

# Пути повышения эффективности эрадикационной терапии *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваний

Ю.П. Успенский, И.Г. Пахомова, Н.В. Барышникова

Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова

Резистентность патогенных микроорганизмов к применяемым антибактериальным препаратам является весьма актуальной проблемой, что связано с неуклонным ростом числа резистентных штаммов. В полной мере это относится и к заболеваниям, ассоциированным с *Helicobacter pylori* (НР), каузальная терапия которых направлена на уничтожение (эрадикацию) возбудителей этой инфекции. В последние годы эрадикационная терапия становится все более сложной задачей, поскольку количество штаммов НР, резистентных к применяемым антибактериальным препаратам, неуклонно увеличивается, обуславливая рост числа заболеваний гастродуоденальной зоны и их осложнений и, следовательно, значительное увеличение затрат на лечение, что является не только медицинской, но и социально-экономической проблемой.

Установлено, что НР обладает резистентностью к антибактериальным препаратам таких групп, как нитроимидазолы, макролиды, фторхинолоны, производные рифампицина, полусинтетические пенициллины [1]. Важно отметить, что развитие первичной резистентности микроорганизмов к тем или иным антибактериальным препаратам зависит от частоты их применения у населения конкретного региона. Развитие первичной резистентности НР к этим препаратам связывают с их довольно частым применением при инфекционных и респираторных заболеваниях. Вторичная резистентность бактерий развивается вследствие проведения антихеликобактерной терапии.

Известно, что наиболее высокая резистентность НР развивается к производным нитроимидазола – метронидазолу и тинидазолу [2, 3]. В развитых странах первичная резистентность НР к нитроимидазолам составляет 30–35%, что связано с частым их применением в гинекологии и венерологии, в развивающихся странах – 50–60%, где его также применяют при часто возникающих амебиазе, лямблиозе, трихомониазе. Уровень первичной резистентности НР к макролидам (в частности, к кларитромицину) в Европе составляет 2–15%, что, вероятно, связано с частым использованием препаратов этой группы для лечения больных с респираторными инфекциями (Versalovic G. et al., 1995).

Вторичная резистентность НР к используемым антибиотикам, как правило, обусловлена неадекватным лечением: заниженными дозами препаратов, применением неполных схем лечения (с использованием двух препаратов), несоблюдением сроков лечения и кратности приема или неправильной оценкой эффективности эрадикации.

Вместе с тем, независимо от ситуации, формирование резистентности обусловлено генетически: приобретением новой генетической информации или изменением уровня экспрессии собственных генов.

Согласно литературным данным, в 1996 году резистентность микроорганизма НР к метронидазолу равнялась 32%, к кларитромицину – 0%, к тетрациклину – 3,8%, тогда как уже в 2006 году она составила по отношению к действию метронидазола 100%, к кларитромицину – 27,4%, к тетрациклину – 57,9% (Вдовиченко В.И., Демидова А.Л., 2007).

Устойчивость НР к кларитромицину у детей в Санкт-Петербурге составила в 2007 году 28% и имеет неуклонную тенденцию к росту (39,2% в 2008 году) [4]. Существенное на-

растание первичной резистентности к кларитромицину было отмечено также в Италии, Японии, Китае, Корее [5, 6].

В России по результатам исследований, проведенных Довгаль С.Г., Кудрявцевой Л.В., Старостиным Б.Д., с 1999 по 2002 г. резистентность к кларитромицину у взрослых даже снизилась, в том числе и в Санкт-Петербурге [7]. Вместе с тем, результаты исследований Российской группы по изучению НР показали, что среди взрослого населения России резистентность данного микроорганизма к кларитромицину с 1999 по 2005 г. возросла с 7,6% до 19,3% [8]. Данные последнего эпидемиологического исследования за 2009 год показывают, что минимально возможная резистентность НР к кларитромицину в Санкт-Петербурге составляет не менее 32,1%, что превышает допустимый порог (15–20%) для назначения данного антибиотика в схемах эрадикации [9].

