

Сиденко В.М., Хидченко С.В., Апанасович В.Г., Тушина А.К.

## АНТИХЕЛИКОБАКТЕРНАЯ ТЕРАПИЯ СЕГОДНЯ

Белорусский государственный медицинский университет, Минск

В настоящее время хеликобактерная инфекция считается самой распространенной хронической инфекцией в мире [1]. Несмотря на то, что вначале течение ее асимптомное, у 20 % инфицированных могут развиваться такие серьезные заболевания, как язва желудка и 12-перстной кишки, гастрит, MALT-лимфома и рак желудка [1].

В 2017 г. исполнилось 30 лет со дня основания Европейской группы по изучению *H. pylori* – European Helicobacter Study Group (в настоящее время – European Helicobacter and Microbiota Study Group), основанной в г. Копенгагене через 5 лет после открытия австралийскими учеными Б. Маршаллом и Р. Уорреном инфекционной природы поражения слизистой желудка. В настоящее время она объединяет представителей из большинства стран Европейского Союза.

Результатом деятельности Европейской группы по изучению *H. pylori* являются консенсусы по лечению хеликобактерной инфекции, которые издаются с 1996 г. По мере накопления новых данных эти руководства изменяются. Обновленные положения были представлены в консенсусах Маастрихт II (2000 г.), Маастрихт III (2005 г.), Маастрихт IV (пересмотр рекомендаций – 2010 г., полный текст опубликован в 2012 г.) и Маастрихт V (пересмотр рекомендаций – 2015 г., полный текст опубликован в 2017 г.).

Эрадикационная терапия является единственной эффективной мерой воздействия на *H. pylori*, позволяющей снизить частоту заболевания раком желудка и ассоциированных с *H. pylori* внежелудочных осложнений.

Представленные в литературных источниках данные о распространенности хеликобактерной инфекции в Беларуси ограничены. По данным Макаренко Е.В. с соавт. [2], в 2005 г. в Витебской области был зарегистрирован высокий

уровень инфицированности *H. pylori*, соответствовавший 67,2-83,8% у различных групп населения. Этот показатель сопоставим с частотой обнаружения хеликобактерной инфекции России, где она выявляется у 65-92% взрослого населения в зависимости от региона [3], и значительно превышает инфицированность в североевропейской и североамериканской популяции, где *H. pylori* выявляется у трети взрослых [4].

С момента открытия *H. pylori* и подтверждения его роли в развитии серьезных заболеваний желудочно-кишечного тракта, исследователями из разных стран были предложены различные режимы антибиотикотерапии, нацеленные на элиминацию этого микроорганизма. С разработкой Маастрихтских соглашений подходы к лечению систематизировали, а их совершенствование происходит до настоящего времени.

В утвержденном 2017 г. в Беларуси клиническом протоколе «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения» [5], представлены соответствующие международным рекомендациям схемы эрадикации *H. pylori*, включающие:

- **Терапию 1 линии.** *Стандартную тройную терапию:* ингибитор протонной помпы (ИПП) в стандартной дозе 2 раза в день в комбинации с кларитромицином 500 мг 2 раза в день, амоксициллином 1000 мг 2 раза в день 7 или 10, или 14 дней либо эта же схема с двойной дозой ИПП 2 раза в день 7 дней (при непереносимости антибиотиков пенициллинового ряда вместо амоксициллина следует использовать метронидазол 500 мг 2 раза в день). *Последовательную терапию:* ИПП в стандартной дозе 2 раза в день в комбинации с амоксициллином 1000 мг 2 раза в день 5 или 7 дней, далее ИПП в стандартной дозе 2 раза в день в комбинации с кларитромицином 500 мг 2 раза в день, в комбинации с тинидазолом или метронидазолом 500 мг 2 раза в день 5 или 7 дней.

