

В.В. Цуканов, О.С. Амелчугова, НИИ медицинских проблем Севера Сибирского отделения РАМН, г. Красноярск, П.Л. Щербаков, д.м.н., профессор, ЦНИИ гастроэнтерологии, г. Москва, Россия

Современные аспекты эрадикации *Helicobacter pylori*

***Helicobacter pylori* – одна из самых распространенных инфекций в мире. Эти бактерии играют ключевую роль в развитии гастрита, язвенной болезни, В-клеточной лимфомы и рака желудка. Эрадикационная терапия считается успешной, если обеспечивает частоту излечения более 80%.**

Резистентность к антибиотикам

Резистентность к антибиотикам – ведущий фактор неудачи первой и второй линии терапии. Резистентность варьирует в разных странах, есть также региональные различия (табл.). Это объясняет, почему невозможно предложить стандартизированную терапию, которая могла бы быть применена во всем мире. Кроме того, устойчивость непрерывно изменяется вследствие злоупотребления антибиотиками для лечения других заболеваний и вследствие миграции населения.

Автор	Страна	Год	№	Амо	Кла	Метр	Тетр	Ципро	Лево
Zullo et al. [23]	Италия	2004-2006	255		16,9	29,4			19,1
Chishoim et al. [5]	Великобритания (Уэльс)	2000-2005	664		8,3	28,6			
Boyanova et al. [3]	Болгария	2005-2007	613	0,9	17,8	25	4,4	7,7	
Cobayashi et al. [13]	Япония	2002-2004	3707	0,1	2,2	2,7			
Bang et al. [2]	Корея	2001-2005	144	11,8	34,7	34,7	0		
Hu et al. [11]	Тайвань	2004-2005	133	36,1	51,9	51,9			

Примечание: Амо – амоксициллин; Кла – кларитромицин; Метр – метронидазол; Тетр – тетрациклин; Ципро – ципрофлоксацин; Лево – левофлоксацин

Ряд авторов считают, что периодически должны проводиться исследования чувствительности к антибиотикам, чтобы использовать в лечении антибиотики с более низкой резистентностью. Консенсус Маастрихт III (2005) также подчеркивает роль устойчивости к антибиотикам при выборе не только первой, но и второй линии терапии [15]. Фактически тройная терапия, которая включает кларитромицин, должна назначаться только в тех регионах, где резистентность к этому антибиотику не превышает 15-20%. Широкое использование кларитромицина для лечения инфекций дыхательных путей, особенно у детей, метронидазола в гинекологии и при паразитарных инвазиях в развивающихся странах увеличило первичную устойчивость *H. pylori* к этим двум антибиотикам. Резистентность к метронидазолу в некоторых регионах достигает 100%. В развитых странах после проведенных исследований в качестве замены кларитромицина и метронидазола предложены фторхинолоны, к которым *H. pylori* все еще имеет низкую резистентность. Однако *H. pylori* может легко развить устойчивость к фторхинолонам, так что они могут быть полезны только в ближайшее время.

Первая линия терапии

Следует подчеркнуть, что в связи с ростом лекарственной резистентности *H. pylori* к антибиотикам для эрадикации целесообразно применять оригинальные ингибиторы протонной помпы (эзомепразол) и оригинальный кларитромицин (Клацид).

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) в основе тройной схемы были первой линией терапии в течение более десяти лет. Согласно Маастрихт III [15] традиционную первую линию лечения – ИПП (2 раза в день), амоксициллин (1 г 2 раза в день) и кларитромицин (500 мг 2 раза в день) – назначают в течение 10 дней. Современный метаанализ [4] продемонстрировал, что 10-дневная и 14-дневная тройная терапия давали большую частоту эрадикации, чем 7-дневный курс лечения. XXII ежегодная конференция Европейской группы по изучению *H. pylori* (EHSG), прошедшая в сентябре 2009 г. в г. Порту (Португалия), подтвердила лидирующие позиции тройной терапии для эрадикации *H. pylori* [18].

