

Новые подходы к лечению инфекции *Helicobacter pylori* (по материалам IV Маастрихтского Консенсуса, Флоренция, 2010)

А. Г. ЕВДОКИМОВА, Л. В. ЖУКОЛЕНКО, В. В. ЕВДОКИМОВ

Кафедра терапии №1 МГМСУ им. А. И. Евдокимова, Москва

New Approaches to Therapy of *Helicobacter pylori* Infection (by the Materials of the Maastricht Consensus-IV, Florence, 2010)

A. G. EVDOKIMOVA, L. V. ZHUKOLENKO, V. V. EVDOKIMOV

A. I. Evdokimov Moscow State Medical Stomatologic University, Moscow

Приводятся Европейские рекомендации по эрадикации *Helicobacter pylori*. Рост резистентности к кларитромицину диктует необходимость рационального использования в качестве терапии первой линии квадротерапию и последовательную терапию, с включением в схемы лечения препаратов, активных с отношении возбудителя с низким уровнем резистентности. Рекомендуются новые схемы лечения у больных с аллергией на препараты пенициллинового ряда.

Ключевые слова: язвенная болезнь, *Helicobacter pylori*, эрадикация.

European recommendations for eradication of *Helicobacter pylori* are presented. The increase of the resistance to clarithromycin requires the necessity of rational use of quadritherapy as the first line treatment and sequential therapy including drugs active against the pathogen with low resistance. New treatment regiments for patients with allergy to penicillin are recommended.

Key words: peptic ulcer, *Helicobacter pylori*, eradication.

Со времени открытия *Helicobacter pylori* прошло более 30 лет [1–3]. Благодаря данному открытию были принципиально пересмотрены подходы к диагностике, терапии и профилактике ряда заболеваний желудочно-кишечного тракта. *H.pylori* является спиралевидной, грамотрицательной, оксидазо- и каталазоположительной микроаэрофильной бактерией, имеет на одном из полюсов от 2 до 6 мономерных жгутиков. К факторам вирулентности, выделяемым *H.pylori*, относятся уреазу, муциназу, протеазу, липазу, медиаторы воспаления и эндотоксины. *H.pylori* обладает способностью формировать на своей поверхности биоплёнку. Предполагают, что это увеличивает её выживаемость в кислой и агрессивной среде желудка, а также способствует её невосприимчивости к антибактериальным препаратам и защите от иммунного ответа хозяина [4, 5]. В неблагоприятных условиях, *H.pylori* может превращаться в кокковую форму, что способствует её выживанию и является важным фактором в эпидемиологии и распространении бактерии [4, 6].

По современным представлениям, *H.pylori* является важным звеном в развитии хронического

гастрита типа В, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, MALT-лимфомы и некардиального рака желудка [7–10].

С целью исследования патогенеза *H.pylori*-ассоциированных заболеваний, в 1987 году была создана Европейская группа по изучению инфекции *H.pylori* — European *Helicobacter pylori* Study Group (EHSG), которая обобщала накопленные знания и выработала рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, обусловленных *H.pylori* [8–10]. Первые рекомендации были разработаны в городе Маастрихт в 1996 г. и получили название — «Первый Маастрихтский консенсус». По мере получения новых данных о *H.pylori*, каждые пять лет проводится пересмотр документа. По традиции все согласительные совещания стали носить название Маастрихтских консенсусов. Под эгидой EHSG были проведены конференции и выработаны рекомендации Маастрихт-II (2000 г.) и Маастрихт-III (2005 г.). Последний пересмотр прошел в 2010 г. в городе Флоренция (Маастрихт-IV). Полный текст рекомендаций был опубликован в феврале 2012 г. в журнале Gut на английском языке [7]. С переводом рекомендаций на русский язык можно ознакомиться в спецвыпуске «Вестника практического врача» [11].

