



С.М. Ткач

Национальный медицинский университет  
имени А.А. Богомольца, Киев

## Современные подходы к оптимизации терапии инфекции *Helicobacter pylori*

### Ключевые слова

Эрадикация *H. pylori*, антихеликобактерная терапия, резистентность.

Несмотря на то, что в новых благополучных социально-экономических когортах распространенность *Helicobacter pylori* значительно снижается, она по-прежнему остается одной из наиболее распространенных инфекций во всем мире (в среднем — 50 %, с наиболее высоким уровнем в развивающихся странах (80–90 %) и более низким уровнем в Западной Европе (30–50 %), Северной Америке (30–40 %) и Австралии (20 %)).

Несмотря на то, что инфекция *H. pylori* является важной медицинской проблемой, ее терапия мало оптимизирована, в большинстве случаев назначается эмпирическим путем и дает худшие результаты по сравнению с терапией других более частых инфекционных заболеваний. Хотя бактерия *H. pylori* чувствительна к большому числу антибиотиков, инфекция *H. pylori* трудно поддается лечению. Эффективность многих часто рекомендуемых режимов терапии инфекции *H. pylori* все чаще уменьшается в связи с резистентностью бактерии ко многим антимикробным препаратам, особенно метронидазолу, кларитромицину и фторхинолонам. Кроме того, трудности лечения связаны с очень большим количеством организмов *H. pylori* в желудке, создающим «эффект обсемененности», их способностью занимать разные ниши (например, внутриклеточные или в толстом слое слизистого геля желудка), высокой частотой повторного инфицирования в развивающихся странах. В связи с этим режимы эрадикационного лечения *H. pylori* постоянно меняются и совершенствуются. Оптимальная схема терапии инфекции *H. pylori* должна обеспечивать  $\geq 95$  % уровень успешности у пациентов, инфицированных чувствительными

штаммами, и достигать высокого показателя эффективности эрадикации ( $> 85$  %) у пациентов, инфицированных штаммами с резистентностью к антимикробным препаратам. Если нет схем терапии, способных дать такие результаты, то клиницист должен использовать наиболее эффективные схемы, доступные в конкретном регионе.

### Показания к эрадикации *H. pylori*

Клиническое значение инфекции *H. pylori* определяется тем, что она является основным причинным фактором гастродуоденальной патологии (хронические гастриты, пептические язвы, диспепсия, рак желудка, MALT-лимфома желудка) и ряда экстрагастральных расстройств (необъяснимая железодефицитная анемия,  $B_{12}$ -дефицитная анемия, иммунная тромбоцитопения). В связи с этим на основании рекомендаций многочисленных консенсусов установлены соответствующие показания для эрадикации данной инфекции. Показания для эрадикации *H. pylori*, рекомендуемые Маастрихтским консенсусом 4–2010 для Европейского региона, приведены ниже.

#### Современные показания для эрадикации *H. pylori*:

- дуоденальные язвы;
- язвы желудка;
- атрофия и кишечная метаплазия слизистой желудка;
- MALT-лимфома желудка;
- функциональная диспепсия;
- неисследованная диспепсия (в областях с распространенностью *H. pylori* в популяции  $> 20$  %);
- предстоящая резекция по поводу рака желудка;
- родственники первой линии с раком желудка;

- длительное применение «Аспирина»/НПВП/коксибов (перед назначением);
- ГЭРБ (при длительном применении ИПП);
- необъяснимая железодефицитная анемия;
- идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура.

### Виды антихеликобактерной терапии

В настоящее время выделяют три основных вида антихеликобактерного лечения — эмпирическую, индивидуализированную терапию и эмпирическую терапию спасения (таблица).

**Эмпирическая терапия**, назначаемая как терапия первой или второй линии без определения чувствительности *H. pylori* к антибиотикам, включает в себя сопутствующую, последовательную, последовательно-сопутствующую терапию и висмутсодержащую квадротерапию. Она является основным видом лечения и назначается в большинстве случаев как терапия первой или второй линии.

В схемах последовательной и сопутствующей терапии не применяют препараты висмута, эти схемы включают четыре препарата: ИПП, кларитромицин, метронидазол (или тинидазол) и амоксициллин.

Последовательная терапия состоит из двух этапов: применение ИПП + амоксициллин в течение 5 дней, а затем ИПП + кларитромицин и метронидазол (или тинидазол) в течение последующих 5 дней.

При применении сопутствующей терапии все четыре препарата применяют на протяжении всего курса терапии. Такая схема является более простой, так как она не требует изменения количества или типа препаратов в середине лечения. Упомянутые схемы в основном являются эффективными, за исключением некоторых регионов с высокой распространенностью ( $\geq 20-30\%$ ) резистентности к кларитромицину или двойной резистентности — к кларитромицину и метронидазолу.

