

УДК [616.98:579.835.12](063)

Обсуждение проблемы инфекции *Helicobacter pylori* в докладах 19-й Объединенной европейской недели гастроэнтерологии

А.А. Шептулин, Ю.В. Евсютина

Кафедра пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России РФ

Discussion of *Helicobacter pylori* infection issue in reports of the 19-th United European Gastroenterology Week

А.А. Sheptulin, Yu.V. Evsyutina

State educational government-financed institution of higher professional education Sechenov First Moscow state medical university of the Russian federation Ministry of Health and Social Development, Medical faculty, Chair of internal diseases propedeutics

Цель обзора. Провести анализ докладов 19-й Объединенной европейской недели гастроэнтерологии, посвященных проблеме диагностики и ликвидации инфекции *Helicobacter pylori*.

Основные положения. Распространенность *H. pylori* продолжает оставаться высокой во всем мире. В настоящее время наблюдается снижение эффективности стандартной тройной схемы устранения инфекции, связанное с растущей устойчивостью штаммов *H. pylori* к кларитромицину. Преодолению этой резистентности способствуют новые схемы эрадикации: последовательная, «сопутствующая», тройная терапия с левофлоксацином. Выбор конкретной схемы зависит от показателей резистентности к кларитромицину в данном регионе.

Заключение. Повышение эффективности лечения может быть достигнуто с помощью создания новых схем эрадикации.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, повышение эффективности эрадикации.

The aim of review. To analyze reports of the 19-th United European Gastroenterology Week, devoted to diagnostics and treatment of *Helicobacter pylori* infection.

Original positions. Prevalence of *H. pylori* continues to remain high all over the world. Now decrease of the standard triple mode of eradication of infection efficacy, related to growing clarithromycin resistance of *H. pylori* strains is observed. Overcoming of this resistance is promoted by new modes of eradication: sequential, «concomitant» triple therapy with levofloxacin. The choice of the specific mode depends on level of clarithromycin resistance in this region.

Conclusion. Improvement of treatment efficacy can be achieved by development of new modes of eradication.

Key words: *Helicobacter pylori*, increase of eradication efficacy.

Шептулин Аркадий Александрович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ПМГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России РФ. Контактная информация: arkalshep@gmail.com; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ПМГМУ им. И.М. Сеченова

Sheptulin Arcady A. — MD, PhD, professor of the chair of internal diseases propedeutics. State educational government-financed institution of higher professional education Sechenov First Moscow state medical university of the Russian federation Ministry of Health and Social Development. Contact information: arkalshep@gmail.com; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1. Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology. State educational government-financed institution of higher professional education Sechenov First Moscow state medical university

Евсютина Юлия Викторовна — клинический ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней ПМГМУ им. И.М. Сеченова

С 22 по 26 октября 2011 г. в столице Швеции — Стокгольме проходила 19-я Объединенная европейская неделя гастроэнтерологии (19th UEGW), в рамках которой важное место занимали доклады, посвященные проблеме диагностики и устранения инфекции *Helicobacter pylori*, остающейся одной из наиболее распространенных инфекций в различных странах земного шара.

Так, в докладе L. Lombarardo и соавт. (Италия) отмечалось, что среди 38 514 пациентов, обратившихся в Турине в период с 1997 по 2008 г. с жалобами на диспепсические расстройства, *H. pylori* была диагностирована в 34,5% случаев (чаще всего в возрастной группе от 40 до 70 лет). Еще более высокой оказалась распространенность инфекции в странах Юго-Восточной Азии. По данным Н. Chi (Тайвань, Китай), среди 806 жителей острова Ланьюй она была обнаружена у 72,1% обследованных.

О.С. Актепе и соавт. (Турция) сравнили эффективность различных методов диагностики инфекции — гистологического, микробиологического (получение культуры *H. pylori*), определения антигена *H. pylori* в кале, полимеразной цепной реакции (ПЦР) и метода флуоресцентной гибридизации *in situ*. При этом частота обнаружения *H. pylori* оказалась следующей: при применении гистологического метода — 64,4%, высеивании микроорганизма — 42,4%, определении антигена *H. pylori* в кале — 48,5%, постановке ПЦР в биопсийном материале — 74,2%, постановке ПЦР в кале — 21,2% и при использовании метода флуоресцентной гибридизации *in situ* — 61,4%. Авторы сделали вывод о высокой эффективности всех применявшихся методов диагностики за исключением постановки ПЦР в кале.

