

СОВРЕМЕННЫЕ СТРАТЕГИИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ, ИНФИЦИРОВАННЫХ *HELICOBACTER PYLORI*

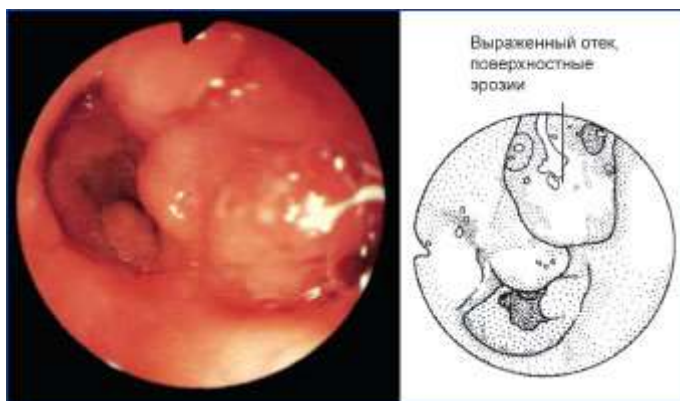
С.М. Ткач, Б.Н. Марусанич, Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца

Как известно, всемирное признание ведущей этиологической и патогенетической роли инфекции *Helicobacter pylori* (Hр) при гастродуоденальной патологии, в первую очередь — при пептических язвах и раке желудка, было увенчано присуждением Б. Маршаллу и Р. Уоррену Нобелевской премии по медицине за 2005 год. Потребовалось более 20 лет интенсивных исследований, которые позволили установить клиническое значение инфекции Hр и изучить достаточно много механизмов, которые лежат в основе развития ее разнообразных клинических проявлений и последствий. С целью внедрения научных достижений в клиническую практику были сначала разработаны, а затем и усовершенствованы клинические рекомендации относительно способов лечения и круга лиц, подлежащих такому лечению (для стран Европы — 1, 2 и 3-й Маастрихтские консенсусы) [2, 9]. Эти рекомендации являются достаточно сложными и поддерживаются различными уровнями научной доказательности относительно как природы Hр-ассоциированных заболеваний, так и качества проведенных в соответствующей области исследований.

До настоящего времени среди гастроэнтерологов разных стран нет единого мнения, насколько следует расширять показания для эрадикации Hр-инфекции. Однако, основываясь на фундаментальных научных исследованиях и многолетнем практическом опыте относительно возникновения и течения Hр-ассоциированных заболеваний, разработано несколько стратегий ведения и лечения Hр-инфицированных пациентов на уровне первичного звена.

Эндоскопическая стратегия применяется во всех случаях, когда необходим точный диагноз. Это наиболее дорогая, но и наиболее полноценная стратегия, объединяющая в себе визуальный осмотр желудка и двенадцатиперстной кишки, диагностику Hр-инфицирования с помощью морфологического исследования и/или быстрого уреазного теста и гистологическую оценку состояния слизистой оболочки. К сожалению, во многих странах мира осуществление этой стратегии ограничено материальными и финансовыми возможностями.

Маастрихтом 2–2000 предложены две неинвазивные (неэндоскопические) стратегии: Test & treat и Search & treat [1, 2, 5].



Стратегия Test & treat — наиболее употребляемая среди неинвазивных стратегий. Она основана на обследовании пациентов с диспептическими жалобами с помощью ¹³C-мочевинного дыхательного теста или определения фекального антигена Нр. Эта стратегия применяется как первая линия обследования лиц с неисследованной диспепсией в возрасте до 45 лет при отсутствии тревожных симптомов и злокачественных новообразований в семейном анамнезе. Нр-инфицированные пациенты получают стандартную семидневную антихеликобактерную терапию (АХТ), а Нр-негативные пациенты — эмпирическую симптоматическую терапию ингибиторами протонной помпы (ИПП) или прокинетиками. Эта стратегия существенно уменьшает количество необходимых эндоскопических исследований (примерно на 30 %) и является эффективной в популяциях с фоновым уровнем распространения Нр-инфекции свыше 20 % [3, 5]. В своей Нобелевской лекции Б. Маршалл подчеркнул, что стратегия Test & treat, которая в настоящее время является основной в его родной Австралии, уже способствовала тому, что количество верхних эндоскопий без ущерба для диагностики сократилось на 70 %, благодаря чему гастроэнтерологи и эндоскописты больше времени могут уделять колоноскопии для выявления рака кишечника, который сейчас вышел на первое место среди всех гастроэнтерологических раков. Следует сказать, что в настоящее время согласно новому Маастрихтскому консенсусу 3–2005 стратегию Test & treat рекомендуется обязательно применять во всех случаях при неисследованной диспепсии, поскольку ее высокая эффективность доказана в больших контролируемых испытаниях (уровень А).

Стратегия Search & treat преследует две цели. Первая — выявление пациентов, которые в течение длительного времени получают антисекреторное лечение (ИПП или H₂-гистаминоблокаторами) и которые могут иметь Нр-позитивную язву желудка и/или двенадцатиперстной кишки: эрадикация Нр приводит к вылечиванию таких больных. Вторая — выявление Нр-инфекции у ближайших родственников пациентов с раком желудка и других пациентов из групп риска. Эту стратегию рекомендуется применять в популяциях с высокой распространенностью и соответственно повышенным риском развития рака желудка, к которым относятся и жители Украины. Метод диагностики Нр-инфекции в зависимости от клинической ситуации и клинических возможностей может быть как эндоскопическим, так и неинвазивным [3, 7].

