

# РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СХЕМ ТРОЙНОЙ ТЕРАПИИ. ДЫХАТЕЛЬНЫЙ ТЕСТ КАК КОНТРОЛЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭРАДИКАЦИИ *HELICOBACTER PYLORI*

**А.Н. Агибалов**

Донецкий государственный медицинский университет

**Ключевые слова:** язвенная болезнь, *H. pylori*, Маастрихтский консенсус, трехкомпонентная терапия.

С момента открытия Р. Уорреном и Б. Маршаллом бактерии *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) прошло более 20 лет. Клиническое значение этой инфекции, разнообразие ее проявлений и последствий трудно переоценить. Мировая научная общественность по достоинству оценила значение этого открытия, удостоив ученых Нобелевской премии 2005 г. Абсолютно доказана ведущая роль инфекции в развитии и рецидивирующем течении пептических язв желудка и двенадцатиперстной кишки. Из классических работ по хеликобактериологии, опубликованных в конце 80-х — начале 90-х годов прошлого века, известно, что в среднем 70% случаев язвенной болезни (ЯБ) желудка и 90—100% случаев ЯБ двенадцатиперстной кишки ассоциировано с *H. pylori*. Этот микроорганизм — причина 100% случаев хронического антрального гастрита, 60—70% случаев рака желудка. ЯБ относится к широко распространенным заболеваниям. Полагают, что ею страдают приблизительно 10% населения земного шара, а финансовые потери, связанные с заболеванием только в 1997 г. в США, составили 5,65 млрд долларов. ЯБ двенадцатиперстной кишки встречается в 4—13 раз чаще, чем ЯБ желудка, а женщины болеют в 2—7 раз реже, чем мужчины.

В последние годы в развитых странах прослеживается тенденция к снижению заболеваемости и смертности от ЯБ. Ряд авторов связывает это с улучшением медицинской помощи, применением новых фармакологических препаратов, уменьшением количества курящих, а также с уменьшением инфицированности населения *H. pylori*. Уровень инфицированности, по последним данным, в возрасте до 20 составляет 6—39%, 20—40 лет — 7—54%. Важным показателем является и то, что все больше регистрируют случаев ЯБ, неассоциированной с *H. pylori*. В конце 90-х годов прошлого века ситуация в корне поменялась. В исследованиях, выполненных в США, примерно от 1/3 до 1/2 случаев ЯБ двенадцатиперстной кишки являются *H. pylori*-негативными. Данные, полученные в Австралии, приближаются к таковым.

Таким образом, в развитых странах (особенно в США) происходит глобальное уменьшение распространенности ЯБ, связанное с уменьшением распространенности хеликобактериоза, а также за счет активного лечения больных ЯБ антихеликобактерными препаратами. В странах ЕС также уменьшается распространенность хеликобактериоза и ассоциированной с ним ЯБ, но не столь быстро, как в США.

В развивающихся странах частота встречаемости *H. pylori* при ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки остается в пределах показателей конца 80-х — начала 90-х годов. Это подтверждают результаты исследований, выполненных в этих странах в последние годы. Так, распространенность ЯБ, ассоциированной с *H. pylori*, в России сохраняется на высоком уровне. Тем не менее тенденции к изменению эпидемиологических показателей, характерных для развитых стран, можно наблюдать и в отдельных группах больных России.

В Украине заболевания органов пищеварения по-прежнему являются самыми распространенными внутренними болезнями: 9,3% от всех зарегистрированных заболеваний. За период с 1997 до 2002 г. уровень патологии органов пищеварения возрос в нашей стране на 24,7%, а показатель заболеваемости — на 8,7%. За тот же период распространенность ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки в Украине увеличилась на 12,0%: с 2239,7 до 2509,9 на 100 тыс. взрослых и подростков, достигая в ряде областей 3000—3020 на 100 тыс. населения (Черниговская, Тернопольская области и др.). В структуре болезней органов пищеварения ЯБ занимает одно из первых мест (18,5%) после гастрита и дуоденита. По данным Центра медицинской статистики Украины, заболеваемость ЯБ в нашей стране за последние 10 лет возросла на 38,4%, не имеет тенденции к снижению, а осложнения зачастую угрожают жизни больных, которые нуждаются в хирургическом лечении. При этом за последние три десятилетия заболеваемость в старших возрастных группах возросла более чем в 2 раза.

Язва двенадцатиперстной кишки наиболее часто встречается в молодом и среднем возрасте (от 20 до 50 лет) и значительно реже — после 60 лет, тогда как рак желудка выявляется в основном после 50 лет. В то же время у людей пожилого и старческого возраста значительно чаще выявляют хронический атрофический гастрит со сниженной кислотообразующей функцией и язву желудка.