Таблица. **Рекомендуемые схемы лечения инфекции *Helicobacter pylori* в 2011–2012 гг.**

Терапия	Препараты, дозировка и длительность
<b>Эмпирическая</b>	
Сопутствующая	Амоксициллин (1 г), кларитромицин (500 мг) и тинидазол (500 мг) или метронидазол (500 мг) + ИПП — все два раза в сутки в течение 10–14 дней
Последовательная	Амоксициллин (1 г) + ИПП два раза в сутки в течение 5 дней, затем кларитромицин (500 мг) и тинидазол (500 мг) или метронидазол (500 мг) + ИПП — все два раза в сутки в течение следующих 5 дней (всего 10 дней)
Последовательно-сопутствующая	Амоксициллин (1 г) + ИПП два раза в сутки в течение 7 дней, затем амоксициллин (1 г), кларитромицин (500 мг) и тинидазол (500 мг) или метронидазол (500 мг) в течение следующих 7 дней (всего 14 дней)
Висмутсодержащая квадротерапия	Висмута субсалицилат и субцитрат и тетрациклина гидрохлорид (500 мг) четыре раза в сутки во время приема пищи и на ночь + метронидазол (500 мг) или тинидазол (500 мг) три раза в сутки во время приема пищи и ИПП два раза в сутки в течение 10 дней, или предпочтительно 14 дней. Альтернативные варианты: «Хелидак» («Прометеус», США) и дополнительно метронидазол (250 мг) три раза в сутки + ИПП два раза в сутки в течение 14 дней или «Пилера» («Акскан Фарма», США) + ИПП два раза в сутки в течение 10–14 дней
<b>Индивидуализированная</b>	
Тройная терапия при известной чувствительности <i>H. pylori</i> к кларитромицину	Амоксициллин (1 г) и либо кларитромицин (500 мг), либо тинидазол (500 мг) или метронидазол (500 мг) + ИПП — все два раза в сутки в течение 10 дней или, предпочтительнее, 14 дней
Терапия фторхинолонами при известной чувствительности <i>H. pylori</i> к фторхинолонам	Фторхинолон (например, левофлоксацин 500 мг один раз в сутки) + ИПП и амоксициллин (500 мг) 1 г два раза в сутки в течение 14 дней
<b>Эмпирическая терапия спасения</b>	
Двойная терапия ИПП в высоких дозах	ИПП (например, омепразол (40 мг) или лансопризол (30 мг)) + амоксициллин (500 мг) — все четыре раза в сутки с примерным интервалом 6 ч в течение 14 дней
Рифабутинсодержащая тройная терапия	Рифабутин (150 мг), амоксициллин (1 г) и ИПП — все два раза в сутки в течение 14 дней

При применении обеих схем уровень эрадикации достигает 90–94 %, хотя ни одна из них не была оптимизирована, например, в отношении дозировки или длительности. В одном из исследований (P. I. Hsu и соавт.), проведенном в 2010 г., изучено влияние увеличения длительности последовательной терапии до 14 дней (7 дней + 7 дней вместо 5 дней + 5 дней). Полученные результаты показали, что уровень эрадикации не повысился. В другом исследовании изучали последовательно-сопутствующую терапию с увеличенной длительностью последовательной терапии до 14 дней и применением амоксициллина на протяжении всего курса терапии. У 117 пациентов использование данной схемы позволило достичь 97 % эрадикации, согласно результатам анализа пациентов. Для подтверждения полученных данных необходимо провести дополнительные исследования в популяциях с разным уровнем распространенности резистентности к кларитромицину и метронидазолу.

Висмутсодержащие 4-компонентные схемы представляют собой альтернативу квадротерапии, содержащей кларитромицин. Первая успешная схема эрадикации с эффективностью не менее 90 % состояла именно из висмута, тетрациклина и метронидазола, применяемых в течение 14 дней. Усиленной версией этого лечения явилась висмутсодержащая квадротерапия, в которую был добавлен ИПП, а доза метронидазола увеличена до 1400–1600 мг. Именно эта схема позволила в значительной степени преодолеть резистентность к метронидазолу. Однако данная схема лечения не приобрела широкой популярности в силу того, что требовала приема большого количества таблеток 3–4 раза в сутки, недоступности препаратов висмута в ряде регионов и, главным образом, из-за отсутствия маркетинговой поддержки в ее продвижении и информирования медицинского сообщества.

