

С.М. Ткач, д.м.н., профессор кафедры внутренней медицины № 1,  
А.К. Сизенко, Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

# Инфекция *Helicobacter pylori*: показания к эрадикации и оптимизация терапевтических стратегий в 2009 году

**Клиническое значение *H. pylori*: данные, полученные в 2009 г.** Как и в предыдущие два десятилетия, инфекция *H. pylori* остается важной темой клинических исследований и в 2009 году. Распространенность инфекции *H. pylori* по всему миру до сих пор составляет около 50%, причем наиболее высокий ее уровень отмечается в развивающихся странах (80-90%) и более низкий — в Западной Европе (30-50%), Северной Америке (30-40%) и Австралии (20%). В США и других развитых странах распространенность инфекции катастрофически увеличивается с возрастом — от 10% в юношеском и до 75% в более зрелом возрасте, что делает *H. pylori* совершенно обычным комменсалом и патогенным агентом. В то же время наблюдается незначительное распространение этой инфекции в новых благополучных социально-экономических когортах. Это позволяет предположить, что по мере улучшения социально-экономической и демографической ситуации в будущем врачи могут уже не встречаться с *H. pylori*. Тем не менее в течение ближайших 20-30 лет предстоит борьба как с самой инфекцией, так и с ассоциированными с ней заболеваниями.

Инфекция *H. pylori*, заражение которой происходит обычно на первом или втором году жизни, чаще встречается в густонаселенных регионах с плохой санитарной обеспеченностью и слабым социально-экономическим состоянием. Так как США и другие развитые страны перешли в новую эру, характеризующуюся лучшей санитарией, социально-экономическими и жилищными условиями, передача *H. pylori* и других схожих инфекций значительно сократилась. Хотя эта тенденция способствует усилению роли фекально-орального пути инфицирования, в настоящее время *H. pylori* распространяется преимущественно орально-оральным путем. В областях с минимальной распространенностью *H. pylori* основным фактором риска заражения *H. pylori* в детском возрасте является инфицирование матери.

Осознавая роль *H. pylori*, еще в 2005 году Американская гастроэнтерологическая ассоциация (АГА) и Американская коллегия гастроэнтерологии (АКГ), а также Европейская группа по изучению *H. pylori* (ЕГИНР) независимо друг от друга опубликовали новые руководства по ведению больных с диспепсией, рекомендуя пациентам до 55 лет при отсутствии тревожных признаков проходить неинвазивную диагностику *H. pylori* и в случае инфицирования проводить эрадикацию (стратегия test & treat) с последующим подавлением секреции кислоты при сохранении симптомов. Несмотря на эти отчетливые лечебные предписания, в практической медицине инфекция *H. pylori* до сих пор часто рассматривается неадекватно, в связи с чем существующие рекомендации повсеместно не выполняются.

**Заболевания, ассоциированные с *H. pylori*.** *H. pylori* — это пожизненная инфекция с разнообразными фенотипическими проявлениями, которые определяют схожие клинические исходы болезни. В настоящее время идентифицировано три главных фенотипа *H. pylori*-индуцированного гастрита. Каждый из них связан с рядом патофизиологических отклонений, которые могут объяснить, почему

возникает тот или иной определенный клинический исход.

Самый распространенный фенотип, который можно назвать простым или доброкачественным гастритом, характеризуется умеренным пангастритом с незначительным нарушением секреции желудочной кислоты. Этот фенотип обычно отмечается у пациентов, у которых заболевание протекает бессимптомно и обычно в течение жизни не развивается какая-либо серьезная желудочная патология.

Второй фенотип — так называемый фенотип дуоденальной язвы, встречающийся примерно у 15% инфицированных пациентов. У больных с этим фенотипом наблюдается выраженное воспаление антрального отдела желудка, высокий уровень гастрина, относительно здоровая слизистая оболочка тела желудка и очень высокая продукция кислоты. Эта комбинация патофизиологических отклонений способствует развитию пептических язв, особенно дуоденальных и препилорических.

Третий и самый серьезный фенотип — фенотип желудочного рака, который характеризуется преобладанием гастрита тела желудка, мультифокальной желудочной атрофией, гипо- или ахлогридрией. Эти отклонения, поражающие приблизительно 1% инфицированных больных, развиваются в результате хронического воспаления, вызванного инфекцией, и увеличивают риск рака желудка. Фенотип рака желудка особенно распространен в определенных регионах Азии. Физиологически этот фенотип характеризуется низким уровнем кислотной секреции, высоким уровнем гастрина и низким уровнем пепсиногена I и соотношения пепсиноген I/пепсиноген II. Обращает на себя внимание то, что больные дуоденальной язвой фактически защищены от развития желудочного рака, то есть эти два исхода являются взаимно исключающими.

