

Современные возможности лечения инфекции, ассоциированной с *Helicobacter pylori*

30-31 октября в г. Киеве проходила научно-практическая конференция с международным участием «Настоящее и будущее семейной медицины», посвященная организации работы профильной службы, подготовке семейных врачей, а также диагностике, профилактике и лечению актуальных заболеваний.



В рамках секционного заседания «Клинические вопросы гастроэнтерологии и нутрициологии в амбулаторно-поликлинической практике» кандидат медицинских наук Игорь Ярославович Лопух (кафедра гастроэнтерологии, диетологии и эндоскопии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев) представил доклад, в котором затронул проблему

повышения эффективности антихеликобактерной терапии в условиях роста антибиотикорезистентности.

— На сегодня *Helicobacter pylori* (*Hp*) может считаться наиболее успешным патогеном человека, поскольку этому микроорганизму удалось колонизировать до 50% населения Земли. В частности, по данным Всемирной гастроэнтерологической организации, в 2010 г. распространенность *Hp* среди населения стран Восточной Европы достигла 70%. Считается, что инфицированность патогенными штаммами *Hp* (*CagA*, *VacA*) является решающим этиологическим фактором в возникновении до 95% дуоденальных язв, 60-70% доброкачественных язв желудка, а также до 100% случаев хронического антрального (тип В) и атрофического (тип А) гастрита. В то же время при гастродуоденопатии, обусловленной приемом нестероидных противовоспалительных препаратов, *Hp* рассматривается в качестве весомого дополнительного фактора риска возникновения заболевания, а в группе пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью инфицирование *Hp* не влияет на наличие симптомов, течение и результаты лечения болезни. При этом хеликобактерная инфекция может ускорять развитие атрофического гастрита у больных, длительно получающих ингибиторы протонной помпы (ИПП), а патогенные штаммы этого возбудителя (*CagA*, *VacA*) являются канцерогенами первого порядка в формировании рака желудка (IARC, 1994).

Необходимо отметить, что проблеме взаимосвязи *Hp*-инфекции и рака желудка уделено пристальное внимание в Маастрихтском консенсусе IV (2010). В этих рекомендациях указано, что хеликобактерная инфекция является наиболее весомым фактором риска развития рака желудка, в связи с чем эрадикацию *Hp* следует рассматривать как наиболее оптимальную стратегию в профилактике этого заболевания. Доказано, что применение эрадикационной терапии до возникновения предраковых изменений слизистой (атрофии, метаплазии, дисплазии) позволяет более эффективно снизить риск возникновения рака желудка в популяции. Кроме того, Маастрихтский консенсус IV предусматривает необходимость внедрения стратегии screen and treat для *Hp*-инфекции в регионах с высокой частотой встречаемости рака желудка, а также проведения эрадикационной терапии в популяциях с высоким риском развития злокачественных новообразований желудка.

Эрадикацию *Hp* с целью профилактики онкопатологии следует проводить в таких случаях:

- при обнаружении рака желудка у родственников первой линии;
- у пациентов с раком желудка в анамнезе, пролеченных эндоскопически или после проведения резекции желудка;
- у больных с гастритом высокого риска (тяжелый пангастрит, гастрит тела желудка, тяжелая атрофия);
- у лиц, у которых была длительно угнетена секреция соляной кислоты. В данную категорию также входят пациенты со значимыми факторами риска формирования рака желудка, связанными с неблагоприятным влиянием внешней среды (воздействие табачного дыма, пыли, угля, кварца, цемента и/или работа в карьерах, шахтах), а также *Hp*-позитивные больные, беспокоящиеся по поводу возможного возникновения у них этого заболевания.

Соблюдение положений указанного согласительного документа особенно актуально для украинских пациентов,

поскольку статистические данные за 2009 год свидетельствуют о высокой распространенности рака желудка в нашей стране: он занимает 3-е и 2-е место в структуре онкозаболеваемости и смертности, обусловленной новообразованиями, соответственно.

