

Эрадикация *Helicobacter pylori*: что нового?

(По материалам XXII Международного симпозиума, посвященного изучению роли *H. pylori* и других бактерий в развитии хронических воспалительных заболеваний пищеварительного тракта и рака желудка)

В городе Порто (Португалия) 17–19 сентября 2009 года состоялся XXII Международный симпозиум, посвященный изучению роли *H. pylori* и других бактерий в развитии хронических воспалительных заболеваний пищеварительного канала и рака желудка — «XXII International Workshop on Helicobacter and related bacteria in chronic digestive inflammation and gastric cancer».

На заседании рассматривали новые данные о хеликобактерной инфекции в разделах:

- эпидемиология *H. pylori* и состояние здоровья общества;
- патогенез инфекции *H. pylori*;
- диагностика инфекции *H. pylori*;
- воспаление, иммунитет и вакцина для *H. pylori*;
- *H. pylori* и не-неопластические заболевания;
- базовые аспекты рака желудка;
- *H. pylori* и клинические аспекты рака желудка;
- *H. pylori* и внепищеводные заболевания;
- представители рода *Helicobacter* и вид *H. pylori*;
- лечение инфекции *H. pylori*.



Участники XXII заседания Международной рабочей группы: Р. Correa (США; второй слева), В. J. Marshall (Австралия; в центре) с представителями украинской делегации

Наиболее интересной для практикующих клиницистов является проблема эрадикации хеликобактерной инфекции. Несмотря на наличие практических руководств Европейской группы по изучению *H. pylori* (Maastricht III Consensus Report, 2007) и Американской коллегии гастроэнтерологов (American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection, 2007), проведение эрадикационной терапии сопровождается необходимостью в преодолении многих трудностей. Достижение эффективной эрадикации возможно при учете таких факторов, как распространенность антибиотикорезистентных штаммов, приверженность пациента к терапии, использование «ключевых» антимикробных средств.

Данные проспективной многоцентровой программы *Helicobacter pylori* Antimicrobial Resistance Monitoring Program, которая изучает распространенность антибиотикорезистентных штаммов *H. pylori* в США, выделенных с 1998 по 2002 год, свидетельствуют о наличии у 29,1 % штаммов хеликобактерий резистентности к одному антимикробному средству, у 5 % — к двум и более лекарственным средствам. Наиболее часто в США выделяют штаммы *H. pylori*, нечувствительные к метронидазолу (25,1 %) и кларитромицину (12,9 %) [1, 11]. В соответствии с новыми данными, в Европе также преобладают штаммы хеликобактерий, изначально резистентные к различным антибиотикам: 16,9 % из выделенных в Италии 255 штаммов *H. pylori* были устойчивы к кларитромицину, 29,4 % — к метронидазолу [13, 22]. Рост резистентности к указанным антибактериальным препаратам в Европе связывают с активным применением макролидных антибиотиков (азитромицина, кларитромицина) для лечения патологии верхних дыхательных путей как у детей, так и у взрослых [11]. Серьезные опасения у медицинского сообщества вызывает появление штаммов *H. pylori*, резистентных к

антибиотику «резерва» — левофлоксацину: в 2002 году в Европе их количество не превышало 0,3 %, а в 2009 году оно возросло до 2,47 % [3, 13].

Еще одним проблемным вопросом эрадикационной терапии *H. pylori* является приверженность пациента к лечению. Возникновение побочных эффектов на фоне антибактериальной терапии, необходимость в приеме большого количества таблеток в течение суток, длительный курс лечения могут приводить к отказу пациента от приема лекарственных средств. Приверженность к проводимой терапии также может быть обусловлена поведенческими особенностями со стороны больного (мотивация к лечению, возраст, вредные привычки), клинической картиной заболевания (функциональная диспепсия, пептическая язва), а также метаболическими особенностями организма (генетически обусловленные изменения цитохрома P450). Отсутствие приверженности пациента к врачебным рекомендациям, нарушение режима приема лекарственных средств обуславливают невозможность поддержания достаточных концентраций антибактериальных препаратов, что ведет к появлению антибиотикорезистентных штаммов *H. pylori*. Одним из путей повышения приверженности к терапии может быть создание специальных упаковок, которые содержат в одном блистере различные лекарственные средства, входящие в схему лечения на одни сутки.

