Содержание

Введение

. Патофизиология хронического хеликобактерного гастрита и естественное течение инфекции H. Pylori

. Диагностика хронического гастрита

. Лечение хронического хеликобактерного гастрита

Литература

Введение

На современном этапе развития гастроэнтерологии термин "хронический гастрит"; объединяет целую группу заболеваний, характеризующихся воспалением слизистой оболочки желудка.

Основной причиной хронического гастрита является инфекция H. pylori. Только менее 10% случаев приходятся на аутоиммунный гастрит, редкие формы гастритов (лимфоцитарный, эозинофильный, гранулематозный), другие инфекционные агенты и химические вещества. Распространенность хронического гастрита в мировой популяции очень велика и составляет от 50 до 80%. В России этот показатель находится на таком же уровне.

Классификация хронического гастрита: Модифицированная Сиднейская классификация предполагает подразделение хронического гастрита по этиологии и топографии морфологических изменений. Выделяют три типа гастрита [2]:

• неатрофический (поверхностный) гастрит;

• атрофический гастрит;

• особые формы хронического гастрита (лимфоцитарный, эозинофильный, гранулематозный, химический, лучевой).

С инфекцией H. pylori ассоциированы неатрофический антральный гастрит и мультифокальный атрофический гастрит с вовлечением тела и антрального отдела желудка. Атрофический гастрит тела желудка имеет аутоиммунную природу.

Ниже рассмотрены основные принципы диагностики и рациональной фармакотерапии хронического гастрита, ассоциированного с H. pylori.

хронический гастрит хеликобактерный инфекция

1. Патофизиология хронического хеликобактерного гастрита и естественное течение инфекции H. Pylori

Для инфекции H. pylori свойственна длительная персистенция на слизистой оболочке желудка с развитием инфильтрации ее собственной пластинки клетками воспаления. Инфицирование H. pylori всегда ведет к развитию иммунного ответа, практически никогда не заканчивающегося, однако, полной элиминацией возбудителя. В первую очередь это связано с тем, что, в отличие от других внеклеточных возбудителей, H. pylori вызывает иммунный ответ преимущественного первого типа, сопровождающийся активацией клеточного звена им­мунитета [2,3].

Развитие нейтрофильной инфильтрации собственной пластинки слизистой оболочки связано с двумя различными механизмами. Прямой механизм реализуется через выделение H. pylori активирующего нейтрофилы белка, а опосредованный через стимуляцию экспрессии эпителиоцитами ИЛ-8 с последующим запуском сложного воспалительного каскада [3].

Мигрирующие в слизистую оболочку желудка гранулоциты посредством выделения активных форм кислорода повреждают эпителиальные клетки и интенсивно продуцируют провоспалительные цитокины. В таких условиях на фоне прогрессирования воспаления в одних случаях имеет место повреждение и гибель эпителиоцитов с формированием эрозивных и язвенных дефектов, а в других постепенно формируются атрофия, метаплазия и неоплазия слизистой оболочки желудка.

Другой значимой особенностью патогенеза инфекции H. pylori является несостоятельность гуморального иммунитета и отсутствие эрадикации под воздействием антихеликобактерных антител. Данный факт обычно объясняется "недоступностью" бактерии для антител в слое желудочной слизи, невозможностью выделения IgG в просвет желудка при относительном дефиците секреторных IgA, а также "антигенной мимикрией" бактерии [3].

Несмотря на то, что хронический гастрит развивается у всех людей, инфицированных H. pylori, какие-либо клинические проявления имеются далеко не в каждом случае. В целом для H. pylori-позитивных пациентов риск развития язвенной болезни и рака желудка в течение жизни составляет соответственно 10-20 и 1-2% [2].

Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (ДПК) и рак желудка обычно ассоциируются с разными типами хронического гастрита. При антральном гастрите с отсутствием или минимальной выраженностью атрофии, нормальной или повышенной секрецией соляной кислоты нередко развиваются язвы ДПК. При пангастрите с тяжелой атрофией слизистой оболочки, гипо- или ахлоргидрией значительно чаще регистрируется рак желудка [2,3].