Механизм устойчивости к кларитромицину у штаммов НР, вероятно, связан с уменьшением эффективности связывания макролидов с рибосомой, что наиболее часто обусловлено возникновением точечных мутаций в пределах участка 23S рибосомной РНК (рРНК), отвечающего за пептидилтрансферазную активность. Мета-анализ, включавший 53000 пациентов, показал, что уровень успешной эрадикации НР после назначения стандартной терапии 1-й линии, согласно Маастрихтскому консенсусу 3-го пересмотра включающей кларитромицин, составляет менее 80%, что не соответствует даже субоптимальному пороговому значению [1].

По другим данным формирование антибиотикорезистентности приводит к катастрофическому снижению эффективности успешной эрадикации НР: с 80–90% до 30–60% [10]. Следует заметить, что процент успешной эрадикации может снижаться в результате персистенции в организме человека высокопатогенных штаммов НР. Так, например, установлено, что наличие в геноме НР гена *cagA* связано со снижением эффективности эрадикации; по нашим данным около 90% штаммов НР, персистирующих у жителей Санкт-Петербурга, содержат ген *cagA*.

Удлинение сроков лечения в целях преодоления существующих трудностей способствует снижению его рентабельности и повышению риска развития побочных эффектов. Использование новых антибиотиков в схемах эрадикации является паллиативным решением проблемы, так как к ним через несколько лет тоже сформируется устойчивость микроба, а частота побочных эффектов антибиотикотерапии возрастает в несколько раз. Таким образом, одним из способов оптимизации лечения данной категории больных является разработка схем лечения, включающих препараты, к которым не развивается устойчивость микроорганизма.

Согласно заключению Маастрихтского консенсуса третьего пересмотра, в группу НР-ассоциированных заболеваний входят:

1. Заболевания, в развитии которых НР является ведущим патогенетическим фактором (собственно НР-ассоциированные заболевания):

- 1) язвенная болезнь желудка;
- 2) язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки;

3) хронический гастродуоденит, в том числе атрофический гастрит;

4) MALT-лимфома (B-лимфома);

5) аденокарцинома желудка.

II. Заболевания, на течение которых оказывает влияние инфицирование НР, но прямая связь между наличием инфекции и возникновением этих заболеваний не подтверждена:

1) гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь;

2) функциональная диспепсия;

3) гастропатия, связанная с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП-индуцированная гастропатия).

III. Заболевания, в развитии которых НР является предположительным патогенетическим фактором:

1) аутоиммунная тромбоцитопения;

2) железодефицитная анемия.

В настоящее время используются тройные схемы или квадраты антихеликобактерной терапии, в состав которых традиционно входят один антисекреторный и два антибактериальных препарата.

Основными требованиями к антихеликобактерной терапии являются:

1) эрадикация 80–90% и более;

2) малое количество побочных эффектов;

3) умеренная стоимость;

4) хорошая переносимость.

Причины неэффективности традиционно используемых схем эрадикации:

1) назначение препаратов, к которым существует резистентность НР (например, метронидазола или кларитромицина, о чем уже говорилось выше);

2) отсутствие определения микробной чувствительности (восприимчивости) НР к антибиотикам;

3) несоблюдение пациентами правил приема препаратов.

Следовательно, для повышения эффективности эрадикации бактерий необходим дифференцированный подход к применению существующих стандартных схем антихеликобактерной терапии. Состав препаратов, входящих в схемы терапии, необходимо изменять с учетом данных о частоте выявления резистентных штаммов бактерий в разных регионах и локальной резистентности НР к каждому из применяемых препаратов.

Учитывая столь актуальную, а в ряде городов и стран, прежде всего, Европейского региона, близкую к критической проблему антибиотикоустойчивости НР, особенно важен поиск тех лекарственных средств, резистентность к которым не отмечена. Так, известно, что устойчивость НР не выявлена к препаратам нитрофуранового ряда (нифурагель). Отмечена довольно низкая резистентность (около 5%) к препаратам группы тетрациклина, однако переносимость последнего по частоте побочных эффектов препятствует возможности его широкого использования. В связи с этим особенно важным является отсутствие резистентности микроорганизма к препаратам коллоидного висмута, в частности к де-нолу, несмотря на широкое его применение в течение нескольких десятилетий в лечении пациентов с язвенной болезнью.