Таким образом, инфекция *H. pylori* может привести к нескольким совершенно различным клиническим исходам. Объяснение этого парадокса необходимо для понимания патогенеза *H. pylori*-ассоциированных заболеваний вообще и рака желудка в частности.

Ранее предполагалось, что основным фактором в определении фенотипа, проявляющегося у того или иного пациента, является вид *H. pylori* и его вирулентные факторы, в первую очередь *cagA PAI* и *vacA s1/m1*. Однако исследования последних 5-10 лет установили, что вместе с типом возбудителя в определении проявлений заболевания равную роль играют воспалительный ответ пациента на инфекцию

(IL-1B-511\*Т, IL-1-RN\*2\*2, IL-10 АТА гаплотип, TNF-α-308\*А, IL-8-251\*А, TLR4+896\*G, MBL2HYD гаплотип), факторы окружающей среды, а также курение и несоблюдение диеты.

Несмотря на множество заболеваний, ассоциированных с инфицированием *H. pylori* (табл. 1), единственными состояниями с установленной причинной взаимосвязью являются пептическая язва, диспепсия, рак желудка и MALT-лимфома желудка. В США и других развитых странах 60-90% пептических язв желудка и/или двенадцатиперстной кишки у пациентов, не принимающих НПВП, непосредственно связаны с *H. pylori*. Выявление причинной связи между *H. pylori* и язвенной болезнью у пациентов, принимающих НПВП, достаточно проблематично. Состояния с возможной связью включают функциональную диспепсию и дефицит железа. Инфекция *H. pylori* не связана с ГЭРБ и поражением коронарных артерий (ИБС).

**Влияние антихеликобактерной терапии на исход заболевания.** Из гастроинтестинальных заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*, стойкий эффект от эрадикационной терапии был достигнут только при пептических язвах. В 1998 г. L. Laine et al. в метаанализе показали, что эрадикация *H. pylori* у пациентов с язвами двенадцатиперстной кишки ассоциирована с уменьшением частоты рецидивов в первые шесть месяцев после их заживления с 63-70% до 18-20%. Согласно результатам исследования эрадикация *H. pylori* может изменить естественное течение хронической язвенной болезни и привести к полному ее излечению.

Не до конца ясно взаимоотношение между функциональной диспепсией и инфекцией *H. pylori*. Несколько метаанализов продемонстрировали, что у пациентов с функциональной диспепсией лечение инфекции *H. pylori* менее эффективно, при этом обеспечивает небольшой, но статистически значимый терапевтический успех примерно у 5-8% больных. Эти данные означают, что хотя взаимосвязь между *H. pylori* и функциональной диспепсией гораздо слабее, чем между *H. pylori* и пептической язвой, у некоторых пациентов функциональная диспепсия может быть отнесена к *H. pylori*-ассоциированному заболеванию.

Третьим гастроинтестинальным заболеванием, четко связанным с *H. pylori*, является рак желудка. Считается, что 60-70% заболеваний раком желудка во всем мире ассоциированы с инфекцией *H. pylori*. В 2002 г. было зафиксировано 590 тыс. случаев рака желудка (5,5% всех



С.М. Ткач

злокачественных новообразований в мире), причиной которых стала *H. pylori*, то есть рак желудка — наиболее частая злокачественная опухоль, обусловленная инфекционным фактором. К сожалению, не всегда эрадикация *H. pylori* у больных влияет на снижение риска развития рака желудка. Проведенные эпидемиологические исследования, целью которых была иллюстрация влияния эрадикационной терапии на риск развития рака желудка, изучали промежуточные маркеры рака желудка, но не рак сам по себе.

Наконец, иногда в случаях *H. pylori*-ассоциированной MALT-лимфомы желудка эрадикация инфекции связана с определенным успехом (достижение ремиссии более чем у 50% больных) — хотя она и не излечивает болезнь, однако способствует эффективному контролю за новообразованием.