В Украине средний уровень инфицированности *H. pylori* среди взрослого населения составляет более 80%. К сожалению, из-за невозможности провести широкомасштабные популяционные исследования истинная картина распространенности этой инфекции на региональных уровнях остается неизвестной. Подходы к определению *H. pylori*-инфекции

предусматривают определенный диагностический минимум. На основании рекомендаций Маастрихтского консенсуса диагностика *H. pylori*-зависимых заболеваний базируется на показателях дыхательного теста (UBT) или теста обнаружения антигенов в кале (stool antigen test). К сожалению, они мало применимы в условиях обычной терапевтической клиники из-за значительной дороговизны оборудования. Учитывая сложившуюся ситуацию, в Украинском консенсусе необходимым минимумом инструментальной диагностики является фиброгастроуденоскопия с биопсией и исследованием биоптата, а если такое исследование невозможно, определение антител к *H. pylori* иммунологическим методом. Однако и этот незначительный перечень не внедрен в большинство гастроэнтерологических клиник. В итоге диагностику ЯБ чаще всего проводят на основании фиброгастроскопии, а связь диагностированной ЯБ с *H. pylori*-инфекцией подтверждается в основном данными анамнеза.

Антихеликобактерная терапия стала краеугольным камнем лечения пациентов с пептическими язвами желудка и двенадцатиперстной кишки, что отражено в первом и втором Европейских консенсусах по диагностике и лечению *H. pylori*-ассоциированных заболеваний. Успешная эрадикационная терапия позволяет снизить частоту рецидивов ЯБ до 8—10% в год по сравнению с 70% у лиц, не получавших антихеликобактерные препараты. В то же время именно широкое применение антихеликобактерной терапии и уменьшение распространенности *H. pylori* способствовало, по мнению японских ученых, снижению в течение последних 10 лет смертности от рака желудка. Проблему «как лечить?» трудно переоценить, так как оптимальная терапия *H. pylori*-инфекции пока не разработана. Среди главных причин, снижающих эффективность лечения, на наш взгляд, можно отметить скептическое и порой даже негативное отношение некоторых врачей к необходимости проведения эрадикационной терапии при ЯБ, а также применение недостаточно эффективных схем и фармакоэкономические аспекты лечения хеликобактериоза.

*Основные требования*

*к схемам антихеликобактерной терапии:*

- уровень эрадикации должен достигать не менее 80%. Помимо этого, схема лечения должна быть простой, препараты хорошо переноситься больными (допустимо менее чем в 5% случаев возникновение побочных эффектов), а также иметь приемлемую стоимость;

- схема должна быть эффективной при продолжительности курса не более 7—14 сут.

Вопрос о сочетании медицинских и экономических аспектов успешной антихеликобактерной терапии необычайно важен, поскольку рекомендуемыми схемами предусмотрено назначение дорогостоящих антибиотиков и кислотоснижающих препаратов. При рассмотрении фармакоэкономических аспектов лечения необходимо учитывать потенциальную эффективность схем эрадикации и суммарные затраты на приобретение отдельных препаратов, цены других средств при неудачной эрадикации, частоту повторных рецидивов и госпитализаций и стоимость лечения при этом. И в связи с высокой частотой такого лечения требуется более тщательное рассмотрение факторов, которые могут стать причиной неудачного исхода эрадикации.

*Причины неудачной эрадикации H. pylori-инфекции:*

- неполное выполнение программы лечения (неудовлетворительный комплаенс вследствие побочных эффектов эрадикационной терапии или недисциплинированности больного);

- неправильное лечение (низкие дозы, неоптимальное сочетание антибиотиков);

- первичная или вторичная устойчивость *H. pylori* к антибактериальным препаратам;

- применение малоэффективных препаратов-генериков.

В соответствии с рекомендациями Маастрихтского консенсуса II-2000, Украинского консенсуса по лечению ЯБ эрадикационную терапию рассматривают как систему, включающую в себя терапию первой линии и резервную (терапию второй линии).

В качестве терапии первой линии предлагают две тройные схемы: ингибиторы протонного насоса + кларитромицин + амоксициллин или метронидазол. Эффективность схем терапии первой линии с включением рекомендуемых препаратов составляет 83,3—94,4%, что соответствует международным стандартам (таблица).

Выбор антибиотиков имеет основное значение, поскольку это определяет эффективность и переносимость лечения. Результаты различных клинических исследований показывают, что эффективность препаратов, содержащих метронидазол, на 30% ниже, если штамм *H. pylori* устойчив к этим препаратам. В связи с этим в схемах антихеликобактерной терапии стали широко использовать макролиды, главным образом кларитромицин.