Еще одним фактором, влияющим на эффективность эрадикационной терапии, является способность антибактериальных средств преодолеть физиологический барьер (проникать через слой желудочной слизи, не теряя фармакологическую активность в условиях кислого pH в желудке). Антибактериальные препараты, используемые для эрадикации *H. pylori*, первоначально были созданы для терапии инфекций других локализаций, поэтому при разработке этих медикаментов не стояла задача достижения высоких концентраций препарата в слизи желудка. В практической медицине прибегают к различным методам, позволяющим противомикробным средствам преодолеть физиологический барьер: комбинируют антимикробные препараты с ингибиторами протонной помпы (ИПП), одновременно назначают несколько антибактериальных средств. Введение ИПП в схему эрадикации *H. pylori* является обязательным условием антихеликобактерной терапии: эти препараты уменьшают объем желудочного сока, снижают вязкость слоя желудочной слизи, улучшая проницаемость его для антибиотиков, а также способствуют повышению концентрации антибактериальных препаратов в желудочном соке.

Режимы эрадикации *Helicobacter pylori*

На XXII заседании Международной рабочей группы была раскрыта концепция «ключевого противомикробного средства». Эксперты по изучению *H. pylori* отмечают, что наиболее эффективными схемами эрадикации являются те комбинации, в которых используют один или несколько таких антибактериальных средств, как амоксициллин, кларитромицин, метронидазол (тинидазол). Именно они получили название ключевых противомикробных средств. Среди них препаратом выбора является амоксициллин, поскольку резистентность к этому препарату развивается очень редко. Возможность использования кларитромицина и метронидазола должна оцениваться в каждом географическом регионе отдельно, в зависимости от распространенности резистентных штаммов *H. pylori* в данной местности. В соответствии с Рекомендациями как Европейского, так и Американского руководств, появление резистентных штаммов хеликобактерий в каком-либо географическом ареале констатируют при утрате более чем у 20 % выделенных штаммов чувствительности к антибиотику.

В ходе заседания было уделено пристальное внимание новым схемам эрадикационной терапии (последовательная и квадротерапия без применения препаратов висмута), содержащих все три ключевые противомикробные средства, поскольку они позволяют обеспечить эрадикацию не только чувствительных штаммов *H. pylori*, но и кларитромицинрезистентных штаммов [17]. Эксперты подчеркивают, что комбинации, не содержащие ни одного ключевого противомикробного средства, не нужно применять в клинической практике, за исключением тщательно продуманных клинических исследований.

Традиционные режимы терапии первой линии

В соответствии с практическими руководствами по лечению заболеваний, инициированных хеликобактерной инфекцией (Maastricht III Consensus Report, 2007, и American College of Gastroenterology guideline on the management of *H. pylori* infection, 2007), выделяют схемы эрадикации первой линии и так называемую терапию спасения (рис. 1).

К схемам первой линии (стандартный или традиционный режим эрадикации) относят тройную терапию (ИПП + амоксициллин + кларитромицин) и квадротерапию (ИПП + препарат висмута + метронидазол + тетрациклин). Последняя является альтернативой первой линии.

Тройная терапия базируется на комбинированном применении ИПП с двумя антибиоти-

Рис. 1. Режимы эрадикации *H. pylori*

ками, как правило, амоксициллина и кларитромицина. Эффективность данной схемы терапии в 2000 году составляла 90–92 % [13, 22], в настоящее время ее результативность колеблется в пределах 70–75 % [13, 22], а в некоторых регионах едва достигает 60 % [13, 22]. Выбор этой схемы эрадикации оправдан в регионах с низкой распространенностью антибиотикорезистентных штаммов хеликобактерий: эффективность эрадикации у больных, инфицированных кларитромицинрезистентными штаммами, не превышает 18,3 %, а количество пациентов, зараженных кларитромицинчувствительными штаммами *H. pylori*, достигает 87,8 % [22]. Основной причиной появления большого количества кларитромицинрезистентных микроорганизмов в странах западной Европы считается активное использование антибиотиков группы макролидов при воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей у пациентов всех возрастных категорий.

Квадротерапия (ИПП + препарат висмута + метронидазол + тетрациклин на протяжении 7–10 сут) является весьма эффективным методом эрадикации хеликобактерий в регионах с низкой резистентностью к метронидазолу и высокой к кларитромицину. Еще одним немаловажным достоинством этой схемы является ее низкая стоимость. Как правило, наиболее часто квадротерапию с включением препаратов висмута применяют в развивающихся странах, где достаточно высокий процент распространенности метронидазолрезистентных штаммов.