- **Терапию 2-й линии.** Квадротерапию на основе препаратов висмута: ИПП в стандартной дозе 2 раза в день в комбинации с препаратом коллоидного субцитрата висмута 120 мг 4 раза в день, тетрациклином 500 мг 4 раза в день, метронидазолом 500 мг 3 раза в день 7 или 10, или 14 дней.
- **Терапию 3-й линии.** Тройную терапию с левофлоксацином: ИПП в стандартной дозе 2 раза в день в комбинации с левофлоксацином 500 мг 2 раза в день и амоксициллином 1000 мг 2 раза в день 10 дней.

Известно, что возможность элиминации хеликобактерной инфекции сопряжена с определенными трудностями, что может быть обусловлено такими факторами, как неподходящая схема эрадикации, низкая комплаентность, большая микробная нагрузка, интернализация *H. pylori* клетками желудочного эпителия, высокая кислотность желудочного сока, полиморфизм генов (IL-1B и CYP2C19), способность *H. pylori* образовывать микробную биопленку, а также резистентность к применяемым антибактериальным препаратам [6,7].

На приверженность лечению влияют сложность предложенной схемы эрадикации, длительность терапии, мотивация пациента врачом, достаточный объем полученной информации о заболевании, видимый эффект проводимой терапии, а также возникающие побочные действия лекарственных препаратов [8]. Неотъемлемой частью терапии должна стать разъяснительная работа врача по необходимости четкого выполнения пациентами всех рекомендаций.

Высокой приверженности лечению способствует более короткая его продолжительности при меньшем количестве препаратов с хорошей переносимостью, включенных в режим эрадикации. Тем не менее, в эру антибиотикорезистентности необходимо вносить коррективы в схемы лечения.

Широко применяемая ранее стандартная тройная терапия во многих регионах уже утратила свою актуальность вследствие развития устойчивости *H. pylori* к кларитромицину. Среди стран, в которых резистентность к этому пре-

парату к настоящему времени достигла высоких цифр, можно выделить Китай (50%), Турцию (40%), Италию и Японию (30%), а также Швецию и Тайвань (15%) [9].

В соответствии с Маастрихт V [10], при превышении порогового уровня резистентности *H. pylori* к кларитромицину в регионе выше 15% содержащая кларитромицин трехкомпонентная схема эрадикации может быть назначена только после оценки чувствительности микроорганизма к этому антибиотику.

Результаты исследования Воропаевой А.В. с соавт., проведенного в 2010 г. в Беларуси, показали, что частота встречаемости точечных мутаций фрагмента гена микроорганизма, формирующих резистентность к кларитромицину, составляет 5,5% [11]. Тем не менее, важную роль играет и правильно собранный у пациента лекарственный анамнез, позволяющий оценить вероятность наличия устойчивости к препарату, несмотря на низкую резистентность к нему в популяции.

При развитии высокой резистентности к кларитромицину в популяции (>15%) с целью эрадикации *H. pylori* следует назначать квадротерапию на основе препаратов висмута (ИПП + коллоидный субцитрат висмута + тетрациклин + метронидазол) или без них (ИПП + амоксициллин + кларитромицин + препарат группы нитроимидазолов) (Маастрихт V [10]). Кроме того, квадротерапия на основе препаратов висмута может рекомендоваться в качестве схемы эрадикации первой линии при высокой двойной устойчивости к кларитромицину и метронидазолу.

Важную роль в эрадикации *H. pylori* ИПП играют благодаря увеличению рН желудка, что способствует повышению эффективности амоксициллина и кларитромицина. Уровни этих препаратов в плазме крови и внутрижелудочные рН самые низкие в группе быстрых метаболизаторов, фенотип которых наиболее распространен в Европе и Северной Америке [10]. По данным Ю.Х. Марашовского (2013 г.), результаты исследования группы белорусских пациентов,

госпитализированных с прободными язвами и язвенными кровотечениями, показали, что 85% из них имели быстрый метаболизм [12]. Это свидетельствует об актуальности для жителей нашей страны положения Маастрихт V, согласно которому использование ИПП в высокой дозе дважды в день повышает эффективность тройной терапии. [10].

К мерам, помогающим достичь успеха при лечении инфицированных *H. pylori* пациентов, относится, кроме перечисленных выше подходов, и рекомендованное Маастрихт V увеличение продолжительности эрадикационной терапии до 14 дней, если на региональном уровне терапия продолжительностью 10 дней не показала свою эффективность.

