

А. А. Королева, Ю. Л. Журавков

## СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ *HELICOBACTER PYLORI* ИЛИ МААСТРИХТ-4

*Кафедра военно-полевой терапии ВМедФ в УО “БГМУ”*

---

Согласно новейшим международным рекомендациям, в условиях роста резистентности *Helicobacter pylori* к антибиотикам необходимо при выборе терапии 1-й линии учитывать региональный уровень резистентности микроорганизма к кларитромицину, а для повышения эффективности и безопасности лечения следует применять высокие дозы ингибиторов протонной помпы, увеличить длительность терапии до 10 – 14 дней, дополнительно использовать пробиотики и пребиотики.

**Ключевые слова:** *Helicobacter pylori*, резистентность к антибиотикам, повышение эффективности эрадикации.

A.A. Koroleva, Y.L. Zhuravkov

## THE MODERN APPROACHES TO TREATMENT OF HELICOBACTER PYLORI OR MAASTRICHT-4

According to the latest international guidelines, with increasing *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics, it is necessary to take into account the regional level of resistance of a microorganism to clarithromycin on choosing first-line therapy and to administer high-dose proton pump inhibitors, to increase the duration of therapy up to 10-14 days, and to additionally use probiotics and prebiotics for the enhancement of the efficiency and safety of treatment.

**Key words:** *Helicobacter pylori*, antibiotic resistance, enhancing the efficiency of eradication.

В г. Дублине (Ирландия) 11-13 сентября 2011 года состоялось XXIV заседание Международной рабочей группы по *Helicobacter pylori* и родственным бактериям при хронических воспалительных процессах пищеварительного тракта и раке желудка-XXIVth International Workshop on *Helicobacter* and related bacteria in chronic digestive inflammation and gastric cancer. Одной из рассматриваемых проблем была нарастающая резистентность *Helicobacter pylori* к кларитромицину и левофлоксацину, обсуждались новые подходы к диагностике и лечению инфекции.

Почти 30 лет продолжается интенсивное изучение микроорганизма *Helicobacter pylori*, обнаруженного в 1983 г. австралийскими учёными В. Marshall и J. Warren. *Helicobacter pylori*-это грамотрицательные, неспорообразующие аэрофильные бактерии своеобразной спиральной формы, с наличием жгутиков на одном из полюсов. Для оптимального роста микроорганизма нужны особые условия: температура около 37 градусов, высокая влажность, уровень pH-среды от 4 до 6, что практически делает возможным активное размножение его исключительно в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки. И, несмотря на то, что пути передачи – это фекально-оральный, орально-оральный – по сути, они возможны только в очень узких социальных группах при тесном бытовом контакте, источником этой инфекции, безусловно, является больной человек.

Спектр неблагоприятного влияния *H. pylori* на слизистую оболочку достаточно многообразен. Эти бактерии вырабатывают ряд ферментов (уреаза, протеазы, фосфолипазы), повреждающих защитный барьер слизистой оболочки, а также различные цитотоксины. Наиболее патогенные — CagA-, VacA-позитивные штаммы *H. pylori*. Они экспрессируют ген, ассоциированный с цитотоксином, и продуцируют вакуолизирующий цитотоксин (приводит к образованию цитоплазматических вакуолей и гибели эпителиальных клеток). Ген CagA кодирует синтез белка массой 128 кДа, оказывающего прямое повреждающее действие на слизистую оболочку. *H. pylori* способствует выс-

вобождению в слизистой оболочке желудка интерлейкинов, лизосомальных энзимов, фактора некроза опухолей. Это вызывает развитие воспалительных процессов в слизистой оболочке.

Обсеменение слизистой оболочки желудка *H. pylori* сопровождается развитием поверхностного антрального гастрита и дуоденита и приводит к повышению выработки гастрина и снижению продукции соматостатина с последующим усилением секреции соляной кислоты. Избыточное количество соляной кислоты, попадая в просвет двенадцатиперстной кишки, в условиях относительного дефицита панкреатических бикарбонатов способствует прогрессированию дуоденита и, кроме того, обуславливает образование в двенадцатиперстной кишке участков желудочной метаплазии (перестройки эпителия дуоденальной слизистой оболочки по желудочному типу), быстро заселяемых *H. pylori*. В дальнейшем, при неблагоприятном течении, особенно при наличии дополнительных этиологических факторов (наследственная предрасположенность, O (I) группа крови, курение, нервно-психические стрессы) в участках метаплазированной слизистой оболочки формируется язвенный дефект.

