

## Язвенная болезнь и хеликобактериоз

В.В. Скворцов, Е.М. Скворцова, Е.В. Белякова, А.Р. Пономарева, Н.Д. Матвеев

Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: vskvortsov1@ya.ru

### Сведения об авторах

1. Скворцов Всеволод Владимирович, доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней, ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ, e-mail: vskvortsov1@ya.ru
2. Скворцова Екатерина Михайловна, врач общей практики, клиника «Медси», ОП в г. Волгоград, e-mail: kat.sqo@gmail.com
3. Белякова Елена Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ, e-mail: kursheva.elena.volg@rambler.ru
4. Пономарева Анастасия Романовна, студентка, ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ, e-mail: anastasia075@mail.ru
5. Матвеев Никита Дмитриевич, студент, ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ, e-mail: nikita.mat.2012@mail.ru

### Резюме

Язвенная болезнь – хроническое рецидивирующее заболевание, характеризующееся образованием дефекта в стенке желудка и/или двенадцатиперстной кишки. Частота кровотечений из верхних отделов ЖКТ составляет 30–150 случаев на 100,000 взрослых людей в год, и в большинстве случаев они приводят к госпитализации. В 68% случаев составляют люди старше 60 лет, а 27% – в возрасте более 80 лет. Смертность от ЯБ продолжает оставаться высокой (5–10%, до 15%). Причиной возникновения является комбинация predisposing внутренних (генетические маркеры, микрофлора) и внешних факторов. Весомый вклад в развитие язвенной болезни предписывают бактерии *Helicobacter pylori*. На данный момент в качестве консервативного лечения рекомендуется делать упор на антибактериальную терапию с целью элиминации возбудителя и уменьшения его патологического воздействия на стенку поражённого органа. Из имеющегося спектра антибиотиков наиболее подходящим считается метронидазол, так как он имеет высокую активность в отношении *Helicobacter pylori* при пероральном применении, эффективность при коротких курсах лечения, высокую биодоступность, хорошее проникновение в органы, ткани.

**Ключевые слова:** *H. pylori*, HP, метронидазол, 5-НИМЗ, резистентность, эрадикация, Маастрихт V, комбинированное лечение, медицинская сестра, уход, сестринская практика.

**Для цитирования:** Скворцов В.В., Скворцова Е.М., Белякова Е.В., Пономарева А.Р., Матвеев Н.Д. Язвенная болезнь и хеликобактериоз Медицинская сестра, 2022; 24 (5): 39–44. DOI: <https://doi.org/10.29296/25879979-2022-05-07>.

### Peptic ulcer and helicobacteriosis

V.V. Skvortsov, E.M. Skvortsova, E.V. Belyakova, A.R. Ponomareva, N.D. Matveev

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Volgograd state medical university» of the ministry of health of the Russian Federation  
e-mail: vskvortsov1@ya.ru

### Information about the authors

1. Vsevolod V. Skvortsov, Dr. of Medical sciences, Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Volgograd state medical university» of the ministry of health of the Russian Federation, e-mail: vskvortsov1@ya.ru
2. Ekaterina M. Skvortsova, general practitioner, clinic «Medsi», OPV Volgograd, e-mail: kat.sqo@gmail.com
3. Elena V. Belyakova, PhD in Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Volgograd State Medical University, Russian Health Ministry, e-mail: kursheva.elena.volg@rambler.ru
4. Anastasia R. Ponomareva, student, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Volgograd state medical university» of the ministry of health of the Russian Federation, e-mail: anastasia075@mail.ru
5. Nikita D. Matveev, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Volgograd state medical university» of the ministry of health of the Russian Federation, e-mail: nikita.mat.2012@mail.ru

### Abstract

Peptic ulcer is a chronic relapsing disease characterized by the formation of a defect in the wall of the stomach and / or duodenum. The incidence of upper gastrointestinal bleeding is 30–150 per 100,000 adults per year, and in most cases they result in hospitalization. In 68% of cases, people are over 60 years old, and 27% are over the age of 80 years. Mortality from PU continues to be high (5–10%, up to 15%). The cause of occurrence is a combination of predisposing internal (genetic markers, microflora) and external factors. A significant contribution to the development of peptic ulcer is prescribed by the bacteria *Helicobacter pylori*. At the moment, as a conservative treatment, it is recommended to focus on antibiotic therapy in order to eliminate the pathogen and reduce its pathological effect on the wall of the affected organ. Of the available spectrum of antibiotics, metronidazole is considered the most suitable, since it has high activity against *Helicobacter pylori* when administered orally, efficiency in short courses of treatment, high bioavailability, good penetration into organs and tissues.