Маастрихт III (2005) рекомендовал четырехкомпонентную схему в качестве альтернативной первой линии терапии [15]. Для лечения по этой схеме используются следующие препараты: ИПП в стандартной дозе 2 раза в день + Де-Нол (висмута трикалия дицитрат) 120 мг 4 раза в день + амоксициллин 1000 мг 2 раза в день + кларитромицин 500 мг 2 раза в день в течение 10 дней. С учетом роста резистентности к кларитромицину четырехкомпонентная терапия в настоящее время занимает лидирующие позиции.

В 2008 г. Европейской группой по изучению *H. pylori* последовательная терапия была рекомендована в качестве первой линии терапии: 5 дней – ИПП + амоксициллин 1000 мг 2 раза в день; затем 5 дней – ИПП + кларитромицин 500 мг 2 раза в день + тинидазол 500 мг 2 раза в день

[20]. Исследования показывают, что последовательная терапия ведет к эрадикации в 90% случаев, то есть превосходит эффективность стандартной тройной терапии. Частота побочных эффектов и комплаенс при этом такие же, как при тройной терапии.

В метаанализе 10 клинических исследований 2747 пациентов [12] последовательная терапия оказалась эффективнее стандартной тройной терапии для эрадикации инфекции *H. pylori* у пациентов, впервые проходящих лечение. Частота эрадикации *H. pylori* была 93,4% (91,3-95,5%) при последовательной терапии (n=1363) и 76,9% (71,0-82,8%) при стандартной тройной терапии (n=1384). Большинство пациентов, включенных в эти исследования, были итальянцами, поэтому необходимо дальнейшее международное исследование. Частота эрадикации у пациентов, резистентных к кларитромицину, при последовательной терапии составила 83,3%, тройной терапии – 25,9% (относительный риск 10,21; доверительный интервал 3,01-34,58; p<0,001) [7].

Вторая линия терапии

Европейское исследование показало, что комбинация ИПП (два раза в день) с левофлоксацином (500 мг 2 раза в день) и амоксициллином (1 г 2 раза в день) эффективна в качестве второй линии терапии и может иметь меньше побочных эффектов, чем традиционная квадротерапия [9]. Частота эрадикации по этой схеме в качестве второй линии терапии – 77% [8]. Схема с левофлоксацином в настоящее время занимает ведущие позиции в качестве второй линии терапии.

Квадротерапия (ИПП 2 раза в день, висмут 120 мг 4 раза в день, метронидазол 250 мг 4 раза в день, тетрациклин 500 мг 4 раза в день) в России не должна применяться широко в связи с высокой резистентностью к метронидазолу.

Третья линия терапии

XXII конференция Европейской группы по изучению *H. pylori* (EHSG), прошедшая в г. Порту (Португалия) в сентябре 2009 г., рекомендовала в качестве третьей линии терапии схему – ИПП (2 раза в день), амоксициллин (1 г 2 раза в день) и рифабутин (150 мг 2 раза в день) в течение 10 дней [18]. Резистентность к рифабутину также возможна, и, поскольку он входит в первую линию терапии туберкулеза, его использование должно быть ограничено.

Недавно выполнено немецкое исследование более чем у 100 пациентов с, по крайней мере, одной предшествующей неудачной эрадикацией и резистентностью *H. pylori* к метронидазолу и кларитромицину. У этих больных тройная терапия с эзомепразолом (40 мг), моксифлоксацином (400 мг) и рифабутином (300 мг 1 раз в день) в течение 7 дней дала частоту эрадикации 77,7% [21].