В 1997 г. были разработаны первые рекомендации (Маастрихт-1), в которых рассматривались вопросы диагностики и лечения заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*. Со временем происходила эволюция взглядов на свойства возбудителя, патогенез заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*, появлялись новые схемы эрадикационной терапии, что привело к переработке рекомендаций Маастрихт-2 (2000 г.) и Маастрихт-3 (2005 г.). В последнее время отмечается рост резистентности микроорганизма у большинству традиционно используемых антибиотиков, и, соответственно, снижение эффективности эрадикации с 90% до 30-60%, а поданным некоторых исследователей даже до 12,5-18,3%. Поэтому возник вопрос о пересмотре стандартных схем терапии заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*. Последний пересмотр рекомендаций по ведению пациентов с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями произошел в 2010 г. (Маастрихт-4).

Таблица 1. Схемы, рекомендуемые для эрадикации *H. pylori* соглашением Маастрихт-4 для регионов с низкой и высокой устойчивостью микроорганизма к кларитромицину

Терапия	Устойчивость <i>H. pylori</i> к кларитромицину	
	низкая	высокая
1-й линии	Схемы на основе кларитромицина, в качестве альтернативы схема на основе висмута (квадротерапия)	Схема на основе висмута (квадротерапия)
2-й линии	Схема на основе висмута (квадротерапия), если не использовалась в терапии 1-й линии, или схема на основе левофлоксацина	Схема на основе левофлоксацина
3-й линии	Индивидуальный подбор препаратов после определения устойчивости микроорганизма к антибиотикам	Индивидуальный подбор препаратов после определения устойчивости микроорганизма к антибиотикам

## ☆ Краткие сообщения

Какие особенности лечения *Helicobacter pylori* мы можем определить сегодня? Согласно 4-му Маастрихтскому соглашению, для лечения рекомендованы следующие схемы эрадикации инфекции *H. pylori*:

- тройная стандартная терапия: ингибиторы протонной помпы (ИПП) + кларитромицин + амоксициллин (7 – 14 дней);
- последовательная терапия: ИПП + амоксициллин (5 дней), затем ИПП + кларитромицин + метронидазол (5 дней);
- квадротерапия без препаратов висмута: ИПП + амоксициллин + кларитромицин + метронидазол (10 дней);
- квадротерапия на основе препаратов висмута: ИПП + висмут трикалия дицитрат + тетрациклин + метронидазол (10 дней);
- тройная терапия на основе левофлоксацина: ИПП + левофлоксацин + амоксициллин (10 дней).

Кроме того, предложены различные подходы к терапии 1-й, 2-й и 3-й линии для регионов с низкой и высокой устойчивостью микроорганизма к кларитромицину (табл.1).

Не рекомендуется использование тройной терапии с ИПП и кларитромицином (без предварительного исследования чувствительности к кларитромицину) при уровне резистентности к кларитромицину в регионе более 15-20 %.

Применение висмута трикалия дицитрата обеспечивает надежную защиту клеток слизистой оболочки желудка от повреждающего действия продуктов воспаления и обеспечивает замедление прогрессирования гастрита, в том числе постэрадикационного. Описывается способность препаратов висмута стимулировать обратное развитие атрофии. Препараты висмута связывают пепсин и уменьшают его активность, стимулируют образование желудочной слизи, стимулируют синтез простагландинов в слизистой оболочке желудка, оказывая репаративный эффект. Кроме того, коллоидный субцитрат висмута обладает выраженным бактерицидным действием в отношении *H. Pylori*. Осаждаясь на поверхности клеток бактерий, частицы висмута проникают затем в их цитоплазму, приводя к структурным повреждениям и гибели микроорганизмов.