**Key words:** *H. pylori*, HP, metronidazole, 5-NIMZ, resistance, eradication, Maastricht V, combined treatment, nurse, nursing, nursing practice.

**For citation:** Skvortsov V.V., Skvortsova E.M., Belyakova E.V., Ponomareva A.R., Matveev N.D. Peptic ulcer and helicobacteriosis Meditsinskaya sestra (The Nurse), 2022; 24 (5): 39–44. DOI: <https://doi.org/10.29296/25879979-2022-05-07>.

## Введение

Язвенная болезнь (ЯБ) представляет собой хроническое рецидивирующее заболевание, протекающее с чередованием периодов обострения и ремиссии, основным признаком которого является образование дефекта (язвы) в стенке желудка и двенадцатиперстной кишки, проникающего – в отличие от поверхностных повреждений слизистой оболочки (эрозий) – в подслизистый слой. Также она может быть более глубокой и затрагивать расположенные снаружи оболочки желудка – мышечную и серозную. Размер язв может составлять от нескольких миллиметров (небольшие язвы) до нескольких сантиметров (гигантские язвы), однако обычно их размер не превышает 1 см в диаметре.

В основе патологии лежит воспалительная реакция организма с формированием локального повреждения слизистой верхних отделов желудочно-кишечного тракта, как ответа на нарушение эндогенного баланса местных «защитных» и «агрессивных» факторов [3,5].

Частота кровотечений из верхних отделов ЖКТ составляет 30–150 случаев на 100,000 взрослых людей в год, и в большинстве случаев они приводят к госпитализации. В 68% случаев составляют люди старше 60 лет, а 27% – в возрасте более 80 лет. Смертность от ЯБ продолжает оставаться высокой (5-10%, до 15%) [4].

## Этиология и патогенез

Выделяют генетические маркеры ЯБ: повышение уровня пепсиногена в крови, статус несекреторов антигенов АВ, генетически детерминированное увеличение массы обкладочных клеток, врожденный дефицит 2-макроглобулина, 0 (1) группа крови.

Известны ряд фенотипов систем наследственного полиморфизма: антигены системы Р, иммуноглобулин системы *Gml*, антигены системы Льюис (Lewis) а-в. При этом некоторые исследователи полагают, что язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (ЯБДК) достоверно чаще встречается у обладателей следующих маркеров: группы крови 0 (1), Р (-), Льюис а-в+, фенотипа *Gml* (-); реже – у обладателей группы крови В (III), Р (+), Льюис а-в-, фенотипа *Gml* (+) [7].

Патогенез язвообразования рассматривается с позиций нарушенного равновесия между «агрессивными» и «защитными» факторами гастродуоденальной зоны и иллюстрируется схемой «весы Шейя» (Shay, 1983).

К «агрессивным» факторам относятся: усиление желудочной секреции – массы главных и обкладочных клеток, вырабатывающих соляную кислоту и пепсин, быстрая эвакуация кислого содержимого в луковицу 12-перстной кишки, выработка окиси азота в слизистой гастродуоденальной зоны; повреждающим действием на слизистую обладают желчные кислоты, алкоголь, никотин, лекарственные препараты (нестероидные противовоспалительные средства, глюкокортикоиды) [1, 8].