Во время первоначальной оценки висмутсодержащей квадротерапии было показано, что в случае резистентности к метронидазолу большое значение имеет как доза, так и длительность приема висмута, особенно в регионах с распространенной резистентностью к метронидазолу. Однако во многих исследованиях использовались субоптимальные дозы и длительность терапии, поэтому результаты оказались невпечатляющими. В настоящее время получила одобрение в США и ждет одобрения в Европе схема терапии, включающая прием 4 раза в сутки трех капсул: висмута субцитрата (420 мг), метронидазола (375 мг) и тетрациклина (375 мг) и омепразол в дозе 20 мг 2 раза в сутки. Использование такой комбинации в течение 10 дней,

как было показано в исследовании на 100 пациентах, обеспечивает частоту эрадикации более 90 %. В США успешность данной схемы терапии при инфицировании штаммами *H. pylori*, резистентными к метронидазолу, составила 90 %, а в Европе — 90,5 %.

Метаанализы и практический опыт показали, что большинство побочных эффектов, связанных с висмутсодержащей квадротерапией, незначительны и не требуют прекращения 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 капсулы, содержащей висмута бискальцитрат, метронидазол и тетрациклин («Пилера»). Утвержденный FDA режим дозирования с этой капсулой 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 сутки) показала уровень эрадикации 93 % в Европе и 87,7 % — в США.

**Индивидуализированная терапия.** Общепринято, что при инфекционном заболевании выбор antimicrobial терапии обычно осуществляют на основе определения чувствительности микроорганизма. Лечение инфекции *H. pylori* отличается от лечения большинства инфекционных заболеваний, поскольку посев и определение чувствительности *H. pylori* бактериологическими лабораториями стационаров, несмотря на наличие достаточного количества биопсийного материала, обычно не проводятся. Инфекцию *H. pylori* можно диагностировать неинвазивным путем (например, с помощью мочевинового дыхательного теста или исследование кала на антигены), что позволяет в ряде случаев не проводить эндоскопию с биопсией и назначать антихеликобактерную терапию эмпирически. Определение чувствительности теоретически возможно провести с использованием проб, полученных неинвазивным методом (например, фекальные пробы) или при применении минимально инвазивной технологии (пероральная щеточная биопсия желудка). В основе такого исследования лежит принцип обнаружения мутаций в геноме *H. pylori*, которые отвечают за резистентность к отдельным антибиотикам.

В настоящее время выделяют два вида индивидуализированной терапии — тройную терапию при известной чувствительности *H. pylori* к кларитромицину и терапию фторхинолонами при известной чувствительности *H. pylori* к фторхинолонам.

**Емпірическая терапия спасения.** Терапия спасения — это терапия, применяющаяся после нескольких (минимум двух) неудачных попыток лечения с использованием разных схем. В идеале такая терапия должна основываться на результатах исследования антимикробной чувствительности. Зачастую составить успешную схему лечения позволяет тщательный анализ ранее применявшихся препаратов. Основными видами терапии спасения являются двойная терапия ИПП + в высоких дозах и рифабутинсодержащая тройная терапия.

### Выбор первой линии терапии

Несмотря на то, что в настоящее время методы определения чувствительности *H. pylori* к антибиотикам хорошо разработаны и стандартизированы, сами исследования на чувствительность проводят редко, и большинству пациентов с инфекцией *H. pylori* назначают схему терапии, выбранную эмпирическим путем. Врачам-клиницистам рекомендуется использовать ту схему, которая более всего эффективна в данном регионе, и всегда подтверждать факт излечения, предпочтительно неинвазивным методом. Согласно Маастрихтскому консенсусу 4 — 2010, основными методами подтверждения эрадикации *H. pylori* являются <sup>13</sup>C-мочевинный дыхательный тест и моноклональный фекально-антигенный тест, а серологические методы применять нельзя. При этом контроль эрадикации следует проводить не ранее, чем через 4 нед после окончания лечения. Мониторинг исхода терапии позволяет клиницистам достоверно определить эффективность той или иной терапии в данном регионе, а также предупредить развитие резистентности, которая может отрицательно повлиять на эффективность схемы лечения.

Для более эффективного выбора схемы терапии следует учитывать информацию о резистентности к лекарственным средствам в данной местности или регионе, а также предшествующее применение антибиотиков пациентом, что может быть полезным при определении препаратов, к которым, скорее всего, существует резистентность (например, предшествующее применение макролидов, фторхинолонов или метронидазола). Резистентность к фторхинолонам быстро возрастает; поэтому, если выясняется, что данный препарат применялся ранее, то его повторное применение без проведения исследования чувствительности не рекомендуется. За исключением некоторых регионов, во всем мире распространенность резистентности к кларитромицину возросла до уровня, когда стандартная тройная терапия неэффективна, и это сейчас — важнейшая проблема.

