

## СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЭРАДИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ. ВСЕ ЛИ ВОПРОСЫ РЕШЕНЫ?

**Рустам Аббасович Абдулхаков**, докт. мед. наук, доц. кафедры госпитальной терапии ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет Росздрава» (e-mail: rustemabdul@mail.ru)

**Сайяр Рустамович Абдулхаков**, канд. мед. наук, асс. кафедры общей врачебной практики ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет Росздрава»

**Реферат.** Статья посвящена обзору существующих на сегодняшний день методов выявления *H.pylori*, схем эрадикации, анализу причин низкой эффективности используемых режимов терапии. Рассмотрены возможные варианты терапии первой линии, тактика выбора схем второй и третьей линий в случае неэффективности инициальной эмпирической терапии.

**Ключевые слова:** *H.pylori*, методы выявления, эрадикационная терапия, эффективность эрадикации.

## UP-TO-DATE STANDARDS OF ERADICATION THERAPY. ARE ALL THE QUESTIONS ANSWERED?

**R.A. ABDOULKHAKOV, S.R. ABDOULKHAKOV**

**Abstract.** *H.pylori* detection methods, available eradication schemes as well as the reasons of low efficacy of eradication therapy are reviewed in the article. Possible options for first-line therapy, schemes used for the second- and third line therapies in case of failure of first line eradication therapy are discussed.

**Key words:** *H.pylori*, detection methods, eradication therapy, eradication rate.

После открытия *Helicobacter pylori* в 1983 г. Warren и Marshall важность этого микроорганизма стала очевидной, и на сегодняшний день основным направлением в лечении целого ряда заболеваний гастродуоденальной зоны, ассоциированных с *H.pylori*, является эрадикация этого микроорганизма.

Основой для выбора метода выявления *H.pylori* и способа эрадикации является принятый в 2005 г. III Маастрихтский консенсус и разработанные на его основе рекомендации.

### Диагностика инфекции *H.pylori*

В соответствии с существующими на сегодняшний день рекомендациями *H.pylori* может быть выявлен прямыми (определение самого микроорганизма или его фрагментов) или непрямыми (измерение уреазной активности, выявление антител) способами. Могут использоваться как инвазивные, так и неинвазивные методы диагностики. Различные инвазивные методы выявления *H.pylori*, для которых характерны высокие показатели чувствительности и специфичности [1, 2], могут тем не менее давать в ряде случаев ложноположительные или ложноотрицательные результаты (табл. 1).

ложительные или ложноотрицательные результаты (табл. 1).

Ложнопозитивные результаты чаще всего связаны с контаминацией материала микроорганизмами полости рта, глотки или желудка; наиболее частые причины ложноотрицательных результатов — кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, низкая плотность *H.pylori* в слизистой оболочке желудка после его резекции или проведенной ранее антихеликобактерной терапии.

Выбор метода выявления *H.pylori* определяется в зависимости от клинической ситуации: в том случае, когда проводится эндоскопическое исследование верхних отделов ЖКТ, предпочтительнее проведение быстрого уреазного теста в сочетании с гистологическим исследованием. Последнее предполагает взятие по одному биоптату из антрального отдела и тела желудка для быстрого уреазного теста, а также из указанных отделов для гистологического исследования. Данная методика удовлетворяет требованиям к получению двух положительных результатов при выявлении инфекции *H.pylori*. Единственным исклю-

Таблица 1

Чувствительность и специфичность методов выявления *H.pylori*

Методы	Методы выявления <i>H.pylori</i>	Чувствительность, %	Специфичность, %
Инвазивные	Бактериологический	70—90	100
	Гистологический	80—98	90—98
	Быстрый уреазный тест	90—95	90—95
	ПЦР	90—95	90—95
Неинвазивные	Дыхательный уреазный тест	85—95	85—95
	Выявление антигена <i>H.pylori</i> в кале	85—95	85—95
	Серологический (выявление IgG в сыворотке крови)	70—90	70—90