## Роль *Helicobacter pylori* в развитии язвенной болезни

Крупнейшим вкладом в патогенез ЯБ стало открытие *Helicobacter pylori* (*Hp*) в 1983 г. австралийскими учеными Б. Маршаллом (B.Marshall) и Дж.Уорреном (J.Warren). Эти микроорганизмы выявляются у 90–95% больных с язвами

двенадцатиперстной кишки и у 70-85% пациентов с язвами желудка, однако у 5–10% больных с дуоденальными язвами и у 15–20% пациентов с язвами желудка развитие заболевания может происходить без участия *Hp*. Эти бактерии вырабатывают целый ряд ферментов (уреаза, протеазы, фосфолипазы), повреждающие защитный барьер слизистой оболочки, а также различные цитотоксины. Наиболее патогенными являются *VacA*-штамм *Hp* и *CagA*-штамм, экспрессирующий ген, ассоциированный с цитотоксином. Этот ген кодирует белок, который оказывает прямое повреждающее действие на слизистую оболочку желудка. *Hp* способствуют высвобождению в слизистой оболочке желудка интерлейкинов, лизосомальных энзимов, фактора некроза опухоли, что вызывает развитие воспалительных процессов в слизистой оболочке желудка.

Обсеменение слизистой оболочки желудка *Hp* сопровождается развитием поверхностного антрального гастрита и дуоденита, ведет к повышению уровня гастрина и снижению уровня соматостатина с последующим усилением секреции соляной кислоты. Избыточное количество соляной кислоты, попадая в просвет двенадцатиперстной кишки, в условиях относительного дефицита панкреатических бикарбонатов способствует прогрессированию дуоденита и, кроме того, обуславливает появление в двенадцатиперстной кишке участков желудочной метаплазии, которые быстро заселяются *Hp* [10, 26].

В дальнейшем при неблагоприятном течении, особенно при наличии дополнительных этиологических факторов, формируется язвенный дефект.

*Helicobacter pylori* представляет собой грамотрицательную подвижную палочку, которую трудно культивировать, и которая, как сообщается, генетически чрезвычайно изменчива. Предполагается, что эта гетерогенность связана с ее способностью вызывать различные заболевания [1]. На самом деле, *Hp* вовлечен в широкий спектр инфекций, таких как хронический активный гастрит, язвенная болезнь желудка, рак желудка и лимфома лимфоидной ткани, ассоциированная со слизистой (MALT). Кроме того, эпидемиологические и эрадикационные исследования продемонстрировали причинно-следственную связь между инфекциями *Hp* и эндотелиальной дисфункцией, приводящей к сосудистым заболеваниям [2].

Обычно колонизация происходит, главным образом, в детстве, особенно в развивающихся районах, преимущественно в одной семье. Эта колонизация протекает бессимптомно, даже если у некоторых субъектов может развиваться длительная инфекция. Хотя распространенность *Hp*, по-видимому, снижается в некоторых частях мира, присутствие этой инфекции остается высоким в некоторых группах населения, варьируя от 25% до 86%, в зависимости от рассматриваемых районов. В целом, распространенность инфекции более тесно коррелирует с социально-экономическими условиями, чем с географическим происхождением.

Что касается промышленно развитых стран, распространенность составляет 20% населения в возрасте до 40 лет и 50% людей – старше 60 лет, тогда как среди детей это происходит редко. Низкий социально-экономиче-

ский статус и большой поток иммигрантов представляют факторы риска заражения в этих условиях. Напротив, в развивающихся странах инфекция затрагивает большинство взрослого населения (около 80%) и 10% детей в возрасте от 2 до 8 лет. При отсутствии лечения инфекция является практически пожизненной [3, 4].

### Лечение

В разделе «Лечение» Маастрихт V/Флорентийского консенсуса в положении №1 указывается, что «резистентность *H. pylori* к антибиотикам растет в большинстве регионов мира» [5]. Эффективность эрадикационной классической тройной терапии в целом в популяции составляла 20 лет назад более 90%, в настоящее время не всегда достигает 70% [6].

Отсюда довольно жесткая формулировка в положении №2 того же согласительного документа: «следует отказаться от стандартной кларитромицин-содержащей тройной терапии без предварительного определения резистентности, если таковая к кларитромицину в регионе превышает 15%» [7]. В связи с повсеместным ростом антибиотикорезистентности *H. pylori* эксперты в обсуждаемых международных согласительных документах предложили ряд новых положений, которые определяют алгоритм выбора лечения, состав протоколов, дозировку лекарственных средств (ЛС) и действия практического врача.