Согласно Маастрихтскому консенсусу 4 — 2010, стандартная тройная терапия остается приемлемым вариантом, если возбудитель чувствителен к кларитромицину и резистентность к кларитромицину в данном регионе не превышает 15 %. В таких случаях стандартную тройную кларитромицинсодержащую терапию можно назначать даже без предварительного определения чувствительности. В консенсусе говорится, что в настоящее время схемы ИПП + кларитромицин + амоксициллин и ИПП + кларитромицин + метронидазол эквивалентны, а дозы для всех препаратов должны оставаться прежними. При этом, как и ранее, длительность терапии составляет 7 дней, однако удлинение терапии до 10—14 дней повышает эффективность эрадикации в среднем на 5 %. Кроме того, отмечено, что применение высоких (двойных) доз ИПП (дважды в сутки) позволяет дополнительно повысить эффективность эрадикации на 8 %.

Если же резистентность к кларитромицину в данном регионе превышает 15—20 %, а чувствительность к антибактериальным препаратам у пациента до лечения не определяли, то стандартную тройную терапию назначать не следует, в качестве первой линии лечения необходимо назначать классическую квадротерапию (ИПП + метронидазол + тетрациклин + висмут) в течение 10 дней. Она представляет собой хорошую опцию первой линии терапии, хотя до сих пор используется недостаточно. В США, где препараты-дженерики висмута субсалицилата, метронидазол, тетрациклин и ИПП широко доступны, цена 14-дневного курса висмутсодержащей квадротерапии составляет менее 50 долларов, что делает ее не только высокоэффективной, но и экономичной. Если такая терапия недоступна, то назначают либо последовательную терапию (первые 5 дней — ИПП + амоксициллин, вторые 5 дней — ИПП + кларитромицин + тинидазол или метронидазол), либо несодержащую препараты висмута квадротерапию (ИПП + амоксициллин + кларитромицин + метронидазол) в течение 10 дней.

### Резистентность *H. pylori* к антибиотикам

Основной причиной неудачи лечения, особенно на первой линии лечения, является резистентность *H. pylori* к антибиотикам. Для лечения инфекции *H. pylori* чаще всего используют кларитромицин, амоксициллин, метронидазол, тинидазол, тетрациклин и фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин и ситафлоксацин). С клинической точки зрения наиболее важной является резистентность к кларитромицину и фторхинолонам, так как ее нельзя преодолеть пу-

тем повышения дозы или увеличением продолжительности терапии. Отмечена большая вариабельность данных о резистентности к метронидазолу, полученных в разных лабораториях. Например, метод Е-тестов (Е-тест, АБ Биодиск, Солна, Швеция) завышает показатели уровня резистентности к метронидазолу, поэтому в исследованиях, где применяли этот тест, у некоторых пациентов ошибочно определена резистентность *H. pylori* к метронидазолу, тогда как эти пациенты были к нему чувствительными. Такое ошибочное определение приводит к завышению уровня эффективности терапии *H. pylori*, резистентной к метронидазолу. Благодаря удобству использования Е-теста, его используют с целью первичного скрининга изолятов для оценки резистентности к метронидазолу, а затем подтверждают эту резистентность методом разведений в агаре.

**Резистентность к метронидазолу** может быть частично преодолена путем увеличения дозы и длительности терапии. Однако нет точных данных относительно взаимосвязи между дозой препарата, длительностью терапии и уровнем резистентности. Необходимо располагать большим количеством данных для того, чтобы определить оптимальную дозу и длительность терапии метронидазолом для каждой степени резистентности. Существует заблуждение о том, что резистентность к метронидазолу не оказывает значимого отрицательного влияния на исход лечения. Однако опыт показывает, что при резистентности к метронидазолу вероятность неудачного лечения с помощью терапии, включающей метронидазол, очень высока. Метаанализ 91 группы лечения показал, что «при наличии резистентности к нитроимидазолу следует избегать применения схем терапии, включающих нитроимидазол, либо следует применять квадротерапию в течение более чем 1 недели». В клинической практике для прогноза успешности применения схем, включающих метронидазол, важными переменными являются дозировка метронидазола, количество применяемых антибиотиков и длительность терапии. Несмотря на то, что резистентность к метронидазолу ассоциируется с мутацией генов, кодирующих кислородчувствительную нитроредуктазу и/или NAD(P)H флавин-оксидоредуктазу, такие мутации не объясняют полностью резистентность к метронидазолу, поэтому использовать неинвазивные методы определения резистентности к метронидазолу пока нецелесообразно.

**Резистентность к кларитромицину** вызывается мутациями участка 23S рРНК в субъединице 50S бактериальной рибосомы. Такие мутации приводят к снижению связывания кларитромицина с рибосомами *H. pylori*, тем самым снижая

или препятствуя ингибированию экспрессии белка. Основными точечными мутациями являются: 2142A > G или 2143A > G, 2142A > C, редко — 2144A > T, 2717T > C и 2694C > A. У большинства изолятов *H. pylori*, резистентных к кларитромицину, имеется одна из этих мутаций, что позволяет клиницистам при обнаружении мутаций в клинических образцах делать вывод о резистентности к кларитромицину.