**Отбор пациентов для диагностики и лечения *H. pylori*.** Определение *H. pylori* — это стандарт ведения пациентов с любыми язвами (как неосложненными, так и осложненными), включая индуцированные приемом НПВП. Относительно диспепсии руководства АГА, АКГ и ЕГИНР подчеркивают, что диагностика и лечение *H. pylori* должны быть первоочередной стратегией ведения, рекомендованной пациентам до 55 лет при отсутствии тревожных признаков. Роль определения *H. pylori* менее ясна для пациентов с функциональной диспепсией, хотя некоторые специалисты могут доказывать такую целесообразность. Кроме того, Маастрихтская группа экспертов, подтверждая связь между раком желудка и *H. pylori*, рекомендует продолжать исследования в этой области, а также считает перспективной профилактику рака желудка путем эрадикации этой инфекции. И, наконец, данное обследование также должно быть рекомендовано всем пациентам с MALT-лимфомами желудка. Обобщенные современные показания для эрадикации *H. pylori* перечислены в таблице 2.

**Выбор диагностического теста.** В настоящее время доступны разнообразные диагностические тесты, включая эндоскопические, а также множественные серологические анализы и несколько тестов в режиме реального времени. Серологические тесты в популяциях с относительно низкой распространенностью *H. pylori* в дальнейшем не должны использоваться по причине их ограниченной чувствительности и специфичности. Если пациенту необходима эндоскопия, вместо этого гораздо предпочтительнее биопсийные тесты, такие как гистологический или

Таблица 1. Заболевания, ассоциированные с <i>H. pylori</i>		
	Вызывается <i>H. pylori</i>	Эффект от эрадикации <i>H. pylori</i>
Пептические язвы желудка и двенадцатиперстной кишки	Да	Резко снижает частоту рецидивов у всех больных
Диспепсия	Да, у части больных	Редукция симптомов у части больных
Функциональная диспепсия	Возможно в небольшом количестве случаев	Небольшой эффект или его отсутствие
Рак желудка	Да	Небольшой эффект или его отсутствие
MALT-лимфома желудка	Да	Ремиссия более чем в 50% случаев
Железодефицитная анемия	В некоторых случаях	Улучшение в некоторых случаях
Язвы вследствие применения НПВП	Да, у части больных	Может снизить частоту возникновения
ГЭРБ	Нет	Отсутствует
Поражение коронарных артерий (ИБС)	Нет	Отсутствует

Примечание: НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты; ГЭРБ — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; ИБС — ишемическая болезнь сердца.

Продолжение на стр. 8.



С.М. Ткач, д.м.н., профессор кафедры внутренней медицины № 1,

А.К. Сизенко, Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

## Инфекция *Helicobacter pylori*: показания к эрадикации и оптимизация терапевтических стратегий в 2009 году

Продолжение. Начало на стр. 7.

быстрый уреазный тест. У пациентов, которым не рекомендовано эндоскопическое исследование, должен использоваться один из неинвазивных тестов в режиме реального времени, такой как <sup>13</sup>C-мочевинный дыхательный тест или выявление антигенов *H. pylori* в кале. Эти анализы более точны, чем серологическое исследование с чувствительностью и специфичностью около 90-96% (табл. 3). Принимая во внимание малую достоверность серологического тестирования в популяциях с низким распространением инфекции и его неспособность подтвердить результат эрадикации, руководства АГА, АКГ и ЕГИНР рекомендуют <sup>13</sup>C-мочевинный дыхательный тест и выявление антигенов *H. pylori* в кале как для постановки первичного диагноза, так и для подтверждения эрадикации.

Клиницисты могут выбирать один из этих двух тестов, основываясь на факторах комфорта. Тест по определению антигенов в кале можно выполнять дома, в то время как дыхательный тест должен проводиться в клинике. Определение антигенов в кале также не требует специального обучения персонала, менее зависит от одномоментного приема ингибиторов протонной помпы (ИПП), а также может использоваться во время продолжающегося лечения. Существует две категории тестов по определению антигенов в кале. Оригинальный тест – поликлональный, он может точно выявить инфекцию *H. pylori* до начала лечения, но не пригоден для подтверждения ее эрадикации после курса антибактериальной терапии. Моноклональный тест был разработан как более точный, который может применяться и до, и сразу после окончания терапии.

**Выбор первичной терапевтической стратегии и оптимизация исходов лечения.** Различные лечебные режимы, используемые для эрадикации инфекции *H. pylori*, по эффективности отличаются друг от друга и зависят от резистентности штаммов *H. pylori* к различным антибиотикам. В 2009 году в качестве первой линии эрадикации инфекции *H. pylori* современными руководствами рекомендуют две первичные стратегии лечения – классическую тройную терапию с использованием ИПП и двух антибиотиков и квадротерапию на основе препаратов висмута.

