

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
факультет по подготовке иностранных граждан
кафедра клинической фармакологии и клинической фармации**

КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

на тему: **«КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ
СОВРЕМЕННЫХ СХЕМ ЛЕЧЕНИЯ ХЕЛИКОБАКТЕР-
АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ»**

Выполнила: соискатель высшего образования группы
Фм18(5.0д)і-12

специальности 226 Фармация, промышленная фармация
образовательной программы Фармация

Мари Антуан ПОНГИ-НТСИЛА

Руководитель: доцент заведения высшего образования
кафедры клинической фармакологии и клинической
фармации, к.фарм.н., доцент Светлана МИСЮРЁВА

Рецензент: профессор заведения высшего образования
кафедры фармакологии и фармакотерапии НФаУ, д.фарм.н.,
профессор Екатерина ЩЕКИНА

Харьков – 2023 год

АНОТАЦІЯ

В роботі розглянуті сучасні уявлення про хелікобактер-асоційовані захворювання, наведені дані про поширеність цих захворювань в Європі та резистентності *Helicobacter pylori* до найбільш поширених антибактеріальних препаратів, проведено аналіз сучасних схем лікування хелікобактер-асоційованих захворювань.

Структура роботи складається з вступу, огляду літератури, 3 розділів власних досліджень, висновків, рекомендацій. Робота включає 67 сторінок машинописного тексту, ілюстрована 8 таблицями, 6 рисунками, включає 42 найменування використаної літератури.

Ключові слова: епідеміологія хелікобактер-асоційованих захворювань, резистентність *Helicobacter pylori*, Маастрихтський консенсус, сучасні схеми лікування

ANNOTATION

The work considers modern ideas about Helicobacter-associated diseases, presents data on the prevalence of these diseases in Europe and Helicobacter pylori resistance to antibacterial drugs, and analyzes modern treatment regimens for Helicobacter-associated diseases.

Structure of the work consists of introduction, literature review, 3 chapters of own research, conclusions, recommendations. The total volume of the work is 67 pages of printed text, containing 8 tables, 6 figure, includes 42 sources of the used literature.

Key words: epidemiology of Helicobacter-associated diseases, Helicobacter pylori resistance, Maastricht consensus, current treatment regimens

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
РАЗДЕЛ 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ПРО ХЕЛИКОБАКТЕР-АССОЦИИРОВАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ПОДХОДЫ К ИХ ЛЕЧЕНИЮ (обзор литературы).....	9
1.1 Этиология, патогенез и клинические проявления хронического неатрофического гастрита.....	9
1.2 Этиология, патогенез и клинические проявления язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки.....	14
1.3 Этиология, патогенез и клинические проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.....	23
1.4 Современные подходы к лечению хеликобактер-ассоциированных заболеваний	26
Выводы к разделу 1.....	29
РАЗДЕЛ 2. АНАЛИЗ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ХЕЛИКОБАКТЕР-АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В СТРАНАХ ЕВРОПЫ И УКРАИНЕ	30
Выводы к разделу 2.....	36
РАЗДЕЛ 3. АНАЛИЗ СОВРЕМЕННЫХ СХЕМ ЛЕЧЕНИЯ ХЕЛИКОБАКТЕР-АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ	37
3.1. Сравнительный анализ современных схем лечения ЯБ и ЯБДПК в Европе и Украине.....	38
3.2 Фармакоэкономический анализ схем лечения ЯБ и ЯБДПК с помощью метода «расходы – эффективность».....	45
Выводы к разделу 3.....	51
РАЗДЕЛ 4. ИЗУЧЕНИЕ РЕЗИСТЕНТНОСТИ HELICOBACTER PYLORI К НАИБОЛЕЕ РАСПРОСТРАНЕННЫМ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТАМ	52
Выводы к разделу 4.....	61
РЕКОМЕНДАЦИИ.....	62
ВЫВОДЫ	66
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	68
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	72

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ГЭРБ	– гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ЖКК	– желудочно - кишечное кровотечение
ИПП	– ингибиторы протонной помпы
СОЖ	– слизистая оболочка желудка
ХГ	– хронический гастрит
ЭГДС	– эзофагогастродуоденоскопия
ЯБ	– язвенная болезнь
ЯБЖ	– язвенная болезнь желудка
ЯБДПК	– язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки
НР	– <i>Helicobacter pylori</i>

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. В настоящее время язвенная болезнь желудка (ЯБЖ) и двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК) является одним из распространенных заболеваний в клинике внутренних болезней. В структуре патологий органов пищеварения у детей на долю язвенной болезни (ЯБ) приходится от 1,7 до 16% [1, 2]. Ее распространенность среди взрослого населения составляет в разных странах мира от 5 до 15% (в среднем 7–10%) [3]. ЯБЖ и ЯБДПК имеют хроническое течение и часто сопровождаются развитием тяжелых осложнений (кровотечением, перфорацией, пенетрацией и др.), что приводит к снижению качества жизни пациентов и является основной причиной их смертности [4, 5, 6].

Несмотря на значительные успехи в лечении ЯБ, распространенность этой патологии в Украине не уменьшается. Согласно последним исследованиям, заболеваемость ЯБ у людей трудоспособного возраста растет, что диктует потребность в оптимизации оказания медицинской помощи больным гастроэнтерологического профиля [7].

Современные данные свидетельствуют, что около половины населения мира инфицировано *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) - бактерией, ассоциированной с развитием хронического гастрита (ХГ), дуоденита, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, некоторых видов опухолей желудка (MALT-лимфомы) [7]. Несмотря на успехи современной медицины *H. pylori*, продолжает оставаться серьезной проблемой системы здравоохранения во всем мире, что приводит к значительным последствиям заболеваемости и смертности вследствие язвенной болезни и рака желудка [2].

Начиная с 1996 г., когда был введен консенсус Маастрихт-1, для лечения хеликобактерной инфекции начали использовать антибактериальные препараты и ингибиторы протонной помпы (ИПП) [11]. Доказано, что проведение успешной эрадикации НР способствует активизации

регенераторного процесса и рубцеванию язвы, уменьшает вероятность развития рецидивов и осложнений, в то время как без проведения соответствующей терапии у большинства пациентов, например, рецидив наблюдается в течение первого года [12].

Антихеликобактерная терапия считается стандартом лечения ЯБЖ и ЯБДПК, что отражено в международных и украинских рекомендациях для лечения гастроэнтерологических больных [7, 13, 14].

Стандартная эрадикационная терапия включает комбинацию ингибитора протонной помпы и двух антибиотиков. Один из антибактериальных препаратов обычно представлен кларитромицином – полусинтетическим антибиотиком группы макролидов, который на протяжении многих лет эмпирически применяется при лечении различных заболеваний без определения чувствительности к антибиотикам, что ассоциируется с развитием антибиотикорезистентности [1].

Нерациональное применение антибактериальных препаратов привело к тому, что с 2010 г. во всем мире отмечают заметное снижение эффективности этой схемы лечения и внедрение новой схемы эрадикационной терапии – четырехкомпонентной с/без висмута, которая демонстрировала хорошую эффективность и достижение более лучших показателей эрадикации чем терапия с кларитромицином [1]. Однако, несмотря на ее эффективность, четырехкомпонентная терапия также имеет свои недостатки, включая побочные эффекты, развитие антибиотикорезистентности и влияние на микробиом кишечника [1].

Таким образом, значительная распространенность хеликобактер-ассоциированных заболеваний продолжает оставаться серьезной проблемой системы здравоохранения во всем мире, что приводит к значительным последствиям заболеваемости и смертности вследствие язвенной болезни и рака желудка. Все это обуславливает актуальность изучения распространенности и резистентности *Helicobacter pylori*, а также усовершенствование рекомендаций для врачей по рационализации

проведения антихеликобактерной терапии и принципов фармацевтической опеки больных с хеликобактер-ассоциированными заболеваниями.

Цель исследования. Целью исследования явилось изучение фармакоэпидемиологии хеликобактер-ассоциированных заболеваний, изучение соответствия Украинских клинических протоколов оказания медицинской помощи больным ЯБЖ и ЯБДПК стандартам лечения язвенной болезни в разных странах мира и обоснование выбора оптимальных схем терапии с учетом резистентности для повышения эффективности лечения.

Задачи исследования. Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие задачи:

1. Провести литературный обзор современных представлений про хеликобактер-ассоциированные заболевания и особенности подходов к их лечению.
2. Провести изучение эпидемиологии хеликобактер - ассоциированных заболеваний в странах Европы.
3. Провести изучение резистентности *Helicobacter pylori* к наиболее распространенным антибактериальным препаратам.
4. Провести сравнительный анализ стандартов лечения хеликобактер-ассоциированных заболеваний.
5. Провести фармакоэкономический анализ схем антихеликобактерной терапии.
6. Разработать рекомендации для врачей по рационализации применения антихеликобактерной терапии.
7. Разработать принципы фармацевтической опеки больных хеликобактер-ассоциированными заболеваниями.

Объект исследования: хеликобактер-ассоциированные заболевания, эпидемиология, современные схемы лечения хеликобактер-ассоциированных заболеваний.

Предмет исследования: распространенность хеликобактер-ассоциированных заболеваний в Украине и странах Европы, анализ

стандартов лечения хеликобактер-ассоциированных заболеваний, анализ экономической эффективности разных схем лечения больных хеликобактер-ассоциированными заболеваниями.

Методы исследования. В работе были использованы теоретические (работа с литературными источниками), аналитические и статистические методы исследования; системный обзор научных источников, международной и отечественной нормативно-регуляторной базы.

Апробация результатов исследования и публикации.

Основные положения работы изложены и обговорены на Всеукраинской научно-практической Internet-конференции с международным участием, посвященной 30-летию основания кафедры клинической фармакологии и клинической фармации НФаУ (Харьков, 16-17 марта 2023 г.). По результатам исследования опубликованы 1 тезисы.

Структура и объём квалификационной работы. Работа изложена на 67 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, 3 разделов собственных исследований, выводов, списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 8 таблицами, 6 рисунками. Список использованной литературы содержит 42 наименования.

РАЗДЕЛ 1.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ПРО ХЕЛИКОБАКТЕР- АССОЦИИРОВАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ПОДХОДЫ К ИХ ЛЕЧЕНИЮ (обзор литературы)

1.1 Этиология, патогенез и клинические проявления хронического неатрофического гастрита

Хронический неатрофический гастрит, ассоциированный с *Helicobacter pylori* - хроническое воспалительно-дистрофическое заболевание слизистой оболочки желудка с нарушением его секреторной и моторной функции [1].

Этиология. Основным этиологическим фактором является инфицирование *H. pylori*.

Факторы, способствующие развитию заболевания:

- нарушение питания;
- вредные привычки (курение, злоупотребление алкоголем, кофе);
- образ жизни и вредные факторы производства;
- вредное воздействие лекарственных средств (НПВП, ГКС, некоторые антибиотики, резерпин, препараты железа, калия);
- длительные психоэмоциональные нагрузки;
- наследственная предрасположенность (0 (I) группа крови и др.).

В настоящее время гастрит, ассоциированный с хеликобактерной инфекцией, составляет около 80% всех случаев хронического гастрита [1].

Патогенез. *H. pylori* относится к «медленным» инфекциям, т. е. может пройти несколько (иногда много) лет до того, как проявятся клинические признаки. Установлено, что источником инфекции *H. pylori* является человек - больной или бактерионоситель. Передача хеликобактерной инфекции происходит орально-оральным, а также фекально-оральным путем [1].

Благодаря окружению аммиачной средой и локальному снижению вязкости желудочной слизи, а также спиралевидной форме и высокой подвижности *H. pylori* из просвета желудка легко проникают через защитный слой к слизистой оболочке, выстланной слизиобразующими эпителиальными клетками, а также эндокринными клетками, вырабатывающими гастрин и соматостатин. На поверхности слизиобразующих клеток имеются рецепторы для адгезии бактерий, с помощью которых происходит фиксация *H. pylori* [1]. Количество и функциональные свойства рецепторов сугубо индивидуальны [1]. В некоторых случаях это может быть наследственно обусловленным. Так, люди с 0 (I) группой крови, имеющие больше рецепторов, чаще подвергаются инфицированию *H. pylori*, чем люди с АВ (IV) группой крови.[1].

Уже сама фиксация и расположение *H. pylori* на поверхности слизистой оболочки желудка оказывают повреждающее действие на эпителиальные клетки – в них возникают дистрофические изменения, снижается функциональная активность. Колонизация слизистой оболочки *H. pylori* оказывает не только местное патогенное влияние (аутоиммунный процесс с миграцией и инфильтрацией иммунокомпетентных клеток в очаг воспаления, их активацией, синтезом медиаторов, воспалением и деструкцией), но и вызывает системный специфический гуморальный и клеточный иммунный ответ с развитием антител-зависимых и клеточно-опосредованных механизмов хронического гастрита [1]

Хронический хеликобактерный гастрит сначала локализуется в антральном отделе (ранняя стадия). При длительном инфицировании и по мере прогрессирования заболевания воспалительный процесс из антрального отдела распространяется на тело желудка, начинают четко преобладать атрофические изменения его слизистой оболочки, развивается диффузный атрофический пангастрит. При локализации хеликобактерного гастрита в антральном отделе (антральный гастрит) секреторная функция желудка повышена или нормальная. Повышение кислото- и пепсинвыделительной

функции желудка при этом связано с сохранением главных желез (в области тела и дна желудка), а также с угнетением механизма регуляции кислотообразующей функции в антральном отделе. В норме при достижении концентрации водородных ионов $pH \leq 2$ в антральном отделе начинается торможение секреции гастрина, что, соответственно, снижает секреторную деятельность главных желез желудка. Вызванное хеликобактерной инфекцией локальное повышение pH приводит к усилению секреции гастрина, угнетению выделения соматостатина, и конечно, к повышению кислотности желудочного сока. Усиление кислотообразования сопровождается усилением двигательной активности желудка и ускорением эвакуации желудочного содержимого в ДПК, «закислением» среды в ней, создавая таким образом неблагоприятные условия для слизистой ДПК. Кроме того, подобное «закисление» способствует развитию желудочной метаплазии. В дальнейшем на метаплазированном эпителии могут оседать *H. pylori*, поддерживая тем самым распространение воспалительного процесса и на стенки ДПК. Ослабление гастродуоденальной моторики и стаз желудочного содержимого увеличивает время контакта НСІ со слизистой оболочкой желудка, а растяжение его антрального отдела сопровождается усилением секреции. В итоге это может привести к повреждению слизистой желудка [2].

Таким образом, выделяют две формы хронического неатрофического гастрита, ассоциированного с *H. pylori* – антральный (ранняя стадия заболевания без секреторной недостаточности) и диффузный (поздняя стадия с секреторной недостаточностью). В последнее время у 10% больных ХГ выявлены аутоантитела к гастринобразующим клеткам, уменьшение популяции G-клеток в антральном отделе, снижение концентрации гастрина в тканях желудка. В отличие от аутоиммунного гастрита, антитела к париетальным клеткам при хроническом неатрофическом гастрите отсутствуют [1, 2].

Для обезвреживания агрессивных факторов в желудке есть защитная система, которая называется цитопротекцией. Цитопротекция - это способность слизистой оболочки защищать клетки эпителия от гибели. Подавление механизмов цитопротекции сопровождается гибелью клеток [2].

Еще одной линией защиты организма является иммунная система. Усиливается продукция IgA, который связывает пищевые и микробные антигены и предотвращает адгезию *H. pylori*, блокируя рецепторы на эпителиальных клетках слизистой желудка. При недостаточности этого механизма активируются плазмоциты собственной пластинки слизистой оболочки. Они продуцируют IgG [1].

Однако, образование иммунных комплексов с ними происходит с привлечением комплемента, что повреждает ткань на месте развития иммунной реакции и таким образом формирует хроническое воспаление [1].

Клинические проявления. Общие проявления выражаются слабостью, раздражительностью, склонностью к артериальной гипотонии, колющими болями в сердце. Для хронического атрофического гастрита характерен демпинг-синдром: после еды возникает резкая слабость, бледность кожи, потливость, сонливость, икота, неустойчивый стул. Так же, как при атрофическом гастрите, они характеризуются несколькими синдромами:

1) болевой синдром - тяжесть и тупые ноющие боли в подложечной области перед едой («голодные», иногда ночные боли в эпигастрии, которые могут уменьшаться после приема пищи), «поздние» боли, болезненность при пальпации эпигастральной области;

2) синдром желудочной диспепсии - изжога, тошнота, отрыжка кислым; синдром кишечной диспепсии - склонность к запорам, метеоризм; астеноневротический синдром - раздражительность, утомляемость, плохой сон [1].

Диагностика. Некоторые лабораторные и эндоскопические показатели, которые позволяют дифференцировать гастрит с повышенной и со сниженной секрецией соляной кислоты, приведены в таблице 1.1 [16, 18].

Таблица 1.1

Диагностика хронических гастритов [16, 18]

Лабораторные признаки	Гастрит с повышенной (или нормальной) секрецией соляной кислоты	Гастрит со сниженной секрецией соляной кислоты
Интрагастральная рН-метрия	а) нормоцидный рН тела желудка 1,6-2,3 рН антрального отдела 2,1-3,0 б) гиперацидный рН тела желудка < 1,6 рН антрального отдела < 2,1	рН тела желудка > 2,3 рН антрального отдела > 5,9 – 6,0
Ощелачивающая способность желудочного сока	Чаще субкомпенсированная: Разница рН антрума-рН тела = 1,5-4,0; Декомпенсированная: Разница рН антрума-рН тела < 1,0-1,5; Компенсированная: Разница рН антрума-рН тела = 4,0	Чаще компенсированная: Разница рН антрума-рН тела = 4,0
Наиболее характерные эндоскопические формы	Поверхностный Поверхностный с гиперплазией Гипертрофический Эрозивный Смешанный	Смешанный Субатрофический Атрофический с гемorragиями и/или гиперплазией
При гастроскопии	Гиперсекреция желудочного содержимого, много слизи, примеси желчи, гиперемия и отек СОЖ, отек и утолщение складок, локальная гиперплазия, эрозия	Незначительное количество желудочного содержимого, примеси желчи, бледная тусклая, утоньшенная СО, неравномерно сглаженные складки, иногда-мозаичность СО
Наличие НР	В большинстве случаев	Иногда
Гистологические критерии	Активный поверхностный гастрит Диффузный гастрит с поражением желез без атрофии	Субатрофический та атрофический гастрит Диффузный гастрит с поражением желез и атрофией Характерна перестройка эпителия по пилорическому или кишечному типу

При подозрении на аутоиммунный гастрит целесообразно определять наличие в крови антител к париетальным клеткам и гастромукопротеину, а также содержание Т-супрессоров, Т-хелперов, циркулирующих иммунных комплексов, цитокинов.