Прежде всего, требуется принять к сведению, что среди ЛС с антибактериальной активностью, используемых при эрадикации *H. pylori*, есть таковые, к которым резистентность не формируется или наблюдается крайне редко: соли висмута, тетрациклин, амоксициллин [8]. Проблемными антибиотиками для эрадикации, т.е. к которым часто наблюдается резистентность микроорганизма *H. pylori*, являются кларитромицин, фторхинолоны, а также нитроимидазолы (метронидазол, тинидазол, орнидазол). Эксперты обсуждаемых консенсусов сформулировали ряд новых и уточнили несколько известных положений, касающихся эрадикационной терапии.

Если в предыдущем Маастрихтском консенсусе граничное значение высокой популяционной антибиотикорезистентности определено как 15–20%, в настоящее время для кларитромицина, фторхинолонов и метронидазола этот предел составляет 15% в соответствии с указаниями всех обсуждаемых согласительных документов [9]. Таким образом, тактика выбора режимов эрадикации *H. pylori* должна определяться региональной (популяционной) резистентностью микроорганизма к кларитромицину, метронидазолу и фторхинолонам. В то же время авторы рекомендаций указали, что даже в США такие данные недостаточные, и требуются дополнительные усилия для прояснения этой проблемы.

Следует учитывать индивидуальный анамнез применения антибактериальных препаратов, к которым могла появиться антибиотикорезистентность *H. pylori*. Если пациент по любым причинам (бронхолегочная, урогенитальная патология и проч.) принимал какой-либо из антибиотиков, к которым возникает резистентность *H. pylori*, следует избегать протокола эрадикации, включающего это ЛС. Принимая во внимание перекрестную

резистентность среди макролидов, можно рекомендовать учет приема ЛС этой группы.

Почти все новые варианты стандартных эрадикационных протоколов, которые называют «оптимизированными», предполагают использование двойной дозы ИПП два раза в день, а длительность лечения увеличивается до 10 дней или двух недель. Введен ряд новых эрадикационных протоколов, осуществлена их группировка и определено место в лечении с учетом популяционной и индивидуальной резистентности микроорганизма *H. pylori* к ключевым ЛС. Разработан алгоритм применения эрадикационных протоколов с определенной последовательностью применения различных схем лечения.

К сожалению, современных рандомизированных клинических исследований (РКИ) по эрадикационной терапии недостаточно, значительная часть их выполнена в Китае. В консенсусах большинство положений, касающихся антихеликобактерного лечения, имеют низкий или очень низкий уровень доказательности и слабую степень рекомендаций. Примечательно, что тройная терапия (ИПП-кларитромицин-амоксициллин) является единственным эрадикационным вариантом, утвержденным на сегодняшний день FDA (U.S. Food and Drug Administration – Управление по контролю за продуктами и лекарствами США) [10].

Продолжительность классической тройной терапии с кларитромицином, по единодушному заключению всех экспертов различных консенсусов, должна составлять 2 недели. В американских рекомендациях используются преимущественно стандартные схемы лечения, однако их продолжительность обычно максимальная. Таким образом, в настоящее время арсенал эрадикационных протоколов достаточно обширен. Проблема заключается в правильном выборе этих схем лечения и последовательности их применения [11].

Устойчивость к антибиотикам *Hr* является основным препятствием для достижения ликвидации. Схемы лечения, которые использовались в течение последнего десятилетия, снижаются в эффективности, и лечение этой инфекции осложняется лекарственно-устойчивыми штаммами. Основными причинами неудачи лечения являются устойчивость к противомикробным препаратам и невосприимчивость к терапии (плохое соблюдение пациентом режима лечения) [12].

*Hr* описывается как микроорганизм, который может легко приобретать устойчивость к антимикробным агентам, что ведет к увеличению распространенности устойчивых к антибиотикам штаммов, что снижает успех при традиционной терапии. Приобретенная резистентность может быть обусловлена либо потреблением антибиотиков в индивидуальной жизни, либо повторными попытками терапии [13]. Испытание на восприимчивость должно быть методом выбора при определении наиболее подходящего лекарства.