Дополнительная терапия

Возникновение побочных эффектов может уменьшить комплаенс пациентов и ведет к возникновению резистентности бактерий. Это стимулировало множество работ по поиску альтернативных вариантов лечения *H. pylori*. Недавнее исследование показало, что дополнение терапии пробиотическими штаммами *Bacillus* и *Streptococcus faecium* увеличивает комплаенс, уменьшает частоту побочных эффектов и увеличивает частоту эрадикации [10]. Наиболее изученные пробиотики – продуцирующие молочную кислоту бактерии рода *Lactobacillus* [14]. Пробиотики играют роль в стабилизации барьерной функции желудка и уменьшают воспаление слизистой оболочки [14]. Некоторые пробиотики, такие как *Lactobacilli* и *Bifidobacteria*, выделяют бактериоцины, которые могут ингибировать рост *H. pylori* и уменьшать его адгезию к эпителиоцитам желудка [19]. Частота эрадикации при применении пробиотиков увеличивалась не всегда, но частота побочных эффектов, особенно диареи, тошноты и нарушения вкуса, уменьшалась значительно [19]. Крупный метаанализ стандартной тройной терапии с пробиотиками и без них показал значительное сокращение побочных эффектов и небольшое увеличение частоты эрадикации [17]. В метаанализе 8 рандомизированных исследований частота эрадикации *H. pylori* при сочетании тройной терапии с лактобактериями составила 82,26%, без пробиотиков – 76,97% (p=0,01). Общая частота побочных эффектов не отличалась. Однако при добавлении лактобактерий уменьшалась частота диареи, вздутия живота и нарушения вкуса [22]. Таким образом, применение пробиотиков (например, Линекса) может увеличить частоту эрадикации и уменьшить побочные эффекты.

Терапия будущего

Терапевтическая вакцинация могла бы спасти миллионы жизней, была бы более рентабельна и имела бы меньшее количество потенциальных осложнений, чем назначение антимикробных средств. Первые исследования в моделях на животных продемонстрировали эффективность иммунизации и дали большие надежды на создание человеческой

вакцины [1]. Однако разработка вакцины против этого уникального микроорганизма оказалась очень трудной. Первоначально полагалось, что вакцинация должна проводиться перорально, потому что *H. pylori* – неинвазивный патоген. Однако из-за кислого содержимого желудка создать вакцину, которая смогла бы пройти эту среду и сохранить эффективность, оказалось проблематично. Другая трудность развития оральных вакцин – возможность дополнительного стимулирования иммунной системы [1]. При тестировании на людях оральной терапевтической вакцины, которая состояла из рекомбинанта апоээнзима уреазы *H. pylori* и термостабильного токсина *Escherichia coli*, у большого количества пациентов возникла диарея. Однако у этих пациентов уменьшилась бактериальная нагрузка *H. pylori* [16]. Развитие знаний об иммуногенности *H. pylori* поможет в разработке коммерчески доступной вакцины.

Заключение

XXII конференция EHSG (г. Порту, Португалия, сентябрь 2009 г.) [18] по-прежнему рекомендует тройную терапию в течение 10 дней в качестве ведущей схемы эрадикации *H. pylori*. Альтернативой тройной терапии является четырехкомпонентная схема с ИПП, Де-Нолом, амоксициллином и кларитромицином. Резистентность *H. pylori* к антибиотикам – актуальная проблема, которая должна исследоваться на региональном и международном уровне. Терапия, основанная на левофлоксацине, эффективна в качестве второй линии терапии и более безопасна в сравнении с квадротерапией. Схемы с рифабутином – 3-я линия терапии в клинически сложных случаях.