**Тройная терапия *H. pylori* на основе ИПП.** В настоящее время во всем мире основным первичным терапевтическим режимом остается тройная терапия ИПП,

амоксциллином и кларитромицином. Рандомизированные контролируемые исследования, проведенные в США и других странах, показали, что уровень эрадикации на фоне данного режима составляет 70-80%. Продолжительность тройной терапии по-прежнему остается предметом дискуссий. Согласно большим контролируемым исследованиям, проведенным в США, эффективность 7-дневной тройной терапии колебалась в пределах 57-73%, а 10-дневной – в пределах 67-79%. При увеличении продолжительности терапии до 14 дней уровень эрадикации возрастал еще на 12%. В связи с этим в настоящее время в США тройную терапию рекомендуют проводить в течение минимум 10 дней. Следует отметить, что в Европе уровни эрадикации выше, а недавно проведенные исследования не показали достоверных различий между эффективностью 7- и 14-дневной эрадикационной терапии. Поэтому в Европе основной по-прежнему остается 7-дневная тройная терапия.

К сожалению, в наиболее развитых странах уже начинает отмечаться неудовлетворенность этим режимом и возникает необходимость в применении других первичных терапевтических стратегий. Это связано с тем, что по мере увеличения резистентности к наиболее часто используемым антибиотикам уровень эрадикации *H. pylori* катастрофически падает.

**Резистентность *H. pylori* к антибиотикам.** В последнее время опубликовано много исследований, посвященных изучению распространенности резистентных штаммов *H. pylori*. С 1999 по 2004 год в США первичная резистентность к кларитромицину повысилась с 10% до 13%, а к метронидазолу достигла 25,1% (за исключением Аляски, где соответствующие цифры составили 31% и 44%). За этот же период в странах Северной Европы (Дания, Швеция, Финляндия, Нидерланды) первичная кларитромицин-резистентность была очень низкой (1-3%), в странах Центральной Европы – средней (12,6%), в странах Южной Европы – высокой (около 20%). На Ближнем Востоке (Иран и Кувейт) уровень устойчивости к кларитромицину составил 16,7%, к метронидазолу – 57,5%, в африканских странах (Кения) – 6,4% и 100% соответственно.

В мультицентровом исследовании, недавно проведенном в США, резистентность к кларитромицину была причиной 1/3 всех случаев неудачного лечения. У пациентов с кларитромицин-резистентными штаммами эффективность тройной терапии в среднем на 40% ниже. К сожалению, увеличение дозы кларитромицина не повышает уровень эрадикации.

Более того, данные недавних исследований предполагают, что предшествующий прием макролидов увеличивает вероятность присутствия кларитромицин-резистентных штаммов, что, в свою очередь, влияет на эффективность тройной терапии. Поэтому последнее руководство АКГ рекомендует врачам обязательно выявлять у пациентов факт предыдущего использования макролидов, уделяя особое внимание кларитромицину. В случае их предшествующего применения клиницистам рекомендуется пересматривать использование традиционной тройной терапии в пользу назначения другой первичной стратегии – квадротерапии на основе препаратов висмута.

**Квадротерапия *H. pylori* на основе препаратов висмута.** Еще одной рекомендованной схемой первой линии лечения *H. pylori* является квадротерапия, состоящая из ИПП, принимаемого дважды в день в сочетании с препаратом висмута, метронидазолом и тетрациклином. Во ходе клинических исследований квадротерапии рассматривали широкий ряд доз, режимов дозирования и продолжительности лечения, но в большинстве исследований препараты (кроме ИПП) разделяли на четыре приема в сутки и принимали на протяжении 7-14 дней. Доза висмута зависит от препарата, разрешенного к применению в данной стране. В США наиболее часто применяется висмута субсалицилат по 150 мг в таблетке (ранитидин-висмут-цитрат уже не применяется), в Европе – висмута субцитрат (Де-нол) по 120 мг в таблетке.

Метаанализы и практический опыт показали, что большинство побочных эффектов, связанных с данной схемой, незначительны и не приводят к прекращению терапии. Другим поводом для беспокойства ранее служила приверженность пациентов назначенной схеме лечения, что обуславливалось большой нагрузкой таблетированными препаратами. В настоящее время эта проблема устранена путем создания препарата, содержащего висмута бисальцитрат, метронидазол и тетрациклин в одной капсуле. Утвержденный FDA режим применения этого лекарственного средства снижает суммарное количество таблеток, но все еще требует 4-кратного приема каждый день. Десятидневная терапия таким препаратом (в сочетании с приемом ИПП 2 раза в день) показала 93% уровень эрадикации в Европе и 87,7% – в США.