Важно подчеркнуть, что в рамках решений Маастрихтского консенсуса третьего пересмотра в 2005 году было впервые заявлено о целесообразности рекомендации включения коллоидного субцитрата висмута (препарата «Де-Нол») в схему эрадикационной терапии как первой, так второй линии [11].

Согласно Российским рекомендациям (Московское соглашение Научного общества гастроэнтерологов России), разработанным на основе Маастрихтского консенсуса, в качестве терапии первой линии могут использоваться следующие схемы эрадикации [12]:

1. Де-нол по 240 мг в комбинации с кларитромицином 250 мг и амоксициллином 1000 мг 2 раза в день в течение 10 дней.

2. Один из ингибиторов протонного насоса по 20 мг в комбинации с амоксициллином 1000 мг и коллоидным субцитратом висмута (препаратом «Де-Нол») по 240 мг 2 раза в день в течение 7 дней.

Контроль эффективности эрадикации должен осуществляться не ранее 4–6 недель после курса антихеликобактерной терапии.

Критериями эффективности эрадикации являются:

1. Порог эрадикации выше 80%.

2. Выраженность побочных эффектов менее чем у 5% больных.

3. Быстрое и полное купирование клинических признаков заболевания.

При неэффективности терапии первой линии назначается квадротерапия – терапия второй линии, в которой препарат коллоидного субцитрата висмута является обязательным.

Преимущества использования де-нола в схемах эрадикационной терапии связаны:

- с собственной противомикробной активностью в отношении НР (связывает НР, ингибирует его сцепление с эпителиальными клетками слизистой оболочки желудка, что обеспечивает изменение структуры и приводит к разрушению микроба, ослабляет действие ферментов НР, эффективен в отношении как вегетативных, так и кокковых форм НР);

- с гастропротекторным действием – образует на поверхности слизистой оболочки желудка защитную пленку, которая способствует рубцеванию язв, заживлению эрозий и предохраняет слизистую оболочку от воздействия желудочного сока;

- с отсутствием антисекреторных и антикислотных свойств, а следовательно, влияния на pH в желудке, что обеспечивает сохранение бактерицидной функции желудочного сока и предупреждает развитие феномена «рикошета»;

- с замедлением процессов всасывания некоторых антибиотиков (тетрациклин, амоксициллин), что способствует повышению их концентрации в желудочном содержимом.

Кроме того, де-нол усиливает синтез эндогенных простагландинов в слизистой оболочке желудка, стимулирует секрецию бикарбонатов и слизи эпителием желудка, обеспечивает накопление эпидермального фактора роста в зоне дефекта, снижает активность пепсина и пепсиногена.

Особенно важно подчеркнуть, что де-нол, к которому отсутствует природная и не формируется приобретенная резистентность микроорганизма, не снижает концентрацию представителей нормофлоры (бифидобактерий и лактобацилл) в кишечнике. Более того, де-нол, являясь, по сути, кишечным антисептиком, предупреждает прогрессирование дисбиоза кишечника и способствует восстановлению оптимального качественного и количественного состава кишечной микрофлоры [13].

По современным российским данным коллоидный субцитрат висмута (препарат «Де-Нол») признан наиболее эффективным и безопасным из висмутсодержащих препаратов [14].