Одной из проблем, связанных с эрадикацией инфекции *H. pylori*, является растущая резистентность к кларитромицину. Так, J.C. Yang и соавт. (Китай) проанализировали эффективность стандартной тройной терапии, включающей ингибиторы протонной помпы (ИПП), амоксициллин и кларитромицин, и частоту резистентности к амоксициллину, кларитромицину и метронидазолу по данным Е-теста в разные периоды времени: 1996–1998, 2002–2004 и 2008–2010 гг. Эффективность стандартной тройной терапии в первом периоде составила 92%, во втором — 89%, а в третьем — 78%. Частота устойчивости к амоксициллину, метронидазолу и кларитромицину составила соответственно в первом периоде 1, 30 и 5%, во втором — 1, 33 и 12%, в третьем — 1,5, 38 и 23%. Полученные результаты свидетельствуют о неуклонном росте в Тайвани в последние 15 лет резистентности к кларитромицину и метронидазолу и, как следствие, о снижении эффективности стандартной тройной терапии.

Вот почему в докладах большое внимание уделялось оценке других схем эрадикации, при-

менявшихся в качестве схем первой линии. Так, J.-M. Liou и соавт. (Китай) в мультицентровом рандомизированном исследовании сравнивали эффективность терапии, включавшей в себя последовательное применение вначале ИПП и амоксициллина, а затем ИПП, кларитромицина и метронидазола — в общей сложности в течение 10 (5 + 5) дней (П-10) или 14 (7 + 7) дней (П-14) и стандартной тройной терапии, проводившейся в течение 14 дней (Т-14). Эффективность эрадикации, оцененная по методике анализа ИТТ (intention-to-treat) составила: при использовании схемы П-14 — 90,9%, П-10 — 87,2% и Т-14 — 81,2%, а по методике анализа РР (per-protocol) — соответственно 92,7, 90,7 и 84,8%. Это позволило авторам сделать заключение о более высокой эффективности последовательной 10- и 14-дневной терапии по сравнению с 14-дневной стандартной тройной терапией.

Н.Г. Park и соавт. (Южная Корея) также провели рандомизированное сравнительное исследование 10-дневной последовательной терапии и стандартной тройной терапии, применявшихся в качестве схем лечения первой линии. Эффективность эрадикации составила по методике анализа ИТТ соответственно 77,8 и 62,2%, по методике анализа РР — 87,9 и 76,0%, что свидетельствовало о более высокой результативности 10-дневной последовательной терапии.

Однако не все авторы смогли подтвердить более высокую эффективность последовательной терапии. Так, А. Kadayifci и соавт. (Турция) провели рандомизированное открытое проспективное исследование, включавшее пациентов с неязвенной диспепсией, ассоциированной с *H. pylori*. Больные первой группы (87 человек) получали в первую неделю ИПП и амоксициллин, а в течение второй недели — ИПП, кларитромицин и метронидазол. Пациентам второй группы (92 человека) назначали ту же терапию, но вместо метронидазола применялся тетрациклин. Эффективность эрадикации, оцененная по методике анализа ИТТ, составила в первой группе 61%, во второй — 72%, а при использовании методики анализа РР — соответственно 70,1 и 78,2%. Полученные результаты послужили доказательством низкой эффективности последовательной терапии, содержащей кларитромицин, и высокой резистентности *H. pylori* к кларитромицину и метронидазолу в Турции.

С. Lim и соавт. (Южная Корея) сравнивали действие «сопутствующей» (concomitant) терапии, включающей ИПП, амоксициллин, кларитромицин и метронидазол (иначе ее называют квадро-терапией без препаратов висмута), и стандартной тройной терапии, причем обе схемы назначались в течение 7 дней. Эффективность «сопутствующей» терапии составила по методике анализа ИТТ 81,1%, а стандартной тройной терапии — 64,7%. Правда, частота побочных явлений (дискомфорт в эпига-

стрии, изменение вкуса) в первом случае также оказалась выше (соответственно 37,7 и 9,4%).

