



А.Э. Дорофеев¹, А.Н. Агибалов¹,
Н.В. Ванханен¹, Н.Н. Руденко¹, А.В. Сибилев¹,
В.И. Вдовиченко², О.А. Бондаренко²

¹ Донецкий национальный медицинский университет
имени Максима Горького

² Львовский национальный медицинский университет
имени Данилы Галицкого

Аспекты диагностики и лечения *H. pylori*-ассоциированных заболеваний: практический опыт восточного и западного регионов Украины

Ключевые слова

Helicobacter pylori, эрадикационная терапия, региональные особенности.

Как известно, инфекция *Helicobacter pylori* является одной из наиболее распространенных инфекций человека — ею инфицировано около половины населения земного шара [10]. И хотя в последнее время наметилась тенденция к уменьшению инфицированности этой бактерией, особенно в развитых странах, носителями *H. pylori* остается более 70 % населения развивающихся стран [14]. Помимо широкой распространенности, особенностью этой инфекции в развивающихся странах является раннее инфицирование (в детском возрасте) [10]. В странах Восточной Европы *H. pylori* встречается в среднем у 70 % взрослого населения [10]. В России уровень инфицированности достигает 64–90 % (в зависимости от региона), в Польше — 72–80 % [6, 8]. В Украине средний уровень инфицированности *H. pylori* среди взрослого населения составляет 70–80 % [4]. К сожалению, из-за отсутствия возможности проведения масштабных популяционных исследований истинная картина распространенности этой инфекции на региональных уровнях остается неизвестной.

В настоящее время общепризнаны патогенность *H. pylori* и необходимость его эрадикации [12]. Будучи общепризнанным канцерогеном, *H. pylori* является причиной большинства случаев рака желудка, а его устранение — один из способов профилактики этой широко распространенной формы злокачественных опухолей [13]. Установлено, что эрадикация *H. pylori*-инфекции позволяет втрое уменьшить заболеваемость

пептической язвой и на 25 % — раком желудка [11]. Однако в нашей стране до сих пор (чаще всего среди хирургов) есть сторонники гипотезы о сапрофитном характере носительства *H. pylori*-инфекции, и высказываются сомнения в целесообразности проведения антихеликобактерной терапии при пептической язве.

Согласно современным стандартам лечения стартовую терапию *H. pylori*-инфекции выбирают, исходя из национального и/или регионального уровня чувствительности возбудителя к основным антибактериальным препаратам. Прежде всего необходимо учитывать резистентность *H. pylori* к нитроимидазолам и кларитромицину, при проведении терапии второй линии — к левофлоксацину [12]. В Венгрии резистентность к кларитромицину составляет 17–33 %, к левофлоксацину — 27 %, в Испании к кларитромицину — 35,6–49,2 %, в Италии к кларитромицину — 11–37 %, к метронидазолу — 24–32 % [7, 9, 15]. В большинстве регионов России резистентность к кларитромицину невысока, однако в таких мегаполисах как Москва и Санкт-Петербург составляет от 19 до 36 %. В то же время резистентность к метронидазолу повсеместно превышает 40 % [3].

В нашей стране региональные особенности резистентности изучались на базе кафедры терапии № 1 факультета последипломного образования Львовского медицинского университета под руководством профессора В.И. Вдовиченко. За период 1996–2005 гг. были получены следующие результаты: рост нечувствительности к метронида-

золу с 12 % до 54 %, появление резистентности к кларитромицину у 9 % больных [2]. Однако на данный момент в Украине чувствительность *H. pylori* к антибактериальным препаратам не определяется, и, учитывая достаточно тесные связи западных регионов с Западной Европой, а восточных с Россией, можно ожидать неоднородность резистентности *H. pylori* к разным антибиотикам. С учетом этого могут понадобиться схемы лечения хеликобактериоза, разные как по составу антибактериальных препаратов, так и по продолжительности курса лечения. В нашей стране в качестве терапии первой линии продолжают использовать две тройные схемы: ингибитор протонной помпы (ИПП) + амоксициллин + кларитромицин или нитроимидазол. По данным отечественных авторов, в различных регионах Украины эффективность схем терапии первой линии с включением рекомендуемых препаратов составляет 83,3–94,4 %, что соответствует международным стандартам. В настоящее время ведущие гастроэнтерологи Украины указывают на возможность применения 7–14-дневной трехкомпонентной схемы с учетом региональных особенностей [5].

На наш взгляд, главными причинами снижения эффективности лечения являются скептическое, порой даже негативное отношение некоторых врачей к необходимости проведения эрадикационной терапии, применение недостаточно эффективных схем и фармако-экономические аспекты лечения хеликобактериоза.