Консенсус 2010 г. расширил показания к проведению эрадикационной терапии. Имеются до-

© Коллектив авторов, 2013

Адрес для корреспонденции: 117105 Москва, Нагатинская ул., д. За. Редакция журнала

казательства связи хеликобактерной инфекции с развитием железодефицитной анемии неуточненной этиологии (в 40%), идиопатической тромбоцитопенической пурпурой (в 50%) и дефицита витамина В12. Выявлена взаимосвязь *H.pylori* и ряда неврологических заболеваний: инсульта, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона. Однако полученных данных недостаточно для установления чёткой причинно-следственной связи [7—11].

Основное направление исследований последних лет — разработка и сравнение эффективности различных комбинаций и режимов дозирования антибактериальных средств в схемах эрадикации, что связано с проблемой, давно обозначившейся при терапии других инфекций — снижении чувствительности *H.pylori* к антимикробным препаратам.

Определение чувствительности культуры *H.pylori* к антибиотикам, после безуспешного лечения является известной рекомендацией ещё со времен Консенсуса 2005 года (Маастрихт-II) [12].

Маастрихт-III (2005 г.) рекомендовал использование в качестве антихеликобактерной терапии первой линии (тройное) сочетание:

ингибитор протонной помпы (ИПП) в стандартной дозе (омепразол — 20 мг, лансопразол — 30 мг, рабепразол — 20 мг, или эзомепразол — 20 мг)

+

кларитромицин (КЛР) 500 мг

+

амоксциллин (АМК) 1000 мг или метронидазол (МТР) 400 или 500 мг.

Все препараты назначались 2 раза в день, принимались за 20—30 мин до еды (МТР во время еды), длительностью не менее 10—14 дней.

В качестве терапии второй линии (квадротерапии):

висмута трикалия дицитрат (ВСМ) 120 мг 4 раза в день

+

тетрациклин (ТТР) 500 мг 4 раза в день

+

метронидазол (МТР) 500 мг 3 раза в день

+

ИПП в стандартной дозе.

В ряде случаев допускалось использование квадротерапии в качестве терапии первой линии. При неэффективности рекомендовался подбор антибактериальной терапии с учётом чувствительности *H.pylori*.

Необходимо принимать во внимание, что влияние уровня резистентности (частоты выделения устойчивых штаммов в популяции) *H.pylori* на эффективность антибактериальных препаратов разных групп, включённых в схемы эрадикации, проявляется в разной степени. Снижение частоты эрадикации в случае резистентности *H.pylori* к

КЛР составляет 35—70%, МТР — 0-30%, левофлоксацину (ЛФК) — 40—60%, АМК менее 1%, ТТР — менее 1%, в отношении препаратов висмута — описаны единичные случаи выделения резистентных штаммов [13].

В конце 1980-х годов появились работы, описывающие рост резистентности *H.pylori* к МТР, однако это не оказывало существенного влияния на исход лечения, частота эрадикации снижалась не более чем на 25%. Использование высоких доз МТР и продление сроков терапии позволило сохранить приемлемый уровень эффективности лечения [14, 15]. Механизм антибактериального действия МТР до конца не изучен. Показано его повреждающее действие на бактериальную ДНК, развитие устойчивости реализуется в основном через мутацию гена *rdxA*.

Ситуация изменилась в 1990-е годы, когда чётко обозначилась проблема развития устойчивости к КЛР — одному из основных препаратов схем эрадикации. Важной особенностью нового IV Маастрихтского консенсуса является выбор тактики лечения с учётом уровня резистентности *H.pylori* к антибактериальным препаратам. Пограничным значением высокой резистентности к КЛР является 15—20%.

Еще в 2004 г. F. Megraud опубликовал результаты метаанализа, где показал, что при стандартной тройной терапии эрадикация достигается 87,8% случаев, если штаммы *H.pylori* чувствительны к КЛР. В противном случае эрадикация достигается только в 18,3% [16].