I. Hung и соавт. (Китай) провели сравнительное рандомизированное многоцентровое исследование влияния двух схем эрадикации первой линии — квадротерапии с препаратами висмута, проводившейся в течение 5 дней, и стандартной тройной терапии продолжительностью 7 дней. Частота эрадикации по методике анализа ИТТ составила соответственно 90,3 и 83,5%, а по методике анализа РР — 91,4 и 83,3%. Сделан вывод: 5-дневная квадротерапия с препаратами висмута является более эффективной нежели 7-дневная стандартная тройная терапия.

C. Soraci и соавт. (Румыния) изучали результаты применения 10-дневной стандартной тройной терапии и такой же терапии с добавлением пробиотика (*Bifidobacterium longum*) и без него. Эффективность эрадикации, оцененная с помощью методики анализа ИТТ, составила в первой группе 77%, во второй — 81,2%, а по методике анализа РР — соответственно 72,9 и 87,7%. Таким образом, добавление к стандартной тройной терапии пробиотика дало возможность повысить эффективность эрадикации.

Повсеместно отмечаемый рост резистентности к кларитромицину определил повышенный интерес к применению резервных схем эрадикации. Одной из таких схем явилась схема тройной терапии, в которую вместо кларитромицина включается левофлоксацин.

K. Ozdil и соавт. (Турция) провели сравнительное исследование различных схем эрадикации, применявшихся в качестве терапии первой линии и включавших в себя: ИПП, амоксициллин, кларитромицин и пробиотик (*Saccharomyces boulardi*), назначавшихся в течение 10 дней (1-я группа); ИПП, левофлоксацин и амоксициллин, применявшихся на протяжении 14 дней (2-я группа), а также схему последовательной терапии с назначением в первые 5 дней ИПП и амоксициллина, а в последующие 7 дней — ИПП, левофлоксацина и метронидазола (3-я группа). Эффективность эрадикации, оцененная по методикам анализа РР и ИТТ, оказалась следующей: в 1-й группе — 77,1 и 72,4%, во 2-й группе — 89,1 и 86,3%, в 3-й — 95,5%. Это указывало на большую эффективность схем эрадикации, содержащих левофлоксацин.

Другим препаратом, использовавшимся в составе резервных схем эрадикации, явился моксифлоксацин. Мета-анализ двух независимых систематических обзоров, включавших 7 рандомизированных контролируемых исследований, проведенный S. Miehlke и соавт. (Германия) с участием 1466 пациентов, показал, что эффективность тройной терапии — как схемы эрадикации первой линии — с применением вместо кларитромицина моксифлоксацина, оцененная по методике анализа ИТТ, составила 79,3%. Это дало основание сделать

вывод о высокой эффективности данной схемы, хотя каких-либо ее преимуществ по сравнению со стандартной тройной терапией выявлено не было.

Этими же авторами проведен мета-анализ двух независимых систематических обзоров 8 рандомизированных исследований (включавших в общей сложности 918 пациентов), в которых сравнивались показатели моксифлоксацинсодержащей тройной терапии и висмутсодержащей квадротерапии, применявшихся в качестве схем эрадикации второй линии. Авторами сделан вывод о большей эффективности терапии с использованием моксифлоксацина (по методике анализа ИТТ 76,0%) по сравнению с висмутсодержащей квадротерапией.

J. Vago и соавт. (Хорватия) изучали результаты использования схем второй линии у больных, резистентных к стандартной тройной терапии. Пациенты 1-й группы получали висмутсодержащую квадротерапию в течение 7 дней, больные 2-й группы — тройную терапию, в схему которой вместо кларитромицина включался моксифлоксацин в течение 10 дней. Показатели эрадикации, оцененной по методике анализа ИТТ, составили соответственно 40 и 73%, по методике анализа РР — 54 и 72%, что свидетельствовало о более высокой эффективности моксифлоксацина.

S. di Caro и соавт. (Великобритания, Италия, США) осуществили мета-анализ 10 рандомизированных исследований, проведенных в европейском и азиатском регионах. Сравнивалась эффективность использования в качестве схем второй линии тройной терапии, содержащей амоксициллин и левофлоксацин, назначавшейся в течение 7 и 10 дней, и 7-дневной стандартной висмутсодержащей квадротерапии. Эффективность 7-дневного курса с левофлоксацином составила 70,6%, при назначении 10-дневного курса — 88,7%, а при применении схемы квадротерапии — 67,4%. При этом эффективность квадротерапии оказалась одинаковой как в европейском, так и в азиатском регионе, тогда как схема, включавшая левофлоксацин, более эффективной была в европейском регионе (соответственно 78,3 и 67,7%).