Дифференциальный диагноз ХГ необходимо проводить с:

- доброкачественными и злокачественными опухолями желудка;
- неязвенной диспепсией;
- ЯБЖ и ЯБДПК;
- другими заболеваниями органов пищеварения (хроническим некалькулезным холециститом, болезнями тонкой и толстой кишки, хроническим панкреатитом) [17].

1.2 Этиология, патогенез и клинические проявления язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки

Язвенная болезнь желудка (ЯБЖ) и 12-перстной кишки (ДПК) - это хроническое заболевание желудка и двенадцатиперстной кишки, основным проявлением которого является дефект в слизистой оболочке (язвы). Эти нарушения возникают на фоне дестабилизации нервных и гуморальных механизмов в организме человека, которые регулируют секреторно-репаративные процессы в желудке и двенадцатиперстной кишке [3].

Язвенная болезнь (ЯБ) – заболевание мультифакториального генеза [2].

Факторы защиты:

- слизисто-бикарбонатный барьер желудка и ДПК [1];
- активная физиологическая регенерация поверхностного эпителия (полное обновление происходит в течение 1-5 суток, при язве скорость пролиферации эпителиоцитов резко повышена, но они не могут выполнять свои защитные функции) [1];
- секреция бикарбонатов [1];

- дуоденальный тормозной механизм (угнетение желудочной секреции при поступлении химуса в ДПК вследствие выделения гастроинтестинальных гормонов, которые блокируют секрецию гастрина) [2];
- оптимальное и достаточное кровоснабжение слизистой оболочки желудка и ДПК [2];
- цитопротекция (локальный синтез факторов защиты - простагландинов, эндорфинов, эпидермального фактора роста и др.);
- противоульцерогенные алиментарные факторы (продукты, богатые пищевыми волокнами: гречка, овсяная крупа, соевая и кукурузная мука и др.) [2];
- иммунная защита [1, 2].

Факторы агрессии:

- гиперсекреция хлористоводородной кислоты и пепсина;
- хеликобактерная инфекция;
- проульцерогенные алиментарные факторы (травмирующее влияние на слизистую оболочку гастродуоденального участка пищи с определенными термическими и механическими свойствами);
- гастродуоденальная дисмоторика (дуоденогастральный рефлюкс);
- аутоиммунная агрессия (поврежденная слизистая оболочка приобретает свойства антигена, способствуя развитию аутоиммунного конфликта и прогрессированию язвообразования);
- НПВП и другие ульцерогенные ЛП;
- этанол и никотин [1, 2].

Классификация. Общепринятой клинической классификации ЯБ нет. Классификация В. Г. Передерия и соавт. (1998) максимально адаптирована к международной классификации болезней X пересмотра (МКБ 10) (табл. 1.2) [12].

Таблица 1.2

Клиническая классификация язвенной болезни [12]

Признак	
1. Локализация пептической язвы	язва желудка; язва двенадцатиперстной кишки (луковицы, постбульбарные); сочетанные язвы желудка и двенадцатиперстной кишки; гастроюнальная язва
2. Этиология	Нр-позитивная язва; Нр-негативная язва; медикаментозная (ятрогенная); стрессовая; при эндокринологических болезнях (синдром Золлингера Эллисона, гиперпаратиреоз); при болезни Крона; при заболеваниях внутренних органов (сердечная недостаточность, цирроз печени, ХНЗЛ); идиопатическая; смешанная
3. Стадия язвенного процесса	активная (острая, свежая); язва, которая рубцуется; стадия образования рубца; язва, которая долго не рубцуется
4. Сопутствующие морфофункциональные изменения	локализация и активность гастрита и дуоденита; наличие и степень выраженности атрофии слизистых оболочек; наличие кишечной метаплазии; наличие эрозий, полипов; наличие гастроэзофагеального или дуоденогастрального рефлюксов; характеристика секреторной и моторной функции
5. Осложнения	кровотечение, перфорация, пенетрация, стеноз, малигнизация

Этиология и патогенез. В норме равновесие между факторами агрессии и защиты поддерживается согласованным взаимодействием нервной и эндокринной системы. Как правило, если язва локализуется в ДПК, преобладают факторы агрессии, а если в желудке, в первую очередь снижаются факторы защиты [12].

Среди этиологических факторов, которые приводят к развитию язвенной болезни, выделяют: экзогенные и эндогенные факторы ульцерогенеза [12].

К экзогенным факторам ульцерогенеза относятся погрешности в питании, вредные привычки (курение, алкоголь), нервно-психические переутомления, профессиональные факторы, лекарственные воздействия [16, 17, 18].

Возникновению ульцерогенеза способствуют достаточно острая пища, нерегулярное и поспешное ее употребление. Доказано, что курение вызывает ишемию и имеет прямой цитотоксический эффект на слизистую оболочку желудка. Довольно длительное время нервно-психические расстройства считали ведущими ульцерогенными факторами, то есть ЯБ определяли как своеобразную болезнь "негативных эмоций". Часто ЯБ наблюдается у лиц, на которых влияют психоэмоциональные и физические перегрузки в сочетании с неполноценным питанием. Имеет значение повреждение слизистой оболочки (СО) желудка некоторыми лекарствами (аспирин, кортикостероиды, антибактериальные средства и др.). Эндогенными факторами ульцерогенеза являются следующие: наследственность, возраст и телосложение, хронический гастрит, гиперпродукция соляной кислоты и пепсина, нарушение гастродуоденальной моторики [16, 17, 18].

У больных дуоденальной язвой наследственность наблюдается в 40 % случаев. Наследственные маркеры ЯБ:

- а) наследственные маркеры гистосовместимости для ЯБДПК – HLA B5;
- б) группа крови 0(I);
- в) врожденный дефект альфа-1-антитрипсина;
- г) врожденный дефект бета - 2 – макроглобулина [12].

Чаще ЯБ бывает у мужчин (4:1), так как женские половые гормоны предохраняют от язвообразования. У людей молодого возраста чаще бывает дуоденальная локализация язвы. Безусловно эти факторы играют важную роль в формировании язвенных поражений, однако они не являются ведущими. Сейчас во многих странах мира ведущими факторами ульцерогенеза считают гиперпродукцию хлористоводородной кислоты и инфекцию *Helicobacter pylori* (HP). Именно устранение этих факторов приводит к лучшим результатам в клинической практике [12].

Хеликобактерная инфекция - важнейший этиологический фактор почти всех желудочных и дуоденальных язв [1, 2]. Более 95 % больных дуоденальной язвой и около 90 % больных язвой желудка являются инфицированными этой бактерией. Наличие хронического хеликобактерного антрального гастрита увеличивает риск возникновения язвы в 10 раз.

Клинические проявления. Характерные признаки - боли в животе и диспептические явления, связанные с приёмом пищи [1, 2].

Боли локализуются в эпигастральной области, часто иррадиируют в спину, позвоночник (его поясничный отдел), что более свойственно для язвы, локализующейся на задней стенке желудка. Боли возникают вскоре после приёма пищи - ранние (через 30-40 мин, что характерно для язвы желудка), поздние (через 3-4 ч после принятия пищи, что характерно для язвы пилорического канала и двенадцатиперстной кишки). Болевой синдром купирует приём пищи (например, молока) и средств, уменьшающих кислотность желудочного сока [1, 2].

На высоте приступа болей возможна рвота кислым содержимым желудка, после которой боль быстро стихает [1].

Различают ранние, поздние и «голодные» боли. Ранняя боль появляется через 0,5-1,0 ч после еды, постепенно нарастает по интенсивности, длится 1-2 ч и уменьшается по мере эвакуации желудочного содержимого. Такая боль характерна для язв желудка. Поздняя боль возникает через 1,5-2,0 ч после еды на высоте пищеварения, а «голодная» боль – через значительный

промежуток времени (6-7 ч) натошак и заканчивается после приема пищи. Очень похожа на «голодную» ночная боль. Типично уменьшение боли после приема антацидных средств. Поздняя и голодная боли присущи язвам двенадцатиперстной кишки. Указанная ритмичность в возникновении болевого синдрома, как правило, характерна для неосложненных язв [12].

При сочетании ЯБ с гастритом, хроническим дуоденитом, при вовлечении в процесс поджелудочной железы или желчного пузыря боль обычно теряет характерный ритм, нередко становится постоянной [12].

Обострение язвенной болезни (особенно двенадцатиперстной кишки) часто протекает с запорами, т.е. с нарушением моторной функции толстой кишки (у 5% больных эти симптомы могут быть ведущими) [1].

Возможны изжога и отрыжка [2].

При осмотре обычно выявляют обложенность языка. При пальпации живота можно обнаружить болезненность в эпигастральной области или в точке проекции луковицы двенадцатиперстной [1].

Дифференциальный диагноз следует, в первую очередь, проводить между ЯБ и симптоматическими язвами. Для последних характерно отсутствие типичного болевого синдрома и диспепсических расстройств, которые наблюдаются у больных с ЯБ. В зависимости от факторов, вызывающих поражение желудка и двенадцатиперстной кишки, различают стрессовые, эндокринные, медикаментозные и другие язвы, возникающие при некоторых патологических состояниях [12].

Стрессовые язвы развиваются при распространенных ожогах (язвы Курлинга), после черепно-мозговой травмы, нейрохирургических операций, при заболеваниях центральной нервной системы (язвы Кушинга), обморожениях, столбняке, сепсисе, после шокового состояния и в других случаях. Частота стрессовых язв при этих заболеваниях составляет от 10 до 75%. Собственно язвы локализуются в теле желудка, редко – в его антральном отделе и головке двенадцатиперстной кишки. Для стрессовых язв характерна малосимптоматичность, редко отмечается болевой синдром,

часто склонность (у каждого второго больного) к желудочно-кишечному кровотечению [12].

Медикаментозные язвы возникают при приеме различных ulcerогенных препаратов: нестероидных противовоспалительных средств (ацетилсалициловая кислота, индометацин, бутадион, диклофенак), кортикостероидов, резерпина, кофеина, цитостатиков и т.д. Язвы имеют бессимптомное течение, выявляются случайно при желудочно-кишечном кровотечении [12].

Эндокринные язвы имеют затяжное течение со склонностью к кровотечению. Описаны многочисленные рецидивирующие язвы при синдроме Золлингера – Эллисона: помимо стойких болевого и диспепсического синдромов внезапно появляются профузные желудочно-кишечные кровотечения [12].

В последнее время чаще всего диагностируются так называемые вторичные язвы: гепатогенные, панкреатогенные, хронические неспецифические заболевания легких, ревматоидный артрит, хроническая почечная недостаточность и т.д. [12].

При ЯБ часто возникают расстройства вегетативной нервной системы с преобладанием повышенного тонуса парасимпатической нервной системы: цианоз кистей и влажность ладоней, усиленное потоотделение, выраженный красный дермографизм, температурные асимметрии. Во время поверхностной и глубокой пальпаций надбрюшной области, особенно чуть выше пупка и справа, а также вдоль срединной линии, проявляются болезненность и напряжение мышц. У некоторых больных отчетливо проявляется болезненность во время перкуссии в подложечном участке – симптом Менделя [12].

При наличии нарушения эвакуации содержимого из желудка или при резко выраженной желудочной гиперсекреции иногда удается обнаружить шум плеска в зоне проекции желудка при толчковидном надавливании в эпигастральном участке натошак (симптом Василенко) [12].

Типичная язвенная симптоматика чаще встречается при локализации язвы в луковице двенадцатиперстной кишки или пилорическом отделе желудка (пилородуоденальных формах ЯБ). Но нередко наблюдается и при язве малой кривизны тела желудка (медиогастральная форма ЯБ). Все же у больных с медиогастральными язвами болевой синдром отличается меньшей очерченностью, боль может отдавать в левую половину грудной клетки, правое и левое подреберье. У части больных наблюдается снижение аппетита и похудение, что не характерно для пилородуоденальных язв [12].

Наибольшие клинические особенности имеют место у больных с локализацией язвы в кардиальном или субкардиальном отделе желудка, пилорическом канале и постбульбарной части двенадцатиперстной кишки [15].

К особенностям язв верхнего отдела желудка относятся слабая выраженность болевого синдрома, атипичная локализация и иррадиация боли. Чаще всего больные жалуются на ощущение изжоги и давления под мечевидным отростком, за грудиной или слева от нее. Боль может отдавать в участок сердца, левое плечо, под левую лопатку и напоминать приступ стенокардии. В отличие от коронарной, эта боль проходит через 20-30 минут после приема щелочей [15].

Болевой синдром при язве пилорического канала обычно проявляется в трех вариантах:

1. приступообразная, сильная боль продолжительностью 20-40 минут, многократно повторяющаяся в течение суток;
2. постепенно нарастающая и медленно стихающая боль;
3. Боль умеренной силы, разной продолжительности. Почти у половины больных возникновение боли связано с приемом пищи, у многих отсутствует сезонность обострений, характерны тошнота и рвота [12].

Постбульбарная язва в клинических проявлениях имеет много общего с язвой луковицы двенадцатиперстной кишки, однако отличается более упорным течением, значительной частотой и продолжительностью обострений, тенденцией к стенозированию и кровотечениям. Боль обычно

локализуется в правом верхнем квадрате живота, распространяясь под левую лопатку и в спину. Иногда она носит приступообразный характер и напоминает печеночную или почечную колику. Болевое ощущение проходит после приема пищи не сразу, как при бульбарной язве, а только через 15-20 минут [24].

Своеобразная клиническая симптоматика наблюдается при сочетанной язве желудка и двенадцатиперстной кишки. Для них характерны длительность сохранения болевого синдрома и отсутствие сезонности обострений. В течении ЯБ можно выделить 2 периода: период типичной клинической симптоматики, характерной для той или иной локализации язвы и период изменения симптоматики в связи с возникновением язвы другой локализации. Однако у половины больных характер первичного болевого синдрома после возникновения язвенного поражения существенно не меняется [15].

Клиника ЯБ зависит от локализации язвы:

1) язва кардии - характеризуется болью в области мечевидного отростка с иррадиацией в сердце, плечо, спину, лопатку; возникает во время еды или через 2-30 минут после этого и ее интенсивность возрастает при пенетрации в поджелудочную железу (6-8%);

2) язва большой кривизны – язвенный анамнез, анорексия, потеря массы тела, тошнота, рвота, часто пенетрация в брыжейку поперечно-ободочной кишки, селезенку, печень, поджелудочную железу;

3) язва привратника (2-6%) – иррадирующая в спину боль, тошнота, рвота, изжога, отрыжка кислым, осложняется кровотечениями, стенозом;

4) постбульбарная язва – язвенный анамнез нечеткий, выраженный болевой синдром с иррадиацией в спину, частое развитие осложнений;

5) гигантская язва – боль, как при панкреатите или печеночной колике; истощение, анемия, гипопропротеинемия; возникает у пожилых людей, характеризуется нормальной или пониженной секрецией и небольшой зоной пальпаторной болезненности, поражает желудок и ДПК [25].

Диагностика. В целях проведения диагностики, согласно клиническим протоколам Украины, в перечень обязательных медицинских услуг вошли:

- эзофагогастродуоденоскопия (ЭФГДС) – «золотой стандарт» диагностики – проводится во всех случаях для верификации диагноза;
- биопсия слизистой оболочки желудка (СОЖ);
- быстрый уреазный тест (антральный отдел желудка) – экспресс-диагностика НР-инфекции в эндоскопическом кабинете;
- морфологическое исследование СОЖ (по 2 биоптата из антрального отдела и тела желудка) – для диагностики наличия инфекции НР, атрофии, дисплазии или неоплазии, исключение редких и атипичных причин язв СОЖ;
- тест на наличие инфекции НР – строго обязательно у каждого больного с пептической язвой (13С-мочевинный дыхательный тест, быстрый уреазный тест, серология) – однократно;
- общий анализ крови – однократно;
- анализ кала на скрытую кровь – однократно [11].

1.3 Этиология, патогенез и клинические проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) - хроническое заболевание, развитие которого обусловлено ретроградным движением содержимого желудка (кислотный рефлюкс) в пищевод и/или экстраэзофагиально, что приводит к появлению симптомов или осложнений, ухудшающих качество жизни, независимо от того, сопровождаются они заметными повреждениями стенки пищевода или нет [1].

Этиология:

- диафрагмальная грыжа;
- беременность;

- ожирение;
- курение;
- различные нарушения питания;
- метеоризм;
- дуоденостаз;
- воспалительные заболевания органов пищеварения;
- прием лекарственных средств [4].

Патогенез:

1. Ослабление тонуса гладкомышечных волокон пищевода и желудка [2].
2. Снижение тонуса нижнего пищеводного, сфинктера; замедление опорожнения желудка [1].
3. Повышение давления в желудке и брюшной полости [2].
4. Воспаление слизистой оболочки пищевода [1].
5. Снижение пищеводного клиренса (время, за которое рН пищевода трансформируется из кислого в нейтральный), вызванного нарушениями моторной активности пищевода [1].
6. Снижение резистентности слизистой пищевода.

Клиническая классификация ГЭРБ:

1. Эрозивная ГЭРБ с эзофагитом и осложнениями:
 - пептическая язва пищевода; кровотечение;
 - стриктура пищевода [1].
2. Неэрозивная ГЭРБ (симптоматическая) [1].
3. Пищевод Барретта (кишечная метаплазия в дистальном отделе пищевода) [1].

Клинические проявления ГЭРБ (Всемирный конгресс гастроэнтерологов, Монреаль, 2005)

Пищеводные проявления

Симптоматические синдромы:

- типичный рефлюкс-синдром (изжога и отрыжка кислым (регургитация));
- синдром рефлюксной загрудинной боли [1, 2].

Синдром с повреждением пищевода:

- рефлюкс-эзофагит;
- рефлюкс-стриктура;
- пищевод Барретта;
- аденокарцинома пищевода [1, 2].

Внепищеводные проявления (установленная или вероятная связь):

- кашель;
- рефлюкс-ларингит и фарингит;
- рефлюкс-индуцированная астма;
- повреждения зубной эмали и галито (неприятный запах изо рта) [1].

Методы диагностики:

Неинвазивные:

- оценка клинических проявлений;
- тест с ИПП (прием ИПП в стандартной дозе в течение 2-х недель дает выраженный клинический эффект при наличии ГЭРБ, является диагностическим методом выбора);
- видеокапсульная эндоскопия,
- рентгенологическое исследование;
- сцинтиграфия пищевода [1, 4]

Инвазивные:

- эндоскопия пищевода (показания к проведению - неэффективность эмпирического лечения ИПП, наличие «угрожающих» симптомов, пациенты после 40 лет, продолжительность изжоги около 5 лет);
- 24-часовой внутрипищеводный мониторинг;
- интрагастральная рН-метрия [1, 4].

Основные принципы лечения ГЭРБ:

1. модификация образа жизни;
2. подавление продукции хлористоводородной кислоты и изжоги - антисекреторные препараты (ИПП, блокаторы H⁺-рецепторов гистамина, M-холинолитики), антациды;
3. коррекция моторных нарушений – прокинетики;
4. другие ЛП (гастроцитопротекторы);
5. хирургическое лечение [1, 4].