Таким образом, важное значение при выборе оптимальной схемы антихеликобактерной терапии приобретают данные, полученные в эпидемиологических исследованиях по изучению резистентности *H.pylori*. Так, в III Европейском многоцентровом исследовании антибиотикорезистентности *H.pylori* (2008—2009 г.), включавшем 2204 штамма из 32 европейских центров 18 стран ЕС, проводилось определение чувствительности *H.pylori* к антибактериальным препаратам: КЛР, АМК, левофлоксацину, МТР, ТТР и рифабутину [17, 18]. Достоверно подтверждено наличие региональных различий резистентности *H.pylori* (низкий уровень устойчивости в северных странах по сравнению с восточными и южными).

Резистентность *H.pylori* к КЛР в России варьирует в различных регионах. По данным исследования 2002 года, в Москве она составляла 13,8%, в Санкт-Петербурге — 13,3%, в Абакане — 0%, а к МТР — 55,5, 40 и 79,4% соответственно [19]. По данным исследований последних лет, резистентность *H.pylori* к КЛР в России нарастает и составляет — 25—35%, что согласуется с данными, полученными в III Европейском многоцентровом исследовании.

Представляет интерес обсуждение в рамках IV Маастрихтского консенсуса, причин роста популяционной устойчивости *H. pylori* к КЛР. Установлена достоверная связь между увеличением частоты макролидорезистентных штаммов и широким потреблением макролидов с длительным периодом полувыведения (азитромицин), в частности при респираторных инфекциях. Таким образом, рост устойчивости *H. pylori* к КЛР происходит параллельно с ростом устойчивости к азитромицину [19].

Резистентность *H. pylori* к АМК встречается крайне редко, не превышает в популяции 1% [20]. Высокая активность АМК против *H. pylori* реализуется за счёт связывания с пенициллинсвязывающими белками и нарушением синтеза микробной стенки.

В IV Маастрихтском консенсусе предложены различные подходы к назначению терапии, в зависимости от устойчивости микроорганизма к КЛР. В основу этих рекомендаций легли данные более 100 метаанализов эффективности различных схем антихеликобактерной терапии, проведённых с 1992 по 2010 гг. [12, 17, 18, 20, 21].

При резистентности к КЛР эффективность стандартной трехкомпонентной схемы эрадикации (включающей КЛР) значительно снижается и составляет не более 10–30%. В случае отсутствия эффекта на первичную терапию, при выборе второй линии терапии в процессе проведения эндоскопии необходимо стандартное определение чувствительности к антибиотикам, что связано с высокой вероятностью резистентности к антибактериальным препаратам. При отсутствии ответа на терапию второй линии исследование чувствительности к антибиотикам проводится во всех случаях. Культуральный метод идентификации чувствительности *H. pylori* к КЛР рекомендуется в регионах, где частота резистентности штаммов *H. pylori* превышает 15–20%. При этом было отмечено, что при невозможности культурального исследования чувствительности, для определения резистентности к КЛР, а также антибиотикам фторхинолонового ряда целесообразно применять молекулярные методы определения чувствительности непосредственно в биоптатах.

Таким образом, IV Маастрихтский консенсус несколько расширил показания для определения чувствительности *H. pylori* к антибактериальным препаратам:

- перед назначением стандартной тройной терапии в регионах с высокой резистентностью к КЛР (выше 15–20%);
- перед назначением терапии второй линии при проведении эндоскопического исследования — во всех регионах;
- в случае неэффективности терапии второй линии.

В соответствии с новыми рекомендациями, выбор схемы антихеликобактерной терапии диктуется уровнем резистентности *H. pylori* к антибактериальным препаратам в данном регионе [7, 8, 10, 12, 22, 23].

I. Если резистентность к КЛР не превышает 15–20%, то в качестве терапии первой линии может быть использована стандартная тройная терапия:

- ИПП + КЛР + АМК или ИПП + КЛР + МТР или
- стандартная квадротерапия с препаратом висмута: ИПП+МТР+ТТР+ВСМ

В настоящее время схемы с АМК и МТР считаются эквивалентными. Дозировки препаратов остаются прежними.