Примером к вышесказанному являются результаты исследования по оценке эффективности схемы терапии с использованием висмутсодержащего препарата «Де-Нол» по сравнению со стандартной тройной схемой эрадикации первой линии в лечении 52 пациентов с *H. pylori*-ассоциированной язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, среди которых 32 больным назначалась эрадикационная терапия, включающая омепразол 40 мг/сут – 7 дней, амоксициллин 2000 мг/сут – 7 дней, де-нол 480 мг/сут – 28 дней, а 20 пациентам (группа сравнения) назначалась стандартная эрадикационная терапия (омепразол 40 мг/сут, амоксициллин 2000 мг/сут, кларитромицин 1000 мг/сут на 7 дней). На фоне лечения уже к 7-му дню терапии в обеих группах отмечалась положительная клиническая динамика: уменьшение выраженности болевого абдоминально-

го синдрома вплоть до полного его купирования, а также уменьшение явлений диспепсии. При сравнительной оценке эффективности эрадикации НР отмечалось преимущество в группе пациентов, принимающих в составе схемы эрадикации де-нол (83%), тогда как у больных, получающих стандартную антихеликобактерную терапию первой линии, данный показатель составил лишь 61% ( $p < 0,05$ ). Оценка побочных эффектов показала, что использование де-нола в схемах эрадикационной терапии способствует лучшей переносимости лечения, не вызывает развития антибиотик-ассоциированной диареи, тогда как в группе сравнения у четырех пациентов имело место развитие нарушений стула в сторону послабления и развитие метеоризма (что объясняется дополнительным действием де-нола как кишечного антисептика и предупреждением повышенного роста условно патогенной микрофлоры, о чем уже говорилось выше). В качестве объяснения столь разительных отличий в эффективности эрадикационной терапии с применением де-нола и без него можно предположить бактерицидное действие препарата не только на вегетирующую, но и коккоидальную («покоящуюся» форму), его возможным и пока до конца не изученным аддитивным действием к компонентам антибактериальной терапии (известно, что собственная антихеликобактерная активность де-нола в варианте монотерапии не столь велика). Кроме того, как было показано в работах В.Е. Назарова [15], использование стандартной эрадикационной терапии без препаратов висмута сопровождается индукцией иммунного воспаления в слизистой оболочке желудка и формированием воспалительного инфильтрата, что ухудшает качество послеязвенного рубца, способствует удлинению сроков наступления стойкой клинико-эндоскопической ремиссии язвенной болезни; при развитии деструктивных осложнений заболевания использование препаратов висмута как в схемах эрадикации, так и в качестве пролонгированной цитопротективной 3–4-недельной терапии после проведения эрадикации значительно снижает количество рецидивов язвенного кровотечения.

Таким образом, препараты на основе коллоидного субцитрата висмута, а именно, «Де-Нол», по праву можно назвать базовым (одним из основных) компонентов в составе схем эрадикационной терапии, достоинства которого бесспорно определяют непреходящую клиническую востребованность, конкурентоспособность и рациональность применения. Вместе с тем, разумеется, использование препаратов висмута не является панацеей. Еще одним перспективным направлением повышения эффективности и безопасности эрадикационной терапии является включение в схемы эрадикации пробиотиков, бактериоцинов которых обладают самостоятельной антагонистической активностью по отношению к *Helicobacter pylori*, заманчивые клинические возможности могут быть связаны, как уже отмечалось ранее, с назначением антибактериального препарата нитрофуранового ряда «Нифуратель» («Макмирор»), однако, обоснование этих подходов выходит за рамки настоящей публикации.

Все сказанное выше отражает крайнюю динамичность проблемы эрадикационной терапии, в которой центральное значение принадлежит вопросам резистентности микроорганизма к антибактериальным компонентам эрадикации, дискуссионность и неоднозначность имеющихся трактовок и рекомендаций. Вместе с тем, все более очевидной становится необходимость проведения собственных региональных широкомасштабных исследований в этой области, без которых приверженность к консервативным взглядам, например, попытка без представления собственного опыта удерживать на подножке стремительно уходящего вперед локомотива хеликобактериологии кларитромицин (О.А. Саблин, Т.А. Ильчишина [16]), резистентность к которому по эпидемиологическим данным ведущих специалистов-гастроэнтерологов как взрослого (Е.И. Ткаченко), так и детско-

го (Е.А. Корниенко) населения Санкт-Петербурга значительно превысила допустимое пороговое значение, представляется недостаточно аргументированной в научном плане, а с клинических позиций – абсолютно не соответствующей интересам практической гастроэнтерологии, интересам нуждающихся в качественном и эффективном лечении пациентов.