Таблица. Сравнительная эффективность различных схем антихеликобактерной терапии

Авторы	Количество больных	Схема лечения	Эрадикация, %
Г.В. Дзяк, И.В. Евстигнеев	30	Ом + Ам + Кл	83,3
О.Я. Бабак	30	Ом + Кл + Тин	87
И.И. Гриценко и соавторы	20	Ом + Кл + Тин	85
А.С. Свінцицький та співавтори	20	Ом + Кл + Тин	93,8
В.Г. Передерий и соавторы	98	Пант + Кл + Ам	90,8—92,7
Н.Б. Губергриц	18	Пар + Ам + Кл	94,4

Целью работы явилось изучение распространенности хеликобактериоза в Донецком регионе, частоты инфицированности больных хроническим гастритом и язвенной болезнью, а также эффективности трехкомпонентной схемы лечения, включающей ингибитор протонной помпы в стандартной дозе, кларитромицин и амоксициллин. Обследовано 253 пациента. Из них 77 составили группу (I) больных с ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки. 122 пациента с эрозивным и неэрозивным гастродуоденитом вошли в состав II группы. III группа (54 человека) состояла из пациентов с функциональной диспепсией, гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и заболеваниями кожи.

Наличие инфекции *H. pylori* у пациентов I и II групп устанавливали с помощью <sup>13</sup>C-уреазного дыхательного теста и быстрого уреазного теста, выполняемого во время эндоскопического исследования. В III группе пациентов инфекцию определяли с помощью дыхательного теста.

*H. pylori*-позитивная гастродуоденальная язва диагностирована у 84,4% пациентов, гастродуоденит ассоциировался с инфекцией у 81,4%.

В III группе инфекцию выявили в 56,6% больных.

В целом уровень инфицированности составил 76,6%.

Эффективность эрадикации *H. pylori* оценивали с помощью повторного <sup>13</sup>C-уреазного дыхательного теста через 4 нед после лечения.

Трехкомпонентная эрадикационная терапия проведена у 178 (91,8%) пациентов с ЯБ и хроническим гастродуоденитом. У остальных лечение прекратили из-за побочных эффектов (4,5% случаев) либо больные прервали его.

Для трехкомпонентной терапии использовали ингибиторы протонной помпы импортного либо отечественного («Ланцерол») производства в стандартной дозе, амоксициллин («Амоксил») по 1000 мг 2 раза/сут, а также клитромицин («Класан») по 500 мг 2 раза/сут.

Вариант сочетания антибактериальных препаратов кларитромицин («Класан») + амоксициллин («Амоксил») сочли более предпочтительным, чем включение в схему метронидазола ввиду вероятности высокого процента резистентности к последнему в Донецком регионе.

Эффективность эрадикационной терапии у больных ЯБ составила 91,8%, у больных гастродуоденитом — 92,3%.

Таким образом, проведенные исследования показали высокую частоту *H. pylori* инфекции (76,7%) в Донецком регионе. Используемая нами трехкомпонентная схема лечения (ИПП + клитромицин + амоксициллин) оказалась довольно эффективной, а применение препаратов отечественного производства («Ланцерол», «Класан», «Амоксил»), кроме того, является и экономически выгодным.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Філіппов Ю.О., Шмігель З.М. Стан показників здоров'я населення адміністративних територій України та діяльності гастроентерологічної служби // Гастроентерологія: Респ. міжвід. зб.— Дніпропетровськ, 2003.— Вип. 34.— С. 3—12.
2. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection — the Maastricht 2—2000 Consensus Report / P. Malfertheiner, F. Megraud, C. O'Morain et al. // Aliment. Pharmacol. Ther.— 2002.— Vol. 16, No 2.— P. 167—180.

3. Talley N.J., Stanghellini V., Heading R.C. et al. Functional gastroduodenal disorders — Rome II: A multinational consensus Document on functional gastrointestinal disorders // Gut.— 1999.— Vol. 45.— suppl. 11.— P. 1137—1142.

4. Tosetti C., Stanghellini V., Salvioli B. Different demographic and clinical characteristic, HP infection and gastric emptying of patients with functional gastroduodenal disorders classified according to the Rome II criteria / 8th UEGW.— Brussels.— 2000.— Abstracts // Gut.— 2000.— Vol. 32.— Suppl. 1.— P. A87—A87.

## РЕЗУЛЬТАТИ ЗАСТОСУВАННЯ СХЕМ ПОТРІЙНОЇ ТЕРАПІЇ. ДИХАЛЬНИЙ ТЕСТ ЯК КОНТРОЛЬ ЕФЕКТИВНОСТІ ЕРАДИКАЦІЇ HELICOBACTER PYLORI

**А.М. Агібалов**

Дослідження, проведені в Донецькому регіоні, показали високу частоту *H. pylori*-інфекції (76,7%). Трикомпонентна схема лікування (ІПП + кларитроміцин + амоксицилін) виявилася ефективною, а застосування препаратів вітчизняного виробництва («Ланцерол», «Класан», «Амоксил») є економічно вигідним.

## THE RESULTS OF THE USE OF TRIPLE THERAPY SCHEMES. BREATH TEST AS A CONTROL FOR EFFECTIVE HELICOBACTER PYLORI ERADICATION

**A.N. Agibalov**

The studies carried out in Donetsk region demonstrates the high prevalence of *H. pylori* infection (76.7%). Triple scheme of treatment (PPI + clarythromycine + amoxycilline) appeared to be effective, and the use of domestic medicinal agents (Lancerol, Clasan, Amoxyl) are cost-efficacious.