чением из этого правила является дуоденальная язва. Учитывая в этих случаях высокую распространенность инфекции *H. pylori*, достаточно одного положительного теста на *H. pylori*. Преимуществом гистологического исследования является то, что этот метод позволяет не только определить наличие *H. pylori*, но и дает информацию о распространенности и активности гастрита. Микробиологическое исследование обладает 100% специфичностью, однако является достаточно трудоемким и дорогим, поскольку требует транспортировки биоптата в специальных средах. В том случае, если результаты быстрого уреазного теста и гистологического исследования оказываются противоречивыми, рекомендуется проведение дыхательного уреазного теста или определение антигена *H. pylori* в кале. Серологические методы непригодны для принятия решения о необходимости проведения эрадикационной терапии, поскольку не позволяют дифференцировать наличие микроорганизма, требующее лечения, от инфекции в прошлом.

Показания к эрадикации *H. pylori* также определяются в соответствии к Маастрихтским консенсусом (табл. 2).

#### Лечение инфекции *H. pylori*

**Терапия первой линии** инфекции *H. pylori* представляет собой комбинацию ИПП, кларитромицина и метронидазола или амоксициллина в течение, как минимум, 7 дней [3].

В исследованиях начала XXI в. эффективность эрадикации при использовании терапии первой линии превышала 90% [4]. Однако в публикациях последних лет отмечается неуклонное снижение эффективности эрадикации *H. pylori* до 70% при применении стандартной терапии первой линии, а в некоторых странах — до 60% [5, 6]. В странах Европы такое снижение эффективности эрадикационной терапии связано, в первую очередь, с ростом резистентности *H. pylori* к кларитромицину. Показатели эрадикации снижаются с 87,8% в случае кларитромицин-чувствительных штаммов до 18,3% при применении той же схемы у пациентов с кларитромицин-резистентными штаммами *H. pylori* [7]. Во всем мире продолжается неуклонный рост числа резистентных к кларитромицину штаммов *H. pylori*, что связано, по всей вероятности, с широким применением этого антибиотика для лечения респираторных инфекций [8, 9]. В одном из исследований, проведенном в Италии, показано, что за период с 1990 по 2005 г. показатели резистентности *H. pylori* к кларитромицину увеличились в этой стране вдвое [10]. Аналогичный феномен был обнаружен и в Англии, где резистентность к кларитромицину с 2002 по 2006 г. выросла на 57% [11]. В США уровень резистентности *H. pylori* к кларитромицину в 2001 г. был зафиксирован на уровне 10,1% [12]. Последние годы активно обсуждается вопрос об оптимальной продолжительности терапии первой линии. Так, метаанализ, проведенный в

Т а б л и ц а 2

Показания к эрадикации *H. pylori*

Заболевание	Абсолютные показания («эрадикация должна быть проведена»)	Относительные показания («эрадикацию следует провести»)	Относительные показания («эрадикация может быть проведена»)	Нет показаний («не следует проводить эрадикацию»)
Язвенная болезнь желудка и/или 12-перстной кишки, осложненная или неосложненная, в фазе обострения или ремиссии	X			
MAL—Тома, стадия I—II	X			
Функциональная диспепсия (диагноз исключения)		X		
Функциональная диспепсия (необследованный пациент, в случае тактики «test and treat»)				X
Бессимптомный гастрит			X	
Болезнь Менетрие			X	
Лимфоцитарный гастрит			X	
Профилактика рака желудка у лиц из группы риска*			X	
Перед длительной терапией НПВП у пациентов с факторами риска**		X		
На фоне длительной терапии НПВП				X
Кровотечение из верхних отделов ЖКТ на фоне приема НПВП			X	
Перед длительной терапией аспирином				X
Кровотечение из верхних отделов ЖКТ на фоне приема аспирина		X		
Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП)			X	
Железодефицитная анемия неуточненной этиологии (после тщательного обследования)			X	

\* Лица из группы риска: с *H. pylori*-ассоциированным гастритом тела желудка или пангастритом, родственники первой линии родства больных раком желудка, после эндоскопической резекции аденомы или раннего рака желудка.