Заменит ли квадротерапия тройную на основе ИПП как первичную стратегию лечения, – предмет дискуссий, поскольку проведенных контролируемых исследований пока недостаточно. Тем не менее в настоящее время квадротерапия рассматривается как равноценная альтернатива тройной терапии на основе ИПП в качестве первичной стратегии лечения. Более того, у пациентов с резистентностью к кларитромицину четвертая терапия на основе висмута дает гораздо лучшие результаты и поэтому должна стать первичной стратегией выбора в регионах, где устойчивость к кларитромицину высока, а также при аллергии на пенициллины. Именно такой подход (рис. 1) служит

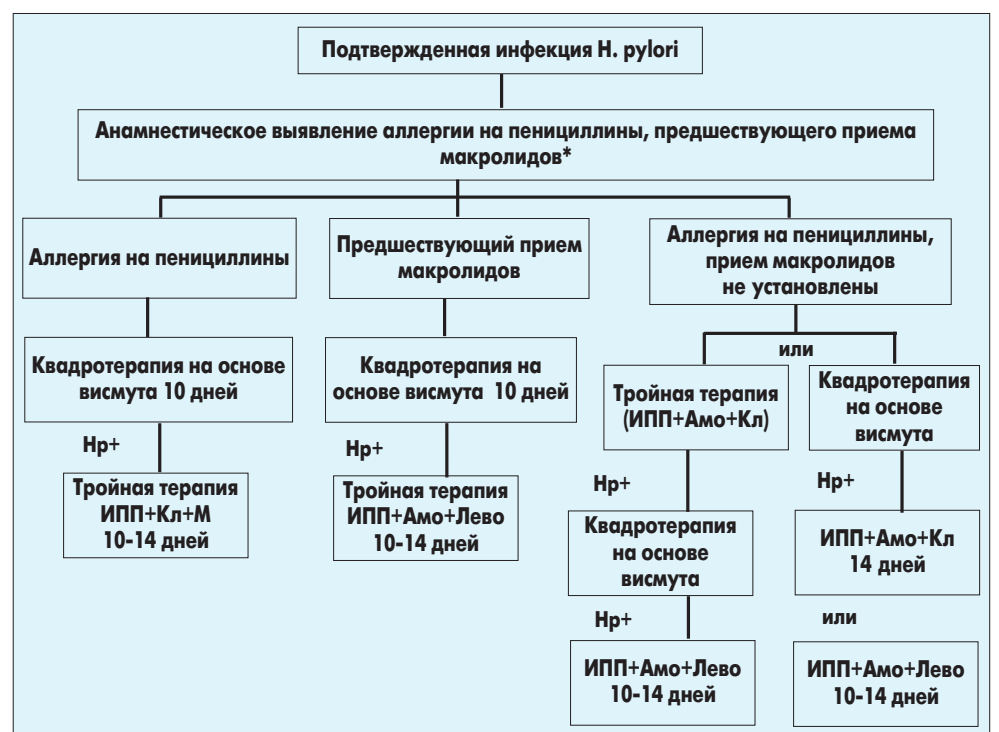


Рис. 1. Квадротерапия на основе висмута как первая линия лечения (Рекомендации АКГ, 2007)

Примечание. Кл – кларитромицин; Амо – амоксициллин; Лево – левофлоксацин; М – метронидазол.

Наибольшим преимуществом данной схемы лечения является ее дешевизна и доступность для большинства населения, а также эффективность в областях с высокой кларитромицин-резистентностью.

Квадротерапия обычно приводит к эрадикации в 75-93% случаев. Сравнительные контролируемые исследования показали, что уровень эрадикации при проведении тройной терапии на основе ИПП и квадротерапии на основе висмута был примерно одинаков (соответственно 78% и 82%). Согласно последним метаанализам тройная и квадротерапия в целом равно-эффективны, между ними нет статистически значимой разницы в уровнях эрадикации (относительный риск квадротерапии по отношению к тройной при 95% доверительном интервале составил 1,002 (0,936-1,073). Кроме того, между двумя схемами не обнаружили различий в возникновении побочных эффектов или приверженности лечению.

основой опубликованных в 2007 г. Рекомендаций АКГ по ведению больных, инфицированных *H. pylori*. Кроме того, эффективность квадротерапии на основе висмута выше у больных с функциональной диспепсией. Не следует забывать, что до настоящего времени данная терапия на основе препаратов висмута остается основной резервной схемой лечения, которая чаще всего применяется при отсутствии эрадикации после первичного назначения тройной терапии на основе ИПП.