Однако широкое использование схем с левофлоксацином ведет к росту первичной и вторичной резистентности штаммов *H. pylori* к данному антибиотику. Как отмечалось в докладе J.M. Romaozinho и соавт. (Португалия), частота резистентности инфекции к левофлоксацину в стране достигает 30,7%, что является причиной низкой эффективности тройной схемы с препаратом в этом регионе (51,4%).

В докладе H.C. Lim и соавт. (Южная Корея) были представлены сравнительные результаты изучения действия различных ИПП при их применении в схемах эрадикации. Частота эрадикации *H. pylori* при использовании эзомепразола и рабепразола оказалась более высокой (соответственно 76,0 и 73,2%), чем при применении лансопразола (65,5%).

В ходе Объединенной европейской недели гастроэнтерологии были впервые обнародованы рекомендации международного согласительного совещания «Маастрихт-4», касавшегося оптимизации диагностики и устранения инфекции *H. pylori*.

С докладом об основных показаниях к проведению эрадикации выступил С. О'Могайн (Ирландия). Согласно достигнутому консенсусу, помимо показаний, ставших уже классическими (язвенная болезнь, MALT-лимфома желудка), проведение эрадикации в регионах с высокой распространенностью инфекции *H. pylori* (а Россия, к сожалению, к таким странам относится) рекомендуется у больных с функциональной диспепсией (в нашей стране эти больные обычно ведутся с диагнозом хронического гастрита при клинических проявлениях болезни).

Установлено, что *H. pylori* повышает риск развития поражений слизистой оболочки желудка при приеме *нестероидных противовоспалительных препаратов* (НПВП-гастропатии), поэтому пациентам, длительно получающим НПВП, показано проведение эрадикационной терапии.

Как было подчеркнуто в решениях консенсуса «Маастрихт-4», эрадикация *H. pylori* не является причиной развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и не влияет на эффективность ее лечения, хотя при этом было отмечено, что существует отрицательная связь между наличием *H. pylori* и риском формирования аденокарциномы пищевода.

Не была подтверждена связь между инфекцией *H. pylori* и сердечно-сосудистыми заболеваниями, деменцией, мигренью. Применительно к неастроэнтерологическим заболеваниям эрадикацию необходимо проводить только при аутоиммунной тромбоцитопении и идиопатической (т. е. с невыясненной причиной) железodefицитной анемии. Было сделано примечание, что эрадикация *H. pylori* может оказаться эффективной и при В₁₂-дефицитной анемии, однако уровень доказательств был расценен как очень низкий.

Характеризуя положения последнего согласительного совещания, С. О'Могайн отметил, что существует положительная корреляция между раком желудка и наличием у больных с *H. pylori*-ассоциированным гастритом атрофии слизистой оболочки фундального отдела желудка и кишечной метаплазии; при этом наиболее высокий риск возникновения злокачественной опухоли обнаруживается на поздних стадиях атрофического гастрита, когда инфекция исчезает. С целью профилактики рака желудка эрадикация *H. pylori* показана больным атрофическим гастритом, родственникам больных раком желудка первой степени родства и пациентам, перенесшим операцию по поводу раннего рака. Лучшие результаты достигаются тогда, когда эрадикационная терапия про-

водится до возникновения выраженной атрофии и метаплазии.

С рекомендациями консенсуса «Маастрихт-4», касающимися диагностики и устранения инфекции *H. pylori*, выступил F. Megraud (Франция). В соответствии с положениями упомянутого согласительного совещания уреазный тест и определение антигена в кале эквивалентны по своей диагностической точности, серологический метод — единственный, на результаты которого не влияют степень обсемененности *H. pylori*, наличие атрофии слизистой оболочки, прием антисекреторных препаратов и антибиотиков. При этом было подчеркнуто, что в клинической практике следует применять адекватные тесты определения антител класса IgG. Если больной получает ИПП, то их прием необходимо прекратить за 2 нед до исследования. Если ИПП нельзя отменить, то для диагностики следует использовать серологические методы. Микробиологический метод (получение культуры *H. pylori*) надо применять у больных, у которых проведение эрадикации оказалось неэффективным.