В настоящее время заболевания верхних отделов пищеварительного канала, такие как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, хронический гастрит и язвенная болезнь, остаются основной причиной потери трудоспособности больных гастроэнтерологического профиля, на их часть приходится 40% дней временной нетрудоспособности [12]. Проводимые на разных этапах лечебные и реабилитационные мероприятия недостаточно эффективны. Все это заставляет врачей и ученых продолжать поиск эффективных методов лечения и язвенной болезни (ЯБ).

1.4 Современные подходы к лечению хеликобактер-ассоциированных заболеваний

В первом Маастрихтском консенсусе была обозначена необходимость антихеликобактерной терапии у всех больных с *H. pylori*-ассоциированной язвенной болезнью. Уже тогда указывалось на важность применения ингибиторов протонной помпы в эрадикационных схемах, а среди антибиотиков рекомендовались кларитромицин, амоксициллин, метронидазол. В то время эрадикационная терапия предлагалась на 7 дней, что сегодня считается недостаточным по длительности [5].

В прогнозировании эффективности антихеликобактерной терапии у конкретного пациента нужно учитывать, с одной стороны, ситуацию с резистентностью в данном географическом регионе, с другой - анамнез

использования ранее антибиотиков [5]. В случае если пациент в недавнем прошлом принимал данный антибиотик для лечения какого-нибудь заболевания, существует риск резистентности *H. pylori* у данного пациента к данному антибиотику. Все это касается кларитромицина, метронидазола, левофлоксацина и не имеет отношения к амоксициллину и тетрациклину [5].

Особенно актуальной является увеличивающаяся во многих странах резистентность к кларитромицину. Маастрихтский консенсус рекомендует не использовать тройную схему с кларитромицином в географических регионах с известной повышенной (> 15 %) резистентностью к кларитромицину без тестов на чувствительность к антибиотику. Важной также является повышенная резистентность к метронидазолу. И особенно сложной является ситуация, если в регионе наблюдается двойная резистентность к антибиотикам (> 15 % - к кларитромицину и > 15 % - к метронидазолу) [5].

При высокой двойной резистентности к кларитромицину и метронидазолу Маастрихтский консенсус рекомендует использовать висмутсодержащую квадротерапию [5]. При высокой к кларитромицину и низкой двойной резистентности к кларитромицину и метронидазолу рекомендуется применение висмутсодержащей квадротерапии или безвисмутной квадротерапии [5]. В случае если имеются повышенная резистентность к кларитромицину и низкая резистентность к метронидазолу (такая ситуация наблюдается, например, в Китае), рекомендуется применение тройной терапии: ингибитор протонной помпы + амоксициллин + метронидазол.

Терапия первой линии - тройная терапия назначается, если резистентность к кларитромицину в данном регионе не превышает 15%:

1. ИПП в стандартной дозе 2 раза в сутки (омепразол 20 мг, лансопразол 30 мг, пантопразол 40 мг, рабепразол 20 мг, эзомепразол 20 мг);
2. Кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки;
3. Амоксициллин 1000 мг или метронидазол 400-500 мг 2 раза в сутки [5].

При этом можно, как и раньше, проводить 7-дневную терапию, однако удлинение курса лечения до 10-14 дней повышает эффективность эрадикации в среднем на 5%. Кроме того, применение высоких (двойных) доз ИПП (дважды в день) позволяет дополнительно повышать эффективность эрадикации на 8% [1, 2].

Терапия первой (или второй) линии – квадротерапия рекомендуется, если резистентность к кларитромицину в данном регионе превышает 15-20%, а чувствительность к антибактериальным препаратам у конкретного индивидуума до лечения не определялась. В таком случае стандартную тройную терапию проводить не следует и в качестве первой линии лечения должна быть назначена классическая квадротерапия:

1. Висмута субцитрат 120 мг 4 раза в сутки;
2. ИПП в стандартной дозе 2 раза в сутки (омепразол 20 мг, лансопразол 30 мг, пантопразол 40 мг, рабепразол 20 мг, эзомепразол 20 мг);
3. Метронидазол 500 мг 3 раза в сутки;
4. Тетрациклин 500 мг 4 раза в сутки [1, 2].

Терапия назначается в течение 10 дней.

Если такая схема недоступна, то назначают либо последовательную терапию (5 дней ИПП + амоксициллин, далее 5 дней ИПП + кларитромицин + тинидазол или метронидазол), либо не содержащую препараты висмута квадротерапию (ИПП + амоксициллин + кларитромицин + метронидазол) в течение 10 дней [1].

Терапия второй линии - тройная терапия:

1. ИПП в стандартной дозе 2 раза в сутки (омепразол 20 мг, лансопразол, пантопразол 40 мг, рабепразол 20 мг, эзомепразол 20 мг);
2. Кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки;
3. Левофлоксацин 500 мг в сутки (250 мг два раза в сутки) [1, 2].

В случае неэффективности терапии второй линии дальнейшее лечение необходимо проводить только после определения чувствительности [5].

Основными методами подтверждения эрадикации является С-уреазный дыхательный тест или фекальный антигенный тест, серологические исследования применять нельзя [1]. При этом контроль эрадикации следует проводить не ранее чем через 4 недели после окончания лечения [1]. При неосложненных дуоденальных язвах после курса эрадикационной терапии продолжение антисекреторной терапии с помощью ИПП не требуется, однако при язвах желудка и осложненных дуоденальных язвах оно необходимо. При язвенном кровотечении эрадикационную терапию рекомендуют начинать сразу после восстановления (реинтродукции) перорального питания, а до того времени применяют ИПП в парентеральной форме [5].

Выводы к разделу 1.

1. Проведенный обзор современной литературы показал, что хеликобактер-ассоциированные заболевания представляют собой серьезную медико-социальную проблему мирового уровня.

2. Целью медицинских и фармацевтических работников должно быть не только эффективное и безопасное лечение каждого конкретного пациента, но и профилактика болезни.

РАЗДЕЛ 2.

АНАЛИЗ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ХЕЛИКОБАКТЕР- АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В СТРАНАХ ЕВРОПЫ И УКРАИНЕ

В настоящее время инфицированность *H.pylori* довольно велика - приблизительно 4,4 миллиарда человек во всем мире. Распространённость данной инфекции варьирует от 18,9% в Швейцарии (95% ДИ – 13,1-24,7) до 87,7% в Нигерии (95% ДИ – 83,1-92,2) [36]. В структуре патологий органов пищеварения у детей на долю язвенной болезни (ЯБ) приходится от 1,7 до 16% [36]. Ее распространенность среди взрослого населения составляет в разных странах мира от 5 до 15% (в среднем 7-10%) [20].

Хеликобактерная инфекция является одной из ведущих причин образования язвы желудка и двенадцатиперстной кишки [22]. Доказана этиологическая роль НР в 95% случаев дуоденальных язв, 90% случаев немедикаментозных язв желудка и 60-70% случаев рака желудка [22].

Многочисленные эпидемиологические исследования последних лет свидетельствуют, что данная инфекция является одной из самых распространенных у людей, ее частота в популяции составляет примерно 50% в развитых странах и до 90% в развивающихся странах. D.Y. Graham назвал НР одной из наиболее часто встречающейся инфекцией человека [20].

В Европе распространение инфекции *H.pylori* в северных странах ниже по сравнению с южными и восточными. Самые низкие показатели, по данным обзора 2017 года, зарегистрированы в Швейцарии – 18,9% (95% ДИ – 13,1-24,7) и Дании – 22,1% (95% ДИ – 17,8-26,5), самые высокие в Португалии – 86,4% (95% ДИ – 84,9-87,9) и в Румынии – 68,5% (95% ДИ – 65,6-71,5) [37].

Среди стран Североамериканского региона наибольшая заболеваемость наблюдается в Гренландии – 41,4% (95% ДИ – 37,9-44,9), наименьшая в США – 35,6% (95% ДИ – 30,0-41,1) [37].

Инфицированность *H.pylori* у беременных варьирует в широких пределах (от 20% до 80%) в разных странах мира и зависит от санитарно-гигиенических условий и скученности населения. По данным эпидемиологических исследований, распространённость *H.pylori* среди беременных составляет: от 20% до 30% в Японии, Австралии, Европейских странах. Самая высокая частота обнаружения *H.pylori* при беременности – более 80 % – встречается в Египте и Гамбии [38].

Результаты многих исследований показывают, что распространённость инфекции *H.pylori* во всем мире растёт с возрастом, достигая 40-60 % у пожилых людей с отсутствием симптомов и > 70 % у пожилых пациентов с гастродуоденальными заболеваниями. Исследования, проведённые в последнее десятилетие, показали высокую распространённость инфекции *H.pylori* среди самой старой популяции – от 70 % до 85 %. Однако заметное снижение распространённости инфекции отмечается у пожилых людей (> 85 лет). Хронический атрофический гастрит и широкое применение для лечения любого заболевания антибактериальных средств и антисекреторных препаратов (в качестве гастропротекторной терапии) могут объяснить приведённые выше данные [37].

Данных, которые могли бы подтвердить большую инфицированность медицинского персонала, чем среднестатистического взрослого, не связанного с медициной, недостаточно, однако единичные эпидемиологические исследования показали более высокую частоту распространённости инфекции *H.pylori* среди медицинских работников, особенно среди эндоскопистов, по сравнению с общей популяцией. Метаанализ 24 исследований выявил статистически значимый риск для врачей с отношением шансов, равным 1,6 (95% доверительный интервал (ДИ) – 1,3-2,0) по сравнению с обычным населением. Частота

инфицирования работников здравоохранения колебалась от 35 до 83% и была значительно выше среди сотрудников отделений гастроэнтерологии, гемодиализа, педиатрии, хирургии и гематологии, чем среди тех, кто работал в терапии и гериатрии [39].

С уменьшением распространённости *H.pylori* наблюдается значительное снижение заболеваемости раком желудка и ЯБ в Западной Европе, США и Японии. До 90 % случаев рака желудка обусловлен *H.pylori*, он развивается у 2-3% инфицированных *H.pylori*. Эрадикация *H.pylori* рассматривается в качестве стратегии первичной профилактики рака желудка [36]. В развитых странах рак желудка у мужчин диагностируется в 2,2 раза чаще, чем у женщин. В развивающихся странах это соотношение составляет 1,83. Самые высокие показатели заболеваемости в Восточной и Центральной Азии и Латинской Америке. Заболеваемость раком желудка в Японии, Китае и Корее почти в десять раз выше, чем в США. В Корее самый высокий уровень заболеваемости – почти 60 случаев на 100 тыс. населения в год среди мужчин и 25 на 100 тыс. среди женщин [36].

До настоящего времени не совсем ясно значение *H.pylori* в патогенезе НПВП-гастропатии. Этот микроорганизм выявляется у 40-80 % больных в зависимости от исследуемой популяции [36]. По всей видимости, инфицирование *H.pylori* повышает вероятность развития НПВП-индуцированных язв, эрозий и желудочно - кишечного кровотечения (ЖКК). Однако НПВП-гастропатия может возникать и у пациентов, не инфицированных *H.pylori* [37]. По данным рандомизированных клинических исследований, эрадикация *H.pylori* перед началом приёма НПВП существенно снижает риск развития язв и эрозий, но не влияет на частоту рецидивов НПВП- индуцированных язв и ЖКК. В то же время эрадикационное лечение менее эффективно у больных с НПВП-гастропатиями по сравнению с поддерживающей терапией ингибиторами протонной помпы. Риск развития ЖКК и перфорации язвы у пациентов, регулярно принимающих НПВП, по сравнению с общей популяцией выше более чем в 4 раза (примерно 1 случай на 100 пациенто-лет), а летальные

исходы вследствие ЖКК и перфорации язвы регистрируются примерно в 2 раза чаще. При тотальном эндоскопическом контроле язвы выявляются более чем у 15-40 % больных, регулярно принимающих НПВП [36].

Есть два варианта распространенности НР. Согласно первому варианту, наиболее характерному для развивающихся стран (Нигерия, Чили, Бразилия, Перу, Таиланд, Саудовская Аравия и др.), НР выявляется с высокой частотой уже в детском возрасте до 90%, а к тридцати годам ею инфицировано почти вся популяция. При другом варианте распространенности НР идет постепенное нарастание инфицированности с возрастом человека – у детей в 5 - 15% случаев, а у взрослых у 20 - 65% (рис. 2.1). Этот вариант распространенности инфекции встречается в развитых странах – Финляндии, США, Бельгии, Италии, Франции [36].

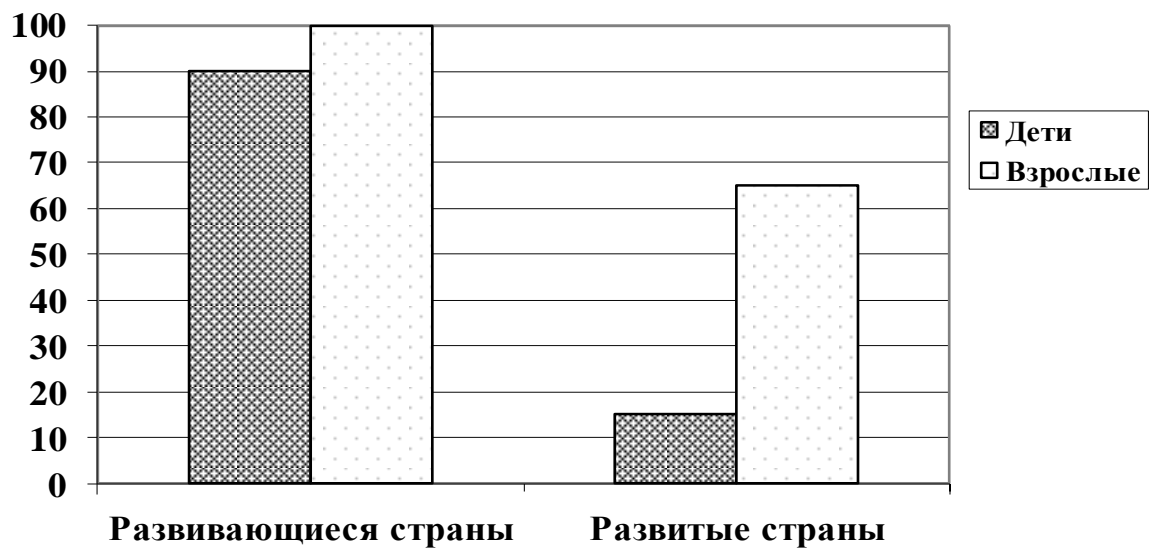


Рис. 2.1. Распространенность *H. pylori* в развитых странах и в развивающихся странах

Существует мнение, что этнические отличия могут отражаться на частоте инфицированности населения НР. Так, при обследовании населения Испании инфицированность НР среди негритянского населения составила 76%, а белого – 26%. В Новой Зеландии среди выходцев из Танзании инфицированность НР была 70%, из Саомы – 44%, а среди европейцев – 15%. Интересные результаты были получены при обследовании двух независимых

популяций в Папуа-Новая Гвинея. Так, у жителей побережья антитела против НР были найдены у 2%, а у жителей горной части страны – у 20%. В США показатель распространенности составляет около 20% у белых лиц, 54% у афро-американских и 60% у испаноязычных. И все же, значение этого фактора до настоящего времени остается дискуссионным (рис. 2.2). Так, например у детей-турков, обитающих на юге Турции инфицированность НР составила 72%, а проживающих в Германии – 64% [40].

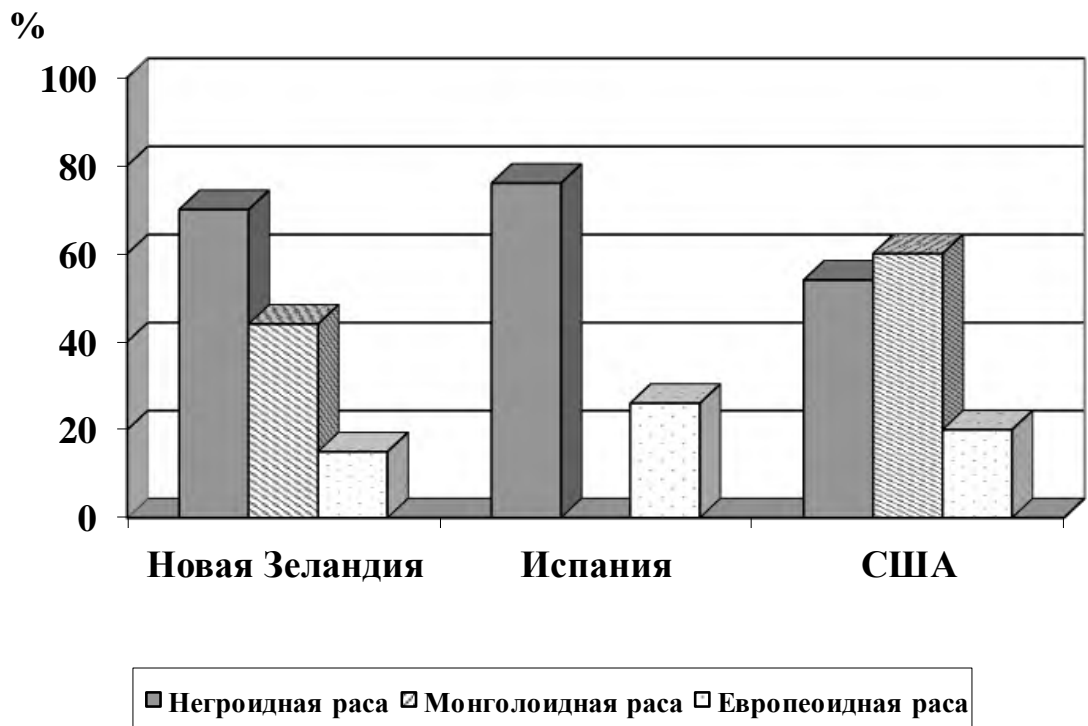


Рис. 2.2. Распространенность *H. pylori* в зависимости от расы

На степень инфицированности населения всех возрастов, которые проживают в одинаковых социально-экономических условиях, влияет эффект так называемых «возрастных когорт» - люди, рожденные в определенный год (возрастная когорта) имеют определенный риск заражения НР, отличающийся от него в другом поколении. Согласно эффекту «возрастных когорт» можно объяснить поразительную частоту снижения инфицирования этой бактерией за последние десятилетия в некоторых странах. Так, у жителей Японии инфицированность 30-40-летнего населения составляет 61%, у 20-30-летнего – 31%, а инфицированность у японцев младше 20 лет составляет 11% (рис. 2.3).