**Последовательная терапия.** Последовательная терапия – это новейшая лечебная стратегия для лечения инфекции *H. pylori*, при которой антибактериальные препараты назначаются последовательно, а не одновременно. Она заключается в 10-дневном последовательном комбинированном применении сначала двойной, а затем тройной терапии: в первые 5 дней назначают ИПП + амоксициллин 1 г (два раза в сутки), а в последующие 5 дней –

Таблица 2. Показания для эрадикации *H. pylori*

- Дуоденальные язвы
- Язвы желудка
- Атрофический гастрит
- МАЛТ-лимфома желудка
- Функциональная диспепсия
- Неисследованная диспепсия (в областях с распространенностью Нр в популяции > 10%)
- Последующая резекция по поводу рака желудка
- Родственники первой линии с раком желудка
- Необъяснимая железодефицитная анемия
- Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура
- Длительное применение НПВП (перед назначением)
- Пациенты с желудочными кровотечениями, длительно принимающие ацетилсалициловую кислоту

Таблица 3. Сравнительная характеристика диагностических тестов на инфицированность *H. pylori*

Тест	Чувствительность, %	Специфичность, %
Выявление антигенов <i>H. pylori</i> в кале	96,1	95,7
<sup>13</sup> C-мочевинный дыхательный тест	95,2	89,7
Сывороточные IgG-антитела	85,0	79,0



ИПП + кларитромицин 500 мг + тинидазол 500 мг (два раза в сутки). Проведенные в Италии исследования с использованием такой схемы лечения показали блестящие результаты с эффективностью первичной эрадикации более 90%. Недавние сравнительные исследования эффективности 10-дневной последовательной и стандартной тройной терапии показали значительно более высокий уровень эрадикации у первой схемы (91% против 78%). Отдельно отмечено, что последовательная терапия была эффективна у больных с резистентностью к кларитромицину (89% уровень эрадикации по сравнению с 29%, полученным при использовании стандартной тройной терапии). Основным ограничением в широком распространении последовательной терапии на сегодняшний день является то, что практически все контролируемые исследования были проведены в Италии, в том числе 10 исследований, включенных в последний метаанализ. Поэтому, несмотря на то что последовательная терапия широко обсуждается в Европейских руководствах и рекомендациях АКГ, она пока не рекомендуется в качестве стандартной терапии первой линии и рассматривается как резервное лечение.

**Подтверждение эрадикации после лечения.** Вопреки тому что многие клиницисты хорошо ознакомлены с показаниями для первичного определения *H. pylori*, некоторые забывают о назначении контрольного тестирования для подтверждения эрадикации *H. pylori* после курса антимикробной терапии. В прошлом, когда уровень эрадикации инфекции был очень высок, рутинное тестирование для подтверждения эрадикации рекомендовалось проводить только пациентам с высоким риском (например, после язвенных кровотечений). В настоящее время значение контроля эрадикации *H. pylori* резко возросло, поскольку у 20–25% пациентов после стандартной тройной терапии не удается достичь полного уничтожения *H. pylori*. Поэтому тестирование для подтверждения эрадикации после окончания лечения является необходимой частью ведения больного, которое позволяет избежать рецидива язвенных осложнений и других потенциальных последствий персистенции инфекции *H. pylori*.

Тестирование в режиме реального времени (<sup>13</sup>C-мочевинный дыхательный тест или выявление антигенов *H. pylori* в кале) обязательно должно проводиться после завершения антихеликобактерной терапии у всех пациентов с осложненными язвами; персистирующими симптомами вопреки лечению; у пациентов, излеченных от MALT-лимфомы и подлежащих резекции желудка по поводу рака на ранних стадиях; а также у любого больного,

желающего провести тестирование. Контрольное тестирование может также помочь пациентам с сохраняющимися после эрадикации симптомами избежать ненужной терапии второй линии, поскольку персистирующие симптомы не всегда соответствуют наличию персистирующей инфекции, особенно у больных с диспепсией. Несмотря на то что 70–80% пациентов с инфекцией *H. pylori* с помощью терапии первой линии излечиваются, улучшения сопутствующих симптомов у больных с диспепсией достигают только в 30–50% случаев. Следует помнить, что контрольное тестирование должно быть проведено не менее чем через 4 недели по окончании терапии.

**Ведение рефрактерной инфекции *H. pylori*.** Основной проблемой при лечении инфекции *H. pylori*, которая обуславливает неудачу стандартной тройной терапии, является резистентность к кларитромицину. Как уже указывалось, у 60% пациентов с устойчивостью к кларитромицину эрадикация с помощью тройной терапии не достигается, что зачастую приводит к неудачному исходу лечения. Поэтому, если при первой линии лечения применялся кларитромицинсодержащий режим, данный препарат во вторую линию лечения включать не следует, за исключением случаев, когда будет проводиться последовательная терапия. Амоксициллин по-прежнему может применяться во всех резервных режимах, поскольку резистентность к нему крайне низка.