Эффективность квадротерапии с использованием препаратов висмута сопоставима с таковой при тройной терапии: частота эрадикации составляет соответственно 82 и 78 % [18]. Одним из недостатков данной схемы является низкий комплаенс: необходимость в приеме большого количества таблеток (15–20 в сут) настораживает пациента и приводит к отказу или прекращению лечения. За рубежом разработан препарат, содержащий в одной капсуле висмута цитрат, метронидазол и тетрациклин. При эрадикационной терапии с использованием этой формы лекарственных средств необходимо принимать только по 3 капсулы 4 раза в сутки. Предполагают, что это позволит повысить приверженность пациентов к лечению. Исследования в Европе и США продемонстрировали достаточно высокую эффективность данного комбинированного препарата: в Европе она составила 93 %, в США – 87,7 % [18]. Квадротерапия с применением препаратов висмута является альтернативой первой линии.

Новые режимы терапии первой линии

Необходимость в достижении высокой эффективности схем терапии первой линии была подчеркнута в ходе заседания. Рассмотренные результаты исследования М. Romano, свидетельствующие о значительном возрастании количества антибиотикорезистентных штаммов после неудачного использования традиционных режимов первой линии [12], побудило экспертов к рассмотрению возможности применения новых схем терапии первой линии в регионах с первичной значительной распространенностью штаммов хеликобактерий, резистентных к кларитромицину и метронидазолу.

К новым режимам первой линии относят последовательную терапию и квадротерапию без препаратов висмута. Она представляет собой новую концепцию в эрадикации хеликобактерий. Ожидается, что именно этот режим станет схемой выбора при инициации лечения инфекции *H. pylori*. Отличительной чертой схемы является последовательное, а не совместное назначение антибиотиков. Курс лечения условно разделяют на две фазы, каждая из которых длится 5 сут. В течение первых 5 сут пациенту совместно с амоксициллином назначают ИПП в стандартной дозировке по 1000 мг 2 раза в 1 сут. Во 2-ю фазу лечения продолжают принимать ИПП в стандартной дозировке и, кроме того, производят замену амоксициллина на кларитромицин в дозе 500 мг 2 раза в 1 сут с дополнительным назначением метронидазола (тинидазола) по 500 мг 2 раза в 1 сут. Эффективность

последовательной терапии изучена в нескольких исследованиях. Результаты рандомизированного сравнительного контролируемого исследования, проведенного в Италии под руководством D. Vaira, свидетельствуют о подавляющем превосходстве последовательной терапии по сравнению со стандартной тройной терапией (89 и 77 % соответственно), результативности уничтожения кларитромицинрезистентных штаммов (89 и 29 % соответственно) на фоне одинаковой переносимости обеих схем (частота побочных эффектов составляла 17 %) [17]. Еще один метаанализ 10 рандомизированных контролируемых исследований, проведенных преимущественно в Италии, подтвердил более высокий процент эффективности последовательной терапии в сравнении со стандартной тройной (93,4 и 76,9 % соответственно), в то же время была продемонстрирована высокая эффективность нового режима при эрадикации кларитромицинрезистентных штаммов хеликобактерий [7]. Авторы указанного метаанализа прогнозируют возможную замену действующих схем первой линии эрадикации *H. pylori* и указывают на целесообразность рассмотрения именно последовательной терапии в качестве нового стандарта первой линии терапии при условии получения подобных результатов в других странах мира [7]. Механизмы, благодаря которым достигается такая высокая частота эрадикации при применении последовательной терапии, пока не известны. Предполагается, что назначение амоксициллина в первую фазу лечения способствует «ослаблению» клеточной стенки хеликобактерий, содействуя тем самым созданию условий для развития максимальной антибактериальной активности других антибиотиков (кларитромицина, метронидазола), применяющихся во 2-ю фазу [17]. Некоторые авторы указывают на другие возможные механизмы высокой эффективности последовательной терапии: от воздействия на *H. pylori* всех ключевых антибактериальных препаратов до стимуляции иммунных сил организма-хозяина [18].