Целью терапии *Hr* должно быть достижение эрадикации примерно у 90% пациентов, которых лечили, но этот результат вряд ли достигается.

Наиболее распространенные антибактериальные препараты, используемые в лечении *Hr*: метронидазол (MZ), кларитромицин (CLA), амоксициллин (AMX), тетрациклин (TE), левофлоксацин (LEV). Показатели резистент-

ности широко варьируются в зависимости от географических областей, поэтому лечение следует подбирать в соответствии с региональными характеристиками устойчивости к антибиотикам и индивидуальными характеристиками [14].

Паттерны устойчивости к противомикробным препаратам могут со временем меняться, учитывая, что в странах, где резистентность к CLA постепенно повышается, существует последующее использование терапии на основе MZ, что приводит к увеличению устойчивости к MZ.

Метронидазол относится к препаратам группы 5-нитроимидазола (5-НИМЗ). Это высокоактивные антимикробные препараты широкого спектра действия для системного лечения инфекций, вызванных облигатными анаэробными бактериями и ряда инфекционных заболеваний, вызванных простейшими. Кроме того, 5-НИМЗ активны также в отношении отдельных представителей факультативных анаэробов (микроаэрофилов) и соответственно проявляют эффективность в клинике при инфекциях, вызванных этими микроорганизмами. 5-НИМЗ – синтетические, низкомолекулярные соединения, содержащие нитрогруппу ( $\text{NO}_2$ ) в положении 5 имидазольного цикла [15].

Все препараты группы 5-НИМЗ – плохо растворимые соединения. С этим связаны трудности разработки инъекционных лекарственных форм. Вместе с тем высокая биодоступность и оптимальное распределение в организме позволяют в целом ряде случаев успешно применять 5-НИМЗ с целью системного действия перорально.

Метронидазол – один из наиболее широко применяющихся в медицинской практике препаратов группы 5-НИМЗ. Он в равной мере широко используется в хирургической практике и в практике гастроэнтерологов в комбинированной терапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Для метронидазола разработано и наибольшее число лекарственных форм: для применения внутривенно, перорально, ректально, интравагинально, местно [16].

Метронидазол, как и другие 5-нитроимидазолы, активен в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных облигатных анаэробных бактерий, спорообразующих и неспорообразующих, а также в отношении анаэробных кокков.

Из микроаэрофилов (факультативные анаэробы) метронидазол активен в отношении *Helicobacter spp.*, причем наибольшее значение для клиники имеет активность в отношении *Helicobacter pylori* [17].

Препарат из группы 5-НИМЗ – метронидазол – применяется в комплексной терапии для эрадикации *H. pylori* у больных с язвенной болезнью желудка или двенадцатиперстной кишки и при лимфоме желудка. Следует иметь в виду, что все применяющиеся при этой патологии антибактериальные препараты недостаточно эффективны в монотерапии, в том числе и нитроимидазола. Необходимо одновременное применение и ингибиторов протонного насоса, и антибактериальных препаратов по разработанным схемам. В последнее время отмечается нарастание устойчивости возбудителя к 5-НИМЗ, что снижает эффективность комбинированной терапии. Наиболее эффективными считаются кларитромицин и схемы с кларитромицином и 5-НИМЗ. Ингибиторы протонного насоса обязательны для всех схем.

В соответствии с активностью в отношении анаэробных бактерий метронидазол эффективен при лечении анаэробной инфекции, причем в клинической практике, как правило, наиболее широко среди 5-НИМЗ применяется именно метронидазол, это связано с наличием лекарственной формы метронидазола для парентерального применения, необходимой в случаях тяжелой генерализованной инфекции различной локализации, когда этиологическим фактором являются и анаэробы [18].

Важным свойством метронидазола является его активность в отношении микроаэрофила *Helicobacter pylori* (диапазон МПК от 0,125 до 32 мг/л). Активность метронидазола и других 5-НИМЗ в отношении *H. pylori* оказалась весьма важной для эрадикации этого микроорганизма при комбинированной терапии язвенной болезни желудка, двенадцатиперстной кишки, лимфомы желудка. Менее изучена активность препаратов этой группы в отношении *Helicobacter heilmannii*; этот микроаэрофил достаточно редко является причиной указанных выше инфекционных процессов [19].