На сегодняшний день для пациента с неудачной первичной эрадикацией возможны четыре стратегии последующего лечения, представленные на рисунке 2: тестирование на чувствительность *H. pylori* к антибиотикам и соответствующее лечение; квадратотерапия; последовательная терапия; «терапия спасения».

Конечно, первым логическим шагом в случае неудачной первичной эрадикации было бы определение чувствительности *H. pylori* к антибиотикам. К сожалению, даже в США и других развитых странах это тестирование пока широко не распространено и большинство муниципальных больниц его не проводят. В случаях, когда есть такая возможность, тестирование на чувствительность, безусловно, следует проводить. Более широкое применение данной стратегии в будущем станет возможным благодаря внедрению новых тест-наборов, позволяющих с помощью новой методики ПЦР в режиме реального времени определять чувствительность *H. pylori* к антибиотикам в образцах кала.

**Квадротерапия на основе висмута** на сегодняшний день считается стандартным методом второй линии лечения для этой категории пациентов. В случаях неудачи

тройной терапии с кларитромицином она демонстрирует эрадикацию *H. pylori* на уровне 68%. Поэтому квадратотерапия является методом первого выбора при неэффективности тройной терапии и наиболее логичной альтернативой для пациентов с резистентностью к кларитромицину.

**Последовательная терапия**, рассмотренная выше, является еще одной альтернативной стратегией для пациентов с резистентностью к кларитромицину. Предполагается, что первичное применение амоксициллина (к которому резистентность крайне низка) снижает плотность обсеменения *H. pylori* в желудке, что повышает эффективность применяемых в последующем кларитромицина и тинидазола. Известно, что бактерии способны образовывать и открывать специальные каналы для выведения (эффлюкса) кларитромицина, через которые он быстро удаляется из бактериальной клетки, в достаточной мере не связываясь с рибосомами. Поскольку амоксициллин действует преимущественно на клеточную стенку бактерий и существенно ослабляет ее, инициальная фаза лечения амоксициллином как раз и может предотвращать образование вышеуказанных каналов. Последовательная терапия демонстрирует высокий (90%) уровень эрадикации даже в странах с широким распространением резистентности к кларитромицину. Однако, хотя результаты последовательной терапии являются многообещающими, мировая эффективность этого подхода для пациентов с резистентностью к кларитромицину до конца еще не установлена.

**«Терапия спасения» с включением левофлоксацина.** Данный режим в контролируемых исследованиях показал эрадикационную эффективность при его применении в качестве второй или третьей линии лечения. В двух недавно проведенных метаанализах сравнивалась эрадикационная эффективность квадратотерапии на основе висмута и тройной терапии с левофлоксацином (левофлоксацин 500 мг/д + амоксициллин 1 г 2 раза в сутки + ИПП 2 раза в сут) у больных с отсутствием эрадикации после стандартной тройной терапии. Оба исследования показали, что тройная терапия с левофлоксацином лучше переносится и имеет достоверно более высокий уровень эрадикации (81% против 70%). Основным недостатком этого подхода является высокий риск развития резистентности к левофлоксацину. В Германии к левофлоксацину резистентны 22% штаммов *H. pylori*. Принимая во внимание риск резистентности, левофлоксацин, возможно, не должен быть рекомендован, как первичная стратегия второй линии терапии. Вместо этого, данная схема является лучшим резервом для терапии третьей линии при неэффективности тройной и квадратотерапии. Эффективность левофлоксацина в данном случае продемонстрирована множественными исследованиями и метаанализами, однако резистентность продолжает оставаться проблемой.

**«Терапия спасения» с включением рифабутина и фуразолидона.** Рифабутин — препарат, использующийся при лечении микобактериальной инфекции. В небольших исследованиях он также показал свою эффективность в эрадикации *H. pylori* у пациентов (примерно 74%), не чувствительных к стандартной терапии. Главный недостаток препарата — токсичность, которая ограничивает его применение. Рифабутин преимущественно ассоциируется с подавлением функции костного мозга, что может привести к лейкопении и тромбоцитопении.

В рандомизированном сравнительном исследовании результатов тройной терапии с включением левофлоксацина и рифабутина первый из них показал значительно большую эффективность (85% против 45% соответственно). Побочные эффекты одинаково часто отмечались при обоих режимах: лейкопения при применении рифабутина (у 25% больных) и миалгия — при использовании левофлоксацина (у 30% больных).