Нововведением IV Маастрихтского соглашения является введение регламентированных схем лечения для пациентов с аллергией на препараты пенициллинового ряда. В таких случаях схема с АМК исключается, возможна тройная терапия с левофлоксацином (ЛФК): ИПП + КЛР+ ЛФК.

В качестве терапии второй линии используется стандартная квадротерапия с препаратом висмута (ИПП+МТР+ТТР+ВСМ). При неэффективности проводится индивидуальный подбор препарата на основе чувствительности *H. pylori* к антибактериальным препаратам — терапия третьей линии (табл. 1).

II. В регионах с высокой резистентностью к КЛР в качестве терапии первой линии рекомендуется только терапия с препаратом висмута — квадротерапия (ИПП+МТР+ТТР+ВСМ). В

Таблица 1. Схемы эрадикации для регионов с низким уровнем распространённости штаммов *H. pylori*, резистентных к кларитромицину

Терапия	Схемы лечения
Первая линия	<ul style="list-style-type: none"> • ИПП + КЛР + АМК или МТР • Квадротерапия на основе препаратов висмута
Вторая линия	Квадротерапия на основе препаратов висмута
Третья линия	Индивидуальный подбор препарата на основе чувствительности <i>H. pylori</i> к антибиотикам
При аллергии на бета-лактамы антибиотики	<ul style="list-style-type: none"> • ИПП + КЛР + МТР • «Терапия спасения»: ИПП + КЛР+ ЛФК

Примечание. Квадротерапия на основе препаратов висмута: ИПП+МТР+ТТР+ВСМ. КЛР — кларитромицин; АМК — амоксициллин; ВСМ — висмута трикалия дицитрат; ТТР — тетрацилин; МТР — метронидазол; ЛФК — левофлоксацин.

Таблица 2. Схемы эрадикации для регионов с высоким уровнем распространённости штаммов *H.pylori*, резистентных к кларитромицину

Терапия	Схемы лечения
Первая линия	<ul style="list-style-type: none"> • Квадротерапия на основе препаратов висмута • Последовательная терапия • Квадротерапия без препаратов висмута
Вторая линия	ИПП + левофлоксацин + АМК
Третья линия	Индивидуальный подбор препарата на основе чувствительности <i>H.pylori</i> к антибиотикам
При аллергии на бета-лактамы антибиотики	Квадротерапия на основе препаратов висмута

Примечание. Квадротерапия на основе препаратов висмута: ИПП+МТР+ТТР+ВСМ. Квадритерапия без препаратов висмута: ИПП+КЛР+АМК+МТР. Последовательная терапия: ИПП+АМК (5 дней), ИПП+КЛР+МТР (5 дней).

странах, где данный препарат недоступен (Франция), в качестве альтернативной терапии следует рассматривать последовательную эрадикационную терапию:

- ИПП+АМК (5 дней), затем ИПП+КЛР+МТР (5 дней)
- или
- квадротерапию, не содержащую препаратов висмута: ИПП+КЛР+АМК+МТР.

Последовательная (sequential) антихеликобактерная терапия в предыдущих консенсусах не обсуждалась, однако серия успешных исследований последних лет, позволила включить её в последние рекомендации. Последовательное назначение антибактериальных препаратов позволяет преодолеть устойчивость *H.pylori* к КЛР и снизить побочные эффекты от применения антибактериальных препаратов.

В качестве терапии второй линии рекомендуется тройная терапия с левофлоксацином: ИПП + ЛФК + АМК.

При отсутствии эффекта для продолжения лечения необходимо определение чувствительности *H.pylori* к антибактериальным препаратам (табл. 2).

В материалах консенсуса подчеркивается быстрый рост левофлоксацинорезистентных штаммов *H.pylori*.

Консенсус 2010 года показал, что пролонгация тройной терапии с 7 до 10–14 дней повышает уровень эрадикации в среднем на 5%, а не на 12%, как считалось ранее.