Нитроимидазолы являются препаратами с бактерицидным и протистоцидным типом действия и относятся к ДНК-тропным соединениям с избирательной активностью в отношении микроорганизмов, имеющих ферментные системы – нитроредуктазы, способные восстанавливать нитрогруппу. Эти препараты в отличие от большинства других антимикробных агентов проявляют свое действие только после трансформации в клетках бактерий или простейших. Нитроредуктазы катализируют процесс взаимодействия в микробной клетке белков группы ферридоксина с нитросоединениями.

После проникновения метронидазола в микробную клетку под действием нитроредуктаз в клетке образуются активные метаболиты 5-НИМЗ, которые оказывают бактерицидное и протистоцидное действие. Мишенью этих метаболитов являются ДНК и РНК клетки и клеточные белки. Активные восстановленные формы препаратов нарушают репликацию ДНК и синтез белка в микробной клетке. Этот процесс одновременно сопровождается образованием свободных радикалов, которые также оказывают повреждающее действие на ДНК. Эти процессы приводят к гибели клетки. Восстановленные продукты и свободные радикалы и другие продукты трансформации выводятся из клетки [21].

Метронидазол характеризуется быстрым бактерицидным и протистоцидным действием. Существенным в механизме действия препаратов этой группы является и постантибиотический эффект (временное прекращение размножения микроорганизмов (в сравнении с контрольной популяцией, содержащей такое же число микроорганизмов) после ограниченного периода воздействия антибиотика (ПАЭ)). ПАЭ для метронидазола в отношении анаэробных бактерий в зависимости от действующей концентрации определяется в пределах до 3-х часов.

Нр может приобретать устойчивость к антибиотикам-спасателям в ходе эрадикационной терапии или лечения других бактериальных инфекций, становясь, таким образом, мультирезистентными и трудными для удаления [22].

Бактериальная устойчивость к антибиотикам может быть классифицирована как внутренняя или приобре-

тенная устойчивость; первое является генетическим свойством большинства бактериальных штаммов и обычно развивается независимо от клинического применения антибиотиков; последнее подразумевает, что восприимчивый организм развил устойчивость к антимикробным агентам, к которым он был ранее восприимчив.

Устойчивость к МЗ: Устойчивость к МЗ обусловлена точечными мутациями в отношении генов *gdxA* и *fxhA*, которые предотвращают внутриклеточную активацию лекарственного средства путем ингибирования нитроредуктаз, которые активируют пролекарство (синтетический нитроимидазол) в его активной форме в цитозоле бактериальных клеток [23]. Устойчивость к МЗ является частой проблемой в различных географических районах из-за эпидемических заболеваний (например, амёбных, гинекологических и анаэробных инфекций), эндемичных в разных странах. Результаты *in vitro* часто не коррелируют с эффективностью *in vivo*. Е-тест (определения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам.) был признан надежным методом измерения устойчивости к антибиотикам ко всем противомикробным препаратам *in vitro*, за исключением МЗ, для которого он переоценивает устойчивость.

Это несоответствие между резистентностью к МЗ *in vitro* и результатами лечения может частично объясняться изменениями давления кислорода в желудочной среде, поскольку изоляты Нр, устойчивые к МЗ, становятся восприимчивыми к МЗ в условиях низкого содержания кислорода *in vitro* [24]. Роль этих инактивирующих мутаций на обратимость сопротивления МЗ в условиях низкого содержания кислорода хорошо известна. Фактически было обнаружено, что в анаэробных, а также микроаэрофильных условиях все изоляты теряют свою резистентность к МЗ, в то время как никакого эффекта не наблюдается с другими антибиотиками, используемыми при лечении Нр, такими как АМХ, ТЕ и LEV.

У пациентов с резистентными к МЗ штаммами этот препарат вводили в более высокой дозировке – 500 мг два раза в день. Действительно, есть доказательства того, что увеличение дозы МЗ обычно улучшает результаты терапии при лечении МЗ-резистентных штаммов Нр.