Однако, несмотря на наличие данных об эффективности последовательной терапии, на заседании этот режим эрадикации *H. pylori* все же не был рекомендован в качестве стандарта первой линии терапии в связи с:

- отсутствием информации о результативности последовательной терапии в различных регионах мира;
- неизученностью приверженности к терапии (две фазы лечения);
- отсутствием результатов применения данного режима у значительного количества пациен-

тов, инфицированных кларитромицинрезистентными штаммами хеликобактерий;

- неизвестностью последующей тактики ведения пациентов, у которых данная схема эрадикации потерпела неудачу.

Еще одним новым режимом первой линии эрадикации является квадротерапия без применения препаратов висмута, так называемая одновременная, или совместная терапия. Одновременная терапия представляет собой схему эрадикации хеликобактерий, предусматривающую одновременное назначение трех антибактериальных препаратов и ИПП в двойной дозировке на протяжении короткого курса (3–5 сут). Впервые этот режим эрадикации был предложен в 1999 году G. Treiber в целях уменьшения продолжительности лечения хеликобактериозов и повышения приверженности к терапии. Опубликованные в 2002 году результаты применения одновременной терапии (1000 мг амоксициллина, 250 мг кларитромицина и 400 мг метронидазола 2 раза в 1 сут, ИПП в двойной дозировке) на протяжении 5 сут продемонстрировали достаточно высокий уровень эрадикации — 89 % [16]. Однако, несмотря на полученные данные, квадротерапия без применения препаратов висмута не получила повсеместного распространения и была забыта. Ренессанс одновременной терапии состоялся в начале этого столетия после публикации предварительных результатов исследования, проводимого в Тайване в 2008 году: эффективность совместной терапии была аналогична таковой при использовании последовательной терапии. В 2009 году медицинскому сообществу были представлены окончательные результаты этого рандомизированного контролируемого исследования. 115 больным из рандомизированных 232, инфицированных *H. pylori*, назначили последовательную терапию на протяжении 10 сут, а 117 пациентам — совместную. Эффективность эрадикационной терапии была одинаковой в обеих группах: 93,1 и 93,0 % [19]. Авторы рекомендуют начать активное применение как последовательной, так и совместной схем эрадикации во всех странах мира, предполагая, что назначение совместной схемы терапии будет оправдано в регионах с перекрестной резистентностью к антибиотикам (метронидазол, кларитромицин) [19].

Вместе с тем на заседании совместный режим эрадикации также не был рекомендован в качестве альтернативной схемы терапии первой линии до подтверждения этих результатов в иных контролируемых исследованиях, проведенных в других регионах земного шара.

Терапия второй линии:**традиционные и альтернативные режимы**

Тактика ведения пациентов при неэффективности назначения первой линии терапии существенно не изменилась. На заседании было подчеркнуто, что наиболее оптимальным и эффективным режимом терапии второй линии является назначение квадротерапии на протяжении 7 сут. В стандартную схему квадротерапии второй линии входит ИППП в двойной дозировке, препарат коллоидного висмута (120 мг 4 раза в 1 сут), метронидазол (500 мг 3 раза в 1 сут) и тетрациклин (500 мг 4 раза в 1 сут). По данным разных авторов, эффективность данной схемы терапии колеблется от 77 до 90 % [4]. Также было отмечено, что проведение дополнительных исследований перед назначением второй линии терапии, таких как определение цитотоксических свойств хеликобактерий и чувствительности к различным антибактериальным препаратам, не требуется [4].

Кроме стандартной квадротерапии, рассмотрены альтернативные режимы эрадикации второй линии, когда после неэффективности терапии первой линии с использованием ИППП, амоксициллина и кларитромицина теоретически целесообразным может быть назначение схемы из ИППП, амоксициллина и метронидазола в стандартных дозировках на протяжении 7–10 сут. Однако эффективность эрадикационной терапии при использовании такого режима второй линии не превышает 50 % [4].

Еще одним вариантом эрадикации второй линии является применение схемы, включающей в себя ИППП, амоксициллин и левофлоксацин. Были приведены результаты метаанализа [5] и рандомизированного контролируемого исследования [8], где показано, что эффективность данной схемы превышает (88 и 64 % соответственно; $p < 0,05$) [5] или сравнима с таковой при квадротерапии (75,3 и 84 % соответственно; $p = 0,82$) [8], хорошо переносится и сопровождается минимальным количеством побочных действий. Несмотря на такие результаты, использовать схему с включением левофлоксацина в качестве «стандартной» терапии второй линии не рекомендуют для предотвращения появления и распространения левофлоксацинрезистентных штаммов *H. pylori*.