Как Маастрихт III, так и Маастрихт IV настоятельно рекомендуют проведение эрадикационной терапии *Hp* у пациентов с язвой желудка и двенадцатиперстной кишки, атрофическим гастритом, МАЛТ-лимфомой, локализующейся в лимфоидной ткани слизистой оболочки желудка; у больных, перенесших резекцию желудка в связи с раком данной локализации; людей, ближайшие родственники которых страдали раком желудка; а также у всех, кто желает пройти курс эрадикационной терапии. Менее строгими показаниями для эрадикации *Hp* служат функциональная и неуточненная диспепсия, длительный прием нестероидных противовоспалительных средств, ИПП, неуточненная железодефицитная анемия, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, дефицит витамина В₁₂. В отношении *Hp*-инфекции и приема ИПП в Маастрихтском консенсусе IV отмечено, что длительное лечение данными препаратами пациентов, инфицированных *Hp*, приводит к распространению гастрита на тело желудка, ускоряет процесс утраты секреторных желез и атрофию слизистой оболочки. В то же время эрадикация возбудителя у больных, длительно принимающих ИПП, способствует прекращению воспаления и предупреждает прогрессирование гастрита с исходом в атрофическую форму.

Согласно Маастрихтскому консенсусу IV к рекомендованным схемам эрадикационной терапии хеликобактерной инфекции относятся тройная терапия длительностью 7, 10 или 14 дней (ИПП + кларитромицин + амоксициллин или ИПП + кларитромицин + метронидазол), последовательная терапия (ИПП + амоксициллин 5 или 7 дней, затем ИПП + кларитромицин + метронидазол 5 или 7 дней), квадротерапия без висмута (ИПП + амоксициллин + кларитромицин + метронидазол 10 дней), квадротерапия с висмутом (ИПП + препараты висмута + тетрациклин + метронидазол 10 дней), а также ИПП + левофлоксацин + амоксициллин 10 дней. Необходимо отметить, что в соответствии с результатами метаанализа L. Fischbach и соавт. (2007) в настоящее время частота достижения эрадикации *Hp* на фоне применения тройной терапии 1-й линии уменьшилась до 70%, что существенно ниже допустимого уровня (80%). При этом наблюдение F. Megraud (2009) показало, что в странах Европы показатель антибиотикорезистентности *Hp* к метронидазолу и кларитромицину достиг показателей 34,19 и 17,09% соответственно. Также в ходе данного исследования была выявлена положительная корреляционная связь между частотой амбулаторных назначений фторхинолонов и резистентностью к левофлоксацину, использования пролонгированных макролидов и устойчивостью к кларитромицину. Учитывая эти данные, экспертами были рекомендованы несколько путей повышения эффективности эрадикационной терапии — использование двойных доз ИПП, увеличивающее эффективность лечения на 6-10% (класс рекомендаций А), продление терапии до 10-14 дней, повышающее ее эффективность на 5% (А), а также применение пробиотиков, уменьшающих частоту нежелательных эффектов лечения (D).

Важно отметить тот факт, что в последних рекомендациях значительная роль в эрадикации *Hp* отводится препаратам висмута. Их эффективность в комплексном лечении инфекции, вызванной *Hp*, подтверждается результатами исследований последних лет. В частности, С.О. Salazaag и соавт. (2012) было показано, что назначение этого средства в составе квадротерапии длительностью 14 дней у нелеченных пациентов сопровождается эрадикацией возбудителя в 97,1% случаев. В других наблюдениях добавление висмута в стандартные тройные схемы терапии повышало уровень эрадикации на 8-14%. Кроме того, интересные данные удалось получить Q. Sun и соавт. в 2010 г.: эффективность эрадикации *Hp* в группе больных, получавших комбинацию ИПП + амоксициллин + кларитромицин, составляла 73%,