**Резистентность к фторхинолону** в основном вызывается мутациями на участке гена GyrA, кодирующем ДНК-гиразу. Такие мутации препятствуют ингибированию фторхинолоном репликации ДНК. Основные точечные мутации наблюдали в позициях 87 и 91 на участке GyrA, который отвечает за резистентность к фторхинолону. Однако у некоторых изолятов *H. pylori*, резистентных к фторхинолону, мутации на участке резистентности к фторхинолону отсутствуют, поэтому необнаружение таких мутаций гена GyrA не является достоверным суррогатным маркером резистентности к фторхинолону.

Одним из механизмов **резистентности *H. pylori* к амоксицилину** является мутация генов, кодирующих пенициллинсвязывающие белки. Однако резистентность к амоксицилину мало влияет на успех лечения, так как в большинстве стран уровень резистентности к амоксицилину очень низок.

### **Определение чувствительности *H. pylori* к антибиотикам неинвазивными методами**

Неинвазивные методы определения чувствительности к антимикробным веществам в настоящее время применяют только для определения резистентности к кларитромицину и, возможно, фторхинолону. Успешность неинвазивных молекулярных методов определения чувствительности зависит от получения достаточного для обнаружения мутаций количества ДНК *H. pylori*. Самыми надежными методами получения ДНК являются биопсия слизистой оболочки желудка с помощью эндоскопии, щеточная биопсия желудка, пероральная щеточная биопсия или забор желудочного сока. Степень инвазивности этих методов различна. Экстракцию ДНК и молекулярное определение чувствительности также можно проводить путем посева образцов или с помощью быстрого уреазного теста на биопсийном материале. Также для неинвазивного получения ДНК *H. pylori* можно использовать фекальные пробы.

Для обнаружения мутаций на участке 23S рРНК применяют разные методы. Амплификация ДНК в основном проводится методом полимеразной цепочечной реакции (ПЦР) с использованием генспецифических праймеров с после-

дуючим обнаружением мутаций на стадии прямого секвенирования ДНК. К методам обнаружения мутаций также относятся: анализ полиморфизма длин рестриционных фрагментов, лигирование олигонуклеотидов, иммуноферментный анализ, анализ предпочтительного образования гомодуплексов и линейный зондовый анализ с обратной гибридизацией. Для ускорения процесса получения результатов применяют метод ПЦР в реальном времени или ПЦР с обратным праймером с несовпадением в 3'-позиции или аллель-специфическим праймером. Также существуют методы, предназначенные для одновременного обнаружения нескольких мутаций как на участке 23S рРНК, так и в гене GyrA методом ДНК-ДНК гибридизации.

В клинической практике свою практичность, а также высокую чувствительность и специфичность продемонстрировали молекулярные методы неинвазивного определения резистентности *H. pylori* к кларитромицину в фекальных образцах (метод ПЦР в реальном времени с последующим построением кривой плавления, специфической для пары зондов или метод гнездовой ПЦР с секвенированием ДНК). Образцы тканей, полученные для проведения быстрого уреазного теста, можно также замораживать и хранить для проведения молекулярного определения наличия мутаций, вызывающих резистентность к кларитромицину.

Альтернативный подход к амплификации и секвенированию ДНК для молекулярного обнаружения мутаций состоит в использовании метода флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH). Этот метод предусматривает использование флуоресцентных зондов, специфических к мутациям, отвечающим за резистентность, для быстрого выявления мутаций в образцах, отобранных непосредственно из биоптатов желудка. Результаты обнаружения *H. pylori*, резистентной к кларитромицину, методом FISH хорошо коррелируют с результатами, полученными при посеве и исследовании чувствительности. Одно из потенциальных преимуществ метода FISH состоит в том, что его могли бы проводить патоморфологические лаборатории, так как образцы тканей, направляемые для гистологического исследования, могли бы использоваться для FISH-анализа.

Согласно Маастрихтскому консенсусу 4 – 2010, изучение чувствительности инфекции *H. pylori* к антибиотикам необходимо проводить в следующих случаях: 1) перед назначением стандартной тройной терапии в регионах с высокой кларитромицинрезистентностью; 2) перед назначением терапии 2-й линии во всех регионах, если эндоскопия проводится по любому поводу; 3) в слу-

чаях неудачи 2-й линии терапии. Отмечено также, что если стандартное культуральное изучение чувствительности невозможно, то для определения кларитромицин- или фторхинолон-резистентности могут применяться молекулярные дисковые методы определения чувствительности непосредственно в биоптатах.

Соответственно чувствительности к антибиотикам в разных регионах выделяют следующие категории инфекции *H. pylori*: 1) бактерии обычно чувствительны (менее 10 % резистентных штаммов) – необходимости в тестировании нет; 2) бактерии непостоянно чувствительны (10–50 % резистентных штаммов) – тестирование необходимо; 3) бактерии большей частью резистентны (более 50 %).

