые клетки от канцерогенеза [7]. Кроме того, ионы висмута могут конкурентно связываться с серпантинными рецепторами, вытесняя ионы Ca. Затем сигнал через G-белки передается в систему MAP-киназ и клетка входит в гиперпролиферативный стимул. Сегодня понятен механизм пролиферации, возникающий в результате действия Де-Нола.

#### Выводы

Таким образом, Де-Нол является не только эффективным препаратом в схемах эрадикационной терапии, но и важным компонентом канцеропревенции.

Настоящее исследование демонстрирует более высокую эффективность квадротерапии с препаратом висмута по сравнению со стандартной тройной терапией как в достижении эрадикации *Нр*, так и в динамике воспалительного процесса в СОЖ. Для выяснения причин более высокой эффективности квадротерапии с висмутом необходимы исследования резистентности *Нр* к применяемым в схемах эрадикационной терапии антибактериальным препаратам в Украине.