

ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С *HELICOBACTER PYLORI*

Е. Ткаченко, доктор медицинских наук, профессор,
Ю. Успенский, доктор медицинских наук, профессор,
Н. Барышникова, кандидат медицинских наук
 Северо-Западный ГМУ им. И.И. Мечникова
E-mail: baryshnikova_nv@mail.ru

Согласно новейшим международным рекомендациям, в условиях роста резистентности *Helicobacter pylori* к антибиотикам необходимо при выборе терапии 1-й линии учитывать региональный уровень резистентности микроорганизма к кларитромицину, а для повышения эффективности и безопасности лечения следует применять высокие дозы ингибиторов протонной помпы, увеличить длительность терапии до 10–14 дней, дополнительно использовать пробиотики и пребиотики.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, резистентность к антибиотикам, повышение эффективности эрадикации.

Уже почти 30 лет продолжается интенсивное изучение микроорганизма *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), особенно вопросов лечения инфекции. В 1997 г. были разработаны первые рекомендации, касающиеся диагностики инфекции, показаний для антихеликобактерной терапии и различных вариантов лечения заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*. Данные рекомендации получили название Первое маастрихтское соглашение, или Маастрихт-1. В дальнейшем в связи с получением новых данных о свойствах возбудителя, расширением спектра заболеваний, в возникновении которых *H. pylori* играет патогенетическую роль, и появлением информации об эффективности различных схем эрадикационной терапии были разработаны рекомендации Маастрихт-2 (2000) и Маастрихт-3 (2005). Последний пересмотр основного документа, регламентирующего тактику ведения пациентов с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями, произошел в 2010 г. (Маастрихт-4). Данные рекомендации экспертов еще не опубликованы, однако изложены на XXIV Международном семинаре по изучению роли *Helicobacter* и родственных бактерий в разви-

тии хронического воспаления пищеварительного тракта и рака желудка (симпозиум «Маастрихт-4», 13 сентября 2011 г., Дублин, Ирландия), а также представлены на интернет-сайтах [4, 6, 7].

Создание новых рекомендаций продиктовано необходимостью разработки высокоэффективных схем эрадикационной терапии в условиях прогрессирующего роста резистентности микроорганизма к большинству традиционно используемых антибиотиков, что приводит к снижению эффективности эрадикации с 80–90 до 30–60% и даже до 12,5–18,3% [3, 5, 9, 12]. Следовательно, возникает необходимость постоянного пересмотра стандартных схем лечения и создания новых подходов к терапии заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*.

Согласно 4-му Маастрихтскому соглашению, для лечения хеликобактериоза рекомендованы следующие схемы лечения инфекции *H. pylori* [4, 6, 7]:

- тройная стандартная терапия: ингибиторы протонной помпы (ИПП)+кларитромицин+амоксициллин (7–14 дней);
- последовательная терапия: ИПП+амоксициллин (5 дней), затем ИПП+кларитромицин+метронидазол (5 дней);
- квадротерапия без препаратов висмута: ИПП+амоксициллин+кларитромицин+метронидазол (10 дней);
- квадротерапия на основе препаратов висмута:
- ИПП+висмут трикалия дицитрат+тетрациклин+метронидазол (10 дней);
- тройная терапия на основе левофлоксацина: ИПП+левофлоксацин+амоксициллин (10 дней).

В 3-м Маастрихтском соглашении уже указывалось, что следует избегать использования схемы тройной терапии, содержащей кларитромицин, без предварительного определения антибиотикорезистентности микроорганизма в регионах, где предел устойчивости к кларитромицину превышает 15–20% [11]. В 4-м Маастрихтском соглашении предложены различные подходы к терапии 1-й, 2-й и 3-й линии для регионов с низкой и высокой устойчивостью микроорганизма к кларитромицину (см. таблицу) [4, 6, 7].

В условиях возрастающей антибиотикорезистентности микроорганизма крайне актуально использовать в схемах эрадикационной терапии как 1-й, так и 2-й линии **препараты висмута**, первичная и вторичная резистентность *H. pylori* к которым отсутствует и при применении которых не проявляются такие побочные эффекты, как антибиотикоассоциированная диарея и дисбиоз кишечника [8].