### Выбор второй линии лечения

Вторую линию терапии используют в случае неудачи одной попытки терапии первой линии. Если определить чувствительность невозможно, то клиницист должен исходить из того, что имеется резистентность к кларитромицину или фторхинолонам, если какой-либо из этих препаратов ранее применялся или был частью терапии первой линии. Лучшим советом в данном случае будет: не использовать ни один из тех препаратов, которые были использованы в терапии первой линии. В терапии второй линии могут быть использованы препараты висмута, тетрациклин, метронидазол и амоксициллин. В целом следует использовать наибольшие рекомендованные дозы препаратов и длительность лечения. Предпочтение следует отдать терапии, которая не использовалась ранее.

Согласно Маастрихтскому консенсусу 4 – 2010, в качестве второй линии лечения рекомендуют либо классическую квадротерапию (ИПП + метронидазол + тетрациклин + висмут) в течение 10 дней, либо тройную терапию с левофлоксацином в течение 10 дней. После неудачи терапии второй линии дальнейшее лечение следует проводить только после определения чувствительности при любой возможности ее проведения. После неудачи квадротерапии в регионах с высокой резистентностью следует назначить тройную терапию с левофлоксацином, при этом необходимо учитывать быстро растущую резистентность к фторхинолонам.

### Терапия спасения

Как уже было сказано выше, терапия спасения – это терапия, применяющаяся после нескольких (минимум двух) неудачных попыток лечения с использованием разных схем. Безусловно, наилучшей стратегией ведения инфицированных больных в таких случаях является исследование

антимікробної чутливості. При відсутності можливості проведення такого дослідження декілька років тому основними видами терапії спасіння була терапія з включенням левофлоксацина, рифабутину або фуразолідона. В теперішній час левофлоксацинозмішану схему вже не розглядають як терапію спасіння, оскільки її часто використовують як другу лінію терапії. В якості основних варіантів терапії спасіння в теперішній час розглядають подвійну терапію ІПП в високій дозі (наприклад, омепразол 40 мг + амоксицилін 500 мг — всі чотири рази в день з середнім інтервалом 6 год протягом 14 днів) і рифабутинозмішану трійну терапію (рифабутин 150 мг + амоксицилін 1 г + ІПП — всі два рази в день протягом 14 днів).

### Висновки

Таким чином, незважаючи на те, що інфекція *H. pylori* є дуже поширеною і серйозною бактеріальною інфекцією, в теперішній час її терапія мало оптимізована, в більшості випадків призначається емпіричним шляхом і дає гірші результати порівняно з антимікробною терапією інших поширених інфекційних захворювань. Ефектив-

ність багатьох часто рекомендуваних режимів терапії інфекції *H. pylori* зменшується в зв'язі з резистентністю бактерії до антибіотиків. Для оптимізації терапії необхідні дані про чутливість штамів *H. pylori* в даній області до доступних антибактеріальних засобів. Як правило, лікар повинен рекомендувати схеми терапії, забезпечуючі частоту ерадикації не менше 90 % (краще — не менше 95 %). Якщо немає схем терапії, здатних дати такий результат, то лікар повинен використовувати найбільш ефективні схеми, доступні в конкретній області. Факт ерадикації повинен бути обов'язково підтверджено після курсу терапії. Це необхідно для оцінки ефективності схем ерадикації, застосовуваних в даній області, а також для запобігання розвитку резистентності. Оскільки ефективність стандартної трійної кларитромицинозмішаної терапії в більшості областей різко знизилася з високого рівня кларитромицинозмішаної резистентності, найкращі результати в теперішній час демонструє чотирикомпонентна терапія, що включає ІПП і три антимікробні препарати: кларитромицин, метронідазол/тинідазол і амоксицилін; або ІПП плюс препарат висмута, тетрациклін і метронідазол.