Если при проведении эрадикационной терапии первой линии была использована не стандартная тройная схема, а другие методики, которые не позволили достичь эрадикации, то выбор медикаментов для терапии второй линии будет варьироваться в зависимости от первоначально назначенных лекарственных средств. При неэффективности первичной схемы с использованием

ИППП, амоксициллина и нитроимидазола может быть выбрана 14-суточная схема, включающая ИППП, амоксициллин, кларитромицин, в виду отсутствия перекрестной резистентности между нитроимидазолом и кларитромицином [4]. Если же диагностирована неэффективность первоначальной схемы, состоящей из ИППП, кларитромицина и метронидазола, теоретически может быть использован режим с назначением одного антибиотика (амоксициллин) и ИППП в двойной дозировке. Применять альтернативную схему второй линии (ИППП, амоксициллин, левофлоксацин) в этом случае не рекомендуют [4].

Терапия «спасения».**DANCE-стратегия**

Продолжение персистенции хеликобактерий после применения двух режимов эрадикации является показанием для назначения терапии «спасения». Ранее существовало мнение о необходимости выделения культуры *H. pylori* и изучения ее чувствительности к антибиотикам перед терапией «спасения». На заседании этот постулат был подвергнут критике, поскольку исследование культуральных свойств хеликобактерий имеет ряд существенных недостатков:

- необходимость в проведении повторной верхней эндоскопии для получения образцов хеликобактерий;
- высокая себестоимость (обусловленная преимущественно стоимостью процедуры эндоскопического исследования);
- чрезмерная длительность (от проведения повторной эндоскопии и выделения культуры, бактериологического исследования и определения чувствительности к антибиотикам до выдачи результатов пациенту);
- чрезмерная скрупулезность (проведение двух схем эрадикации уменьшает бактериальную обсемененность хеликобактериями, что затрудняет выделение культуры из гастробиоптатов);
- низкий процент выделения бактерий (вероятность выделения *H. pylori* в условиях научно-исследовательских лабораторий не превышает 80 %, в клинических — значительно меньше);
- антибиотикорезистентность необходимо изучать только для двух антибиотиков (кларитромицин, метронидазол), т. к. резистентность к остальным «ключевым» антимикробным препаратам наблюдается в достаточно редких случаях;
- изученная восприимчивость хеликобактерий к антибиотикам *in vitro* не обеспечивает достижения 100 % эрадикации (чувствительность бактерий *H. pylori* к антибиотикам *in vitro* и *in vivo* может значительно отличаться).

Таким образом, выделение культуры хеликобактерий и изучение ее чувствительности к антибиотикам не являются целесообразными. Поэтому в ходе работы международная рабочая группа сформулировала новую стратегию — DANCE-стратегию (Different Antibiotics No Culture Eradicating). Она подразумевает проведение эрадикационной терапии «спасения» без выделения культуры хеликобактерий и определения чувствительности к антибиотикам при условии обязательного применения в схеме эрадикации нескольких антибактериальных средств.

Традиционные режимы терапии «спасения»

Альтернативными препаратами для терапии «спасения» являются левофлоксацин и рифабутин. В метаанализе [5], изучавшем сравнительную эффективность схемы второй линии терапии (квадротерапия с применением препаратов висмута: ИПП, препарат висмута, метронидазол, тетрациклин) с тройной терапией, включающей левофлоксацин (левофлоксацин по 500 мг/сут, амоксициллин по 1000 мг 2 раза в 1 сут, ИПП в двойной дозировке), у пациентов, у которых не достигли эрадикации хеликобактерий после применения стандартной тройной терапии, было отмечено, что обе схемы имеют сходную частоту эрадикации, но переносимость тройной терапии превышала таковую при квадротерапии [5]. На заседании было подчеркнуто, что применение тройной терапии, содержащей левофлоксацин, в географических регионах с резистентностью хеликобактерий к левофлоксацину, не может быть приемлемым режимом терапии «спасения». Тройная терапия с применением левофлоксацина является еще одной схемой, которая может стать неэффективной из-за развития антибиотикорезистентности микроорганизмов.

Рифабутин применяют для лечения инфекций, вызванных микобактериями. В небольших исследованиях было показано, что дополнительное включение рифабутина значительно повышает эффективность терапии «спасения». В рандомизированном сравнительном исследовании эффективность схемы с рифабутином превосходила результативность тройной терапии с применением левофлоксацина (85 против 45 %). По данным метаанализа отмечено развитие большого количества побочных реакций при проведении любого из этих режимов «спасения»: у 25 % больных, получавших рифабутин, констатировали значительную лейкопению, а у 30 % пациентов, принимавших левофлоксацин, отмечали появление миалгий [5].