Схемы, рекомендуемые для эрадикации *H. pylori* соглашением Маастрихт-4

Терапия	Устойчивость <i>H. pylori</i> к кларитромицину	
	низкая	высокая
1-й линии	Схемы на основе кларитромицина, в качестве альтернативы схема на основе висмута (квадротерапия)	Схема на основе висмута (квадротерапия)
2-й линии	Схема на основе висмута (квадротерапия), если не использовалась в терапии 1-й линии, или схема на основе левофлоксацина	Схема на основе левофлоксацина
3-й линии	Индивидуальный подбор препаратов после определения устойчивости микроорганизма к антибиотикам	Индивидуальный подбор препаратов после определения устойчивости микроорганизма к антибиотикам

Цитопротективные свойства висмута трикалия дицитрата обеспечивают эффективную защиту клеток слизистой оболочки желудка от повреждающего действия продуктов воспаления с целью профилактики прогрессирования гастрита, в том числе постэрадикационного [1]. Проллиферативный эффект ионов висмута по отношению к эпителию желудка обеспечивает способность препаратов висмута стимулировать обратное развитие атрофии [1]. В связи с этим наиболее терапевтически обоснованным считается прием препаратов висмута (в частности висмута трикалия дицитрата) до 28 дней после окончания курса приема остальных компонентов эрадикационных схем. Такая пролонгированная терапия обеспечивает более выраженное уменьшение воспалительных, атрофических проявлений и лучшее заживление эрозивно-язвенных изменений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, способствует окончательной эрадикации *H. pylori* за счет собственной антихеликобактерной активности и, будучи кишечным антисептиком, благоприятно влияет на состояние кишечной эндоэкологии [8].

Большое внимание в настоящее время уделяют эффективности **последовательной эрадикационной терапии**, которая рекомендована 4-м Маастрихтским соглашением как одна из основных схем эрадикации и является альтернативой классической тройной терапии [4, 6, 7]. Основная цель этого варианта лечения – преодоление возрастающей устойчивости *H. pylori* к кларитромицину. Следовательно, данная концепция может быть признана новым стандартом в лечении хеликобактериоза, особенно в странах с высокой резистентностью микроорганизма к кларитромицину. При назначении последовательной терапии 10-дневный курс лечения делят на 2 этапа: первые 5 дней пациент получает ИПП и амоксициллин в стандартных рекомендованных дозах; в последующие 5 дней он продолжает принимать ИПП, но амоксициллин заменяют кларитромицином, назначая дополнительно тинидазол или метронидазол. В составе последовательной терапии возможно также использование препаратов висмута.

Точные механизмы высокой эффективности последовательной терапии пока не ясны. Видимо, назначение амоксициллина приводит к «ослаблению» клеточной стенки бактерий, что препятствует образованию каналов, блокирующих действие кларитромицина и вызывающих резистентность бактерии к нему, и способствует развитию максимально выраженного фармакологического эффекта антибиотиков, принимаемых во 2-ю фазу. Одной из причин более высокой эффективности последовательной терапии может быть прием пациентами дополнительного антибактериального препарата (тинидазола или метронидазола) [8].

Наиболее масштабной работой, посвященной последовательной терапии хеликобактериоза, является рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, выполненное D. Vaiga и соавт. (Италия) с 2003 по 2006 г. Согласно полученным результатам, эффективность эрадикации при использовании последовательного режима была значительно выше, чем при стандартной тройной терапии (соответственно 89 и 77%; $p=0,0134$). Использование последовательной терапии сопровождалось значительно более высокой эффективно-

стью у пациентов, инфицированных штаммами, устойчивыми к кларитромицину (соответственно 89 и 29%; $p=0,0034$) [14].

Тем не менее прежде чем рекомендовать последовательную терапию в качестве терапии 1-й линии, необходимо провести новые широкомасштабные исследования в Европе и Северной Америке. Значение проведения подобных исследований для определения места последовательной терапии в лечении хеликобактериоза подчеркивают Американская коллегия гастроэнтерологов и ученые – составители 3-го Маастрихтского соглашения [11].