Вопрос о сочетании медицинских и экономических аспектов успешной антихеликобактерной терапии очень важен, поскольку в рекомендуемые схемы лечения входят современные дорогостоящие антибиотики и антисекреторные препараты. При рассмотрении фармако-экономических аспектов лечения необходимо учитывать потенциальную эффективность схем эрадикации и суммарные затраты на приобретение отдельных препаратов, стоимость других средств в случае неудачной эрадикации, частоту рецидивов, осложнений и расходы на их лечение.

В связи с повсеместным применением данного вида лечения требуется более тщательное рассмотрение факторов, которые могут стать причиной неудачного результата эрадикации:

- неадекватная антихеликобактерная терапия, не соответствующая схемам и дозам, рекомендованным Маастрихтским консенсусом (низкие дозы антибиотиков, сокращение курса терапии, неправильная комбинация препаратов);
- неудовлетворительная приверженность пациента к схеме лечения (из-за возникновения побочных эффектов, самостоятельное прекращение лечения, недисциплинированность больного);

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

Цель работы — изучение эффективности трехкомпонентной схемы лечения, включающей ИПП в стандартной дозе в сочетании с кларитромицином (Кл) и амоксициллином (Ам), в Донецком и Львовском регионах. Исследование носило характер открытого 2-центрового и проводилось на базе кафедры внутренней медицины № 2 Донецкого национального медицинского университета им. Максима Горького и кафедры терапии № 1 факультета последипломного образования Львовского национального медицинского университета им. Данилы Галицкого.

Материалы и методы

Проанализированы результаты лечения в двух регионах Украины 532 пациентов с хеликобактерассоциированными заболеваниями, из них 207 — с пептической язвой и 325 — с хроническим гастритом. В Донецком регионе обследовано 408 больных (154 — с пептической язвой желудка и двенадцатиперстной кишки, 254 — с *H. pylori*-ассоциированным гастритом), во Львовском — 124 (53 и 71 пациент соответственно).

Для верификации инфекции использовали ¹³C-уреазный дыхательный тест (IRIS) и быстрый уреазный тест при проведении ФГДС.

Эффективность эрадикации *H. pylori* оценивали с помощью повторного ¹³C-уреазного дыхательного теста не ранее чем через 4 нед после завершения приема антибактериальных и антисекреторных препаратов.

За 5-летний период наблюдения (2007–2012) в Донецке 7-дневная стандартная трехкомпонентная (ИПП + Ам + Кл) терапия использована у 124 больных с пептической язвой, у 217 — с хроническим гастритом; 10-дневная трехкомпонентная (ИПП + Ам + Кл) — соответственно у 30 и 37. За 3-летний период наблюдения (2009–2012) во Львове у всех больных использована 7-дневная трехкомпонентная схема (ИПП + Ам + Кл).

В схемах эрадикационной терапии в качестве ИПП в последние 2 года назначали препарат «Нольпаза» (KRKA). Наш выбор основан на его фармакологических особенностях:

- наиболее селективный из всех ИПП — ингибирует протонную помпу при pH = 3,0, активизируется при внутриклеточном pH = 1,0–2,0;
- минимальные побочные эффекты в 0,12–0,14 % случаев, период полувыведения — 2 ч, отсутствие SH-реакций в субклеточных структурах, особенно неспецифической иммунной системы;
- более медленное восстановление кислотной продукции по сравнению с другими ИПП (вос-

становление кислотной продукции через 46 ч после отмены препарата);

- отсутствие клинически значимых перекрестных реакций с другими препаратами из-за низкой аффинности к печеночной P450-ферментной системе;
- относится к В-категории риска (FDA) применения лекарств во время беременности благодаря наименьшей потенциальной фетотоксичности.

Из кларитромицинсодержащих средств предпочтение отдавали «Фромилиду» (KRKA), которому присущи следующие свойства:

- наиболее активный из всех макролидов по отношению к *H. pylori*;
- бактериостатический и бактерицидный (при высоких концентрациях) дозозависимый эффект при эрадикации;
- высокая биодоступность независимо от приема пищи;
- относительная устойчивость к воздействию HCl и синергизм с ИПП, в частности с пантопразолом.

Но нашему мнению, общим достоинством данных препаратов является удачное сочетание высокого (европейского) качества и разумной цены.