\*\* Факторы риска: возраст старше 65 лет, язвенная болезнь в анамнезе, сопутствующая терапия аспирином или стероидами, прием пероральных антикоагулянтов.

2000 г., показал несколько большую (на 7—9%) эффективность 14-дневного курса эрадикации по сравнению с 7-дневным [13]. Одним из положений последнего, III Маастрихтского соглашения являются рекомендации по продлению курса эрадикации до 14 дней [3]. В рекомендациях Американского колледжа гастроэнтерологии, опубликованных в 2007 г., также предлагается увеличить сроки проведения эрадикационной терапии, правда только до 10 дней [14].

В качестве альтернативы стандартной тройной терапии предлагается использование квадротерапии с препаратом висмута либо последовательной схемы (ИПП+ амоксициллин в течение 5 дней, затем ИПП, кларитромицин и производное нитроимидазола в течение 5 дней) [15]. В Германии рекомендации предусматривают возможность использования в качестве терапии первой линии квадротерапии, включающей ИПП, кларитромицин 250—500 мг 2 раза в день, метронидазол 400 мг 2 раза в день и амоксициллин 1000 мг дважды в день в течение 7 дней [16].

Необходимо помнить, что существует минимальный интервал между предшествующим курсом терапии и определением *H.pylori*. Он составляет минимум 2 нед после курса ИПП и как минимум 4 нед после предшествующей эрадикационной терапии или приема антибиотиков по другим показаниям.

В случае неэффективности терапии первой линии может быть рекомендовано два подхода: в случае проведения контрольного эндоскопического исследования рекомендуется взятие биоптатов с последующим микробиологическим исследованием резистентности *H.pylori* к антибактериальным препаратам и назначением терапии второй линии с учетом полученных результатов; в случае контроля эрадикации неинвазивным методом и отсутствия необходимости в проведении эндоскопического исследования возможно назначение терапии второй линии эмпирически. При неэффективности терапии второй линии проведение эндоскопического исследования с взятием биопсии и изучением чувствительности *H.pylori* к антибиотикам является обязательным.

**Терапия второй линии.** Необходимость в проведении терапии второй линии очевидна хотя бы потому, что терапия первой линии оказывается неудачной примерно в 20% случаев [17]. Еще в 2001 г. было показано, что схема, содержащая ИПП, препарат висмута, метронидазол и тетрациклин, приводит к уничтожению *H.pylori* у 76% пациентов с предшествующей неэффективной терапией первой линии. Такие цифры эффективности были показаны при применении 10-дневной схемы терапии, тогда как использование комплекса терапии первой и второй линии при условии комплаенса пациентов приводит к эрадикации *H.pylori* у 95% пациентов. Проведенный в 2008 г. метаанализ исследований, в которых были использованы схемы на основе препаратов висмута у более чем 4700 пациентов, подтвердил безопасность применения висмутсодержащих схем эрадикации [18]. В одном из мультицентровых исследований, проведенных в Испании и включивших более 300 пациентов, у которых стандартная терапия первой линии оказалась неэффективной, 10-дневная терапия второй линии с левофлоксацином оказалась эффективной в 81% случаев [17]. Однако несмотря на относительно высокую эффективность схем, содержащих левофлоксацин, широкое применение его в схемах эрадикации ограничивается нарастающей резистентностью *H.pylori* к фторхинолонам. В частности, в Бельгии показатели резистентности *H.pylori* к лево-

флоксацину выросли с 15% в 2004 г. до 16,8% в 2006 г., в Германии — с 11,25% в 2003 г. до 22,1% в 2005 г., во Франции — с 3% в 1999 г. до 15% в 2004 г. [18]. Другое ограничение использования левофлоксацина в схемах второй линии может быть связано с достаточно высокой частотой побочных эффектов: поражение сухожилий было отмечено в 704 случаях среди 46 000 пациентов, принимавших левофлоксацин; в другом исследовании отмечены случаи развития гепатотоксичности [18].