### Список літератури

- Andreson H. et al. Persistence of *Helicobacter pylori* infection in patients with peptic ulcer perforation // *Scand. J. Gastroenterol.*— 2007.— 42.— P. 324–329.
- Buruco C. et al. Quadruplex real-time PCR assay using allele-specific scorpion primers for detection of mutations conferring clarithromycin resistance to *Helicobacter pylori* // *J. Clin. Microbiol.*— 2008.— 46.— P. 2320–2326.
- Cambau E. et al. Evaluation of a new test, genotype HelicoDR, for molecular detection of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* // *J. Clin. Microbiol.*— 2009.— 47.— P. 3600–3607.
- Cellini L. et al. Analysis of genetic variability, antimicrobial susceptibility and virulence markers in *Helicobacter pylori* identified in Central Italy // *Scand. J. Gastroenterol.*— 2006.— 41.— P. 280–287.
- Eisig J.N. et al. *Helicobacter pylori* recurrence in patients with duodenal ulcer: clinical, endoscopic, histologic, and genotypic aspects. A 10-year Brazilian series // *Helicobacter.*— 2006.— 11.— P. 431–435.
- Essa A.S. et al. Meta-analysis: four-drug, threeantibiotic, non-bismuth-containing «concomitant therapy» versus triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication // *Helicobacter.*— 2009.— 14.— P. 109–118.
- Fischbach L.A. et al. Meta-analysis: the efficacy, adverse events, and adherence related to first-line anti-*Helicobacter pylori* quadruple therapies // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2004.— 20.— P. 1071–1082.
- Fischbach L., Evans E.L. Meta-analysis: the effect of antibiotic resistance status on the efficacy of triple and quadruple first-line therapies for *Helicobacter pylori* // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2007.— 26.— P. 343–357.
- Furuta T. et al. Influence of CYP2C19 polymorphism and *Helicobacter pylori* genotype determined from gastric tissue samples on response to triple therapy for *H. pylori* infection // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*— 2005.— 3.— P. 564–573.
- Furuta T. et al. Modified allele-specific primer-polymerase chain reaction method for analysis of susceptibility of *Helicobacter pylori* strains to clarithromycin // *J. Gastroenterol. Hepatol.*— 2007.— 22.— P. 1810–1815.
- Gatta L. et al. Sequential therapy or triple therapy for *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials in adults and children // *Am. J. Gastroenterol.*— 2009.— 104.— P. 3069–3079.
- Gerrits M.M. et al. Multiple mutations in or adjacent to the conserved penicillin-binding protein motifs of the penicillin-binding protein 1A confer amoxicillin resistance to *Helicobacter pylori* // *Helicobacter.*— 2006.— 11.— P. 181–187.
- Graham D.Y., Shiotani A. New concepts of resistance in the treatment of *Helicobacter pylori* infections // *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.*— 2008.— 5.— P. 331.
- Chisholm S.A., Owen R.J. Mutations in *Helicobacter pylori* rdxA gene sequences may not contribute to metronidazole resistance // *J. Antimicrob. Chemother.*— 2003.— 51.— P. 995–999.
- Graham D.Y., Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance // *Gut.*— 2010.— 59.— P. 1143–1153.
- Graham D.Y. et al. Sequential therapy using high-dose esomeprazole-amoxicillin followed by gatifloxacin for *Helicobacter pylori* infection // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2006.— 24.— P. 845–850.
- Graham D.Y. et al. Therapy for *Helicobacter pylori* infection can be improved: sequential therapy and beyond // *Drugs.*— 2008.— 68.— P. 725–736.
- Hsu P.I. et al. Search for a grade A therapy for *Helicobacter pylori* infection: 14-day sequential or sequential-concomitant hybrid therapy // *Gastroenterology.*— 2010.— 138 (suppl. 1).— P. S111.
- Hung K.H. et al. Prevalence of primary fluoroquinolone resistance among clinical isolates of *Helicobacter pylori* at a University Hospital in Southern Taiwan // *Helicobacter.*— 2009.— 14.— P. 61–65.