а добавление к этой схеме висмута трикалия дицитрата (ВТД) приводило к повышению уровня эрадикации до 80% после 7 дней лечения. В то же время среди принимавших ИПП + амоксициллин + кларитромицин + ВТД на протяжении 14 дней частота достижения эрадикации достигала 93,7%, а в группе людей, инфицированных кларитромицинрезистентными штаммами возбудителя, — 84,6%. Схожие результаты были получены P. Malferteiner (2010), на основании чего автор исследования пришел к выводу, что ВТД является ключевым компонентом схемы эрадикационной терапии, позволяющим преодолеть резистентность к кларитромицину и увеличивающим эффективность стандартной тройной терапии.

Среди антибактериальных препаратов, используемых в настоящее время в составе схем эрадикационной терапии, наиболее предпочтительным может считаться Флемоксин Соллютаб® (амоксициллин, «Астеллас Фарма Юроп Б.В.»). Прежде всего это обусловлено тем, что на фоне роста устойчивости *Hp* к кларитромицину и метронидазолу первичная и вторичная резистентность этого возбудителя к амоксициллину продолжает оставаться достаточно низкой. Помимо высокой эффективности, препарат Флемоксин Соллютаб® отличается благоприятным профилем безопасности (имеет минимальный риск нежелательных побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта), удобством дозирования и простотой приема. Это достигается за счет разнообразия доступных дозировок препарата (в том числе таблеток, содержащих 1000 мг амоксициллина), а также применения технологии Соллютаб (диспергируемой формы таблеток), благодаря которой таблетка Флемоксина Соллютаб может быть проглочена целиком, разделена на части, разжевана или растворена в воде в зависимости от предпочтений больного.

Наряду с увеличением дозы ИПП, продлением курса терапии и назначением пациенту пробиотиков дополнительно повысить эффективность терапии возможно за счет использования качественных медицинских препаратов с доказанной эффективностью, применения антибактериальных средств, максимально активных в отношении *Hp* (терапевтические схемы с включением препарата Флемоксин Соллютаб®), назначения препаратов висмута в качестве 4-го компонента стандартной схемы тройной терапии 1-й линии, индивидуального подхода к выбору схем лечения и контроля комплаенса.

Высококачественным оригинальным препаратом коллоидного субцитрата висмута, с успехом используемым в составе схем эрадикационной терапии, является Де-Нол®. После приема внутрь Де-Нол® создает на поверхности язв и эрозий защитную пленку, которая способствует их рубцеванию и предохраняет от воздействия желудочного сока. Кроме того, Де-Нол® оказывает цитопротекторное действие путем стимуляции синтеза простагландина Е₂, приводящей к усилению выработки слизи и бикарбонатов, накоплению эпидермального фактора роста в зоне дефекта, снижению активности пепсина и пепсиногена, а также обладает бактерицидной активностью в отношении *Hp*. В частности, по данным В.Л. Marshall и соавт. (1988), антихеликобактерная активность препаратов висмута при их назначении в качестве монотерапии достигает 27%. Дополнительными преимуществами использования Де-Нола в лечении *Hp*-инфекции являются отсутствие у данного возбудителя устойчивости к действию солей висмута и распространение бактерицидного эффекта препарата как на вегетативные, так и на кокковые формы патогена. Благодаря этому включение Де-Нола в состав стандартной квадротерапии позволяет достичь эрадикации в 98% случаев, а также помогает преодолеть резистентность *Hp* к противомикробным средствам. При этом Де-Нол® обладает благоприятным профилем безопасности, что подтверждается результатами метаанализа А.С. Ford и соавт. (2008); для него характерен низкий уровень биодоступности: средняя концентрация висмута в крови после 4-недельного курса терапии составляет 3,4 мкг/л, а возникновения висмутовой интоксикации или энцефалопатии при применении рекомендованных доз препарата и оптимальной длительности лечения не зарегистрировано.

Подготовил **Антон Проїдак**