Данный факт получил объяснение после открытия H. pylori, когда стало понятно, что в большинстве случаев антральный гастрит и пангастрит представляют собой различные направления естественного течения этой инфекции.

После заражения, которое обычно происходит в детском или подростковом возрасте, H. pylori вызывает острый гастрит с неспецифическими транзиторными симптомами диспепсии (боли и тяжесть в эпигастрии, тошнота, рвота) и гипохлоргидрией [1,2].

В дальнейшем острый хеликобактерный гастрит переходит в хронический. Постепенно формируется либо поверхностный антральный гастрит, либо атрофический мультифокальный пангастрит. Ключевым фактором, детерминирующим топографию гастрита, а значит, и вероятность развития язвенной болезни ДПК или рака желудка, является уровень секреции соляной кислоты [1,2].

У лиц с нормальной или высокой секреторной активностью париетальных клеток соляная кислота подавляет рост H. pylori в теле желудка, и бактерия интенсивно колонизирует только антральный отдел, вызывая, соответственно, ограниченный антральный гастрит. Хро­ническое воспаление в антральном отделе ведет к гипергастринемии и гиперхлоргидрии, закислению полости ДПК и язвообразованию. У пациентов с пониженным уровнем секреции соляной кислоты H. pylori беспрепятственно колонизирует слизистую оболочку тела желудка, вызывая пангастрит. Хроническое активное воспаление через эффекты ряда цитокинов еще больше ингибирует функцию париетальных клеток, а в дальнейшем вызывает развитие атрофии и метаплазии главных желез. В итоге у данной категории больных значительно повышается риск развития рака желудка [1,2,3].

Определяющая роль в детерминации этих процессов по современным представлениям принадлежит генетическим факторам организма человека. С ними напрямую связаны особенности иммунного ответа, в частности, уровень продукции провоспалительного цитокина ИЛ-1β, обладающего выраженными антисекреторными свойствами. Генетически обусловленная избыточная экспрессия этой субстанции вызывает стойкое подавление секреции соляной кислоты уже на стадии острого хеликобактерного гастрита. В такой ситуации создаются благоприятные условия для заселения H. pylori в тело желудка [1,2].

Тесная взаимосвязь между раком желудка и H. pylori была подтверждена и крупными эпидемиологическими исследованиями. Наличие инфекции увеличивает риск развития данной злокачественной опухоли в 4-6 раз. У пациентов с хроническим атрофическим пангастритом, ассоциированным с H. pylori, вероятность возникновения неоплазии возрастает еще больше. Международное Агентство по изучению рака классифицировало H. pylo­ri, как канцероген I класса у человека в отношении некардиального рака желудка [6].

Таким образом, хронический хеликобактерный гастрит является тем фоном, на котором в большинстве случаев развивается рак желудка. Важным условием для его возникновения является наличие нарушений клеточного обновления в слизистой оболочке желудка в виде ее атрофии и кишечной метаплазии.

. Диагностика хронического гастрита

Достоверный диагноз хронического гастрита может быть установлен только после морфологического исследования биоптатов слизистой оболочки желудка врачом-морфологом. Для адекватной оценки гистологических изменений и определения топографии хронического гастрита в соответствии с требованиями Сиднейской системы необходим забор минимум пяти биоптатов (2 из антрального отдела, 2 из тела и 1 из угла желудка). Заключение должно содержать сведения об активности и выраженности воспаления, степени атрофии и метаплазии, о наличии H. pylori.

Неинвазивная диагностика атрофического гастрита может быть проведена с использованием ряда сывороточных маркеров. Для выраженной атрофии слизистой оболочки тела желудка характерно снижение уровня пепсиногена I, а атрофия антрального отдела проявляется низкими уровнями базального и постпрандиального гастрина-17.

Исключить аутоиммунный хронический гастрит помогает определение антител к париетальным клеткам желудка и выявление признаков B12-дефицитной анемии.

Принципиальным моментом в диагностике хронического гастрита является выявление H. pylori. На практике выбор конкретного метода в большинстве случаев определяется клиническими особенностями пациента и доступностью тех или иных тестов.

Все методы диагностики Н. pylori в зависимости от необходимости проведения эндоскопического исследования и забора биопсийного материала подразделяются на инвазивные и неинвазивные. Стартовая антихеликобактерная терапия может быть назначена при получении положительного результата любого из них.