На заседании была предложена следующая схема для терапии «спасения» (рис. 2) [4].

Повышение эффективности эрадикационной терапии

На заседании большое внимание было уделено методам повышения эффективности эрадикационной терапии. Отмечено, что для достижения максимального процента эрадикации к «ключевым» антибактериальным препаратам можно дополнительно назначать некоторые лекарственные средства, способствующие повышению эффективности лечения. К ним относятся пробиотики, лактоферрин, N-ацетилцистеин.

Пробиотики

Первые сведения о способности пробиотических продуктов повышать эффективность антихеликобактерной терапии появились в начале XXI века. Наибольшую огласку получили результаты рандомизированного плацебоконтролируемого исследования, проведенного в 2007 году под руководством S.K. Park: дополнительное введение пробиотика, содержащего штаммы *Bacillus subtilis* и *Streptococcus faecium*, в стандартную схему тройной терапии способствовало увеличению эффективности эрадикационной терапии на 10,2 % ($p = 0,027$) у пациентов, прини-

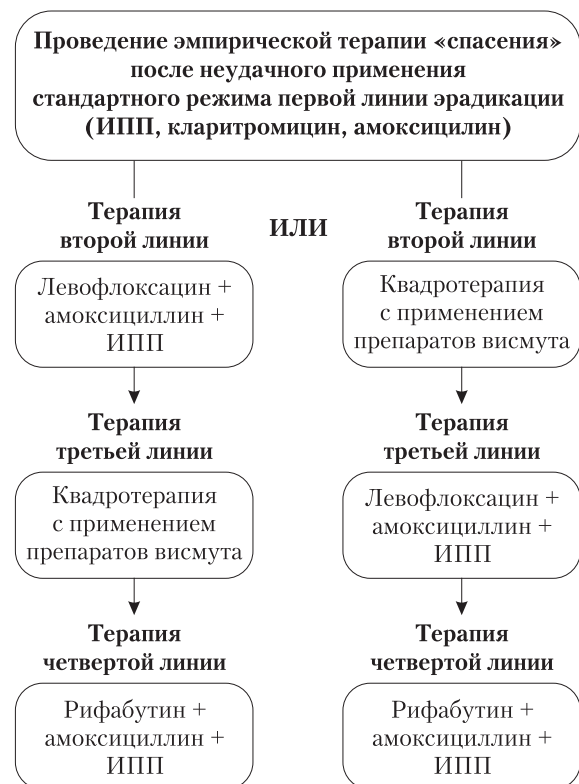


Рис. 2. Выбор эмпирического режима терапии «спасения» без выделения культуры хеликобактерий и определений их чувствительности к антибиотикам после неудачного применения стандартной терапии первой линии эрадикации

мавших пробиотик [10]. Оглашение результатов этого исследования вызвало бурную дискуссию в научных кругах.

Метаанализ 14 рандомизированных контролируемых исследований с общим количеством пациентов (1671 человек) расставил точки над «і» в вопросе целесообразности дополнительного введения пробиотиков в схемы эрадикации *H. pylori* [15]. Его данные подтвердили повышение эффективности эрадикации хеликобактерий на фоне назначения пробиотиков в среднем на 8,8 % (7,2–12,4 %), а также улучшение приверженности к лечению и уменьшение вероятности развития побочных эффектов в среднем на 13,8 % (12,9–15,3 %). Авторы метаанализа рекомендовали обязательно включать пробиотические продукты в повторные схемы эрадикации (вторую, третью и четвертую линии терапии) [15].

На основании таких данных эксперты Всемирной гастроэнтерологической организации в практическом руководстве «Probiotics and prebiotics, 2008» отметили целесообразность включения некоторых штаммов лактобактерий, бифидобактерий в схемы антихеликобактерной терапии. В руководстве «Probiotics and prebiotics, 2008» рекомендуют использовать только те пробиотические средства, которые подтвердили эффективность в плане эрадикации *H. pylori*: *L. rhamnosus* GG $6 \cdot 10^{10}$ КОЕ 2 раза в 1 сут, *B. clausii* $2 \cdot 10^{19}$ спор 3 раза в 1 сут, *S. cerevisiae* (*boulardii*) 1 г, или $5 \cdot 10^{10}$ КОЕ в 1 сут, *L. casei* DN_114 001 (*L. casei imunitass*) в ферментированном молоке вместе с *L. bulgaricus* + *S. thermophilus* 10^8 КОЕ/г (100 г) 2 раза в 1 сут [6].