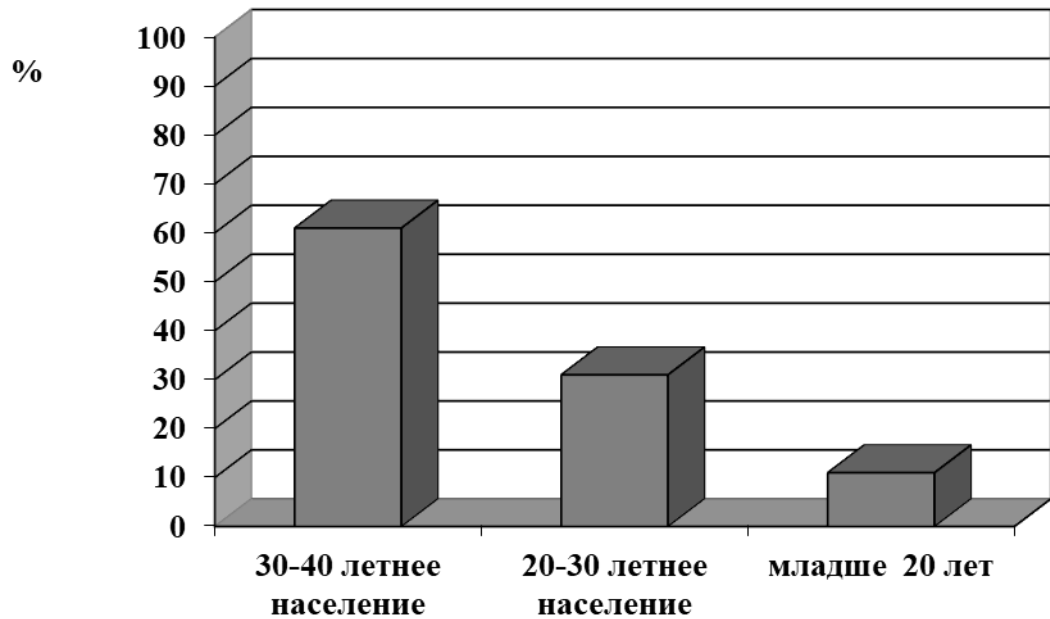


Рис. 2.3. Инфицированность *H. pylori* в соответствии с «возрастными когортами» (Япония)

Инфицирование в подавляющем большинстве случаев происходит в детском возрасте. Степень обсеменения хеликобактериями у детей школьного возраста в среднем составила 4,2% в Бельгии, 28,9% в Италии, 56% на островах Океании, 80,6% в Бенине, 84% в Индии, в странах Восточной Европы от 64% в Чехии до 96% в Албании (рис. 2.4) [40].

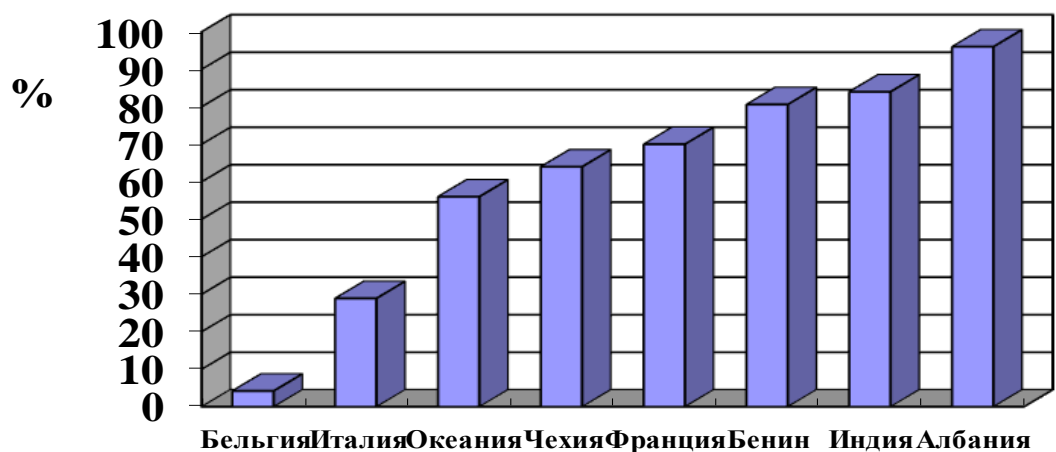


Рис. 2.4. Степень инфицированности *H. pylori* у детей школьного возраста

Среди хронических заболеваний пищеварительной системы у детей особое место занимают поражения органов гастродуоденальной зоны, на долю которых приходится 70-75% гастроэнтерологических заболеваний. Последние данные свидетельствуют, что с *H.pylori* инфекцией ассоциировано 80-85% случаев ЯБДПК, 45-60% случаев ЯБЖ и 40-75% гастродуоденитов [36].

Выводы к разделу 2.

1. Проведенное изучение распространенности *H. pylori* показало, что по оценкам экспертов, более 50 % мирового населения инфицировано *H.pylori*. Различия в распространённости существуют как внутри стран, так и между ними, причём более высокая распространённость наблюдается среди людей с более низким социально-экономическим статусом.

2. В большинстве случаев передача инфекции происходит в раннем возрасте, преимущественно от человека к человеку в семье. *H.pylori* является причиной преобладающего количества случаев язвенной болезни и её осложнений. Заражение *H.pylori* в основном происходит орально-оральным или фекально-оральным путями.

3. Отсутствие соответствующей санитарии, безопасной питьевой воды, базовых понятий о гигиене, а также ограниченная диета и большое скопление населения играют существенную роль в высокой распространённости инфекции.

РАЗДЕЛ 3.

АНАЛІЗ СОВРЕМЕННЫХ СХЕМ ЛЕЧЕНИЯ ХЕЛИКОБАКТЕР-АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

3.1. Сравнительный анализ современных схем лечения ЯБ и ЯБДПК в Европе и Украине

За последние 30 лет принципы диагностики и лечения ЯБ коренным образом изменились. Начиная с 1994 года, в международных консенсусах впервые были официально рекомендованы эрадикационные методы лечения ЯБЖ и ЯБДПК. Каждая страна шла своим путем к пониманию роли НР в развитии ЯБ, а также разработке и внедрению официальных документов по лечению этих заболеваний. В Украине этим документом является унифицированный клинический протокол первичной, вторичной (специализированной) медицинской помощи больным ЯБЖ и ЯБДПК у взрослых (утвержден Приказом МОЗ Украины № 613 от 03.09.2014) [10].

Во Франции лечение *Helicobacter pylori* проводится согласно рекомендациям HAS (Национальный справочный центр по кампилобактерам и хеликобактерам - высший орган здравоохранения) «Traitement de l'infection par *Helicobacter pylori* chez l'adulte» 2017 и 2019 гг [7, 11].

Согласно клиническим протоколам Украины к обязательному ассортименту медицинских услуг относят следующие виды диагностики:

1. Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) – представляет собой «золотой стандарт» диагностики и проводится во всех случаях для верификации диагноза ЯБЖ или ЯБДПК [10].

Согласно Украинским клиническим протоколам оказания медицинской помощи больным неосложненной язвенной болезнью ЭГДС при дуоденальных язвах проводится однократно для диагностики, при язвах желудка – проводится повторно для контроля за заживлением язвы. Клинические рекомендации, подготовленные финским обществом врачей,

также советуют проводить двукратно ЭГДС для диагностики и контроля за излечением язвы [10]. В отличие от нас в стандартах медицинской помощи Франции больным язвенной болезнью предлагают использовать ЭГДС однократно, только для диагностики как ЯБДПК, так и ЯБЖ [7, 11].

2. Тест на наличие инфекции НР (13С-мочевинный дыхательный тест, быстрый уреазный тест, серология) по клиническим протоколам Украины проводится однократно и строго обязательно у каждого больного ЯБЖ и ЯБДПК [10]. По французским стандартам эта диагностика также носит обязательный характер. Клинические рекомендации указывают на важность тестирования на инфекцию *H. pylori* с помощью данного теста и проведении серологии у близких родственников (родителей, братьев/сестер, детей), при наличии предраковых или раковых поражений желудка. При этом указывается, что выполнение дыхательного теста следует проводить не менее чем через 4 недели после прекращения приема антибиотиков и не менее 2 недель после прекращения приема ИПП [7, 11].

Согласно клиническим протоколам Украины для диагностики инфекции *H. pylori* кроме прямых методов, которые выявляют бактерию (гистология, микробиологический метод разведения), рекомендованы также репрезентативный антиген (антиген-стул тест) или специфический продукт обмена веществ (аммиак при проведении быстрого уреазного теста или CO_2 при дыхательном тесте на мочевины) [10].

3. Клинические протоколы и клинические рекомендации европейских врачей к обязательным методам лабораторных исследований относят однократное проведение общего анализа крови и анализа кала на скрытую кровь. Французские стандарты медицинской помощи больным ЯБ кроме этих методов лабораторного анализа к обязательным относят также: общий анализ мочи, общий анализ кала, уровень общего белка, альбумина, холестерина, глюкозы, группы крови и резус-фактора, фракционное исследование желудочной секреции [7, 11].

Антихеликобактерная терапия – стандарт лечения ЯБЖ и ЯБДПК, отраженный как у международных, так и украинских, рекомендациях для лечения гастроэнтерологических больных [10].

Главным критерием при выборе антихеликобактерной терапии на сегодняшний день является ее эффективность. Согласно рекомендациям Американского гастроэнтерологического колледжа, разумным целевым уровнем эрадикации НР следует считать 90%. Клинические протоколы Украины определяют, что эрадикация должна быть достигнута как минимум в 80% случаев [10].

В соответствии с практическими пособиями по лечению заболеваний, вызванных хеликобактерной инфекцией (Maastricht V Consensus Report, 2017 и Maastricht VI Consensus Report, 2022), выделяют схемы эрадикации первой линии [11, 22, 23].

В качестве схемы эрадикации первой линии как в Украине, так и в Европе применяются схема тройной терапии:

- ИПП в стандартной дозе 2 раза в день + кларитромицин 500 мг 2 раза в день + амоксициллин 1000 мг (или метронидазол 500 мг) 2 раза в день в течение 14 дней [10].

Тройная терапия базируется на комбинированном применении ИПП с двумя антибиотиками, как правило, амоксициллина и кларитромицина. Эффективность данной схемы терапии в 2000 году составляла 90 - 92%, в настоящее время ее результативность колеблется в пределах 70 - 75%, а в некоторых регионах едва достигает 60% [23, 39]. Выбор этой схемы эрадикации оправдан в регионах с низкой распространенностью антибиотикорезистентных штаммов хеликобактерий: эффективность эрадикации у больных, инфицированных кларитромицином - резистентными штаммами, не превышает 18,3%, а эффективность эрадикации у пациентов с кларитромицин - чувствительными штаммами *H. pylori*, достигает 87,8% [23].

Согласно клиническим рекомендациям в странах Европы схема ИПП – амоксициллин – метронидазол может применяться, если резистентность к

метронидазолу в регионе меньше 40% [39]. Украинские клинические протоколы оказания медицинской помощи больным неосложненной язвенной болезнью вообще не учитывают резистентность штаммов НР к антибиотикам при назначении антихеликобактерной терапии [10].

Продолжительность данной терапии в Европе, согласно Маастрихтскому консенсусу – 3 и оставленному в Маастрихтском консенсусе – 6, составляет 14 дней, что увеличивает частоту эрадикации на 12% и снижает вероятность развития вторичной резистентности НР к антибиотикам по сравнению с 7 – дневным [22, 23, 39]. Клинические протоколы Украины рекомендуют на начальном этапе проводить «тройную антихеликобактерную терапию» в течение 7 дней, в соответствии с Маастрихтским консенсусом 2-2000, это связано с экономической невыгодностью применения 14-дневной терапии [11]. Однако, в Клинических протоколах Украины отмечают, что удлинение схем эрадикационной терапии до 10-14 дней, применение последовательной схемы приводит к вероятно более высокому проценту успешной эрадикации.

Согласно Маастрихтскому консенсусу V и VI в состав квадротерапии входят:

- ИПП в стандартной дозе 2 раза в день + висмут субцитрат 120 мг 4 раза в день + тетрациклин 500 мг 4 раза в день + метронидазол 500 мг 3 раза в день [22].

В Европе эту схему с коллоидным висмутом применяют в качестве альтернативы терапии первой линии и также в качестве схемы эрадикации второй линии [23]. В украинских стандартах она применяется только в качестве терапии второй линии [10].

Квадротерапия является достаточно эффективным методом эрадикации хеликобактерий в регионах с низкой резистентностью к метронидазолу и высокой к кларитромицину. Еще одним важным преимуществом этой схемы является ее низкая стоимость [10].

Как правило, наиболее часто квадротерапию с включением препаратов висмута применяют в странах, где достаточно высок процент распространенности метронидазолрезистентных штаммов. Эффективность квадротерапии с использованием препаратов висмута сравнима с таковой при тройной терапии: частота эрадикации составляет соответственно 82 и 78% [37]. Одним из недостатков данной схемы является низкий комплаенс: необходимость в приеме большого количества таблеток (15-20 в сутки), что приводит к отказу или прекращению лечения. Во Франции разработан препарат Pylera®, содержащий в одной капсуле субцитрат висмута калия, метронидазол и тетрациклин. При эрадикационной терапии с использованием этой формы лекарственных средств необходимо принимать только по 3 капсулы 4 раза в день. Это позволило повысить приверженность пациентов лечению. Исследования во Франции и США продемонстрировали достаточно высокую эффективность данного комбинированного препарата: во Франции она составила 93%, в США – 87,7% [37].

Стандарты Украины предусматривают проведение терапии первой линии, а при неэффективности эрадикации – терапию второй линии [10, 11]. В Европе недостижение эрадикации НР после применения двух режимов эрадикации является показанием для назначения терапии «спасения», которая представлена:

- новой стратегии: DANCE – стратегия (подбор антибиотиков без учета индивидуальной чувствительности данного штамма НР) [23].
- традиционными режимами с преимущественным применением комбинации блокаторов протонной помпы с амоксициллином и рифабутином (300 мг/сут) или левофлоксацином (500 мг/сут) [22, 23, 39].

Ранее существовало мнение о необходимости выделения культуры *H. pylori* и изучении ее чувствительности к антибиотикам перед проведением терапии «спасения». Но этот постулат был подвергнут критике, поскольку исследование культуральных свойств хеликобактерий имеет ряд существенных недостатков:

- необходимость в проведении повторной верхней эндоскопии для получения образцов хеликобактерий;
- высокая себестоимость (определяемая преимущественно стоимостью процедуры эндоскопического исследования);
- чрезмерная продолжительность (от проведения повторной эндоскопии и выделения культуры, бактериологического исследования и определения чувствительности к антибиотикам к выдаче результатов пациенту);
- чрезмерная скрупулезность (проведение двух схем эрадикации уменьшает количество бактерий хеликобактерии, что затрудняет выделение культуры из гастробиоптатов);
- низкий процент выделения бактерий (вероятность выделения *H. pylori* в условиях научно – исследовательских лабораторий не превышает 80%, в клинических – значительно меньше);
- антибиотикорезистентность необходимо изучать только для двух антибиотиков (кларитромицин, метронидазол), так как резистентность к остальным «ключевым» антимикробным препаратам наблюдается в достаточно редких случаях;
- изученная восприимчивость хеликобактерий к антибиотикам *in vitro* не обеспечивает достижение 100% эрадикации (чувствительность бактерий *H. pylori* к антибиотикам *in vitro* и *in vivo* может значительно отличаться) [22, 39].

Учитывая все это, международная рабочая группа сформулировала новую стратегию - DANCE стратегию (Different Antibiotics No Culture Eradicating). Она предусматривает проведение эрадикационной терапии «спасения» без выделения культуры НР и определения чувствительности к антибиотикам при обязательном применении схем эрадикации нескольких антибактериальных средств [23].

Альтернативными препаратами для терапии спасения являются левофлоксацин и рифабутин. В метаанализе Gisbert J.P., Morena F. [54],

который изучал сравнительную эффективность схемы второй линии терапии (квадротерапия с применением препаратов висмута: ИПП, препарат висмута, метронидазол, тетрациклин) с тройной терапией, включающей левофлоксацин (левофлоксацин), амоксициллин по 1000 мг 2 раза в 1 сутки, ИПП в двойной дозировке), у пациентов, у которых не была достигнута эрадикация хеликобактерий после применения стандартной терапии I линии, было указано, что обе схемы имеют подобную частоту эрадикации, но переносимость левофлоксацина превышала таковую при квадротерапии [23]. Однако серьезные опасения у медицинского сообщества вызывает появление штаммов НР, резистентных к левофлоксацину: в 2002 году в Европе их количество не превышало 0,3%, а в 2009 году оно выросло до 2,47% [23].

Рифабутин применяют для лечения инфекций, вызванных микобактериями. В ряде исследований было показано, что дополнительное включение рифабутина значительно повышает эффективность терапии спасения. В рандомизированном сравнительном исследовании эффективность схемы с рифабутином превосходила результативность тройной терапии с применением левофлоксацина. Но, по данным метаанализа, отмечено развитие большого количества побочных реакций при проведении любого из этих режимов «спасения»: у 25% больных, получавших рифабутин, констатировали значительную лейкопению, а у 30% пациентов, принимавших левофлоксацин, отмечали появление миалгии [37].

Значительный рост антибиотикорезистентных штаммов после неудачного использования традиционных режимов первой линии побудил международных экспертов к рассмотрению возможности применения новых режимов первой линии в регионах с первичной широкой распространенностью штаммов НР, резистентных к кларитромицину и метронидазолу. Постоянное увеличение количества резистентных штаммов НР заставило международных специалистов разработать новые схемы антихеликобактерной терапии, позволяющие обеспечить эрадикацию не

только сверхчувствительных штаммов микроорганизмов, но и кларитромицин- и метронидазолрезистентных штаммов НР. К новым режимам первой линии относятся последовательная терапия и квадротерапия без препаратов висмута [12, 24, 25]

Отличительной особенностью последовательной терапии является последовательное, а не общее назначение антибиотиков. Курс лечения условно делят на две фазы, каждая продолжительностью 5 дней. Первые 5 дней пациент принимает ИПП совместно с амоксициллином. Во вторую фазу лечения продолжают принимать ИПП и, кроме того, производят замену амоксициллина на кларитромицин. Результаты рандомизированных сравнительных контролируемых исследований, проведенных в Италии под руководством D. Vaira, свидетельствуют о преимуществе последовательной терапии по сравнению со стандартной тройной терапией (89% и 77% соответственно), результативности уничтожения кларитромицин-резистентных штаммов (89% и 29% соответственно) на фоне одинаковой переносимости схем (частота побочных эффектов составляет 17%) [23].

Квадротерапия без препаратов висмута, или, так называемая, одновременная терапия, представляет собой схему эрадикации хеликобактерий, которая предусматривает одновременное назначение трех антибактериальных препаратов и ИПП в двойной дозировке в течение короткого курса (3-5 суток). Рандомизированное контролируемое исследование, проведенное в Тайване по эффективности одновременной терапии, продемонстрировали высокий уровень эрадикации НР (89-93%) [23].

Но в настоящее время одновременный режим и последовательную терапию не рекомендуют применять в качестве терапии первой линии для получения подтверждающих результатов другими клиническими исследованиями, проведенными в разных районах земного шара.