Хронический гастрит всегда требует морфологического подтверждения. В этом случае предпочтение следует отдать инвазивным методам диагностики хеликобактериоза, к которым относятся быстрый уреазный тест, гистологическое исследование биоптатов слизистой желудка на предмет наличия Н. pylori, полимеразная цепная реакция в биоптате [4].

Первичная диагностика хеликобактериоза с помощью указанных тестов может давать ложноотрицательные результаты при низкой плотности обсеменения слизистой оболочки бактерией, что часто имеет место на фоне приема ингибиторов протонной помпы (ИПП), антибиотиков и препаратов висмута, а также при выраженном атрофическом гастрите. В таких случаях рекомендуется обязательная комбинация инвазивных методов с определением антител к Н. pylori в сыворотке крови [3,4].

Контроль эрадикации, независимо от используемых тестов, должен проводиться не ранее 4-6 недель после окончания курса эрадикационной терапии. Предпоч­тение следует отдавать уреазному дыхательному тесту и определению антигена Н. pylori в кале методом иммуноферментного анализа (ИФА). При недоступности этих неинвазивных методов следует повторить гистологическое исследование и быстрый уреазный тест [3].

. Лечение хронического хеликобактерного гастрита

Лечение хронического хеликобактерного гастрита предполагает проведение эрадикационной терапии, целью которой является полное уничтожение H. pylori в желудке и ДПК. Необходимость лечения хеликобактериоза у таких пациентов связана с профилактикой некардиального рака желудка и язвенной болезни, так как большинство больных гастритом не предъявляют каких-либо жалоб. Только эрадикация H. pylori позволяет добиться регресса явлений воспаления, а также предотвратить развитие или прогрессирование предраковых изменений слизистой оболочки [2,3].

Следует отметить, что длительная монотерапия хронического хеликобактерного гастрита ИПП недопустима. Стойкое подавление кислотной продукции способствует перемещению H. pylori из антрального отдела в тело желудка и развитию там выраженного воспаления. Создаются предпосылки для изменения топографии гастрита. Преимущественно антральный гастрит переходит в пангастрит. У таких пациентов увеличивается вероятность развития атрофии слизистой оболочки тела желудка, по сути, ятрогенного атрофического гастрита [6].

В рекомендациях III Маастрихтского консенсуса в ряду абсолютных показаний для назначения антихеликобактерной терапии фигурирует только атрофический гастрит. В то же время составители авторитетных международных руководств подчеркивают, что оптимальным все же является проведение терапии до развития атрофии и кишечной метаплазии слизистой оболочки, еще на стадии неатрофического (поверхностного) гастрита. Настоятельно рекомендуется эрадикация у близких кровных родственников больных раком желудка [2,6].

Современная антихеликобактерная терапия базируется на стандартных схемах на основе ИПП и висмута трикалия дицитрата (Де-Нол). Рекомендации Третьего Маастрихтского консенсуса по лечению инфекции H. py­lori выделяют схемы терапии первой и второй линии. Активно обсуждаются варианты схем третьей линии (терапия "спасения"), которые могут применяться после двух неудачных попыток эрадикации [3].

Лечение начинают с тройной схемы первой линии: ИПП в стандартной дозе 2 раза в сутки, кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки и амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки. Длительность терапии рекомендовано пролонгировать с 7 до 14 дней, что достоверно повышает эффективность эрадикации. Применение тройных схем с включением метронидазола абсолютно неоп­равдано, так как критический порог резистентности H. pylori к этому антибиотику (40%) в России уже давно преодолен.

Значительно ограничивает перспективы тройной терапии первой линии быстрый рост устойчивости пилорического хеликобактера к кларитромицину.

Основными причинами роста числа антибиотикорезистентных штаммов H. pylori являются увеличение числа пациентов, получающих неадекватную антихеликобактерную терапию, низкие дозы антибиотиков в схемах эрадикации, короткие курсы лечения, неправильная комбинация препаратов и бесконтрольное самостоятельное использование больными антибактериальных средств по другим показаниям [6].