Приобретенная лекарственная резистентность к метронидазолу пока еще не является клинической проблемой, так как в организме при правильных дозировках (!) создаются сывороточные и тканевые концентрации препаратов, существенно превышающие и МПК, и МБК [25].

Несомненным достоинством метронидазола как антимикробного средства является активность при пероральном применении, наличие лекарственной формы для введения внутривенно, эффективность при коротких курсах лечения, фармакокинетические свойства, обеспечивающие высокую биодоступность, хорошее проникновение в органы, ткани, биологические жидкости, продолжительное действие и высокие тканевые концентрации. Этот препарат является необходимым химиотерапевтическими средствами в комбинированной терапии, когда имеет место анаэробная инфекция или инфекция *Helicobacter spp.*

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.  
Исследование не имело спонсорской поддержки.

The author declares no conflict of interest.

The article is not sponsored.

#### Литература/ References

1. Alizadeh-Naeni M, Saberi-Firoozi M, Pourkhajeh A, Taheri H, Malekzadeh R, Derakhshan MH, Massarrat S. Effect of *Helicobacter pylori* eradication or of ranitidine plus metoclopramide on *Helicobacter pylori*-positive functional dyspepsia. A randomized, controlled follow-up study. *Digestion*. 2002; 66: 92–98.
2. Armstrong D. *Helicobacter pylori* infection and dyspepsia. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1996;215: 38–47.
3. Artaza Varasa T, Valle Mu oz J, P rez-Grueso MJ, Garc a Vela A, Mart n Escobedo R, Rodriguez Merlo R, Cuena Boy R, Carrobes Jim nez JM. [Effect of *Helicobacter pylori* eradication on patients with functional dyspepsia] *Rev Esp Enferm Dig*. 2008; 100: 532–539.
4. Di Stefano M, Miceli E, Tana P, Mengoli C, Bergonzi M, Pagani E, Corazza GR. Fasting and postprandial gastric sensorimotor activity in functional dyspepsia: postprandial distress vs. epigastric pain syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2014;109: 1631–1639.
5. Ford AC, Marwaha A, Sood R, Moayyedi P. Global prevalence of, and risk factors for, uninvestigated dyspepsia: a meta-analysis. *Gut*. 2015; 64: 1049–1057.
6. Gisbert JP, Calvet X, Gabriel R, Pajares JM. [Helicobacter pylori infection and functional dyspepsia. Meta-analysis of efficacy of eradication therapy] *Med Clin (Barc)* 2002; 118: 405–409.
7. Hsu PL, Lai KH, Tseng HH, Lo GH, Lo CC, Lin CK, Cheng JS, Chan HH, Ku MK, Peng NJ, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* prevents ulcer development in patients with ulcer-like functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001; 15: 195–201.
8. Jiang SM, Jia L, Lei XG, Xu M, Wang SB, Liu J, Song M, Li WD. Incidence and psychological-behavioral characteristics of refractory functional dyspepsia: a large, multi-center, prospective investigation from China. *World J Gastroenterol*. 2015; 21: 1932–1937.
9. Jin X, Li YM. Systematic review and meta-analysis from Chinese literature: the association between *Helicobacter pylori* eradication and improvement of functional dyspepsia. *Helicobacter*. 2007; 12: 541–546.
10. Koskenpato J, Farkkil M, Sipponen P. *Helicobacter pylori* eradication and standardized 3-month omeprazole therapy in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol*. 2001; 96: 2866–2872.
11. Li Y, Nie Y, Sha W, Su H. The link between psychosocial factors and functional dyspepsia: an epidemiological study. *Chin Med J (Engl)* 2002; 115: 1082–1084.
12. Lunding JA, Tefera S, Gilja OH, Hausken T, Bayati A, Rydholm H, Mattsson H, Berstad A. Rapid initial gastric emptying and hypersensitivity to gastric filling in functional dyspepsia: effects of duodenal lipids. *Scand J Gastroenterol*. 2006; 41: 1028–1036.