3.2. Фармакоэкономический анализ схем лечения ЯБ и ЯБДПК с помощью метода «расходы – эффективность»

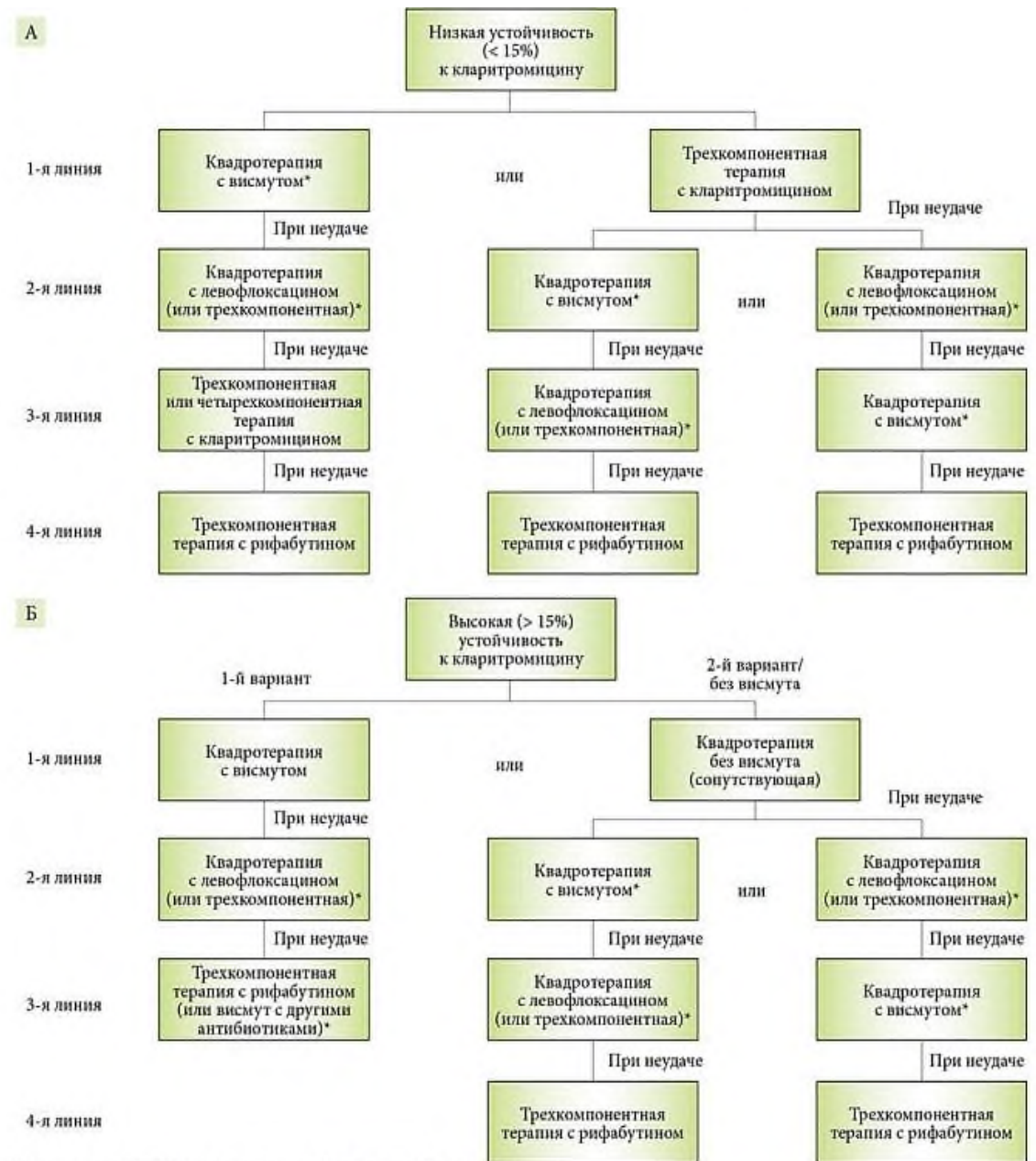
На сегодняшний день стандартом лечения ЯБ, ассоциированной с *H. pylori*, является эрадикационная терапия, которая направлена на полное уничтожение вегетативных и кокковых форм бактерии в слизистой желудочно-кишечного тракта.

Со времени выхода 1-го Маастрихтского консенсуса по диагностике и лечению заболеваний, ассоциированных с инфекцией *H. pylori*, ключевыми остаются положения в отношении выбора наиболее эффективной и безопасной схемы терапии. Они привлекают повышенное внимание, прежде всего, практикующих специалистов.

Целью эрадикационной терапии является надежное излечение инфекции *H. pylori* у большинства ($\geq 90\%$) пациентов. Все это требует использования антибактериальных препаратов, к которым чувствителен *H. pylori*, с учетом региональных (локальных) данных. С целью рационального использования антибиотиков, согласно VI Маастрихтского консенсуса, целесообразно определять чувствительность к антибиотикам (посев или ПЦР) даже при назначении терапии 1 линии. Это дает возможность оценить распространенность резистентности к антибиотикам у ранее не получавших лечение пациентов и влияние такой устойчивости на эффективность лечения. Тем не менее, в Маастрихте VI указывается, что доказательства все еще слишком незначительны, чтобы настаивать на всеобщем использовании такой стратегии в рутинной практике.

На сегодняшний день в Маастрихте VI, и в предшествующем консенсусе также, как наиболее эффективная эмпирическая эрадикационная терапия в регионах с уровнем резистентности к кларитромицину $< 15\%$ в качестве 1 линии рекомендуется квадротерапия с висмутом или тройная терапия, при высокой резистентности к кларитромицину ($> 15\%$) – квадротерапия с висмутом или квадротерапия без висмута (сопутствующая).

При этом сохраняется 14-дневная продолжительность терапии, а при неудаче терапии 1 линии предложены следующие линии терапии (рис. 3.1).



* Высокая доза ИПП (или вонопразан, если доступно) и амоксициллин.

Примечание. Квадротерапия с висмутом: ИПП, висмут, тетрациклин и метронидазол. Трехкомпонентная терапия с кларитромицином: ИПП, кларитромицин и амоксициллин. Используется только в случае, если доказана местная эффективность или если известен уровень чувствительности к кларитромицину. Квадротерапия без висмута (сопутствующая): ИПП, кларитромицин, амоксициллин и метронидазол. Квадротерапия с левофлоксацином: ИПП, левофлоксацин, амоксициллин и висмут. Трехкомпонентная терапия с левофлоксацином – то же самое, но без висмута. В случаях высокой (> 15%) устойчивости к фторхинолонам используются комбинация висмута с другими антибиотиками, высокая или двойная доза ИПП и амоксициллина или рифабутин.

Рисунок 3.1. Алгоритм эмпирического лечения *H. pylori* первой линии (когда тест на чувствительность к антибиотикам недоступен) в регионах с низкой устойчивостью (< 15%) к кларитромицину (А) и регионах с высокой (> 15%) или неизвестной устойчивостью к кларитромицину (Б).

Для проведения фармакоэкономического анализа схем лечения хеликобактер-ассоциированных заболеваний по методу «затраты – эффективность» необходимы показатели эффективности терапии.

В этой связи первым этапом данной работы стало изучение эффективности схем 1 линии антихеликобактерной терапии. Анализ данных по эффективности изучаемых схем проводился с учетом результатов, изложенных в Маастрихте VI (таблица 3.1).

Таблица 3.1

Эффективность изучаемых схем антихеликобактерной терапии

№	Название схемы	Перечень препаратов	Продолжительность (дни)	Эффективность, %
1	Тройная терапия	ИПП + Амоксициллин + Кларитромицин	14	97
2	Квадротерапия с висмутом	ИПП + Висмута субцитрат + Тетрациклин + Метронидазол	10	93
3	Квадротерапия без висмута (сопутствующая)	ИПП + Амоксициллин + Кларитромицин + Метронидазол	10	94
4	Квадротерапия без висмута (сопутствующая)	ИПП + Амоксициллин + Кларитромицин + Метронидазол	14	97

Согласно Положению 6-го Маастрихтского консенсуса в настоящее время ожидаемый терапевтический эффект кларитромицинсодержащей терапии или висмутсодержащей квадротерапии предсказуем в зависимости от резистентности к кларитромицину и метронидазолу. Все варианты невисмутовой квадротерапии оказываются более эффективными, чем тройная терапия, и дают возможность преодолеть резистентность к кларитромицину.

Последовательная (sequential) терапия позволяет достичь более высокой частоты успешной эрадикации кларитромицин-резистентных штаммов, чем 7-дневная или 10-дневная тройная терапия, но не превосходит 14-дневную тройную терапию [21, 22]. Последовательная терапия имеет меньшую эффективность эрадикации кларитромицин-резистентных штаммов *H. pylori*, чем сопутствующая (concomitant) квадротерапия.

По объединенным результатам нескольких сравнительных исследований в разных странах в среднем, по данным экспертов консенсуса, частота эрадикации составила в случае кларитромицин-резистентных и метронидазол-чувствительных штаммов *H. pylori* при 10-дневной последовательной терапии 70%, а при 10-дневной сопутствующей – 84%

Анализ эффективности изучаемых схем показал, что среди них наиболее эффективными являются 14-дневные схемы эрадикации, эффективность которых составила 97%.

Следующим этапом нашей работы явилось определение стоимости курса антихеликобактерной терапии вышеуказанными схемами. Для дальнейших расчетов было целесообразно выбрать представителей лекарственных препаратов с наименьшей стоимостью на курс антихеликобактерной терапии. Ими стали:

- препарат омепразола – ОМЕПРАЗОЛ «Дарница» (Украина), капс. 20 мг №30;
- препарат кларитромицина – КЛАРИТРОМИЦИН «Дарница» (Украина), табл. 500 мг №14;
- препарат амоксициллина – Оспамокс® „ Sandoz” (Австрия), табл. 1000 мг №12;
- препарат метронидазола – Метронидазол «Здоровье» (Украина), табл. 250мг №20;
- препарат висмута субцитрата – Де-нол «Astellas Pharma Europe, BV» (Нидерланды), табл. 120мг №112;
- препарат тетрациклина – Тетрациклина гидрохлорид «Витамины» (Украина), табл. 100мг №20;

- комбинация субцитрата висмута калия, тетрациклина и метронидазола – Pylera®, «Allergan» (США), капс. 140мг/125мг/124мг №120.

Затраты по применению выбранных препаратов для антихеликобактерной терапии в составе исследуемых схем приведены в таблице 3.2.

Таблица 3.2

Расходы на ЛП, входящие в состав 10 и 14-дневной антихеликобактерной терапии ЯБЖ и ЯБДПК

Название схемы	МНН	Торговое название	Производитель	Расходы на курс терапии, грн
Тройная терапия 14 дней	Омепразол	Омепразол	Дарница	71,03 x 1 =71,03
	Амоксициллин	Оспамокс	Sandoz	167,21 x 3=501,63
	Кларитромицин	Кларитромицин	Дарница	259,78 x 2=519,56
Квадротерапия без висмута 14 дней	Омепразол	Омепразол	Дарница	71,03 x 1 =71,03
	Амоксициллин	Оспамокс	Sandoz	167,21 x 3=501,63
	Кларитромицин	Кларитромицин	Дарница	259,78 x 2=519,56
	Метронидазол	Метронидазол	Здоровье	36,98 x 5 =184,90
Квадротерапия без висмута 10 дней	Омепразол	Омепразол	Дарница	71,03 x 1 =71,03
	Амоксициллин	Оспамокс	Sandoz	167,21 x 2=334,42
	Кларитромицин	Кларитромицин	Дарница	259,78 x 2=519,56
	Метронидазол	Метронидазол	Здоровье	36,98 x 3=110,94
Квадротерапия с висмутом 10 дней	Омепразол	Омепразол	Дарница	71,03 x 1 =71,03
	Тетрациклин	Тетрациклин гидрохлорид	Витамины	23,20 x 10=232,00
	Висмута субнитрат	Де-нол	De-nol	434,00 x 1=434,00
	Метронидазол	Метронидазол	Здоровье	36,98 x 3=110,94
Квадротерапия с висмутом 10 дней	Омепразол	Омепразол	Дарница	71,03 x 1 =71,03
	Висмут	Pylera®	Allergan	6704,00

Следующим этапом нашей работы явилось определение стоимости курса антихеликобактерной терапии исследуемыми схемами. Результаты расчетов представлены в таблице 3.3.

Таблица 3.3

**Стоимость курса антихеликобактерной терапии ЯБЖ и ЯБДПК
исследуемыми схемами**

Схема лечения	Стоимость курса лечения, грн
Тройная терапия 14 дней	1092,22
Квадротерапия без висмута 14 дней	1277,12
Квадротерапия без висмута 10 дней	1035,95
Квадротерапия с висмутом 10 дней	847,97
Квадротерапия с Pylera®	6775,03

Анализ полученных результатов показал, что наиболее затратным является лечение с помощью комбинированного препарата Pylera®, производства «Allergan» (США). На втором месте находится 14-тидневный курс лечения без висмута. Тройная терапия и квадротерапия без висмута длительностью 10 дней практически не отличаются по стоимости. Наименее затратным является лечение заболевания с помощью квадротерапии без висмута в течение 10 дней.

Следующим этапом работы стала оценка эффективности затрат для изучаемых схем лечения ЯБДПК:

Расчет удельного показателя эффективности затрат (CER) производили по формуле:

$$CER = DC + IC / Ef, \text{ где}$$

DC – прямые затраты;

IC – непрямые затраты;

Ef – эффективность лечения в единицах эффективности терапии

Среди всех расходов, сопровождавших применение исследуемых схем терапии, учитывались только затраты на лекарственные препараты.

Поскольку дизайн клинического исследования схем лечения был одинаков, косвенные затраты в расчетах не учитывали.

При проведении расчета по методу «расходы – эффективность» нами были получены следующие данные:

$$\text{CER (тройная терапия 14 дней)} = 1092,22/0,97 = 1103,25 \text{ грн}$$

$$\text{CER (квадротерапия без висмута 14 дней)} = 1277,12/0,97 = 1316,61 \text{ грн}$$

$$\text{CER (квадротерапия без висмута 10 дней)} = 1035,95/0,94 = 1102,07 \text{ грн}$$

$$\text{CER (квадротерапия с висмутом 10 дней)} = 847,97/0,93 = 911,79 \text{ грн}$$

$$\text{CER (квадротерапия с Pylera® 10 дней)} = 6775,03/0,93 = 7284,97 \text{ грн}$$

Проведенные расчеты показали, что самым дорогим является курс лечения брендовым препаратом Pylera® производства США, 14-дневный курс лечения с висмутом является более дорогим по сравнению с тройной терапией и с 10-ми дневным курсом, наиболее дешевым стал 10-тидневный курс квадротерапии с висмутом. Однако более длительное лечение улучшает результаты эрадикационной терапии при сравнении 10- и 14-дневных курсов (93 и 94% в соответствии с 97%).

Выводы к разделу 3.

1. Сравнительный анализ современных схем лечения ЯБ и ЯБДПК в Европе и Украине показал, что необходимо дальнейшее проведение работы по дополнению протоколов лечения в Украине в соответствии с международными рекомендациями.

2. Анализ результатов расчетов курсов антихеликобактерной терапии по методу «расходы – эффективность» позволил сделать вывод, что наименьшим удельным показателем характеризуется 10-тидневная квадротерапия с висмутом, однако она обладает и наименьшей эффективностью.

3. Проведенный анализ результатов расчетов затрат на 10 та 14 - дневную терапию показал, что 14-тидневные курсы лечения хоть и являются более дорогими, но и они более эффективные (97%), по сравнению с 10-ти дневными.

РАЗДЕЛ 4.
ИЗУЧЕНИЕ РЕЗИСТЕНТНОСТИ HELICOBACTER PYLORI К
НАИБОЛЕЕ РАСПРОСТРАНЕННЫМ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ
ПРЕПАРАТАМ

Несмотря на большую работу врачей и ученых всего мира по усовершенствованию схем лечения хеликобактер-ассоциированных заболеваний, достижение эрадикации НР становится все сложнее. Это связано, в первую очередь, с широким использованием в общей лекарственной практике антибактериальных препаратов, вошедших в схемы антихеликобактерной терапии, что обусловило появление новых штаммов НР, резистентных к этим антибактериальным препаратам. Причем отмечается тенденция к неуклонному ее повышению. Так, при наличии резистентности НР к одному антибиотику эффективность эрадикации бактерии снижается до 30-40%, к двум – до 15% (табл. 4.1), что делает такое лечение неэффективным [41].

Таблица 4.1

Эффективность существующих схем антихеликобактерной
терапии при различной резистентности НР к метронидазолу и
кларитромицину

Первичная резистентность	Схемы терапии	Эффективность, %
М меньше 30% К больше 15%	О +К + А О + К +М Р + ВК + К + М	60-70%
М больше 30% К меньше 15%	О +К + А Р + ВК + К + А	60-70%
М больше 30% К больше 15%	О + ВК + М + Т	50%

Примечание: М – метронидазол, К – кларитромицин, О – омепразол, А – амоксициллин, Р – ранитидин, ВК – висмут коллоидный, Т – тетрациклин.

Данные проспективной многоцентровой программы НС Antimicrobial Resistance Monitoring Program, изучающей распространенность

антибиотикорезистентных штаммов НС в США, свидетельствуют о наличии у 29,1% выделенных штаммов хеликобактерий резистентности к одному антимикробному препарату, а у 5% - к двум и более [41].

Наиболее высокая резистентность НР развивается к производным нитроимидазола – метронидазолу и тинидазолу. Причем частота резистентности НР неодинакова в разных регионах. В развитых странах первичная резистентность НР к нитроимидазолу составляет 30-35%, что связано с частым применением его в гинекологии и венерологии, в развивающихся странах - 50-60%, где нитроимидазол также применяют при часто возникающих амебиазе, лямблиозе. Так, в странах Африки, Латинской Америки, Юго-Восточной Азии первично резистентные к нитроимидазолу штаммы НР в популяции составляют от 50 до 100% [41].

В странах Восточной Европы с невысоким уровнем жизни (в том числе и в странах СНГ) первично-резистентные к нитроимидазолу штаммы НР составляют 20-40%. В странах Западной Европы, по данным Европейского многоцентрового исследования, средний уровень первичной резистентности НР к метронидазолу составляет 25,6%, в Украине она составляет более 40% [41].

Вторичная резистентность к нитроимидазолу в развитых странах в 2016 г. составила 50%, а в развивающихся странах – 80-100%. Так, бесконтрольное использование метронидазола при лечении пациентов с ЯБ привело к повышению вторичной резистентности в Гонконге с 22% в 2011 г. до 73,2% в 2015 г.

Вторичная резистентность НР к антибиотикам, которые использовались ранее, обычно обусловлена неадекватным лечением: сниженными дозами препаратов, применением неполных схем лечения (с использованием двух препаратов), несоблюдением сроков лечения и кратности приема или неправильной оценкой эффективности эрадикации. Предполагается, что механизм развития повторной резистентности НР связан с мутациями бактерий [41].