**Терапия третьей линии.** Сложным и до настоящего времени не решенным остается вопрос о тактике ведения пациентов, у которых неэффективными оказываются оба курса терапии — первой и второй линии. В этой ситуации предлагается эмпирическое (без определения чувствительности) использование одного из следующих препаратов: рифабутин [19] или фуразолидон [10]. При применении рифабутина рекомендуется следующая схема: ИПП, рифабутин (150 мг), амоксициллин (1000 мг) 2 раза в день в течение 14 дней. Эффективность данной комбинации в качестве схемы второй или третьей линии составила в ряде исследований 95% и 68% соответственно [18]. В другом исследовании, в котором были включены пациенты, у которых последовательно проведенные схемы первой и второй линии не привели к эрадикации *H.pylori*, схема с включением рифабутина оказалась эффективной в 79% случаев [20]. Однако в другом, большом исследовании эффективность данной схемы в качестве терапии третьей линии не превысила 61% [21]. Ограничение применения рифабутина связано, прежде всего, с его эффективным использованием в комплексной терапии туберкулеза и опасениями по поводу возможного роста числа резистентных к препарату штаммов *M.tuberculosis*. Кроме того, в литературе описаны случаи миелотоксичности и побочных эффектах, связанных с поражением глаз, при использовании данной схемы [18].

Фуразолидон также является достаточно перспективным препаратом, который может использоваться в схемах эрадикации при неэффективности других схем лечения. Анализ исследований с использованием фуразолидонсодержащих схем третьей линии показал их эффективность в 65% случаев [18].

Другим подходом при неэффективности терапии первой и второй линии является определение чувствительности штамма *H.pylori* к антибактериальным препаратам.

**Последовательная терапия.** Альтернативой тройной терапии является так называемая последовательная терапия [22, 23]. Основной задачей такого подхода является преодоление резистентности к кларитромицину. Предполагается, что в течение первого этапа лечения применение амоксициллина ослабляет клеточную стенку бактерии, что создает условия для действия кларитромицина и уменьшает вероятность развития резистентности к препарату. Использование последовательного режима эрадикационной терапии, по данным ряда исследований, повышает эффективность эрадикации с 76,9% при применении стандартной тройной терапии до 93,4% [18]. Было показано, что на эффективность последовательной терапии не оказывают влияние бактериальные факторы патогенности, такие как количество микроорганизмов (бактериальная нагрузка), *CagA*-статус и факторы хозяина (например, курение), которые, как оказалось, способны влиять на эффективность стандартной тройной терапии. Даже при наличии штаммов *H.pylori*, резистентных к

кларитромицину, эффективность последовательной терапии достигает 82,2%, тогда как в случае тройной терапии эффективность эрадикации снижается у таких пациентов до 40,6% [18]. Учитывая столь высокие показатели эрадикации, в рекомендациях по лечению *H. pylori*, принятых в Италии, в качестве схем первой линии предлагаются использование тройной или последовательной терапии. Наиболее существенным ограничением широкого применения последовательных режимов эрадикационной терапии является возможное уменьшение комплаенса, учитывая более продолжительные сроки лечения и необходимость смены препаратов. Однако эффективность последовательной терапии и ее преимущества перед стандартной «тройной» терапией должны быть подтверждены мультицентровыми рандомизированными контролируемые исследованиями, и лишь после этого возможно рассмотрение вопроса о включении этого варианта терапии в стандарты терапии «первой линии». В связи с этим существующие в настоящее время в разных странах рекомендации по лечению инфекции *H. pylori*, в том числе и III Маастрихтский консенсус, указывают на необходимость проведения дальнейших исследований по изучению эффективности данных схем [3]. Основным недостатком последовательной терапии является необходимость смены препаратов в процессе лечения, что, несомненно, приведет к снижению комплаенса. На сегодняшний день остается неясным, есть ли необходимость в последовательном приеме препаратов или же все компоненты последовательной схемы можно принимать параллельно. Метаанализ исследований, проведенный в 2009 г., показал, что в случае одновременного приема всех компонентов последовательной схемы эрадикационной терапии уровень эрадикации *H. pylori* достигает 92,9% в группе *per protocol* и 89,7% в группе *intention-to-treat* [24]. Этот вариант четырехкомпонентной терапии оказывается эффективным, безопасным, хорошо переносимым пациентами и в то же время менее сложным по сравнению с последовательной терапией.