Повышение эффективности эрадикационной терапии на 5–15 % при дополнительном введении в схему антихеликобактерной терапии пробиотиков, содержащих ферментированное молоко, также было отмечено в опубликованном в 2009 году Кохрановском систематическом обзоре и метаанализе 10 рандомизированных контролируемых исследований [14].

Лактоферрин

В 2007 году целесообразность включения лактоферрина в схемы эрадикации хеликобактерий была поставлена под сомнение после публикации результатов проспективного открытого, рандомизированного мультицентрового исследования, выполненного под руководством А. Zullo [21]. Дополнительное назначение лактоферрина пациентам, получавшим терапию «спасения» с применением левофлоксацина, амоксициллина, рабепразола или кларитромицина, метронидазола, рабепразола, не повлияло на эффективность антихеликобактерной терапии ни в одной из

подгрупп [21]. Но опубликованный в 2009 году систематический метаанализ 9 рандомизированных исследований, изучавших эффективность дополнительного включения лактоферрина в схему эрадикации *H. pyloric* 1343 пациентов, продемонстрировал достижение необходимого эффекта соответственно у 86,57 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 83,99–89,15 %) и 74,44 % (95 % ДИ 71,14–77,74 %) пациентов, получавших и не получавших лактоферрин [20]. Частота побочных эффектов в этих группах соответственно не превышала 9,05 (95 % ДИ 6,83–11,27 %) и 16,28 % (95 % ДИ 13,43–19,13 %). На основании таких данных авторы метаанализа рекомендовали включать лактоферрин в схемы эрадикации хеликобактерий как первой, так и второй линии в целях повышения эффективности лечения и улучшения переносимости антибактериальной терапии [20].

Сравнительное рандомизированное исследование эффективности пробиотиков и лактоферрина при стандартном тройном режиме эрадикации продемонстрировало способность обеих групп препаратов увеличивать результативность антихеликобактерной терапии. Однако статистически достоверных различий по влиянию препаратов (пробиотик против лактоферрина) на эффективность эрадикации не зафиксировано. Единственным достоверным различием между исследованными препаратами была меньшая частота развития побочных эффектов со стороны пищеварительного канала у больных, дополнительно получавших пробиотики [2].

N-ацетилцистеин

В 2009 году появились данные о способности N-ацетилцистеина (специфического антидота для лечения передозировки ацетоминофена) повысить эффективность эрадикации хеликобактерий [9]. Однако эти данные еще не подтверждены в плацебоконтролируемых исследованиях, поэтому на заседании было рекомендовано дополнительно включать в схемы антихеликобактерной терапии только пробиотические препараты или лактоферрин.

На XXII заседании Международной рабочей группы, посвященном изучению роли *H. pylori* и других бактерий в развитии хронических воспалительных заболеваний пищеварительного канала и рака желудка, было резюмировано: «Правильный выбор адекватной стратегии антихеликобактерной терапии позволяет достичь эрадикации возбудителя в 99,9 % случаев. «Истинная неудачная эрадикация» встречается в небольшом проценте случаев. Проведение эрадикации с

учетом данных о распространенности антибиотикорезистентных штаммов *H. pylori*, с применением стандартных рекомендованных схем и до-

бавлением пробиотиков/лактоферрина обеспечивает должную эффективность эрадикационной терапии».