В 4-м Маастрихтском соглашении в качестве одной из основных схем рекомендуется применение последовательной эрадикационной терапии. Основная цель этого варианта лечения – преодоление возрастающей устойчивости *H. pylori* к кларитромицину. При назначении последовательной терапии 10-дневный курс лечения делят на 2 этапа: первые 5 дней пациент получает ИПП и амоксициллин в стандартных рекомендованных дозах, а затем последующие 5 дней он продолжает принимать ИПП, но амоксициллин заменяют кларитромицином, назначая дополнительно метронидазол. В составе последовательной терапии возможно также использование препаратов висмута.

Точные механизмы высокой эффективности последовательной терапии пока не ясны. Вероятно, назначение амоксициллина приводит к «ослаблению» клеточной стенки бактерий, что препятствует образованию каналов, блокирующих действие кларитромицина и вызывающих резистентность бактерии к нему, и способствует развитию максимально выраженного фармакологического эффекта антибиотиков, принимаемых во 2-ю фазу. Одной из причин более высокой эффективности последовательной терапии может быть прием пациентами дополнительного антибактериального препарата (метронидазола).

В 4-м Маастрихтском соглашении отдельно рассматриваются вопросы эрадикации *H. pylori* при наличии в анамнезе или возникновении аллергических реакций на стандартные препараты. Так, при наличии указаний в анамнезе на непереносимость антибиотиков пенициллинового ряда рекомендованы следующие схемы эрадикации:

- в регионах с низкой устойчивостью *H. pylori* к кларитромицину – ИПП + кларитромицин + метронидазол;
- в регионах с высокой устойчивостью к кларитромицину – ИПП + висмут трикалия дицитрат + тетрациклин + метронидазол;
- в качестве терапии 2-й линии в регионах с низкой устойчивостью *H. pylori* к фторхинолонам рекомендуется схема ИПП + левофлоксацин + кларитромицин.

Продолжение приема ИПП после завершения курса антибактериальных препаратов обоснованно в случае язвы желудка и осложненной язвы (1b) и не рекомендовано в случае неосложненной язвы двенадцатиперстной кишки (1A).

В 4-м Маастрихтском соглашении подчеркивается, что *H. Pylori* повышает риск развития осложненных и неосложненных гастродуоденальных язв у пациентов, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты. Эрадикация *H. Pylori* приводит к уменьшению этого риска, хотя сама по себе не устраняет возможность язвообразования. Эрадикационная терапия при кровотечениях из язв должна начинаться с момента возобновления питания через рот.

Для улучшения результатов стандартной тройной терапии рекомендуется:

- использование высоких доз ИПП (дважды в день);
- увеличение длительности терапии с 7 до 10 – 14 дней;
- использование пробиотиков и пребиотиков в качестве адьювантной терапии.

Повышение дозы ИПП приводит к увеличению концентрации препарата в крови и усилению антисекреторного эффекта. В связи с коротким курсом приема ИПП в высоких дозах серьезные побочные эффекты, как правило, не успевают возникнуть. Но увеличение дозы ИПП не уменьшает частоту развития осложнений язвенной болезни.

Увеличение курса антихеликобактерной терапии с 7 до 10 – 14 дней повышает уровень успешной эрадикации на 5%. Но при увеличении сроков приема антибиотиков возрастает частота побочных эффектов и цена лечения, что может привести к снижению приверженности пациентов к лечению.

Определенные про-и пребиотики демонстрируют обнадеживающие результаты в качестве адьювантной терапии и уменьшают риск развития побочных эффектов. Наиболее часто применяют препараты, содержащие *Lactobacilli spp.*, *Bifidobacteria spp.*, которые выделяют бактериоцины, способные подавлять рост *H. pylori* и нарушать адгезию микроба к эпителиальным клеткам желудка. Последние исследования показали, что дополнительное назначение к стандартной эрадикационной терапии пробиотических штаммов *Saccharomyces boulardii*, *Bacillus subtilis*, *Enterococcus faecium* и *Streptococcus faecium* улучшает комплаентность, снижает частоту и выраженность побочных эффектов (дисбиоз кишечника, антибиотикоассоциированная диарея), повышает эффективность эрадикации микроба за счет прямого антагонистического влияния на *H. pylori* и повышения иммунного ответа организма человека.

Поступила 04.05.2012 г.