Эффективность резервной терапии с включением фуразолидона также показана в небольших исследованиях. Средний уровень эрадикации при использовании фуразолидона составил 52%. Хотя этот вид лечения менее изучен и по своей эффективности уступает тройной терапии с левофлоксацином или рифабутином, из-за своей низкой стоимости он привлекателен для развивающихся и бедных стран.

Таким образом, среди трех вышеописанных вариантов «терапии спасения» тройная терапия с включением левофлоксацина наиболее хорошо задокументирована в клинических испытаниях, более эффективна и предпочтительна в этой стратегии лечения.

Повторное лечение должно проводиться через месяц после окончания предыдущей терапии. Пациента повторно обследуют приблизительно через 4 недели (неинвазивный контроль эрадикации) и в случае персистенции *H. pylori* начинают следующий этап терапии. Это время необходимо для того, чтобы пациент мог оправиться от побочных эффектов предыдущего курса лечения.

**Соблюдение терапии инфекции *H. pylori*.** Приверженность терапии — сравнительно новый термин, который в настоящее время заменил ранее применявшийся схожий термин «комплаенс» (согласие, податливость). Соблюдение рекомендаций — очень важный момент в лечении хеликобактерной инфекции, так как часто является основной нераспознанной причиной неудачного лечения. В многоцентровом исследовании, оценивающем тройную терапию, у 30% пациентов с неэффективным лечением не подтвердилась резистентность к препаратам, но были проблемы с соблюдением режима лечения. Факторы, имеющие значение для соблюдения рекомендаций, включают удобство дозирования, профиль побочных эффектов и продолжительность терапии. Проведенные исследования показали, что частое дозирование (3 или 4 раза в сутки), а также продление терапии на срок более 7 дней ассоциируется со снижением приверженности лечению. Побочные эффекты, такие как диарея при приеме амоксициллина, изменение вкуса при лечении кларитромицином, металлический привкус во рту при приеме метронидазола, также играют негативную роль.

Клиницисты могут предпринять несколько простых шагов для максимального соблюдения рекомендаций, что, в свою очередь, увеличит эффективность лечения и минимизирует лекарственную резистентность. Во-первых, они могут обсудить с пациентом риск развития резистентности и его связь с соблюдением режима терапии. Если пациенты поймут, что прерывание терапии кларитромицином, например, приводит к привыканию к данному препарату в 40–50% случаев, их можно будет отговорить от преждевременного окончания терапии. Во-вторых, клиницисты обязательно должны предупреждать пациентов о наиболее частых побочных эффектах, связанных с их лечением. Это позволит избежать досрочного прерывания лечения, улучшить приверженность лечению и эффективность терапии.

Список литературы находится в редакции.

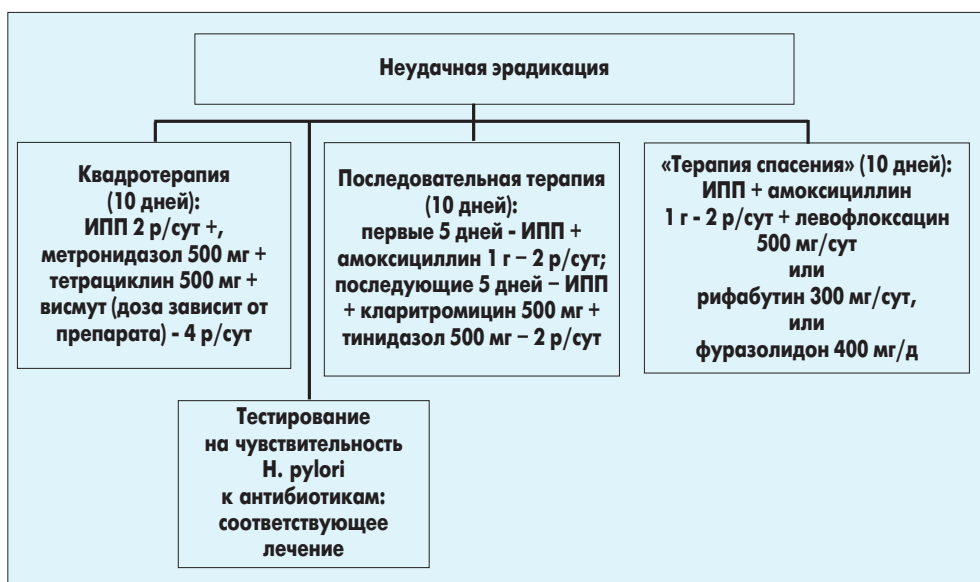


Рис. 2. Терапевтические стратегии при отсутствии эрадикации *H. pylori*