Четвертым Маастрихтским соглашением также разработаны рекомендации по особенностям использования эрадикации в случае возникновения **аллергических реакций** [4, 6, 7]. Так, при наличии указаний в анамнезе на непереносимость антибиотиков пенициллинового ряда рекомендованы следующие схемы эрадикации:

- в регионах с низкой устойчивостью *H. pylori* к кларитромицину – ИПП+кларитромицин+метронидазол;
- в регионах с высокой устойчивостью к кларитромицину – ИПП+висмут трикалия дицитрат+тетрациклин+метронидазол;
- в качестве терапии спасения в регионах с низкой устойчивостью *H. pylori* к фторхинолонам рекомендуется схема ИПП+левофлоксацин+кларитромицин (терапия 2-й линии).

Продолжение приема ИПП после завершения курса антибактериальных препаратов обосновано в случае язвы желудка и осложненной язвы и не рекомендовано в случае неосложненной язвы двенадцатиперстной кишки [8].

К методам **повышения эффективности эрадикационной терапии**, согласно 4-му Маастрихтскому соглашению, относятся [4, 6, 7]:

- использование высоких доз ИПП;
- увеличение длительности терапии до 10–14 дней (повышает эффективность лечения на 5%);
- использование пробиотиков и пребиотиков – некоторые из них продемонстрировали многообещающие результаты при использовании в качестве адъювантной терапии (снижают частоту побочных эффектов).

Повышение дозы ИПП увеличивает концентрацию препарата в крови и, следовательно, усиливает антисекреторный эффект. При использовании высоких доз препаратов данной группы в схемах эрадикации серьезные побочные эффекты не успевают возникнуть в связи с коротким курсом приема препаратов. Однако увеличение дозы антисекреторных препаратов не всегда оптимально с точки зрения соотношения цена/качество и не уменьшает частоту развития осложнений язвенной болезни – например, кровотечения [15].

Увеличение сроков эрадикационной терапии – самый распространенный вариант повышения эффективности лечения инфекции *H. pylori*, так как он одобрен стандартами и, следовательно, обеспечивает юридическую безопасность врача при возникновении конфликта с пациентом в случае неэффективности лечения или возникновения побочных эффектов. Пролонгирование курса антихеликобактерной терапии до 10–14 дней, согласно выводам 3-го Маастрихтского соглашения об оптимальной продолжительности лечения пациентов с *H. pylori*-ассо-

цированными заболеваниями, повышает эффективность эрадикации на 9–12% по сравнению с 7-дневной схемой лечения [11], а согласно постулатам 4-го Маастрихтского соглашения – только на 5% [4, 6, 7]. Итальянские исследователи показали, что 14-дневная терапия комбинацией ИПП+амоксциллин+кларитромицин достоверно эффективнее, чем такая же 7-дневная схема (70 и 57% соответственно) [13]. Ученые из Хорватии при сравнении эффективности 7-, 10- и 14-дневных схем эрадикационной терапии установили, что в случае использования комбинации ИПП+амоксциллин+кларитромицин эффективность эрадикации выше 80% отмечена только при длительности терапии 10 и 14 дней, а в случае использования схемы ИПП+амоксциллин+метронидазол – только при 14-дневном лечении [10].

Тем не менее ряд авторов не считают этот способ достаточно эффективным и патогенетически обоснованным, так как при увеличении сроков приема антибиотиков возрастает как частота побочных эффектов, так и цена лечения, что снижает приверженность пациентов к терапии.

Дополнительное использование пробиотиков и пребиотиков в схемах эрадикационной терапии получает все более широкое распространение. Наиболее перспективным считается использование в качестве дополнительных средств эрадикационной терапии как *Lactobacilli* spp., так и *Bifidobacteria* spp., которые выделяют бактериоцины, способные ингибировать рост *H. pylori* и нарушать адгезию микроба к эпителиальным клеткам желудка [2, 8]. Последние исследования показали, что дополнительное назначение к стандартной эрадикационной терапии пробиотических штаммов *Saccharomyces boulardii*, *Bacillus subtilis*, *Enterococcus faecium* и *Streptococcus faecium* улучшает комплаентность, снижает частоту и выраженность побочных эффектов (дисбиоз кишечника, антибиотикоассоциированная диарея), повышает эффективность эрадикации микроба за счет прямого антагонистического влияния на *H. pylori* и повышения иммунного ответа организма человека [8].