Многоцентровые исследования по определению резистентности H. pylori к кларитромицину, проведенные в странах Европейского региона, выявили ее наличие в 21-28% случаев у взрослых и в 24% случаев у детей [23,32]. В России постепенно складывается та же неблагоприятная ситуация. В 2006 году в Москве у взрослого населения и в Санкт-Петербурге у детей резистентные штаммы выявлялись у 19,3 и 28% обследованных [9,10]. К 2009 г. в Санкт-Петербурге у взрослых пациентов их доля возросла до 40-66% [2,4].

Рост резистентности H. pylori к кларитромицину ведет к неуклонному снижению эффективности стандартной тройной терапии первой линии на основе кларитромицина. По данным как российских, так и зарубежных клинических исследований, этот показатель уже составляет 55-61% [3].

Как эффективную альтернативу тройной терапии Третий Маастрихтский консенсус в качестве первой линии эрадикации рекомендует стандартную четырехкомпонентную схему на основе висмута: висмута трикалия дицитрат (Де-Нол) по 120 мг 4 раза в сутки, ИПП в стандартной дозе 2 раза в сутки, тетрациклин 500 мг четыре раза в сутки и метронидазол 500 мг 3 раза в сутки в течение 10 дней. Следует подчеркнуть, что применение препарата висмута позволяет преодолеть резистентность пилорического хеликобактера к метронидазолу [6].

Такой вариант эрадикации является предпочтительным при высоком уровне резистентности H. pylori к кларитромицину в регионе (выше 20%), наличии в анамнезе у пациента аллергических реакций на кларитромицин, амоксициллин или другие антибиотики из их групп, а также при предшествующем приеме макролидов по другим показаниям.

В нашей стране в качестве терапии первой линии используется трехкомпонентная схема с включением висмута трикалия дицитрата в дозе 120 мг 4 раза в сутки, амоксициллина в дозе 1000 мг 2 раза в сутки и кларитромицина в дозе 500 мг 2 раза в сутки. Данная комбинация особенно подходит пациентам с хроническим атрофическим гастритом при отсутствии ка­кой-либо клинической симптоматики. У таких больных нет необходимости в быстром подавлении продукции соляной кислоты, и эти схемы могут оказаться оптимальными по соотношению стоимость/эффективность [2,6].

Если после проведения тройной антихеликобактерной терапии первой ступени лечение оказалось неэффективным (отсутствие эрадикации Н. pylori через 6 недель после полной отмены антибиотиков и антисекреторных препаратов), в соответствии с Маастрихт­скими рекомендациями в качестве схемы второй линии назначается квадротерапия на основе висмута трикалия дицитрата сроком на 10 дней. Замена в данной схеме метронидазола на фуразолидон не снижает эффективности лечения [3].

В том случае, если квадротерапия применялась на первом этапе, могут использоваться альтернативные тройные схемы второй линии, включающие ИПП в стандартной дозе и амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки в комбинации с тетрациклином (500 мг четыре раза в сутки) или фуразолидоном (200 мг 2 раза в сутки) [3,6].

В целом с ростом устойчивости H. pylori к основным антибактериальным препаратам ведущую роль в схемах первой и второй линии эрадикации начинает играть висмута трикалия дицитрат (Де-Нол), что связано с наличием у него целого ряда уникальных свойств.

Висмута трикалия дицитрат обладает наиболее выраженными антибактериальными свойствами в отношении инфекции H. pylori среди всех препаратов висмута. Де-Нол хорошо растворяется в водной среде желудочного сока и способен сохранять высокую активность при любом уровне желудочной секреции. Он легко проникает в желудочные ямки и захватывается эпителиоцитами, что позволяет уничтожать бактерии, находящиеся внутри клеток. Важным моментом является полное отсутствие штаммов H. pylori, резистентных к солям висмута [1,2,6].

Антихеликобактерный эффект Де-Нола имеет комплексный характер и обусловлен целым рядом механизмов [6]:

• преципитация на мембране H. pylori с последующим нарушением ее проницаемости и гибелью микроорганизма;

• подавление адгезии H. pylori к эпителиоцитам;

• подавление подвижности H. pylori;

• действие на вегетативные и кокковые формы H. pylori;

• синергизм в отношении H. pylori с другими антибиотиками (метронидазол, кларитромицин, тетрациклин, фуразолидон).