Підготували
д. мед. н., проф. Г.Д. Фадєєнко,
к. мед. н. Т.Л. Можина

Список литературы

- Cover T.L., Blaser M.J. Helicobacter pylori in health and disease // Gastroenterology.— 2009.— N 136 (6).— P. 1863—1873.
- De Bortoli N., Leonardi G., Ciancia E. et al. Helicobacter pylori eradication: a randomized prospective study of triple therapy versus triple therapy plus lactoferrin and probiotics // Am. J. Gastroenterol.— 2007.— N 102 (5).— P. 951—956.
- Fischbach W. Short version of the S3 (level 3) guideline «Helicobacter pylori and gastroduodenal ulcer disease» from the German Society for Digestive and Metabolic Diseases // Dtsch Med. Wochenschr.— 2009.— N 134 (37).— S. 1830—1834.
- Gisbert J. «Rescue» regimens after Helicobacter pylori treatment Failure // World J. Gastroenterol.— 2008.— N 14 (35).— P. 5385—5402.
- Gisbert J.P., Morena F. Systematic review and meta-analysis: levofloxacin-based rescue regimens after Helicobacter pylori treatment failure // Aliment. Pharmacol. Ther.— 2006.— N 23.— P. 35—44.
- Guarner F., Khan A.G., Garisch J. et al. Probiotics and prebiotics // World Gastroenterol. Organisation Practice Guideline.— 2008.— http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/en/pdf/guidelines/19_probiotics_prebiotics.pdf.
- Jafri N.S., Hornung C.A., Howden C.W. Meta-analysis: sequential therapy appears superior to standard therapy for helicobacter pylori infection in patients naive to treatment // Ann. Intern. Med.— 2008.— N 148.— P. 923—931.
- Kuo C.H., Hu H.M., Kuo F.C. et al. Efficacy of levofloxacin-based rescue therapy for Helicobacter pylori infection after standard triple therapy: a randomized controlled trial // J. Antimicrob. Chemother.— 2009.— N 63 (5).— P. 1017—1024.
- Millea P.J. N-acetylcysteine: multiple clinical applications // Am. Fam. Physician.— 2009.— № 80 (3).— P. 265—269.
- Park S.K., Park D.I., Choi J.S. et al. The effect of probiotics on Helicobacter pylori eradication // Hepatogastroenterology.— 2007.— N 54 (79).— P. 2032—2036.
- Ramirez R.A., Sanchez S.R. Helicobacter pylori 25 years after (1983—2008): epidemiology, microbiology, pathogenesis, diagnostics and treatment // Rev. Gastroenterol. Peru.— 2009.— N 29 (2).— P. 158—170.
- Romano M., Iovene M.R., Russo M.I. et al. Failure of first-line eradication treatment significantly increases prevalence of antimicrobial-resistant Helicobacter pylori clinical isolates // J. Clin. Pathol.— 2008.— N 61.— P. 1112—1115.
- Rupert W. Differences in peptic ulcer between the East and the West // Gastroenterology.— 2009.— Vol. 38, Is. 2.— P. 363—379.
- Sachdeva A., Nagpal. Effect of fermented milk-based probiotic preparations on Helicobacter pylori eradication: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.— 2009.— N 21 (1).— P. 45—53.
- Tong J.L., Ran Z.H., Shen J. et al. Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during Helicobacter pylori eradication therapy // Aliment. Pharmacol. Ther.— 2007.— N 25 (2).— P. 155—168.
- Treiber G., Wittig J., Ammon S. et al. Clinical outcome and influencing factors of a new short-term quadruple therapy for Helicobacter pylori eradication: a randomized controlled trial (MACLOR study) // Arch. Intern. Med.— 2002.— N 162 (2).— P. 153—160.
- Vaira D., A. Zullo, N. Vakil. et al. Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for helicobacter pylori eradication a randomized trial // Ann. Intern. Med.— 2007.— N 146.— P. 556—563.
- Vakil N. Helicobacter pylori treatment: new wine in old bottles? // Am. J. Gastroenterol.— 2009.— N 104 (1).— P. 26—30.
- Wu D.C., Hsu P.I., Wu J.Y. et al. Sequential and concomitant therapy with 4 drugs are equally effective for eradication of Helicobacter pylori infection // Clin. Gastroenterol. Hepatol.— 2009.— N 2.— [Электронный документ].— Режим доступа к журналу: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19804842?ordinalpos=2&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum
- Zou J., Dong J., Yu X.F. Meta-analysis: the effect of supplementation with lactoferrin on eradication rates and adverse events during Helicobacter pylori eradication therapy // Helicobacter.— 2009.— N 14 (2).— P. 119—127.
- Zullo A., De Francesco V., Scaccianoce G. et al. Helicobacter pylori eradication with either quadruple regimen with lactoferrin or levofloxacin-based triple therapy: a multicentre study // Dig. Liver. Dis.— 2007.— N 39 (9).— P. 806—810.
- Zullo A., Perna F., Hassan C. et al. Primary antibiotic resistance in Helicobacter pylori strains isolated in northern and central Italy // Aliment. Pharmacol. Ther.— 2007.— N 25.— P. 1429—1434.