Результаты

Анализ полученных результатов показал, что в Донецкой области 7-дневная стандартная трехкомпонентная терапия (ИПП + Ам + Кл) была эффективной у 91,3 % больных с пептической язвой и у 91,7 % — с хроническим гастритом, а 10-дневная тройная схема — у 93,3 % пациентов. Нитроимидазолсодержащая схема оказалась эффективной только у 62,1 % пациентов. Сопоставление полученных результатов с данными об эффективности 7-дневной тройной терапии (ИПП + Ам + Кл) за предшествующий пятилетний период показало незначительное снижение эффективности этой схемы: на 1,5 и 1,8 % у больных с пептической язвой и хроническим гастритом соответственно (таблица).

Кроме того, установлено, что в Донецке 7- и 10-дневная трехкомпонентная терапия по эффективности близки — 91,3 и 93,3 % соответственно. Во Львове положительные результаты

эрадикации инфекции при применении 7-дневной трехкомпонентной (ИПП + Ам + Кл) схемы достигнуты у 75,2 % больных с пептической язвой и у 76,1 % — с хроническим гастритом. Нитроимидазолсодержащие варианты не применяли, поскольку до 70 % населения региона нечувствительны к метронидазолу [6].

Кроме того, отмечена тенденция к снижению эффективности тройной стандартной схемы эрадикационной терапии за последние 10 лет в г. Львове и Львовской области с 91,2 до 75,2 % при пептической язве и с 91,8 до 76,1 % при гастрите.

Обсуждение

Как видно из приведенных данных, в Украине выявлены региональные особенности эффективности стандартной трехкомпонентной терапии первого ряда (ИПП + Ам + Кл). Так, в Донецком регионе она по-прежнему достаточно эффективна и приблизительно одинакова при 7- и 10-дневной продолжительности лечения (эрадикация достигается в 91,3 и 93,3 % случаев соответственно); чувствительность *H. pylori* к кларитромицину высока и за последнее десятилетие практически не изменилась; не приемлемы в качестве терапии первой линии схемы, содержащие нитроимидазолы. На Западной Украине эффективность 7-дневной трехкомпонентной терапии за последнее десятилетие снижалась более быстрыми темпами, чем на востоке.

По нашему мнению, основной причиной снижения эффективности 3-компонентной эрадикационной терапии, особенно в западном регионе Украины, является сочетание объективных и субъективных факторов. К первым следует отнести формирование первичной и вторичной кларитромицинрезистентности. Вторые можно распределить на две категории.

1. Врачебные ошибки:

- необоснованное изменение схемы лечения, не соответствующее рекомендациям Маастрихтского консенсуса;
- невнимательное изучение индивидуального антибактериального анамнеза пациента;
- повторение неэффективной ранее эрадикационной терапии;

Таблица. Эффективность 7-дневной трехкомпонентной терапии в Донецком регионе

Показатель	2002–2007 гг.	2007–2012 гг.
Количество больных с пептической язвой	77	124
Эффективность эрадикации, %	92,8	91,3
Количество больных с хроническим гастритом	122	217
Эффективность эрадикации, %	93,5	91,7

- использование в схемах лечения препаратов низкого качества.
2. Ошибки пациента:
- самостоятельное нарушение схемы лечения в виде уменьшения дозы лечения или кратности их приема;
 - сокращение курса терапии;
 - прерывистый характер лечения;
 - самостоятельное использование ранее применявшейся схемы эрадикации с «профилактической» целью;
 - использование дешевых и низкокачественных лекарственных препаратов.

Выводы

В восточном регионе Украины 7-дневная трехкомпонентная кларитромицинсодержащая схема лечения является эффективной и по-прежнему может использоваться в качестве терапии первой линии. Увеличение срока лечения до 10 дней повышает эффективность эрадикационной терапии на 2 %.

В западном регионе Украины альтернативой стандартной 3-компонентной схеме может быть последовательная 10-дневная эрадикационная терапия (пантопразол + амоксициллин — 5 дней, в последующие 5 дней — пантопразол + кларитромицин + метронидазол) либо добавление 4-го компонента — висмута трикалия дицитрата.

При проведении эрадикационной терапии необходимо строго следовать положениям IV Маастрихтского консенсуса.

Необходимо использовать в схемах эрадикационной терапии высококачественные препараты.

Для оценки прогноза эрадикационной терапии следует проводить сбор индивидуального антибактериального анамнеза пациента.

Рекомендуется убедить пациента в необходимости неукоснительного соблюдения предписаний врача и информировать его о возможных последствиях низкого комплаенса.

В ближайшей перспективе необходимо возобновить определение чувствительности *H. pylori* к антибиотикам.