Последние данные по применению висмута трикалия дицитрата в качестве средства антихеликобактерной терапии были получены в ходе недавнего исследования, целью которого стала оценка эффективности модифицированной 7- и 14-дневной тройной схемы первой линии. К стандартной комбинации, включавшей омепразол, кларитромицин и амоксициллин, был добавлен висмута трикалия дицитрат в дозе 240 мг 2 раза в сутки. Перед началом лечения определялась чувствительность H. pylori к антибиотикам.

Итоги исследования показали чрезвычайно многообещающие результаты. 14-дневный режим терапии продемонстрировал достоверно большую эффективность, чем 7-дневный. В первом случае эрадикация была достигнута у 93,7% пациентов, тогда как во втором лишь у 80% больных. При наличии резистентных к кларитромицину штаммов H. pylori лечение оказалось успешным у 84,6% лиц, прошедших двухнедельный курс лечения, и только в 36,3% случаев при применении 7-дневного режима, что свидетельствует о возможности преодоления устойчивости бактерии к кларитромицину на фоне использования препарата висмута [3,6].

Указанная четырехкомпонентная схема в составе висмута трикалия дицитрата, ИПП, амоксициллина и кларитромицина уже рекомендована ведущими российскими экспертами в качестве одного из вариантов терапии первой линии при лечении хеликобактериоза [6].

Таким образом, широкое применение висмута трикалия дицитрата дает в будущем реальный шанс компенсировать отсутствие новых высокоактивных в отношении H. pylori антибактериальных средств. Модифици­рованная 14-дневная схема с включением данного препарата, по-видимому, может успешно назначаться в качестве терапии первой линии даже в регионах с высокой распространенностью кларитромицин-резистентных штаммов бактерии. Такая стратегия позволит значительно снизить уровень устойчивости пилорического хеликобактера к используемым в настоящее время антибиотикам и сохранить высокие показатели эффективности эрадикационной терапии [4,6].

Кроме антибактериального эффекта, висмута трикалия дицитрат оказывает выраженное цитопротективное действие. Препарат создает на поверхности слизистой оболочки желудка и ДПК пленку, защищающую эпителиоциты от воздействия кислотно-пептического фактора и потенцирующую процессы репарации в области эрозивно-язвенных дефектов. Причем ионы висмута обладают способностью непосредственно стимулировать пролиферацию клеток эпителия [2,6].

Де-Нол почти не влияет на базальную и стимулированную секрецию соляной кислоты и серьезно не нарушает физиологию желудка. Это особенно важно для пациентов с атрофией слизистой оболочки на фоне выраженного воспаления. Дополнительная супрессия кислотной продукции при приеме ИПП в такой ситуации может запустить кишечную дифференцировку эпителия и развитие кишечной метаплазии.

Висмута трикалия дицитрат стимулирует синтез простагландина Е2 и повышает качество гидрофобного слоя желудочной слизи, вырабатываемой поверхностным эпителием. Увеличение продукции простагландина Е2 потенцирует секрецию бикарбонатов, улучшает микроциркуляцию, стимулирует ангиогенез, поддерживает реконструкцию внеклеточного матрикса, оказывает противовоспалительное действие. Препарат препятствует деградации слизистого слоя, предохраняет от разрушения и фиксирует в области повреждений эпидермальный фактор роста, необходимый для полноценной физиологической и репаративной регенерации эпителиоцитов [2,5,6].

Доказан выраженный антиоксидантный эффект солей висмута, подавляющих перекисное окисление липидов и защищающих ДНК от воздействия активных форм кислорода. На этом фоне снижается риск возникновения мутаций в клетках эпителия, служащих основой для начала опухолевого роста [4].

Положительной стороной применения Де-Нола является низкая биодоступность. При курсовом приеме данного препарата в течение 1 месяца его концентрация в крови составляет 50 мкг/л, а в желудочном соке - 100 мг/л, что практически исключает проявление системных эффектов висмута.