Существующие сегодня молекулярные методы (ПЦР в режиме реального времени) рекомендовано использовать для выявления резистентности к кларитромицину. Чувствительность к нему определяют: перед назначением стандартной тройной терапии в качестве схемы первой линии в зонах с высокой резистентностью к препарату, во всех случаях применения стандартной терапии в качестве схем второй линии и при неэффективности последних. Что касается метронидазола, то для выявления чувствительности к нему в настоящее время нет молекулярных методов, поэтому если после получения культуры *H. pylori* определяется резистентность к антибиотикам, целесообразно включать в их число и метронидазол. При этом если установлена чувствительность к кларитромицину с помощью молекулярных методов, отдельно высевать культуру *H. pylori* для определения резистентности к метронидазолу не следует.

F. Megraud представил перечень схем, рекомендованных для эрадикации. По сравнению с предыдущим консенсусом «Маастрихт-3» он сократился до 5 наименований. В их число вошли: стандартная тройная схема (ИПП + амоксициллин + кларитромицин) продолжительностью 7–14 дней, последовательная (sequential) терапия (в течение первых 5 дней ИПП + амоксициллин, в последующие 5 дней ИПП + кларитромицин + метронидазол), «сопутствующая» (concomitant) терапия, включающая в себя стандартную тройную схему, назначаемую в течение 10 дней в комбинации с еще одним антибактериальным препаратом (чаще всего метронидазолом), квадротерапия с ИПП, тетрациклином, метронидазолом и препаратами висмута и, наконец, также 10-дневная

терапия с применением ИПП + амоксициллином и левофлоксацином.

Выбор схем для эрадикации *H. pylori* определяется устойчивостью инфекции к кларитромицину. Если в конкретном регионе она не превышает 10%, то в качестве схемы первой линии можно назначать стандартную тройную терапию без предварительного определения резистентности к этому антибиотику. Если показатели устойчивости к нему находятся в пределах 10–50%, то применять схему стандартной тройной терапии можно только после предварительного определения чувствительности *H. pylori* к кларитромицину.

В зонах с высокой резистентностью к кларитромицину в качестве схемы первой линии могут назначаться стандартная тройная терапия, последовательная терапия или квадротерапия с препаратами висмута; в качестве схемы второй линии — квадротерапия с препаратами висмута или тройная терапия с левофлоксацином; схема третьей линии подбирается индивидуально после получения культуры и определения индивидуальной чувствительности инфекции к антибиотикам.

В зонах с низкой резистентностью к кларитромицину в качестве схемы первой линии могут применяться квадротерапия с препаратами висмута, последовательная и «сопутствующая» терапия; в качестве схемы второй линии — тройная терапия с левофлоксацином; схема третьей линии также основывается на определении индивидуальной чувствительности *H. pylori* к антибиотикам.

При наличии аллергии к пенициллину в регионах с низкой резистентностью к кларитромицину и метронидазолу назначается схема ИПП + кларитромицин + метронидазол, в зонах с высокой резистентностью к кларитромицину — квадротерапия с препаратами висмута.

Повышение эффективности лечения (примерно на 5%) достигается за счет увеличения дозы ИПП в схемах эрадикации в 2 раза. Кроме того, к антибактериальным препаратам можно добавить пробиотики как средство адыювантной терапии. Контроль эрадикации следует проводить не ранее чем через 4 нед после ее окончания, используя с этой целью уреазный дыхательный тест или определение антигена в кале.

Таким образом, анализ представленных докладов позволяет сделать следующие выводы.

1. Эффективность стандартной тройной терапии продолжает в последние годы снижаться вследствие роста резистентности к кларитромицину и метронидазолу, особенно в развитых странах,
2. Выбор той или иной схемы эрадикации определяется частотой устойчивости штаммов *H. pylori* к кларитромицину в данном регионе.
3. Преодоление резистентности к кларитромицину и повышение эффективности эрадикации могут быть достигнуты с помощью новых схем терапии — последовательной, «сопутствующей», тройной терапии с левофлоксацином, а также путем увеличения продолжительности лечения с 7 до 10–14 дней, повышения дозы ИПП в эрадикационных схемах, добавления пробиотиков.