В Украине масштабных многолетних исследований определения резистентности НР к антибиотикам до сих пор не проводилось. Впервые данные о резистентности к антибиотикам штаммов НР в Украине, в частности во Львовской области, приведены в работе В.И.Вдовиченко (2010), из которых видно, что распространенность резистентных и слабочувствительных штаммов НР к метронидазолу достигает 81,8%, к амоксициллину - 1,3%, а к кларитромицину – 9,1 [42].

В 2015 г. F. Megraud представил данные о резистентности НР к антибактериальным препаратам, определившим дальнейший выбор тех или иных схем эрадикации. Так, показатели резистентности штаммов микроорганизмов к метронидазолу находятся в пределах 19-42% в странах Европы и 33-37% - в США, 9-12% - в Японии, 53% - в Бразилии и 77% - в Мексике (рис. 4.1). Опасна также тенденция к росту доли полирезистентных штаммов НР, которая составляет около 11,1% [42].

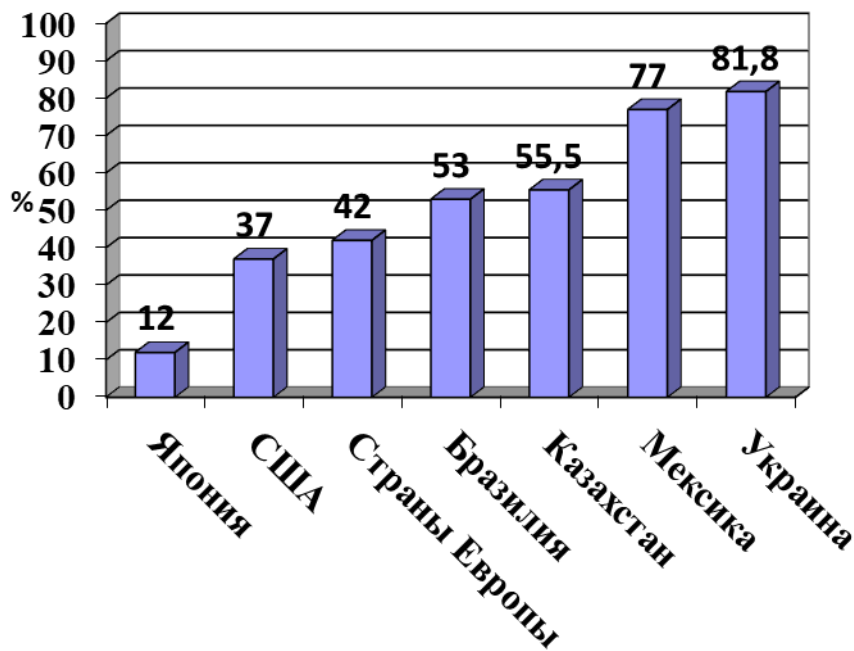


Рис. 4.1. Показатели резистентности штаммов *Helicobacter pylori* к метронидазолу в мире

Сегодня известно более 30 препаратов группы макролидов. Для лечения хеликобактерной инфекции используют полусинтетические 14-

членные (кларитромицин и рокситромицин) и 15-членные (азитромицин). Природные 14-членные – эритромицин и олеандомицин – сегодня используют в терапии очень редко, и никогда их не применяли при хеликобактериозе. Уже в 1998 году появилось немало публикаций, в которых сообщалось о случаях резистентных к кларитромицину штаммов НР. Количество таких публикаций увеличилось в последующие 5-7 лет, что заставило предусмотреть в Маастрихтском консенсусе 2005 г. терапию «спасения» в случае резистентности к кларитромицину [24, 25]. Сегодня резистентность к кларитромицину наблюдается во всех странах и континентах, в частности в Украине [24, 25, 41].

Уровень первичной резистентности штаммов НР к кларитромицину в мире приведен в таблице 4.2.

Таблица 4.2

Уровень первичной резистентности штаммов НР к кларитромицину в мире по состоянию на 2019 г

Страны с низким уровнем резистентности:		Страны с высоким уровнем резистентности:	
Страны	%	Страны	%
Северная Европа	1,7-3,0 %	Мексика	25,0 %
Канада	4,0 %	Южная Европа	23,0 %
Страны Азии	4,5-5,5 %	Северная Африка	8,0-17,0 %
Австралия	6,8 %	Япония	13,0 %
Южная Америка	10,0 %		
Украина	10,5 %		
США	12,0 %		

В 2009-2012 гг. в Европе было проведено проспективное мультицентровое исследование, включавшее 16 педиатрических центров в 14 странах мира. Всего было обследовано 1233 пациента, 41% которых были родом из Африки и Ближнего Востока. В результате исследования было

установлено, что первичная резистентность к кларитромицину проявляется у 20% детей, вторичная – у 42%. Первичная резистентность была достоверно выше у детей до 6 лет, чем у подростков старше 12 лет, и преобладала у жителей Южной Европы по сравнению с Северной. Эти различия легко объяснимы более частым назначением макролидов для лечения внежелудочных заболеваний у детей раннего возраста. В Восточной Европе также наблюдается высокий уровень резистентности к кларитромицину у детей. Так, в Болгарии она составила 12,4%, а в Польше – 23,5% [41].

Основной причиной роста резистентности НР к кларитромицину является не столько предыдущая неэффективная эрадикационная терапия, сколько широкое использование макролидов при лечении других заболеваний (в основном респираторных). Поскольку дети чаще получают препараты этой группы, то и распространенность стойких штаммов НР среди них значительно выше, чем у взрослых. Так, исследование, проведенное в японских семьях, показало, что хотя члены одной семьи обычно заражены идентичными штаммами НР, резистентность к кларитромицину выше у детей. В целом резистентность НР к кларитромицину возрастает пропорционально его потреблению в данном регионе. В странах, где кларитромицин применяют редко, резистентность к нему значительно ниже или еще не обнаружена. Вторичная резистентность НР к кларитромицину в развитых странах достигает 40% [41].

В Украине резистентность к антибиотикам штаммов НР у больных ЯБДПК изучается во Львовском Национальном медицинском университете имени Даниила Галицкого с 1995 года. Проведенное исследование показало, что резистентность штаммов НР в культуре больных ЯБДПК, жителей Львовской области, достигает 22,8% для эритромицина, 11,4% – для кларитромицина и азитромицина и не обнаружена для рокситромицина. Согласно этому, уровень эрадикации НР при лечении семидневными режимами с применением кларитромицина или азитромицина составил 75,8 и 76,9% соответственно, однако в качестве 10-суточной терапии с использованием рокситромицина повысила уровень эрадикации до 95,6% [42].

Первичная резистентность НР к фторхинолонам (ципрофлоксацину, офлоксацину, норфлоксацину) составляет в среднем 1%. Наряду с этим, определена достаточно высокая вторичная резистентность бактерий к фторхинолонам – 30% в развитых странах. Серьезные опасения вызывает появление штаммов НР, резистентных к антибиотику «резерва» – левофлоксацину: в 2012 году в Европе их количество не превышало 0,3%, а в 2019 году оно выросло до 2,47% [23].

Данных о первичной резистентности НР к препаратам группы рифампицина пока нет. Есть единичные сообщения о развитии вторичной резистентности бактерий к препаратам этой группы, что составляет 5%, что возможно связано с довольно редким включением их в схемы антихеликобактерной терапии [23].

В 1997 году впервые сообщалось о появлении резистентных к амоксициллину штаммов НР, что составляло 1,4 – 7% в развитых странах. Устойчивость НР к бета-лактамам является результатом мутаций бактерии, приводящих к появлению резистентных штаммов бактерий. Так, в Японии за период с 1985 по 1996 годы не было обнаружено ни одного резистентного к амоксициллину штамма НР, в 1997 году их доля уже составила 1,1%, а в 2013 году – 1,5% [23].

Почти полное отсутствие или низкая резистентность бактерий к кларитромицину, амоксициллину и фторхинолонам у населения развивающихся стран связана с ограниченным применением этих препаратов, поскольку указанные препараты не производятся промышленностью этих стран, а стоимость экспортируемых препаратов высока. Отмечена довольно низкая резистентность (не более 5%) НР к препаратам группы тетрациклина у населения как в развитых, так и развивающихся странах, хотя эти препараты довольно часто применяются [23].

Не определена резистентность бактерий НР к препаратам нитрофуранового ряда, а также к препаратам коллоидного висмута. Известно, что препараты, содержащие висмут, в частности Де-нол, для лечения

пациентов с язвенной болезнью применяют в течение нескольких десятилетий, однако резистентность к нему НР до сих пор не обнаружена [23].

Таблица 4.3

Распределение антибактериальных препаратов, рекомендованных для антихеликобактериальной терапии, в зависимости от частоты развития к ним резистентности НР

Препараты	Максимальные показатели развития резистентности
Часто возникает резистентность	
Группа нитроимидазолов: метронидазол, тинидазол	100%
Группа макролидов: кларитромицин	40%
Редко возникает резистентность	
Полусинтетические пенициллины: амоксициллин	7%
Тетрациклины: тетрациклин, доксциллин	5%
Группа фторхинолонов: офлоксацин, норфлоксацин, левофлоксацин	2,5%
Резистентность не развивается	
Группа нитрофуранов: фуроданин, фуразалидон	0%
Соли коллоидного висмута: висмута субцитрат, висмута субгалат, висмута субсалицилат	0%

Стандартная эрадикационная терапия включает комбинацию ингибитора протонной помпы и двух антибиотиков. Один из антибактериальных препаратов обычно представлен кларитромицином – полусинтетическим антибиотиком группы макролидов, который на протяжении многих лет эмпирически применяется при лечении различных

заболеваний без определения чувствительности к антибиотикам, что ассоциируется с развитием антибиотикорезистентности [27].

Нерациональное применение антибактериальных препаратов привело к тому, что с 2010 г. во всем мире отмечают заметное снижение эффективности этой схемы лечения и внедрение новой схемы эрадикационной терапии – четырехкомпонентной с/без висмута, которая демонстрировала хорошую эффективность и достижение более лучших показателей эрадикации чем терапия с кларитромицина [24]. Однако, несмотря на ее эффективность, четырехкомпонентная терапия также имеет свои недостатки, включая побочные эффекты, развитие антибиотикорезистентности и влияние на микробиом кишечника [27].

Учитывая все эти риски, Всемирная организация здравоохранения акцентирует внимание на важности рационального применения антибиотиков и избегании их назначения без необходимости. В этом контексте исследования по оценке распространенности резистентности к антибактериальным препаратам (особенно для кларитромицина и других альтернативных антибиотиков) имеют важное значение для оптимизации терапевтических стратегий и продолжения использования стандартной эрадикационной терапии по возможности [24].

На сегодняшний день резистентность *H. pylori* к антибиотикам в Европе контролируется каждые 10 лет, начиная с 1998 г., далее в 2008 г [20]. В 2018 г. было проведено очередное обсервационное мультицентровое исследование по оценке распространенности антибиотикорезистентности *H. pylori* в Европе с использованием общего стандартного протокола, целью которого было привлечь еще больше медицинских центров, а также установить корреляцию резистентности к определенным антибиотикам [28].

Медицинские центры для участия в исследовании отбирались на добровольной основе в разных странах Европы, но особое внимание уделялось критерию по количеству центров в зависимости от численности населения страны (т.е. по одному центру на каждую небольшую страну (в

пределах 10 млн населения) и нескольких центров (2– 4) для более крупных стран (>10 млн. населения). Сначала были включены медицинские центры, которые уже участвовали в предыдущих исследованиях. Период оценки составлял с января 2018 по февраль 2019 г [40]. Случаи первичной антибиотикорезистентности *H. pylori* были изучены в 24 медицинских центрах 18 европейских стран. Данные о применении антибактериальных препаратов были известны с 2008 по 2017 г., тогда как показатель антибиотикорезистентности определяли в 2018 г [40].

Результаты данного обсервационного мультицентрового исследования показали, что частота антибиотикорезистентности (среди 1211 взрослых пациентов) составила 21,4% для кларитромицина, 15,6% для левофлоксацина и 38,9% для метронидазола. При этом уровень резистентности был выше в странах Центральной, Западной и Южной Европы по сравнению со странами Северной Европы [37].

Интересным представляется тот факт, что в данном исследовании определена достоверная связь между антибиотикорезистентностью к кларитромицину и применением макролидов в популяции ($p=0,0003$), а также между антибиотикорезистентностью к левофлоксацину и применением фторхинолонов ($p=0,0002$) и фторхинолонов второго поколения.

Результаты этого обсервационного мультицентрового европейского исследования подтвердили положительную корреляцию между применением макролидов и фторхинолонов в популяции и развитием антибиотикорезистентности *H. pylori* в европейских странах. Эти данные свидетельствуют, что эрадикационную терапию *H. pylori* с применением кларитромицина и левофлоксацина не следует начинать без определения чувствительности к антибиотику [26].

Первичная резистентность *H. pylori* к кларитромицину в Европе существенно отличается в разных странах (по данным F.Megraud): в Австрии она составила 35,5%, Венгрии – 33,3%, Португалии – 32,0%, Италии – 26,7%, Греции – 24,7%, Польше – 22,4%, Бельгии и Хорватии – 22,0%, Франции –

20,2%, Словении – 20,0%, Испании – 14,%, Англии – 9,0%, Литве – 7,8%, Норвегии – 7,0%, Германии – 6,8%, Финляндии – 6,0%, Нидерландах – 5,7%.

Первичная резистентность к фторхинолонам в Европе превышала 20% только в Бельгии, Португалии, Венгрии и Австрии. В Польше этот показатель составлял 8,2%, в Литве – 5,9% [37].

Выводы к разделу 4.

1. Тактика выбора режимов эрадикации *H. pylori* должна определяться региональной (популяционной) резистентностью микроорганизма к кларитромицину, метронидазолу и фторхинолонам. Кроме того, следует учитывать индивидуальный анамнез применения этих антибактериальных препаратов.

2. В случае высокой резистентности *H. pylori* к кларитромицину в популяции использование стандартной тройной терапии не рекомендуется. Порог высокой резистентности микроорганизма к антибиотикам составляет 15%. Начинать эрадикационную терапию в таких случаях следует с висмут-содержащей квадротерапии или безвисмутовой квадротерапии без кларитромицина. При неэффективности 1-й линии лечения используют схему лечения с левофлоксацином.

3. Стандартная тройная и висмутсодержащая квадротерапия должны иметь длительность лечения, равную 14 дням. Рекомендуется увеличить продолжительность последовательной и сопутствующей терапии до 14 дней.

4. Почти все новые варианты эрадикационных протоколов предполагают использование двойной дозы ИПП 2 раз в день, чаще применяется эзомепразол 40 мг 2 раза в день.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ОПЕКА ПАЦИЕНТОВ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ АНТИХЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ТЕРАПИИ

- соблюдение пациентом полной программы лечения позволит предотвратить рецидив заболевания и существенно снизить затраты на лечение;
- необходимо предупредить пациентов о строгом соблюдении режима приема антибактериальных препаратов, нарушение которого может привести к появлению полирезистентных штаммов НР;
- беседа врача с пациентом о возможном появлении побочных эффектов позволит избежать прерывания лечения, улучшить комплаенс больного и повысить эффективность лечения;
- следует соблюдать диету и режим питания, прекратить употребление алкоголя, отказаться от курения;
- для достижения положительного результата лечения пациент должен в полной мере пройти назначенный курс лекарственных препаратов;
- прием препаратов висмута необходимо осуществлять через 0,5-1 час после приема антибактериальных препаратов;
- необходимо предупредить пациентов о возможном появлении некоторых побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, изжога, боль в желудке, диарея), которые пациент может воспринимать как обострение болезни и прервать лечение. Так при приеме коллоидного висмута кал и моча могут приобрести темный цвет, также эти препараты способствуют возникновению запоров, а прием амоксициллина, наоборот, может вызвать появление диареи. При приеме кларитромицина может происходить изменение вкуса, а использование метронидазола вызывает появление металлического привкуса во рту;
- препараты тетрациклина и метронидазола вызывают сенсibilизацию к алкоголю;

- прием препаратов тетрациклина и висмута не следует совмещать с использованием молочных продуктов.
- ИПП не следует принимать дольше 4-6 недель, при длительном бесконтрольном использовании эти препараты обладают способностью вызывать развитие атрофического гастрита;
- рекомендованное использование цитопротекторных препаратов для улучшения регенерации СО желудка;
- схемы антихеликобактерной терапии должны назначаться с осторожностью у беременных, лактирующих и пациентов с патологией печени и почек;
- предупредить об обязательном обращении к врачу, если пациент принимает лекарства, назначенные другим врачом, так как некоторые препараты могут приводить к снижению тонуса пищеварительного сфинктера (нитраты, бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция, антидепрессанты, препараты белладонны) или вызвать раздражение слизистой оболочки желудка (НПВС, доксициклин, хинидин);
- если на фоне лечения возникли следующие симптомы: сыпь, тошнота, рвота, головные боли обязательно сообщить врачу.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ОПЕКА ВРАЧА

ПРИ ПРОВЕДЕНИИ АНТИХЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ТЕРАПИИ

- при постановке диагноза ХГ, ЯБЖ и ЯБДПК следует опираться на данные морфологических исследований биоптатов СО желудка, исследование уровня секреторной и кислотообразующей активности желудка, а также данные микробиологического исследования на НР;
- через 4 – 6 недель после проведенного лечения должен быть проведен контроль эрадикации НР с помощью дыхательного теста с ^{13}C -мочевинной или определение фекального антигена НР (позволяет избежать появления рецидивов и значительно сэкономить средства);
- для лечения ЯБ блокаторы H_2 не используют, что связано с большей эффективностью ИПП, двукратный прием этих препаратов позволяет полностью контролировать кислотообразующую функцию желудка (ИПП контролируют как базальную, так и индуцированную приемом пищи секрецию желудка);
- следует учитывать, что при назначении омепразола и эзомепразола терапевтический эффект достигается к концу недели их приема, а после приема препарата рабепразола максимум секреторной активности достигается в течение 24 часов;
- для эффективной эрадикационной терапии необходима рациональная антибактериальная терапия с учетом актуальной чувствительности *H. pylori* в конкретном регионе.
- в качестве 1 линии эмпирической эрадикационной терапии в регионах с низким уровнем резистентности к кларитромицину (< 15%) рекомендуется квадротерапия с висмутом или тройная терапия, при высокой резистентности к кларитромицину (> 15%) – квадротерапия с висмутом или квадротерапия без висмута (сопутствующая).
- схема тройной терапии эрадикации первой линии: ИПП в стандартной дозе 2 раза в день + кларитромицин 500 мг 2 раза в день + амоксициллин 1000 мг (или метронидазол 500 мг) 2 раза в день, в течение 14 дней;
- квадротерапия с висмутом состоит: ИПП в стандартной дозе 2 раза в день + висмута субцитрат 120 мг 4 раза в день + тетрациклин 500 мг 4 раза в день + метронидазол 500 мг 3 раза в день в течение 10 дней;

- квадротерапия без висмута состоит: ИПП в стандартной дозе 2 раза в день + кларитромицин 500 мг 2 раза в день + амоксициллин 1000 мг 2 раза в день + метронидазол 500 мг 2 раза в день, в течение 14 дней;
- в регионах с высокой (>15%) двойной резистентностью *H. pylori* к кларитромицину и метронидазолу висмутсодержащая квадротерапия является лечением выбора. Следует избегать назначения кларитромицина, а использовать комбинации альтернативных антибиотиков, к которым не отмечена резистентность (например, амоксициллин, тетрациклин, фуразолидон и рифабутин), или она может быть успешно преодолена путем увеличения дозы или длительности лечения (например, для метронидазола);
- небольшая продолжительность лечения с использованием антибиотиков способствует появлению первичной и вторичной резистентности;
- основными причинами отсутствия эрадикации после первичного курса лечения являются: антибиотикорезистентность: к метронидазолу (более 40% в Украине), к кларитромицину (10,5%), амоксициллину (0-1%); небольшая приверженность пациента к лечению (несоблюдение программы лечения); другие факторы: злоупотребление алкоголем, курение, генетические различия в метаболизме медикаментов и другие;
- при выборе антибиотика следует учитывать его стабильность в кислой среде желудка: метронидазол стабилен в желудочном соке в диапазоне рН 2-7 с периодом полувыведения более 80 часов, амоксициллин не стабилен при низкой рН, однако продолжительность его полувыведения при рН 2 составляет 15 часов, период полувыведения кларитромицина при рН 2 менее 1 часа, что указывает на необходимость обязательного включения ИПП на весь срок лечения при назначении режимов с кларитромицином;
- включение пробиотиков, содержащих штаммы *Lactobacillus*, бифидобактерий и *S. boulandii*, в стандартные схемы способствует повышению эффективности эрадикации терапии на 10,2%, а также прием этих препаратов приводит к снижению частоты побочных эффектов при проведении антихеликобактерной терапии;
- результаты лечения значительно зависят от количества времени, которое врач потратил на общение и объяснение пациенту характера лечения.