20. Jarosz M. et al. Dietary and socio-economic factors in relation to *Helicobacter pylori* reinfection // *World J. Gastroenterol.*— 2009.— 15.— P. 1119—1125.
21. Kandulski A. et al. *Helicobacter pylori* infection: a clinical overview // *Dig. Liver Dis.*— 2008.— 40.— P. 619—626.
22. Laine L. et al. Bismuth-based quadruple therapy using a single capsule of bismuth biscalcitate, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus omeprazole, amoxicillin, and clarithromycin for eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer patients: a prospective, randomized, multicenter, North American trial // *Am. J. Gastroenterol.*— 2003.— 98.— P. 562—567.
23. Lottspeich C. et al. Evaluation of the novel *Helicobacter pylori* ClariRes real-time PCR assay for detection and clarithromycin susceptibility testing of *H. pylori* in stool specimens from symptomatic children // *J. Clin. Microbiol.*— 2007.— 45.— P. 1718—1722.
24. Luther J. et al. Empiric quadruple vs. triple therapy for primary treatment of *Helicobacter pylori* infection: Systematic review and metaanalysis of efficacy and tolerability // *Am. J. Gastroenterol.*— 2010.— 105.— P. 65—73.
25. Malfertheiner P. et al. Quadruple therapy with bismuth subcitrate potassium, metronidazole, tetracycline, and omeprazole is superior to triple therapy with omeprazole, amoxicillin, and clarithromycin in the eradication of *Helicobacter pylori* // *Gastroenterology.*— 2010.— 138 (suppl. 1).— P. S33.
26. Marais A. et al. Characterization of the genes *rdxA* and *frxA* involved in metronidazole resistance in *Helicobacter pylori* // *Res. Microbiol.*— 2003.— 154.— P. 137—144.
27. Mathers C.D., Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030 // *PLoS Med.*— 2006.— 3.— P. e442.
28. Megraud F. *Helicobacter pylori* and antibiotic resistance // *Gut.*— 2007.— 56.— P. 1502.
29. Mera R. et al. Long term follow up of patients treated for *Helicobacter pylori* infection // *Gut.*— 2005.— 54.— P. 1536—1540.
30. Najafi M.S. et al. Reinfection rate after successful *Helicobacter pylori* eradication in children // *Iran. J. Ped.*— 2010.— 20.— P. 58—62.
31. Nakamura A. et al. Determination of mutations of the 23S rRNA gene of *Helicobacter pylori* by allele specific primer-polymerase chain reaction method // *J. Gastroenterol. Hepatol.*— 2007.— 22.— P. 1057—1063.
32. Nishizawa T. et al. Rapid detection of point mutations conferring resistance to fluoroquinolone in *gyrA* of *Helicobacter pylori* by allele-specific PCR // *J. Clin. Microbiol.*— 2007.— 45.— P. 303—305.
33. Noguchi N. et al. Detection of mixed clarithromycin-resistant and -susceptible *Helicobacter pylori* using nested PCR and direct sequencing of DNA extracted from faeces // *J. Med. Microbiol.*— 2007.— 56.— P. 1174—1180.
34. O'Morain C. et al. Efficacy and safety of single triple capsules of bismuth biscalcitate, metronidazole and tetracycline, given with omeprazole, for the eradication of *Helicobacter pylori*: an international multicentre study // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2003.— 17.— P. 415—420.
35. Rimbara E. et al. Novel mutation in 23S rRNA that confers low-level resistance to clarithromycin in *Helicobacter pylori* // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 2008.— 52.— P. 3465—3466.
36. Sarai A.S. et al. *Helicobacter pylori*, a causative agent of vitamin B<sub>12</sub> deficiency // *J. Infect. Dev. Ctries.*— 2008.— 2.— P. 346—349.
37. Schabereiter-Gurtner C. et al. Novel real-time PCR assay for detection of *Helicobacter pylori* infection and simultaneous clarithromycin susceptibility testing of stool and biopsy specimens // *J. Clin. Microbiol.*— 2004.— 42.— P. 4512—4518.
38. Silva F.M. et al. *Helicobacter pylori* reinfection in Brazilian patients with peptic ulcer disease: a 5-year follow-up // *Helicobacter.*— 2010.— 15.— P. 46—52.
39. Vecsei A. et al. Stool polymerase chain reaction for *Helicobacter pylori* detection and clarithromycin susceptibility testing in children // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*— 2010.— 8.— P. 309—312.
40. Vega A.E. et al. Detection of clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* in frozen gastric biopsies from pediatric patients by a commercially available fluorescent in situ hybridization // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*— 2007.— 59.— P. 421—423.
41. Wang L.H. et al. Distribution of *gyrA* mutations in fluoroquinolone-resistant *Helicobacter pylori* strains // *World J. Gastroenterol.*— 2010.— 16.— P. 2272—2277.
42. WHO. The global burden of disease: 2004 update [online], [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/2004\\_report\\_update/en/index.html](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/2004_report_update/en/index.html) (2008).
43. Yilmaz O. et al. Detection of *Helicobacter pylori* and determination of clarithromycin susceptibility using formalin-fixed, paraffinembedded gastric biopsy specimens by fluorescence in situ hybridization // *Helicobacter.*— 2007.— 12.— P. 136—141.
44. Zendejdel N. et al. *Helicobacter pylori* reinfection rate 3 years after successful eradication // *J. Gastroenterol. Hepatol.*— 2005.— 20.— P. 401—404.

С.М. Ткач

## Сучасні підходи до оптимізації терапії інфекції *Helicobacter pylori*

Розглянуто тему оптимізації терапії інфекції *Helicobacter pylori* як важливої медичної проблеми. Наведено сучасні показання для ерадикації *Helicobacter pylori*, обговорено види антигелікобактерної терапії, резистентність інфекції до антибіотиків. Доведено високу ефективність чотирьохкомпонентної терапії.

S.M. Tkach

## The modern approaches to the optimization of therapy of *Helicobacter pylori* infection

The article considers the optimization of therapy of *Helicobacter pylori* infection as an important medical problem. The modern indications for the *H. Pylori* eradication have been presented, types of the antihelicobacter therapy and resistance of the infection to antibiotics have been discussed. The high efficacy of the quadruple therapy has been proved. □

### Контактна інформація

Ткач Сергій Михайлович, д. мед. н., проф.  
01030, м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 17

Стаття надійшла до редакції 9 квітня 2012 р.