Существует твердое убеждение, что кларитромицин и метронидазол не должны использоваться одновременно в схемах эрадикации, поскольку в случае неэффективности эрадикационной терапии риск развития резистентности к одному из препаратов, а часто и полирезистентности, крайне высок [18].

Во многих европейских исследованиях было показано, что при соблюдении рекомендованных Маастрихтским консенсусом рекомендаций по выбору схемы эрадикационной терапии и соответствующем комплаенсе пациентов удается достичь высоких показателей эрадикации. Так, в одном из исследований, проведенном в Финляндии в 2008 г., при использовании последовательных курсов первой и второй линии, рекомендованных Маастрихтским консенсусом, и терапии третьей линии с учетом чувствительности *H. pylori* к антибактериальным препаратам, удалось достичь 100% эрадикации. Аналогичное исследование, проведенное в Греции, показало возможность достижения 98,1% эрадикации при соблюдении рекомендаций, предусмотренных Маастрихтским консенсусом [18].

Таким образом, несмотря на наличие достаточно однозначных рекомендаций по эрадикации *H. pylori*, эффективность существующих схем лечения остается достаточно низкой. По мнению J.P. Gisbert (2008), «после более чем 20-летнего опыта лечения *H. pylori* надо

сказать, что лучшее средство эрадикации этой инфекции еще предстоит найти...».