ВЫВОДЫ

1. Изучение эпидемиологии хеликобактер-ассоциированных заболеваний показало, что в структуре патологий органов пищеварения у детей на долю ЯБ приходится 1,7 - 16%, среди взрослого населения составляет в разных странах мира от 5% до 15% (в среднем 7-10%). ЯБДПК встречаются в 4-13 раз чаще, чем язвы желудка. Средний уровень инфицированности взрослого населения НР в Украине составляет 70%, в странах Европы, США и Австралии находится от 20 до 65% в зависимости от расовой принадлежности.
2. Целью эрадикационной терапии является надежное излечение инфекции *H. pylori* у большинства ($\geq 90\%$) пациентов. Для этого VI Маастрихтский консенсус рекомендует определять чувствительность *H. pylori* к антибактериальным препаратам даже при назначении терапии 1 линии.
3. Сравнительный анализ клинических протоколов оказания медицинской помощи больным ЯБЖ и ЯБДПК показал, что в качестве схем эрадикации первой линии в Украине рекомендуется схема тройной терапии (ИПП + кларитромицин + амоксициллин (или метронидазол при аллергии на амоксициллин) или последовательная терапия. Продолжительность тройной терапии в Украине составляет 7 – 14 дней, последовательной – 10 дней.
4. Маастрихт VI в качестве наиболее эффективной эмпирической эрадикационной терапии 1 линии в регионах с уровнем резистентности к кларитромицину $< 15\%$ рекомендует квадротерапию с висмутом или тройную терапию, при высокой резистентности к кларитромицину ($> 15\%$) – квадротерапию с висмутом или квадротерапию без висмута (сопутствующая) продолжительностью 14 дней. Стандарты Украины предусматривают проведение квадротерапии с висмутом в качестве терапии второй линии только при неэффективности терапии первой линии и при резистентности к кларитромицину.

5. При недостижении эрадикации НР после применения двух режимов в протоколах лечения Украины показано назначение терапии «спасения» (с использованием вторых антибиотиков: фуразолидон, левофлоксацин или рифабутин). Маастрихтский консенсус рекомендует применение этих антибактериальных препаратов уже на 2 линии. Поэтому необходимо дальнейшее проведение работы по дополнению протоколов лечения в Украине в соответствии с международными рекомендациями.
6. Исследование по изучению резистентности показало, что первичная резистентность к метронидазолу находится в пределах 19-42% в странах Европы и 33-37% - в США, 9-12% - в Японии, 53% - в Бразилии, 77% - в Мексике, в Украине она составляет более 40%. Вторичная резистентность к нитроимидазолу в развитых странах составляет 50%, а в развивающихся – 80-100%. Первичная резистентность к кларитромицину в Украине составляет 22,6%, США – 12,9%, Южной Европе – 23,0%. Первичная резистентность к амоксициллину возникает достаточно редко. Это делает нерациональным использование общеприемлемой для Украины схемы эрадикации с использованием метронидазола и кларитромицина.
7. Проведенные расчеты исследуемых схем антихеликобактерной терапии ЯБЖ и ЯБДПК показали, что самым дорогим является курс лечения брендовым препаратом Pylera® производства США, 14-дневный курс лечения с висмутом является более дорогим по сравнению с тройной терапией и с 10-ми дневным курсом, наиболее дешевым стал 10-тидневный курс квадротерапии с висмутом. Однако более длительное лечение улучшает результаты эрадикационной терапии при сравнении 10- и 14-дневных курсов (93 и 94% в соответствии с 97%).
8. Антихеликобактерная терапия является эффективной только при надлежащем ее проведении, что требует наличия комплаентности пациента к лекарственным рекомендациям и соблюдения им режима приема лекарственных средств, а также использование «ключевых» антимикробных схем с соблюдением рекомендации по фармацевтической опеке врачами.

ЛИТЕРАТУРА:

1. В.П. Черных, И.А. Зупанец, И.Г. Купновицкая. Клиническая фармация: базовый учебник - Харьков, НФаУ, 2015 - С. 440-515.
2. Н.А. Мухин, В.С. Моисеев. Пропедевтика внутренних болезней (учебник) – Москва, 2008 - С. 513-587.
3. О.В. Димитриевич. Язва желудка и 12-перстной кишки. [Электронный документ]. – Режим доступа: <https://fnkc-fmba.ru/zabolevaniya/yazvennaya-bolezn-zheludka-i-12-perstnoy-kishki/>
4. Perelman School of Medicine at The University of Pennsylvania Медицинский обзор март 2022 (Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ)). [Электронный документ]. — Режим доступа: <https://www.msmanuals.com/ru/>
5. Степанов Ю.М., Будзак И.Я. Маастрихтский консенсус-5: аналитический обзор положений - Гастроэнтерология, Украина, 2017 - С.36-45
6. Французская исследовательская группа Helicobacter GEFH. [Электронный документ]. - Режим доступа: <https://www.helicobacter.fr/acces-aux-professionnels-de-la-sante/diagnostic-traitement-et-suivi-deradication/traitement-de-linfection-a-h-pylori/quel-traitement>
7. HAS: Лечение Helicobacter pylori (высший орган здравоохранения, Франция), 2019 – С.1-2.
8. C.Plantain. Helicobacter pylori: причины, симптомы, риски, лечение – Франция, 2022. [Электронный документ]. — Режим доступа: <https://www.femmeactuelle.fr/sante/maladie/helicobacter-pylori-causes-symptomes-risques-traitement-2144324>
9. J.Amselem. Helicobacter pylori: симптомы, рак – Франция, 2022. [Электронный документ]. — Режим доступа: <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-maladies/2505428-helicobacter-pylori-symptomes-traitement-test-causes-cancer/#quels-sont-les-traitements-de-helicobacter-pylori>.

10. Наказ МОЗ України від 03.09.2014 N 613 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Пептична виразка шлунка та дванадцятипалої кишки»»
https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2014_613ykpmd_peptvyr.pdf
11. HAS: Traitement de l'infection par Helicobacter pylori chez l'adulte PERTINENCE DES SOINS (Mai 2017).
12. Виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки. Причини. Симптоми. Діагностика. Лікування. [Електронний документ]. - Режим доступу: <http://www.eurolab.ua>
13. Бурков С.Г., Бурдина Е.Г. Инфекция геликобактер пилори с позиции практического врача [Электронный документ]. - Режим доступа: www.medarena.ru/preparats/krkaArena/
14. Циммерман Я.С. Гастроэнтерология: руководство. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 816 с.
15. Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки [Електронний документ]. - Режим доступу: <http://www.golkom.ru/price/group/1614.html>
16. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Лапина Т.Л. Хронический гастрит, вызванный инфекцией Helicobacter pylori: диагностика, клиническое значение, прогноз: Пособие для врачей. - М.: РГА, 2009.- 23 с.
17. Хронический гастрит [Електронний документ]. - Режим доступу: <http://ua.textreferat.com/referat-14459-4.html>
18. Аруин Л.И. Новая классификация гастрита// Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. – 2007. – Т. VIII, №3. – С. 82-85.
19. Маев И.В., Самсонов А.А. Современные стандарты лечения кислотозависимых заболеваний, ассоциированных с H. pylori // Материалы консенсуса Маастрихт-3. - 2006. - Т. 8, № 1.
20. Ивашкин В. Т. Helicobacter pylori: революция в гастроэнтерологии // Мед. кафедра. - 2005. - № 1. С. 4–17.
21. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь [Електронний документ]. - Режим доступу: <http://www.eurolab.ua/encyclopedia/Gastroenterology>.

22. Молчанов Д. Антихеликобактерная терапия: что нового в 3 Маастрихском соглашении? [Электронный ресурс]. – Режим доступа к сайту: <http://www.health-ua.org/article/health/1305.htm>
23. Фадеенко Г.Д. Эрадикация *Helicobacter pylori*: что нового? // Сучасна гастроентерологія. – 2009. - №6(50). – С.120-127.
24. Бордин Д.С., Ливзан М.А. Консенсус Маастрихт VI опубликован: что нового? // Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (22): 72–84.
25. Malfertheiner P., Megraud F., O’Morain C.A. et al. (2017) Management of *Helicobacter pylori* infection- Maastricht V/Florence consensus report. *Gut*; 66: 6 - 30.
26. Glupczynski Y., Mégraud F., Lopez-Brea M. et al. (2001) European multicentre survey of in vitro antimicrobial resistance in *Helicobacter pylori*. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*; 20: 820–3.
27. Megraud F., Coenen S., Versporten A. et al. (2013) *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gut*; 62: 34–42.
28. Megraud F., Bruyndonckx R., Coenen S. et al. (2021) *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe in 2018 and its relationship to antibiotic consumption in the community. *Gut*; 70: 1815–1822.
29. Hooi J.K.Y., Lai W.Y., Ng W.K., Suen M.M., Underwood F.E. et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2017; 153: 420-429.
30. Бакулина Н.В., В.И., Бакулин И.Г., Ильчишина Т.А. Распространённость хеликобактерной инфекции среди врачей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017; 12: 20-24.
31. Плавник Р.Г., Бакулина Н.В., Мареева Д.В., Бордин Д.С. Эпидемиология *Helicobacter pylori*: клиничко-лабораторные параллели. Эффективная фармакотерапия. 2019; 15 (36): 16-20
32. Никифорова Е.М., Полякова О.В., Смыкова С.В., Петрова И.В., Малюжинская Н. В. Диагностика и лечение *Helicobacter pylori*-ассоциированных гастродуоденальных заболеваний у детей в

- рекомендациях международных и национальных согласительных документов. Лекарственный вестник. 2015; 1 (57): 31-35.
33. Pilotto A., Franceschi M. Helicobacter pylori infection in older people. World J Gastroenterol. 2014; 20 (21): 6364-6373.
34. Ivashkin V. T., Tsar'kov P. V., Korolev M. P., Maev I. V. Diagnosis and treatment of peptic ulcer in adults (clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association, Russian Society of Colorectal Surgeons and the Russian Endoscopic Society). Russian Journal of Gastroenterology Hepatology Coloproctology. 2020; 30 (1): 49-70.
35. Chey W. Leontiadis G., Howden C.; Moss S. ACG Clinical Guideline: treatment of Helicobacter pylori infection. American Journal of Gastroenterology. 2017; 112: 212 – 239.
36. В.А. Швечикова. Эпидемиология инфекции Helicobacter pylori. - Университетская Клиника, 2022, N 2 (43) - С.53-57.
37. Плавник Р.Г., Бакулина Н.В., Мареева Д.В., Бордин Д.С. Эпидемиология Helicobacter pylori: клиничко - лабораторные параллели. Эффективная фармакотерапия. 2019; 15 (36): 16-20
38. Ахмедов В.А., Гаус О.В. Влияние Helicobacter pylori на течение беременности. Трудный пациент. 2016; 1 (8-9): 10-12.
39. Бакулина Н.В., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., Ильчишина Т.А. Распространённость хеликобактерной инфекции среди врачей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017; 12: 20-24.
40. Pilotto A., Franceschi M. Helicobacter pylori infection in older people. World J Gastroenterol. 2014; 20 (21): 6364- 6373.
41. Фадеенко Г.Д. Резистентность helicobacter pylori к антибактериальным препаратам: современное состояние проблемы [Электронный документ]. — Режим доступа: <http://www.umj.com.ua>
42. Вдовиченко В.І., Демидова А.Л., Бодревич Б.Б., Федечко Й.М. Динаміка резистентності штамів Helicobacter pylori до антибіотиків у мешканців Львівської області, хворих на виразкову хворобу // Сучасна гастроентерол.– 2007.– № 5 (37).– С. 18-20.

ПРИЛОЖЕНИЯ

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА КЛІНІЧНОЇ ФАРМАКОЛОГІЇ
ТА КЛІНІЧНОЇ ФАРМАЦІЇ**

КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ В УКРАЇНІ ТА СВІТІ

МАТЕРІАЛИ

Всеукраїнської науково-практичної Internet-конференції
з міжнародною участю, присвяченої 30-річчю заснування
кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації НФаУ

16-17 березня 2023 р.
м. Харків

*Реєстраційне посвідчення УкрІНТЕІ
№ 543 від 19 грудня 2022 року*

Харків
НФаУ
2023

Продолжение приложения А

**СЕКЦІЯ 1.
ПРОБЛЕМИ РАЦІОНАЛЬНОГО ВИКОРИСТАННЯ ЛІКАРСЬКИХ
ЗАСОБІВ, ПІДВИЩЕННЯ РОЛІ КЛІНІЧНОГО ФАРМАЦЕВТА В ЇХ
ВИРІШЕННІ**

**SECTION 1.
PROBLEMS OF RATIONAL DRUG USE AND INCREASING THE
CLINICAL PHARMACIST'S ROLE IN SOLVING THEM**

Продолжение приложения А

комбінації з препаратами інших груп; (N05C M) снодійні та седативні препарати; (N06A) антидепресанти; (N06B) психостимулятори, засоби для застосування при синдромі порушення уваги та гіперактивності (ADHD) та ноотропні засоби; (N07X) інші засоби, що діють на нервову систему. Інформація про дану групу ЛЗ отримана з Державного Реєстру лікарських засобів України. На підставі цих даних були було проведено розрахунок та аналіз коефіцієнтів, що характеризують цінову кон'юнктуру асортименту ЛЗ першої лінії для лікування наслідків стресу та їхню доступність для пацієнта – коефіцієнти адекватності платоспроможності (КАП) та доступності (КД).

При дослідження цінової політики серед групи антидепресантів (N06A) найбільш доступним є Амітриптилін табл., вкриті п/о у бл. 25 мг. №50 (Україна) (Ca.s. =0,15). Найвищим КАП характеризувався Доксепін капсули 25 мг №30 (Польща) (Ca.s. =1,60).

Група (N06A B) Селективні інгібітори зворотного нейронального захвату серотоніну є найбільш представленою асортиментною лінійкою, переважають імпорتنі виробники. Найбільш доступним серед групи є МНН Флуоксетин з торгівельною назвою Флуксен капсули 20 мг №10 (Україна) (Ca.s. =0,23). Найвищим КАП характеризувався МНН Есциталопрам ЛЗ Ципралекс табл., вкриті п/о у бл 10 мг №30 (Данія) (Ca.s. =9,06).

Висновки. Таким чином, результати аналізу КАП та Сіq для ЛЗ для лікування наслідків стресу свідчать про наявність достатнього арсеналу таких препаратів.

ДОСЛІДЖЕННЯ СУЧАСНОГО СТАНУ АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ HELICOBACTER PYLORI

Місюрьова С.В., Понгі-Нтсіла Марі Антуан, Тіщенко І.Ю.

Національний фармацевтичний університет,

Харків, Україна

mis.svetlana@i.ua

Вступ. *Helicobacter pylori* (HP) - найпоширеніша інфекція, носієм якої є майже кожна друга людина в світі. Стандартом лікування захворювань шлунково-кишкового тракту, асоційованих з HP, є антихелікобактерна терапія, яка включає комбінацію інгібітора протонної помпи та двох антибіотиків, що відображено в міжнародних та українських рекомендаціях для лікування гастроентерологічних хворих. Нажаль, ефективність даної терапії постійно знижується, що пов'язано з збільшенням кількості штамів HP, резистентних до метронідазолу або кларитроміцину. Це викликано тим, що HP має здатність утворювати біоплівку, яка сприяє резистентності бактерії до антибіотикотерапії та захищає її від імунної відповіді хазяїна. Антихелікобактерна терапію може бути вдалою тільки якщо резистентність HP у регіоні не буде перевищувати для кларитроміцину 10-12%, до метронідазолу – 30%.

Мета дослідження: дослідження сучасного стану антибіотикорезистентності HP в Європі.

Продолжение приложения А

Матеріали та методи. Резистентність *H. pylori* до антибіотиків в Європі контролюється кожні 10 років, починаючи з 1998 р. У 2018 р. проведено обсерваційне мультицентрове дослідження оцінки поширеності антибіотикорезистентності НР в Європі з використанням загального стандартного протоколу. Випадки первинної антибіотикорезистентності *H. pylori* були вивчені у 24 медичних центрах 18 європейських країн.

Результати та їх обговорення. Результати обсерваційного мультицентрового європейського дослідження продемонстрували, що частота антибіотикорезистентності (серед 1211 дорослих пацієнтів) становить 21,4% для кларитроміцину, 15,6% для левофлосацину та 38,9% для метронідазолу. При цьому рівень резистентності був вищим у країнах Центральної, Західної та Південної Європи порівняно з країнами Північної Європи.

Результати цього дослідження підтвердили, що антибіотикорезистентність *H. pylori* росте пропорційно з застосуванням макролідів і фторхінолонів у даному регіоні. Ці дані свідчать, що ерадикаційну терапію НР із застосуванням кларитроміцину та левофлосацину не слід розпочинати без визначення чутливості до антибіотика.