13. Malfertheiner P, MÖssner J, Fischbach W, Layer P, Leodolter A, Stolte M, Demleitner K, Fuchs W. *Helicobacter pylori* eradication is beneficial in the treatment of functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003; 18: 615–625.
14. Mazzoleni LE, Sander GB, Francesconi CF, Mazzoleni F, Uchoa DM, De Bona LR, Milbradt TC, Von Reisswitz PS, Berwanger O, Bressler M, et al. *Helicobacter pylori* eradication in functional dyspepsia: HEROES trial. *Arch Intern Med*. 2011; 171: 1929–1936.
15. Mazzoleni LE, Sander GB, Ott EA, Barros SG, Francesconi CF, Polanczyk CA, Wortmann AC, Theil AL, Fritscher LG, Rivero LF, et al. Clinical outcomes of eradication of *Helicobacter pylori* in nonulcer dyspepsia in a population with a high prevalence of infection: results of a 12-month randomized, double blind, placebo-controlled study. *Dig Dis Sci*. 2006; 51: 89–98.
16. Miwa H, Hirai S, Nagahara A, Murai T, Nishira T, Kikuchi S, Takei Y, Watanabe S, Sato N. Cure of *Helicobacter pylori* infection does not improve symptoms in non-ulcer dyspepsia patients—a double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000; 14: 317–324.
17. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Forman D, Mason J, Innes M, Delaney B. Systematic review and economic evaluation of *Helicobacter pylori* eradication treatment for non-ulcer dyspepsia. *Dyspepsia Review Group*. *BMJ*. 2000; 321: 659–664.
18. Samsom M, Verhagen MA, vanBerge Henegouwen GP, Smout AJ. Abnormal clearance of exogenous acid and increased acid sensitivity of the proximal duodenum in dyspeptic patients. *Gastroenterology*. 1999; 116: 515–520.
19. Tack J, Talley NJ, Camilleri M, Holtmann G, Hu P, Malagelada JR, Stanghellini V. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology*. 2006; 130: 1466–1479.
20. Talley NJ, Janssens J, Lauritsen K, R cz I, Bolling-Sternevald E. Eradication of *Helicobacter pylori* in functional dyspepsia: randomised double blind placebo controlled trial with 12 months' follow up. The Optimal Regimen Cures *Helicobacter Induced Dyspepsia (ORCHID) Study Group*. *BMJ*. 1999; 318: 833–837.
21. Talley NJ, Vakil N, Ballard ED, Fennerty MB. Absence of benefit of eradicating *Helicobacter pylori* in patients with nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med*. 1999; 341: 1106–1111.
22. Veldhuizen van Zanten S, Fedorak RN, Lambert J, Cohen L, Vanjaka A. Absence of symptomatic benefit of lansoprazole, clarithromycin, and amoxicillin triple therapy in eradication of *Helicobacter pylori* positive, functional (nonulcer) dyspepsia. *Am J Gastroenterol*. 2003; 98: 1963–1969.
23. Wilmer A, Van Cutsem E, Andrioli A, Tack J, Coremans G, Janssens J. Ambulatory gastrojejunal manometry in severe motility-like dyspepsia: lack of correlation between dysmotility, symptoms, and gastric emptying. *Gut*. 1998; 42: 235–242.
24. Zhao B, Zhao J, Cheng WF, Shi WJ, Liu W, Pan XL, Zhang GX. Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication therapy on functional dyspepsia: a meta-analysis of randomized controlled studies with 12-month follow-up. *J Clin Gastroenterol*. 2014; 48: 241–247.
25. Zhao Y, Zou D, Wang R, Ma X, Yan X, Man X, Gao L, Fang J, Yan H, Kang X, et al. Dyspepsia and irritable bowel syndrome in China: a population-based endoscopy study of prevalence and impact. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010; 32: 562–572.
26. Цуканов В.В., Перетягко О.В., Пуликов А.С., Васютин А.В., Тонких Ю.Л., Поливанова Т.В., Швигов В.А. Показатели пролиферации и апоптоза эпителиальных клеток слизистой оболочки желудка у коренных жителей Республики Тыва с *Helicobacter pylori*-положительной язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки *Врач*. 2020. (31). № 5. С. 52–56