## ЛИТЕРАТУРА

1. Cutler, A.F. Accuracy of invasive and noninvasive tests to diagnose *Helicobacter pylori* infection / A.F. Cutler, S. Havstad, C.K. Ma [et al.] // *Gastroenterology*. — 1995. — Vol. 109. — P. 136—141.
2. Thijs, J.C. Diagnostic tests for *Helicobacter pylori*: a prospective evaluation of their accuracy, without selecting a single test as the gold standard / J.C. Thijs, A.A. van Zwet, W.J. Thijs [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 1996. — Vol. 91. — P. 2125—2129.
3. Malfertheiner, P. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report / P. Malfertheiner, F. Megraud, C. O'Morain [et al.] // *Gut*. — 2007. — Vol. 56. — P. 772—781.
4. Kearney, D.J. Treatment of *Helicobacter pylori* infection in clinical practice in the United States / D.J. Kearney, A. Brousal // *Dig Dis Sci*. — 2000. — Vol. 45. — P. 265—271.
5. Saad, R.J. Treatment of *Helicobacter pylori* infection in 2006 / R.J. Saad, W.D. Chey // *Gastroenterol. Hepatol. Ann. Rev.* — 2006. — № 1. — P. 30—35.
6. Kadayifci, A. Eradication of *Helicobacter pylori* with triple therapy: an epidemiologic analysis of trends in Turkey over 10 years / A. Kadayifci, H. Buyukhatipoglu, M. Cemil Savas, I. Simsek // *Clin. Ther.* — 2006. — Vol. 28. — P. 1960—1966.
7. Me'graud, F.H. *H. pylori* antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing / F.H. Me'graud // *Gut*. — 2004. — Vol. 53. — P. 1374—1384.
8. Romano, M. Failure of first-line eradication treatment significantly increases prevalence of antimicrobial-resistant *Helicobacter pylori* clinical isolates / M. Romano, M.R. Iovene, M.I. Russo [et al.] // *J. Clin. Pathol.* — 2008. — Vol. 61. — P. 1112—1115.
9. Boyanova, L. Prevalence of multidrug-resistant *Helicobacter pylori* in Bulgaria / L. Boyanova // *J. Med. Microbiol.* — 2009. — Vol. 58(pt. 7). — P. 930—935.
10. De Francesco, V. Furazolidone therapy for *Helicobacter pylori*: is it effective and safe? / V. de Francesco, E. Ierardi, C. Hassan, A. Zullo // *World J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 21. — P. 15.
11. Chisholm, S.A. Surveillance of primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* at centres in England and Wales over a six-year period (2000—2005) / S.A. Chisholm, E.L. Teare, K. Davies, R.J. Owen // *Euro Surveill.* — 2007. — Vol. 12. — P. E3—E4.
12. Osato, M.S. Pattern of primary resistance of *Helicobacter pylori* to metronidazole or clarithromycin in the United States / M.S. Osato, R. Reddy, S.G. Reddy [et al.] // *Arch. Intern. Med.* — 2001. — Vol. 161. — P. 1217.
13. Calvet, X. A meta-analysis of short versus long therapy with a proton pump inhibitor, clarithromycin and either metronidazole or amoxicillin for treating *Helicobacter pylori* infection / X. Calvet, N. Garcia, T. Lopez [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2000. — Vol. 14. — P. 603—609.
14. Chey, W.D. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection / W.D. Chey, B.C. Wong // *Am. J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 102. — P. 1808—1825.
15. Zullo, A. The sequential therapy regimen for *Helicobacter pylori* eradication: a pooled-data analysis / A. Zullo, V. de Francesco [et al.] // *Gut*. — 2007. — Vol. 56. — P. 1353—1357.
16. Fischbach. S3 guideline on *Helicobacter pylori* and gastroduodenal ulcer disease of the German Society for Digestive and Metabolic Diseases (Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechsellkrankheiten, DGVS) / Fischbach [et al.] // *Z. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 47. — P. 68—102.
17. Gisbert, J.P. Rescue regimens after *Helicobacter pylori* treatment failure / J.P. Gisbert // *World J. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 21. — P. 14.
18. O'Connor, A. Treatment of *Helicobacter pylori* infection / A. O'Connor, J. Gisbert, C. O'Morain // *Helicobacter*. — 2009. — Vol. 14. — P. 46—51.



19. *Suzuki, S.* Past rifampicin dosing determines rifabutin resistance of *Helicobacter pylori* / S. Suzuki, H. Suzuki, T. Nishizawa [et al.] // *Digestion*. — 2009. — Vol. 79. — P. 1—4.
20. *Tankovic, J.* Single and double mutations in *gyrA* but not in *gyrB* are associated with low- and high-level fluoroquinolone resistance in *Helicobacter pylori* / J. Tankovic, C. Lascols, Q. Sculo [et al.] // *Antimicrob Agents Chemother*. — 2003. — Vol. 47. — P. 3942—3944.
21. *Glocker, E.* Quinolone resistance in *Helicobacter pylori* isolates in Germany / E. Glocker, H.P. Stueger, M. Kist // *Antimicrob Agents Chemother*. — 2007. — Vol. 51. — P. 346—349.
22. *Vakil, N.* Sequential therapy for *Helicobacter pylori*: time to consider making the switch? / N. Vakil, D. Vaira // *JAMA*. — 2008. — Vol. 17. — P. 300.
23. *Tong, J.L.* Sequential therapy vs. standard triple therapies for *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis / J.L. Tong, Z.H. Ran, J. Shen, S.D. Xiao // *J. Clin. Pharm. Ther.* — 2009. — Vol. 34. — P. 41—53.
24. *Essa, A.S.* Meta-analysis: four-drug, three-antibiotic, non-bismuth-containing «concomitant therapy» versus triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication / A.S. Essa, J.R. Kramer, D.Y. Graham, G. Treiber // *Helicobacter*. — 2009. — Vol. 14. — P. 109—118.