Висновки. Отримані результати свідчать про важливість раціонального застосування антибіотиків та уникнення їх призначення без потреби. Проведене дослідження має важливе значення для оптимізації терапії хелікобактерасоційованих захворювань та продовження використання стандартної ерадикаційної терапії.

АКТУАЛЬНІСТЬ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ КЛІНІЧНОГО ФАРМАЦЕВТА ЗАКЛАДУ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

Міщенко О. Я., Бездітко Н. В., Цубанова Н. А., Калько К. О.,
Березняков А. В., Халєєва О. Л.

*Національний фармацевтичний університет
Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації
м. Харків, Україна
clinpharmacol_ipksph@nuph.edu.ua*

Вступ. Упровадження великої кількості ЛЗ у медичну практику посилює актуальність проблеми їх раціонального, тобто ефективного та безпечного застосування. У меморандумі ВООЗ по національній стратегії в області безпечних ЛЗ і їх належного застосування особлива увага приділяється питанню побічних ефектів фармакотерапії як одній із вагоміших проблем сучасної системи охорони здоров'я. Згідно до даних статистичних досліджень побічні ефекти ЛЗ займають 4-5 місце серед причин смерті у розвинених країнах. Частка госпіталізованих пацієнтів внаслідок побічної дії ЛЗ складає 10-20 %, а у деяких країнах 10-15% бюджету охорони здоров'я витрачається на ліквідацію наслідків побічних ефектів ЛЗ. За даними ВООЗ більш ніж 50% препаратів призначаються неналежним чином, кожен другий пацієнт приймає ЛЗ нераціонально. У країнах, що розвиваються, менше 40 % пацієнтів

Продолжение приложения А

**СЕКЦІЯ 1. ПРОБЛЕМИ РАЦІОНАЛЬНОГО ВИКОРИСТАННЯ
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ПІДВИЩЕННЯ РОЛІ
КЛІНІЧНОГО ФАРМАЦЕВТА В ЇХ ВИРІШЕННІ
PROBLEMS OF RATIONAL DRUG USE AND INCREASING
THE CLINICAL PHARMACIST'S ROLE IN SOLVING THEM**

Ветрова К.В., Отрішко І.А., Давішня Н.В., Брижевська Д.С.	22
Горенко А.В., Темірова О.А., Хайтович М.В., Чуб С.Л., Поліщук О.В., Воробей І.О., Трофімова Т.С.	23
Зайченко Г.В., Козак Д.О.	24
Залигіна Є.В., Березницький Я.С., Подплетня О.А.	26
Зупанець К.О., Сахарова Т.С., Безугла Н.П.	27
Кіреєв І.В., Жаботинська Н.В.	29
Кондратенко Д.Я., Ветрова К.В., Пропіснова В.В., Андреева О.О.	30
Купраш Л.П., Купраш О.В., Гударенко С.О.	32
Лебедин А.М.	33
Лебедин А.М., Тимошенко А.С.	35
Місюрьова С.В., Понгі-Нтсіла Марі Антуан, Тіщенко І.Ю.	37
Міщенко О.Я., Бездітко Н. В., Цубанова Н.А., Калько К.О., Березняков А.В., Халєєва О. Л.	38
Пропіснова В.В., Місюрьова С.В.	40
Ткачова О.В., Мосягіна А.Г.	41
Філімонова Н.І., Гейдеріх О.Г., Тіщенко І.Ю., Сенюк І.В.	43
Хайтович М.В., Пінський Л.Л., Басма Сахіхі	45
Хайтович М.В., Пінський Л.Л., Моргун Д.Г.	46
Хайтович М.В., Пінський Л.Л., Хачамі Отмане	47
Шворак А.В., Ветрова К.В., Давішня Н.В., Сахарова Т.С.	48
Ярошкевич К. С.	50
Baggar Adnane, Tsisak A.O., Borisyuk I. Yu.	51
Otrishko I.A., Zhulai T.S., Tkachenko K.M., Agountaf I.	52
Popov O.S., Dobrova V. Ye.	54
Purykina Nona, Sakharova Tetiana	56
Seniuk I.V., Benzid Yassine, Kaddi Kaoutar	57
Seniuk I.V., Briber Mustapha, Houssni Yassine	58
Shevchenko O. M., Bibichenko V. O., Shevchenko O. O.	60

**СЕКЦІЯ 2. АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ КЛІНІЧНОЇ ФАРМАЦІЇ,
КЛІНІЧНОЇ ФАРМАКОЛОГІЇ, БІОФАРМАЦІЇ, КЛІНІЧНОЇ
ФАРМАКОКІНЕТИКИ
CURRENT ISSUES OF CLINICAL PHARMACY, CLINICAL
PHARMACOLOGY, BIOPHARMACY, AND CLINICAL
PHARMACOKINETICS**

Абдуллаєва Н. А., Лазуренко В.В.	63
Алексєєва О.С.	64

Национальный фармацевтический университет

Факультет по подготовке иностранных граждан
Кафедра клинической фармакологии и клинической фармации
Уровень высшего образования магистр
Специальность 226 Фармация, промышленная фармация
Образовательная программа Фармация

УТВЕРЖДАЮ
В.о. Заведующей
кафедрой клинической
фармакологии и
клинической фармации

Татьяна САХАРОВА
“02” сентября 2022 года

ЗАДАНИЕ **НА КВАЛИФИКАЦИОННУЮ РАБОТУ** **СОИСКАТЕЛЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ**

Мари Антуан ПОНГИ-НТСИЛА

1. Тема квалификационной работы: «Клинико-фармакологический анализ современных схем лечения хеликобактер-ассоциированных заболеваний», руководитель квалификационной работы: Светлана Мисюрева, к.фарм.н., доцент, утвержденный приказом НФаУ от “06” февраля 2023 года № 35
2. Срок подачи соискателем высшего образования квалификационной работы: апрель 2023 г.
3. Исходящие данные к квалификационной работе: эпидемиология хеликобактер-ассоциированных заболеваний, резистентность *Helicobacter pylori*, Маастрихтский консенсус, стандарты лечения в разных странах мира, фармакоэкономический анализ _____
4. Содержание расчетно-пояснительной записки (перечень вопросов, которые необходимо разработать): анализ современных данных по распространенности хеликобактер-ассоциированных заболеваний в Европе и резистентности *Helicobacter pylori* к антибактериальным препаратам, анализ современных схем лечения хеликобактер-ассоциированных заболеваний и сравнительный анализ экономической эффективности разных схем лечения
5. Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей): таблиц – 8, рисунков – 6.

6. Консультанты разделов квалификационной работы

Раздел	Имя, ФАМИЛИЯ, должность консультанта	Подпись, дата	
		задание выдал	задание принял
1.	Светлана МИСЮРЕВА, доцент заведения высшего образования кафедры клинической фармакологии и клинической фармации	02.09.2022 г.	02.09.2022 г.
2.	Светлана МИСЮРЕВА, доцент заведения высшего образования кафедры клинической фармакологии и клинической фармации	02.09.2022 г.	02.09.2022 г.
3.	Светлана МИСЮРЕВА, доцент заведения высшего образования кафедры клинической фармакологии и клинической фармации	02.09.2022 г.	02.09.2022 г.
4.	Светлана МИСЮРЕВА, доцент заведения высшего образования кафедры клинической фармакологии и клинической фармации	02.09.2022 г.	02.09.2022 г.

7. Дата выдачи задания: “02” сентября 2022 года.

КАЛЕНДАРНЫЙ ПЛАН

№ з/п	Название этапов квалификационной работы	Срок выполнения этапов квалификационной работы	Примечание
1.	Планирование разделов квалификационной работы. Написание введения.	Сентябрь 2022 г.	выполнено
2.	Анализ литературных источников про хеликобактер-ассоциированные заболевания и подходы к их лечению	Октябрь - ноябрь 2022 г.	выполнено
3.	Изучение распространенности хеликобактер-ассоциированных заболеваний в странах Европы и Украине	Декабрь 2022 г.	выполнено
4.	Анализ современных схем лечения хеликобактер-ассоциированных заболеваний	Январь 2023 г.	выполнено
5.	Изучение резистентности <i>Helicobacter pylori</i> к антибактериальным препаратам	Февраль 2023 г.	
6.	Анализ экономической эффективности разных схем лечения хеликобактер-ассоциированных заболеваний	Март 2023 г.	выполнено
7.	Оформление квалификационной работы	Апрель 2023 г.	выполнено

Соискатель высшего образования
НТСИЛА

_____ Мари Антуан ПОНГИ-

Руководитель квалификационной работы

_____ Светлана МИСЮРЕВА

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 35
По Національному фармацевтичному університету
від 06 лютого 2023 року

нижченаведеним студентам 5-го курсу 2022-2023 навчального року, навчання за освітнім ступенем «магістр», галузь знань 22 охорона здоров'я, спеціальності 226 – фармація, промислова фармація, освітня програма – фармація, денна форма здобуття освіти (термін навчання 4 роки 10 місяців та 3 роки 10 місяців), які навчаються за контрактом, затвердити теми кваліфікаційних робіт:

Прізвище студента	Тема кваліфікаційної роботи	Посада, прізвище та ініціали керівника	Рецензент кваліфікаційної роботи	
• кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації				
Понгі-Нтсіла Марі Антуан	Клініко-фармакологічний аналіз сучасних схем лікування хелікобактер асоційованих захворювань	Clinical and pharmacological analysis of modern treatment regimens for helicobacter associated diseases	доцент Місюрьова С.В.	професор Щокіна К.Г.

Підстава: подання декана, згода ректора

Ректор

Вірно. Секретар



ВИСНОВОК

**Комісії з академічної доброчесності про проведену експертизу
щодо академічного плагіату у кваліфікаційній роботі
здобувача вищої освіти**

№ 113026 від « 5 » травня 2023 р.

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти денної форми навчання Понгі-Нтсіла Марі Антуан, 5 курсу, _____ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Клініко-фармакологічний аналіз сучасних схем лікування хелікобактер асоційованих захворювань / Clinical and pharmacological analysis of modern treatment regimens for helicobacter associated diseases», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (компіляції).

**Голова комісії,
професор**



Інна ВЛАДИМИРОВА

0%

24%

ОТЗЫВ

научного руководителя на квалификационную работу уровня высшего образования магистр специальности 226 Фармация, промышленная фармация

Мари Антуан ПОНГИ-НТСИЛА

на тему: «Клинико-фармакологический анализ современных схем лечения хеликобактер-ассоциированных заболеваний»

Актуальность темы. Актуальность проблемы хеликобактер-ассоциированных заболеваний обусловлена, прежде всего, широкой распространенностью инфекции, хроническим течением и частым развитием тяжелых осложнений (кровотечением, перфорацией, пенетрацией и др.), которые приводят к снижению качества жизни пациентов и являются основной причиной их смерти.

Число заболеваний желудочно-кишечного тракта, вызываемых *Helicobacter pylori* неуклонно растет как среди взрослого населения, так и у детей. За последние 30 лет принципы диагностики и лечения язвенной болезни коренным образом изменились, но несмотря на большую работу врачей и ученых всего мира по усовершенствованию схем лечения хеликобактер-ассоциированных заболеваний, достижение эрадикации *Helicobacter pylori* становится все сложнее. Это связано, в первую очередь, с широким использованием в медицинской практике антибактериальных препаратов, которые вошли в схемы антихеликобактериальной терапии.

Таким образом, изучение распространенности и резистентности *Helicobacter pylori*, анализ современных схем лечения хеликобактер-ассоциированных заболеваний и соответствие их рекомендациям Маастрихта VI представляют актуальную проблему медицины и фармации.

Практическая ценность выводов, рекомендаций и их обоснованность.

Проведенный анализ современных схем лечения хеликобактер-ассоциированных заболеваний является основанием для дальнейшего клинико-фармацевтического изучения, разработки и внедрения путей повышения комплаенса к лечению больных с хеликобактер-ассоциированными заболеваниями.

Практическая значимость работы состоит в разработке рекомендаций для врачей по рационализации применения антихеликобактерной терапии и разработки принципов фармацевтической опеки больных хеликобактер-зависимыми заболеваниями.

Оценка работы. В процессе выполнения работы соискатель высшего образования проявила себя способным и добросовестным работником при работе с научной литературой, научилась планировать, самостоятельно проводить экспериментальные исследования, систематизировать их результаты и делать выводы.

Общий вывод и рекомендации о допуске к защите. Работа соискателя высшего образования Мари Антуан ПОНГИ-НТСИЛА на тему: «Клинико-фармакологический анализ современных схем лечения хеликобактер-ассоциированных заболеваний» является законченным научным трудом, полностью отвечающим требованиям к квалификационным работам степени высшего образования магистр и рекомендована к защите в Экзаменационной комиссии.

Научный руководитель _____ Светлана МИСЮРЕВА

«11» апреля 2023 г.

РЕЦЕНЗИЯ

на квалификационную работу уровня высшего образования магистр специальности 226 Фармация, промышленная фармация

Мари Антуан ПОНГИ-НТСИЛА

на тему: «Клинико-фармакологический анализ современных схем лечения хеликобактер-ассоциированных заболеваний»

Актуальность темы. Квалификационная работа магистранта Мари Антуан ПОНГИ-НТСИЛА посвящена решению актуальной проблемы – клинико-фармакологическому анализу современных схем лечения хеликобактер-ассоциированных заболеваний с целью выбора оптимальных схем терапии с учетом резистентности *Helicobacter pylori*, а также разработке рекомендаций по фармацевтической опеке врачей и пациентов при проведении антихеликобактерной терапии.

Теоретический уровень работы. Работа выполнена в соответствии с требованиями "Положения о порядке подготовки и защиты квалификационных работ в Национальном фармацевтическом университете"; содержит предусмотренные разделы: введение, обзор литературы, 4 главы собственных исследований, выводов, списка использованных источников. Содержание изложено логически и последовательно; включает авторские таблицы, диаграммы; выводы сформулированы в соответствии с поставленными задачами; список использованных источников представлен современной литературой, в том числе на иностранном языке.

Предложения автора по теме исследования. Проведенный анализ современных схем лечения хеликобактер-ассоциированных заболеваний и сравнительный анализ экономической эффективности различных схем лечения больных с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, вызванных *Helicobacter pylori*, носят прикладное значение для современной системы здравоохранения.

Практическая ценность выводов, рекомендаций и их обоснованность.

Проведенные в работе исследования свидетельствуют о важности рационального применения антибиотиков и являются основой для дальнейшего клинико-фармацевтического изучения, разработки и внедрения принципов оптимизации современных схем лечения больных с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, вызванных *H. pylori*. Внедрение данных принципов и положений в практическую медицину и фармацию будет способствовать повышению эффективности и безопасности лечения хеликобактер-ассоциированных заболеваний.

Недостатки работы. Существенные недостатки в работе не выявлены, однако можно отметить: наличие отдельных грамматических и стилистических ошибок; расчеты экономической эффективности было бы более наглядно представить в диаграмме. Эти недостатки принципиально не изменяют оценку работы и не уменьшают ее научную и практическую значимость.

Общий вывод и оценка работы. Работа представляет собой законченный, последовательный и логически построенный научный труд. В целом, по актуальности, методическому уровню, объему проведенных исследований, научной и практической ценности квалификационная работа Мари Антуан ПОНГИ-НТСИЛА на тему: «Клинико-фармакологический анализ современных схем лечения хеликобактер-ассоциированных заболеваний» отвечает требованиям, предъявляемым к квалификационным работам, и может быть представлена к защите в Экзаменационную комиссию, а автор заслуживает присвоения степени высшего образования магистр.

Рецензент _____

проф. Екатерина ЩЕКИНА

«15» апреля 2023 г.

МОЗ України

Національний фармацевтичний університет

ВИТЯГ З ПРОТОКОЛУ №10

Засідання кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації

м. Харків

«19» квітня 2023 р.

СЛУХАЛИ: Про представлення до захисту в Екзаменаційній комісії випускної кваліфікаційної роботи на тему: **«Клініко-фармакологічний аналіз сучасних схем лікування хелікобактер асоційованих захворювань» / «Clinical and pharmacological analysis of modern treatment regimens for helicobacter associated diseases»**

здобувача вищої освіти 5 курсу, спеціальність – 226 Фармація, промислова фармація, освітня програма – Фармація, ступінь вищої освіти – магістр, термін навчання – 4 р. 10 міс., денна форма навчання, НФаУ 2023 року випуску

Понгі-Нтсіла Марі Антуан

прізвище, ім'я та по батькові

Керівник: доцент закладу вищої освіти кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації, к.фарм.н., доцент Місюрьова С.В.

Рецензент: професор закладу вищої освіти кафедри фармакології та фармакотерапії, д.фарм.н., професор Щокіна К.Г.

В обговоренні кваліфікаційної роботи брали участь:

В.о. зав. кафедри, професор Т.С. Сахарова; професор В.А. Мороз; професор С.К. Шебеко; доцент О.О. Андрєєва; доцент Н.П. Безугла; доцент В.В. Пропіснова; доцент С.В. Місюрьова; доцент І.А. Отрішко; доцент О.О. Тарасенко; доцент К.М. Ткаченко; асистент С.М. Зімін; асистент Т.С. Жулай; асистент Н.В. Давішня; асистент Т.Ю. Колодезна; асистент К.В. Вєтрова; асистент Ю.В. Тимченко

ПОСТАНОВИЛИ: Рекомендувати до захисту в ЕК кваліфікаційну роботу здобувача вищої освіти

Понгі-Нтсіла Марі Антуан

прізвище, ім'я та по батькові

На тему: «Клініко-фармакологічний аналіз сучасних схем лікування хелікобактер асоційованих захворювань» / «Clinical and pharmacological analysis of modern treatment regimens for helicobacter associated diseases»

В.о. завідувача кафедри _____

(підпис)

Тетяна САХАРОВА

Секретар _____

(підпис)

Катерина ТКАЧЕНКО

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**ПОДАННЯ
ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ
ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ**

Направляється здобувач вищої освіти Марі Антуан ПОНГІ-НТСІЛА до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Клініко-фармакологічний аналіз сучасних схем лікування хелікобактер асоційованих захворювань».

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Світлана КАЛАЙЧЕВА /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Марі Антуан ПОНГІ-НТСІЛА виконала кваліфікаційну роботу відповідно до чинних вимог. Здобувачем вищої освіти у кваліфікаційній роботі було розкрито обрану тему у достатньому обсязі. Кваліфікаційна робота може бути представлена до захисту в екзаменаційній комісії.

Керівник кваліфікаційної роботи

Світлана МІСЮРЬОВА

«11» квітня 2023р.

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Марі Антуан ПОНГІ-НТСІЛА допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

В.о. завідувачки кафедри
клінічної фармакології
та клінічної фармації

Тетяна САХАРОВА

«19» квітня 2023 року

Квалификационную работу защищено
в Экзаменационной комиссии

« ____ » _____ 2023 г.

С оценкой _____

Председатель Экзаменационной комиссии,

_____ /

/