В случае неудачи второй линии терапии возможны два варианта действий [6]:

• Проведение эмпирической терапии "спасения" (третья линия);

• Подбор препаратов в зависимости от результатов определения чувствительности H. pylori ко всем антибиотикам, использующимся в схемах эрадикации.

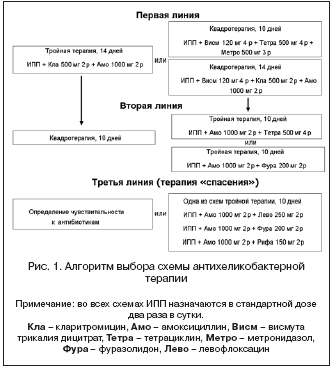
В настоящее время в России наиболее оправдано применение двух потенциальных вариантов десятидневной терапии "спасения". К ИПП (стандартная дозировка 2 раза в сутки) и амоксициллину (1000 мг 2 раза в сутки) добавляется левофлоксацин (250 мг 2 раза в сутки) либо фуразолидон (200 мг 2 раза в сутки) [2,6].

Эффективность индивидуального подбора антибиотиков в зависимости от чувствительности к ним H. pylori иллюстрируется результатами применения семидневной схемы третьей линии в составе висмута трикалия дицитрата, эзомепразола, доксициклина и амоксициллина. Даже в случае выявления штаммов с резистентностью к нескольким антибактериальным препаратам эрадикация была достигнута в 91% случаев [6]. Общий алгоритм антихеликобактерной терапии представлен на рисунке 1.

Несмотря на то, что элиминация H. pylori приводит к постепенной редукции явлений воспаления и нормализации процессов обновления эпителиоцитов, у значительной части пациентов сохраняется эксхеликобактерный гастрит, морфологической основой которого служит мононуклеарная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки. Его длительная персистенция создает условия для прогрессирования структурных изменений в постэрадикационном периоде даже при отсутствии инфекционного фактора [2,6].

В такой ситуации патогенетически обоснованной является пролонгация курса лечения H. pylori с назначением монотерапии препаратом Де-Нол по 240 мг 2 раза в сутки в течение 6 недель. Благодаря своим цитопротективным и антиоксидантным свойствам висмута трикалия дицитрат предотвращает повреждение эпителиоцитов, а стимуляция клеточного обновления потенциально способствует обратному развитию атрофии.

В целом у пациентов с хроническим гастритом успешная эрадикация H. pylori позволяет добиться регресса воспалительной инфильтрации и восстановления нормальной морфологической структуры слизистой оболочки желудка. При наличии атрофии и метаплазии устранение инфекционного агента дает возможность остановить дальнейшее прогрессирование данных предраковых изменений, а в ряде случаев достичь и обратного развития атрофии. Учитывая, что хеликобактерный гастрит, особенно при наличии атрофических изменений, значительно повышает риск развития рака желудка, лечение инфекции H. pylori с последующим курсовым применением висмута трикалия дицитрата служит важнейшей мерой профилактики этого широко распространенного онкологического заболевания.



Литература

1. Барышникова Н.В., Денисова Е.В., Корниенко Е.А., с соавт. Эпидемиологическое исследование резистентности Helicobacter pylori к кларитромицину у жителей Санкт-Петербурга с язвенной болезнью // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2009. - № 5 - С. 73-76.

. Барышникова Н.В., Успенский Ю.П., Ткаченко Е.И. Оптимизация лечения больных с заболеваниями, ассоциированными с Helicobacter pylori: обоснование необходимости использования препаратов висмута // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2010. - № 6. - C. 116-121.

. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Лапина Т.Л. Хронический гастрит, вызванный инфекцией Helicobacter pylori: диагностика, клиническое значение, прогноз. Пособие для врачей. - Москва. - 2011. - 24 с.

. Ливзан М.А., Кононов А.В., Мозговой С.И. Постэрадикационный период хронического гастрита, ассоциированного с инфекцией Helicobacter pylori // Consilium medicum. - 2010. - №. 8. - С. 15-20.

. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С. Аллельный полиморфизм интерлейкина-1 при геликобактериозе // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. - 2008. - №5. - С. 4-11.

. Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с Helicobacter pylori заболеваний (Четвертое московское соглашение) // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2011. - № 5. - C. 113-118.