Список литературы

1. Бодревич Б.Б. Регіональні та індивідуальні особливості вибору антихелікобактерної терапії хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— Івано-Франківськ, 2004.
2. Демидова А.Л. Динаміка резистентності штамів *Helicobacter pylori* до антибіотиків у мешканців Львівської області, хворих на виразкову хворобу: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— Івано-Франківськ, 2008.
3. Маев И.В., Самсонов А.А., Голубев Н.Н. и др. Хеликобактер-ассоциированная форма язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки: проблемы терапии // Фарматека.— 2011.— № 2.— С. 10—17.
4. Наказ Міністерства охорони здоров'я № 600 від 03.08.2012. Ведення диспепсії у дорослих.
5. Передерий В.Г., Ткач С.М. Маастрихтський консенсус IV—2010: основні положення і їх актуальність для України // Сучасна гастроентерологія.— 2011.— № 6 (62)— С. 133—136.
6. Сварваль А.В., Ферман Р.С., Жебрун А.Б. Распространенность инфекции *Helicobacter pylori* среди населения Северо-Западного федерального округа Российской Федерации // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол.— 2011.— № 4.— С. 84—88.
7. Buzas G.M. *Helicobacter pylori* — 2012 // Orv. Hetil.— 2012.— Vol. 153 (36)— P. 1407—1418.
8. Celinski K., Kurzeja-Mirosław A., Slomka M. et al. The effects of environmental factors on the prevalence of *Helicobacter pylori* infection in inhabitants of Lublin Province // Ann. Agric. Environ. Med.— 2006.— Vol. 13 (2)— P. 185—191.
9. De Francesco V., Giorgio F., Hassan C. et al. Worldwide *H. pylori* antibiotic resistance: a systematic review // J. Gastrointest. Liver Dis.— 2010.— Vol. 19 (4)— P. 409—414.
10. Hunt R.H., Xiao S.D., Megraud F. et al. *Helicobacter Pylori* in developing countries. World Gastroenterology Organisation Global Guideline // J. Gastrointest. Liver Dis.— 2011.— Vol. 20, N 3.— P. 299—304.
11. Lee Y.C., Chen T.H., Chiu H.M. et al. The benefit of mass eradication of *Helicobacter pylori* infection: a community-based study of gastric cancer prevention // Gut.— 2012.— Jun 14 [Epub ahead of print].
12. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht IV/ Florence Consensus Report // Gut.— 2012.— Vol. 61.— P. 646—664.
13. Selgrad M., Bornschein J., Rokkas T., Malfertheiner P. *Helicobacter pylori*: Gastric Cancer and Extragastrointestinal Malignancies // *Helicobacter*.— 2012.— Vol. 17, suppl. 1.— P. 30—35.
14. Tonkic A., Tonkic M., Lehours P., Megraud F. Epidemiology and diagnosis of *Helicobacter pylori* infection // *Helicobacter*.— 2012.— Vol. 17, suppl. 1.— P. 1—8.
15. Wu W., Yang Y., Sun G. Recent insights into antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* eradication // Gastroenterol. Res. Pract.— 2012.— Vol. 2012.— P. 723.

А.Е. Дорофеев, О.М. Агібалов, Н.В. Ванханен,
М.М. Руденко, А.В. Сібілев, В.І. Вдовиченко, О.А. Бондаренко

Аспекти діагностики та лікування H. pylori-асоційованих захворювань: практичний досвід східного та західного регіонів України

Представлено характеристику регіональних особливостей ерадикації інфекції H. pylori. Розглянуто причини невдалої ерадикації, ефективність стандартних та резервних схем терапії. Надано рекомендації щодо їх застосування з урахуванням регіональних особливостей.

A.E. Dorofeyev, A.N. Agibalov, N.V. Vankhanen,
N.N. Rudenko, A.V. Sibilev, V.I. Vdovychenko, O.A. Bondarenko

Aspects of diagnosis and treatment of H. pylori-associated diseases: an experience of the eastern and western regions of Ukraine

The article presents the characteristic of the regional peculiarities of approaches to the H. pylori eradication. The reasons of unsuccessful eradication, efficiency of the standard and reserve therapeutic schemes have been considered. The recommendations for their application with account of regional peculiarities have been provided.

□

Контактна інформація

Дорофеев Андрій Едуардович, д. мед. н., проф. кафедри внутрішньої медицини №2 ДНМУ
83003, м. Донецьк, просп. Ілліча, 16
Тел. (62) 345-78-47

Стаття надійшла до редакції 19 листопада 2012 р.