В заключение отметим, что своевременная и адекватная эрадикационная терапия в соответствии с новейшими рекомендациями является залогом успеха в восстановлении здоровья многих людей, считается эффективным фактором профилактики рака желудка, а для обеспечения ее максимальной эффективности необходим индивидуальный подход к каждому пациенту.

Литература

1. Аруин Л. И., Кононов А. В., Мозговой С. И. Международная классификация хронического гастрита: что следует принять и что вызывает сомнения // Архив патологии – 2009; 4: 11–18.
2. Дисбиоз кишечника. Руководство по диагностике и лечению / под редакцией Е. И. Ткаченко, А. Н. Суворова. – СПб.: СпецЛит, 2007. – 238 с.
3. Жебрун А. Б., Александрова В. А., Гончарова Л. Б. и соавт. Диагностика, профилактика и лечение заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*-инфекцией: пособие для врачей. – СПб, 2002. – 44 с.
4. Исаков В. А. Маастрихтское соглашение IV. URL: <http://mdtube.ru/videos/682> (дата обращения 17.11.2011).
5. Корниенко Е. А., Суворов А. Н., Ткаченко Е. И. и соавт. Критический рост резистентности *Helicobacter pylori* к кларитромицину в педиатрической и взрослой гастроэнтерологической практике // Справочник поликлинического врача. – 2010; 12: 54–56.
6. Маастрихт-4: по материалам XXIV Международного семинара по изучению *Helicobacter* и родственных бактерий в развитии хронического воспаления пищеварительного тракта и рака желудка (симпозиум «Маастрихт-4»). Программа. URL: <http://www.helicobacter.org/2011/>(дата обращения 13.09.2011).
7. Рекомендации Маастрихт-4. URL: <http://www.amamed.ru/news/news.php?action2=read&tid=212&selectArchive=true> (дата обращения 17.11.2011).
8. Успенский Ю. П., Суворов А. Н., Барышникова Н. В. Инфекция *Helicobacter pylori* в клинической практике – СПб.: ИнформМед, 2011. – 572 с.
9. Щербakov П. Л., Кашников В. С., Корниенко Е. А. Лечение заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori* // Лечащий врач. – 2010; 7: 6–11.
10. Katicic M., Ticak M., Prskalo M. et al. Eradication of *Helicobacter pylori* infection with two triple therapy regimes of 7, 10, and 14 days: four year experience // *Helicobacter*. – 2006; 2: A11.05.
11. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. Guidelines for the Management of *Helicobacter pylori* Infection (2005). URL: http://www.helicobacter.org/download/summary_guidelines_hp_infection%20business_briefing.pdf (дата обращения 06.11.2011).
12. Megraud F. *Helicobacter pylori* and antibiotic resistance // *Gut*. – 2007; 56: 1502–1507.
13. Paoluzi P., Iacopini F., Crispino P. et al. 2-week triple therapy for *Helicobacter pylori* infection is better than 1-week in clinical practice: a large prospective single-center randomized study // *Helicobacter*. – 2006; 11: 562–568.
14. Vaira D., Zullo A., Vakil N. et al. Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomized trial // *Annals of Internal Medicine*. – 2007; 146 (8): 556–563.
15. Wang C., Ma M., Chou H. et al. High-dose vs non-high-dose proton pump inhibitors after endoscopic treatment in patients with bleeding peptic ulcer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Archives of Internal Medicine*. – 2010; 170 (9): 751–758.

OPTIMIZATION OF TREATMENT FOR HELICOBACTER PYLORI-ASSOCIATED DISEASES

Professor E. Tkachenko, MD; Professor Yu. Uspenskiy, MD;

N. Baryshnikova, PhD

I.I. Mechnikov North-Western State Medical University

According to the latest international guidelines, with increasing *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics, it is necessary to take into account the regional level of resistance of a microorganism to clarithromycin on choosing first-line therapy and to administer high-dose proton pump inhibitors, to increase the duration of therapy up to 10-14 days, and to additionally use probiotics and prebiotics for the enhancement of the efficiency and safety of treatment.

Key words: *Helicobacter pylori*, antibiotic resistance, enhancing the efficiency of eradication.