Поднятые в настоящей публикации вопросы отражают собственную точку зрения ее авторов и являются составляющей частью научной дискуссии, состоявшейся под председательством главного гастроэнтеролога Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга профессора Е.И. Ткаченко при проведении круглого стола, посвященного оптимизации диагностики и лечения *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваний, в рамках Славяно-Балтийского гастроэнтерологического форума в 2009 г.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Laheij R.J. et al.* Evaluation of treatment regimens to cure *Helicobacter pylori* infection – A meta-analysis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 1999. – Vol. 13. – P. 857–864.
2. *Graham D.Y., Shiotani A.* New concepts of resistance in the treatment of *Helicobacter pylori* infections // *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.* – 2008. – Vol. 5. – P. 321–331.
3. *Vdovychenko V., Demydova A.* Dynamics of *Helicobacter pylori* strains resistance to antibiotics and prognosis of the effectiveness of peptic ulcer treatment of IVIV province residents // *Abstracts of 15-th European Gastroenterology week.* – 27–31 October 2007. – OP-G-152.
4. *Корниенко Е.А., Паролова Н.И.* Проблема антибиотикорезистентности *Helicobacter pylori* у детей и выбор терапии // <http://www.amamed.ru/articles/article.php?action=49>.
5. *Akifumi Tanaka, Kengo Tokunago, Hajime Sugano et al.* Evaluation of Clarithromycin-Resistant Rate for *Helicobacter pylori* in Japan (1985–2007) // *American J. of Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 103 (Suppl. S1). – S50 (126).
6. *De Francesco V. et al.* Prevalence of primary clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori* strains over a 15 year period in Italy // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2007. – Vol. 59, No. 4. – P. 783–785.
7. *Дозгаль С.Г., Кудрявцева Л.В., Старостин Б.Д.* Динамика резистентности *H. pylori* к антимикробным препаратам в Санкт-Петербурге и Москве в 1999–2000 годах // *Гастробюллетень.* – 2001. – № 2–3. – С. 32.
8. *Кудрявцева Л.* Биологические свойства *Helicobacter pylori* // *Альманах клинической медицины.* – 2006. – Т. XIV. – С. 39–46.
9. *Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П., Барышникова Н.В. и др.* Эпидемиологическое исследование резистентности *Helicobacter pylori* к кларитромицину у жителей Санкт-Петербурга с язвенной болезнью // *Эксперимент. и клинич. гастроэнтерол.* – 2009. – № 5. – С. 73–77.
10. *Жебрун А.Б., Сварваль А.В., Ферман Р.С.* Исследование антибиотикорезистентности штаммов *H. pylori*, циркулирующих в Санкт-Петербурге в современный период // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* – 2008. – Т. 10, № 2 (прил. 1). – С. 18–19.
11. *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. – Vol. 56, No. 6. – P. 772–781.
12. *Лазебник Л.Б., Васильев Ю.В.* VIII съезд научного общества гастроэнтерологов России. Стандарты «Диагностика и терапия кислотозависимых заболеваний, в том числе ассоциированных с *Helicobacter pylori*» // *Экспер. клин. и гастроэнтерол.* – 2008. – № 3. – С. 130–134.
13. *Парфенов А.И., Ручкина И.Н.* Синдром раздраженного кишечника (рекомендации для практических врачей) – М., 2008. – 34 с.
14. *Калинин А.В.* Резистентность *Helicobacter pylori* к антибиотикам и пути ее преодоления. Место де-нола в современных схемах эрадикационной терапии // *Терапевтический архив.* – 2001. – № 8. – С. 73–75.
15. *Назаров В.Е.* Фармакотерапия в комплексном лечении осложненной дуоденальной язвы. – СПб.: Человек, 2002. – 96 с.
16. *Саблин О.А., Ильчишина Т.А.* Проблема резистентности *Helicobacter pylori* к кларитромицину // *Consilium medicum. Гастроэнтерология.* – 2009. – № 2. – С. 4–9.