Для оценки эффективности антихеликобактерной терапии используются стандартные неинвазивные тесты (дыхательный тест с мочевиной и анализ кала на наличие антигенов с применением моноклональных антител), серологические методы не рекомендуются. Результат эрадикации определяется как минимум через 4 недели после окончания лечения [24].

В последние годы изучается эффективность применения высоких дозировок ИПП в стандартных схемах эрадикации.

КЛР и АМК оказывают антибактериальный эффект при пониженной секреции желудочного сока. На эффективность тетрациклина уровень рН

практически не влияет, как и эффективность МТР не зависит от значения рН. Таким образом, увеличение дозировки ИПП, целесообразно проводить в схемах, включающих КЛР и АМК. По данным ряда исследований, применение удвоенной дозы ИПП при проведении тройной терапии (омепразол 40 мг 2 раза) в течение 7 дней позволяет достичь частоты эрадикации *H.pylori*, сравнимую с 14-дневным курсом лечения. Разумеется, что 7-дневный вариант с высокой дозой ИПП является фармакоэкономически оптимальным [25, 26].

В комментариях экспертов IV Маастрихтского консенсуса указывается, что использование высоких доз новых генераций ИПП (эзомепразола или рабепразола по 40 мг 2 раза в день) повышает частоту эрадикации на 8–10% в сравнении со стандартной дозировкой [7, 11, 21].

Отмечено, что включение некоторых видов пробиотиков и пребиотиков в стандартную тройную терапию значительно снижает частоту побочных эффектов от применения антибактериальных препаратов, однако данный вопрос требует дальнейшего изучения [7].

Заключение

В свете современных рекомендаций отправной точкой выбора схемы эрадикации используется уровень популяционной резистентности *H.pylori* к КЛР. Не рекомендуется использование трехкомпонентной схемы — терапии первой линии, при повышении уровня резистентности в популяции выше 15–20%. В некоторых странах Европы и в России она составляет 25–32%.

Рост резистентности к КЛР диктует необходимость рационального использования в качестве терапии первой линии квадротерапии и последовательной терапии, с включением в схемы лечения препаратов с низким уровнем резистентности *H.pylori* (препараты висмута, ТТР, АМК).

Рекомендуются новые схемы лечения с применением левофлоксацина у больных с аллергией к препаратам пенициллинового ряда и для регионов, где препараты висмута недоступны. Для усиления антибактериального эффекта КЛР рекомендуется использовать вы-

сокие дозы ИПП в протоколах тройной терапии первой линии. Кроме того, возможно включение пробиотиков и пребиотиков в