Литература

- Aebischer T., Schmitt A., Walduck A. K. et al. Helicobacter pylori vaccine development: facing the challenge // Int. J. Med. Microbiol. 2005. V. 295, № 3. P. 343-353.
- Bang S. Y., Han D. S., Eun C. S. et al. Changing patterns of antibiotic resistance of Helicobacter pylori in patients with peptic ulcer disease // Korean J. Gastroenterol. 2007. V. 50. P. 356-362.
- Boyanova L., Gergova G., Nikolov R. et al. Prevalence and evolution of Helicobacter pylori resistance to 6 antibacterial agents over 12 years and correlation between susceptibility testing methods // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 2008. V. 60, № 2. P. 409-415.
- Calvet X., Garcia N., Lopez T. et al. A meta-analysis of short versus long therapy with a proton pump inhibitor, clarithromycin and either metronidazole or amoxicillin for treating Helicobacter pylori infection // Aliment. Pharmacol. Ther. 2000. V. 14, № 4. P. 603-609.
- Chisholm S. A., Teare E. L., Davies K. et al. Surveillance of primary antibiotic resistance of Helicobacter pylori at centers in England and Wales over a six-year period (2000-2005) // Euro Surveill. 2007. № 12. P. E3-E4.
- De Francesco V., Zullo A., Hassan C. et al. The prolongation of triple therapy for Helicobacter pylori does not allow reaching therapeutic outcome of sequential scheme: a prospective, randomised study // Dig. Liver Dis. 2004. V. 36, № 3. P. 322-326.
- Gatta L., Vakil N., Leandro G. et al. Sequential Therapy or Triple Therapy for Helicobacter pylori Infection: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials in Adults and Children // Am. J. Gastroenterol. 2009. Oct 20. [Epub ahead of print.]
- Gisbert J. P., Bermejo F., Castro-Fernandez M. et al. H. pylori Study Group of the Asociacion Espanola de Gastroenterologia. Second-line rescue therapy with levofloxacin alter H. pylori treatment failure: a Spanish multicenter study of 300 patients // Am. J. Gastroenterol. 2008. V. 103, № 1. P. 71-76.
- Gisbert J. P., De la Morena F. Systematic review and meta-analysis: levofloxacin-based rescue regimens after Helicobacter pylori treatment failure // Aliment. Pharmacol. Ther. 2006. V. 23, № 1. P. 35-44.
- Gotteland M., Brunser O., Cruchet S. Systematic review: are probiotics useful in controlling gastric colonization by Helicobacter pylori? Aliment. Pharmacol. Ther. 2006. V. 23, № 10. P. 1077-1086.
- Hu C. T., Wu C. C., Lin C. Y. et al. Resistance rate to antibiotics of Helicobacter pylori isolates in eastern Taiwan // J. Gastroenterol. Hepatol. 2007. V. 22, № 7. P. 720-723.
- Jafri N. S., Hornung C. A., Howden C. W. Meta-analysis: sequential therapy appears superior to standard therapy for Helicobacter pylori infection in patients naive to treatment // Ann. Intern. Med. 2008. V. 149, № 4. P. 243-248.
- Kobayashi I., Murakami K., Kato M. et al. Changing antimicrobial susceptibility epidemiology of Helicobacter pylori strains in Japan between 2002 and 2005 // J. Clin. Microbiol. 2007. V. 45, № 10. P. 4006-4010.
- Lesbros-Pantoflickova D., Corthesy-Theulaz I., Blum A. L. Helicobacter pylori and probiotics // J. Nutr. 2007. V. 137, № 8. P. 812S-818S.
- Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report // Gut. 2007. V. 56, № 7. P. 772-781.
- Michetti P., Kreiss C., Kotloff K. L. et al. Oral immunization with urease and Escherichia coli heat-labile enterotoxin is safe and immunogenic in Helicobacter pylori-infected adults // Gastroenterology. 1999. V. 116, № 6. P. 804-812.
- Nista E. C., Candelli M., Cremonini F. et al. Bacillus clausii therapy to reduce side-effects of anti-Helicobacter pylori treatment: randomized, double-blind, placebo controlled trial // Aliment. Pharmacol. Ther. 2004. V. 20, № 6. P. 1181-1188.
- O'Connor A., Gisbert J., O'Morain C. Treatment of Helicobacter pylori infection // Helicobacter. 2009. V. 14, Suppl. 1. P. 46-51.
- Park S. K., Park D. I., Choi J. S. et al. The effect of probiotics on Helicobacter pylori eradication // Hepatogastroenterology. 2007. V. 54, № 6. P. 2032-2036.
- Vaira D., Zullo A., Vakil N. et al. Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for Helicobacter pylori eradication: a randomized trial // Ann. Intern. Med. 2007. V. 146, № 3. P. 556-563.
- Van der Poorten D., Katelaris P. H. The effectiveness of rifabutin triple therapy for patients with difficult-to-eradicate Helicobacter pylori in clinical practice // Aliment. Pharmacol. Ther. 2007. V. 26, № 7. P. 1537-1542.
- Zou J., Dong J., Yu X. Meta-analysis: Lactobacillus containing quadruple therapy versus standard triple first-line therapy for Helicobacter pylori eradication // Helicobacter. 2009. V. 14, № 5. P. 97-107.
- Zullo A., Pema F., Hassan C. et al. Primary antibiotic resistance in Helicobacter pylori strains isolated in northern and central Italy // Aliment. Pharmacol. Ther. 2007. V. 25, № 6. P. 1429-1434.

Лечащий врач, 2010, № 2.