В последние годы широко обсуждается возможность добавления пробиотиков в качестве адъювантной терапии при проведении эрадикации. Проведенные к настоящему времени исследования показали, что частоту успешной антихеликобактерной терапии увеличивали только штаммы *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* и *S. boulardii* [13], что, возможно, связано с сохранением нормальной микробиоты кишечника, ингибированием *H. pylori*, поддержанием барьерной функции эпителия слизистой, предотвращением колонизации патогенными микроорганизмами, а также участием в модулировании местного и системного иммунного ответа [3, 14, 10].

Таким образом, основными мерами повышения эффективности эрадикационной терапии *H. pylori*, представленными в V Маастрихтском консенсусе, являются учет региональной чувствительности микроорганизма к антибиотикам, увеличение продолжительности лечения, использование ИПП в удвоенной дозе, присоединение к стандартной тройной схеме висмута трикалия дицитрата и использование пробиотиков.

## Литература

1. Backert, S. *Helicobacter pylori* research: from bench to bedside / S. Backert, Y. Yamaoka. – Tokyo: Springer, 2016:613.

- 2.Макаренко, Е. В. и др. Распространенность инфекции *Helicobacter pylori* в Витебском регионе / Е. В. Макаренко [и др.]. Вестник Витебского государственного медицинского университета 2005;4(4):12-19.
- 3.Ивашкин, В.Т. и др. Лечение инфекции *Helicobacter pylori*: мейнстрим и новации / В.Т. Ивашкин [и др.]. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017;27(4):4 -21.
- 4.Eusebi, L.H. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection / L.H. Eusebi, R.M. Zagari, F. Bazzoli // *Helicobacter*. 2014;19(suppl.1):1-5.
- 5.Клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения»: утв. Министерством здравоохранения Республики Беларусь 01.06.2017. // Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – Режим доступа: [http://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/001077\\_838640\\_54gastro.pdf](http://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/001077_838640_54gastro.pdf) – Дата доступа: 05.10.2018.
- 6.Graham, D.Y. *Helicobacter pylori* therapy: a paradigm shift / D.Y. Graham, M.P. Dore // *Expert Review of Anti-Infective Therapy* 2016;14 (iss.6):577-585.
- 7.Wang, Y. H. When *Helicobacter pylori* invades and replicates in the cells / Y. H. Wang, J. J. Wu, H. Y. Lei. *Autophagy* 2009;5(iss.4):540-542.
- 8.O'Connor, J. P. Improving compliance with *Helicobacter pylori* eradication therapy: when and how? / J. P. O'Connor, I. Taneike, C. O'Morain. *Therapeutic Advances in Gastroenterology* 2009;2(iss.5):273-279.
- 9.Thung, I. Review article: the global emergence of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance / I. Thung [et al.] // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2016;43( iss.4):514-533.
- 10.Malfertheiner, P. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/Florence Consensus report / P. Malfertheiner [et al.]. *Gut* 2017;66(iss.1):6-30.
- 11.Воропаева, А. В. Молекулярно-генетическое тестирование мутаций гена 23S рРНК *Helicobacter pylori*, определяющих резистентность к кларитромицину в Беларуси / А. В. Воропаева [и др.] // *Медико-биологические проблемы жизнедеятельности* 2010;1(3):30-35.
- 12.Круглый стол. Профилактика кардиоваскулярной патологии: взаимодействие кардиолога и гастроэнтеролога / под ред. Т. Ясевич // *Здравоохранение* 2013;5:64-67.
- 13.Lv, Z. Efficacy and safety of probiotics as adjuvant agents for *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis / Z. Lv [et al.]. *Experimental and therapeutic medicine*. 2015;9:707-716.
- 14.Hu, Y. Novel and effective therapeutic regimens for *Helicobacter pylori* in an era of increasing antibiotic resistance / Y. Hu, Y. Zhu, N.H. Lu . *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2017;7:e168.