стандартную тройную терапию с целью снижения частоты побочных эффектов антибактериальных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Blaser M. J. «An Endangered species in the stomach». *Scient Amer* 2005; 292 (2): 38–45.
2. Mozorov I. A. *Helicobacter pylori* was discovered in Russia in 1974. In: Barry Marshall. «Helicobacter Pioneers: Firsthand Accounts from the Scientists. Who Discovered Helicobacters?» Victoria, Australia: Blackwell Science Asia, 105–118.
3. Marshall B. J., Warren J. R. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984; 1: 8390: 1311–1315.
4. Stark R. M., Gerwig G. J., Pitman R. S. et al. Biofilm formation by *Helicobacter pylori*. *Lett Appl Microbiol* 1999; 28: 2: 121–126.
5. Mégraud F. *H. pylori* antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing. *Inter J Gastroenterol Hepathol* 2004; 53: 1374–1384.
6. Chan W. Y., Hui P. K., Leung K. M. et al. Coccoid forms of *Helicobacter pylori* in the human stomach. *Amer J Clin Pathol* 1994; 102: 4: 503–507.
7. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection — Maastricht IV / Florence Consensus Report *Gut*. 2012; 61: 646–664.
8. Маев И. В., Самсонов А. А., Андреев Д. Н., Кочетов С. А. Эволюция представлений о диагностике и лечении инфекции *Helicobacter pylori* (по материалам консенсуса Маастрихт IV, Флоренция, 2010). *Вест практ врач. Спецвыпуск* 2012; 1: 23–30.
9. Мубаракшина О. А., Щербова З. Р. Современные подходы к лечению заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*. *Мед вест* 2012; 27: 604: 14.
10. Пиманов С. И., Лея М., Макаренко Е. В. Рекомендации консенсуса Маастрихт-4 по диагностике и лечению хеликобактерной инфекции: обсуждение на Европейской гастроэнтерологической неделе. *Consil med* 2012; 8: 14: 11–21.
11. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morian C., European *Helicobacter pylori* Study group (Европейская группа по изучению *Helicobacter pylori*, EHSG). Диагностика и лечение инфекции *Helicobacter pylori* — отчет о согласительной конференции Маастрихт IV. Флоренция. *Вест практ врач. Спецвыпуск*. 2012; 1: 6–22.
12. 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; 56: 772–781.
13. Megraud F. Antimicrobial resistance and approaches to treatment. In: Sutton P., Mitchell H. M., editors. *Helicobacter pylori* in the 21st Century. Wallingford, UK: CABI; 2010.
14. Goodwin C. S., Marshall B. J., Blincow E. D. et al. Prevention of nitroimidazole resistance in *Campylobacter pylori* by coadministration of colloidal bismuth subcitrate: clinical and *in vitro* studies. *J Clin Pathol* 1988; 41: 2: 207–210.
15. Meyer J. M., Silliman N. P., Wang W. et al. Risk factors for *Helicobacter pylori* resistance in the United States: the surveillance of *H. pylori* antimicrobial resistance partnership (SHARP) study, 1993–1999. *Ann Intern Med* 2002; 136: 1: 13–24.
16. Megraud F. *Pylori* antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing. *Gut* 2004; 53: 1374–1384.
17. Glupczynski Y. European multicenter study on *H. pylori* susceptibility. *Helicobacter pylori* from basic research to clinical issues. Villars-sur-Ollon, Switzerland; 2011.
18. Megraud F., Coenen S., Versporten A. et al. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gut* 2012; doi: 10.1136/gutjnl-2012-302254.
19. Саблин О. А., Ильчишина Т. А. Проблема резистентности *Helicobacter pylori* к кларитромицину. *Cons Med. Гастроэнтерология. Приложение* 2009; 2: 9–13.
20. Graham D. Y., Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance. *Gut* 2010; 59: 8: 1143–1153.
21. Рафальский В. В. Рекомендации Маастрихт IV: выбор схемы эрадикации в эру роста антибиотикорезистентности. *Вест практ врач. Спецвыпуск*. 2012; 1: 24–36.
22. Ткаченко Е. И., Барышникова Н. В., Денисова Е. В. и др. Эпидемиологическое исследование резистентности *Helicobacter pylori* к кларитромицину у жителей Санкт-Петербурга с язвенной болезнью. *Экспер клин гастроэнтерол* 2009; 5: 73–76.
23. Корниенко Е. А., Суворов А. Н., Ткаченко Е. И., Успенский Ю. П., Барышникова Н. В. Критический рост резистентности *Helicobacter pylori* к кларитромицину в педиатрической и взрослой гастроэнтерологической практике. *Справ поликлин врач* 2010; 12: 54–56.
24. Маев И. В., Голубев Н. Н. Принципы диагностики и рациональной фармакотерапии хронического гастрита. *Рус мед журн*. 2010; 28: 1702–1706.
25. Villoria A., Garcia P., Calvet X. et al. Meta analysis: high dose proton pump inhibitors use. Standard dose in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Al Pharmacol Ther* 2008; 28: 868–877.
26. Makarenka A. V., Pimanov S. I. Eradication rate after randomized treatment in a population with high prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2005; 10: 535.