Следует сказать, что существует еще одна стратегия — Screen & treat, заключающаяся в скрининговом обследовании больших популяций людей (обычно с помощью серологической диагностики Нр), однако Маастрихтские консенсусы пока ее не поддержали. Хотя стратегия Screen & treat могла бы дать больше всего преимуществ для всего человечества, ее применение на сегодняшний день пока ограничено существующими недостатками АХТ и финансовыми возможностями. На сегодняшний день двумя важнейшими преградами для применения стратегии всеобщего скрининга и лечения являются: 1) достаточно сложная стандартная схема АХТ с существенной возможностью неудач в лечении, развития побочных эффектов и резистентности Нр-инфекции к антибактериальным препаратам; 2) возможность возникновения долговременных последствий АХТ, таких как развитие ГЭРБ и связанных с ней осложнений. Преимуществом стратегии глобального скрининга и лечения Нр-инфекции является то, что она в отличие от применения АХТ только по установленным показаниям способна предупредить большинство потенциально неблагоприятных последствий, вызванных Нр-инфекцией, в первую очередь — рак желудка, который в мировом масштабе занимает второе место среди причин смерти онкологических больных [3, 8, 10,

11].

В Маастрихте 2–2000 подчеркивается, что Нр-инфекция является установленным этиологическим фактором риска рака желудка некардинальной локализации, однако он возникает только у меньшей части Нр-инфицированных лиц, в связи с чем в общей популяции асимптомных пациентов (в отличие от регионов с высокой распространенностью рака желудка) нет необходимости проводить скрининг на Нр-инфицирование. Однако эрадикация Нр настоятельно рекомендуется Нр-инфицированным пациентам с ранними стадиями мальтомы желудка, больным с атрофическими изменениями слизистой желудка и лицам, которые находятся в первой степени родства с больными раком желудка [10, 11].

Современная схема терапии, рекомендованная Маастрихтским консенсусом 2–2000, известная как тройная терапия, основана на применении двух антибиотиков и ИПП в стандартной дозе дважды в день коротким семидневным курсом [2]. К сожалению, к двум из трех ключевых антибиотиков — метронидазолу и кларитромицину — существует первичная или приобретенная резистентность. Главным механизмом развития такой резистентности у Нр является мутация. Если штаммы Нр, стойкие к макролидам, сейчас распространены в основном в странах Западной Европы, то метронидазолрезистентные штаммы встречаются по всему миру.

Наличие первичной или вторичной резистентности к антибактериальным препаратам является важнейшим фактором неудачной эрадикации Нр-инфекции и обязательно должно учитываться при планировании АХТ. Вторым установленным важным фактором неудачного лечения является несоблюдение больным врачебных рекомендаций (эта вероятность уменьшается при краткосрочном семидневном курсе лечения) [6].

Как известно, до настоящего времени ни один антимикробный режим в контролируемых исследованиях не обеспечил 100% уровня эрадикации. Средний общеевропейский уровень эрадикации Нр при применении тройной терапии составляет 80 %. Поэтому в случаях неудачного результата первой линии лечения клиницисты сразу должны планировать вторую линию, причем наиболее оптимальной является четвертная терапия (ИПП, висмут, тетрациклин и метронидазол). Рекомендуемые на сегодняшний день способы лечения Нр-инфекции представлены в табл. 1 [2–4].

Таблица 1. Стандартная эрадикационная терапия Нр

Первая линия терапии (7 дней)

Препарат	ИПП	Кларитромицин	Метронидазол	Амоксициллин
Вариант 1	Стандартная доза	2 x 500 мг	–	2 x 1000 мг
Вариант 2	Стандартная доза	2 x 500 (250) мг	2 x 400 мг или 2 x 500 мг	–

В обоих вариантах обязательно применение два раза в день ИПП в стандартной дозе: омепразол 2 x 20 мг, лансопразол 2 x 30 мг, пантопразол 2 x 40 мг, рабепразол 2 x 20 мг, эзомепразол 2 x 20 мг



Вторая линия терапии (7 дней)

Висмут	ИПП	Тетрациклин	Метронидазол
Висмута субцитрат 4 x 100 мг или висмута субсалицилат 4 x 800 мг	омепразол 2 x 20 мг, лансопразол 2 x 30 мг, пантопразол 2 x 40 мг, рабепразол 2 x 20 мг, эзомепразол 2 x 20 мг	4 x 500 мг	3 x 500 мг



В случае неэффективности применяют следующие варианты:

- ИПП + амоксициллин в высоких дозах (3 г/сутки) в течение 10–14 дней;
- ИПП + амоксициллин + рифабутин (или левофлоксацин) в течение 7–10 дней;
- ИПП + висмут + тетрациклин + фуразолидон в течение 7 дней;
- наилучшим способом является лабораторное установление резистентности Нр, которое следует применять всегда, когда это возможно.

Рекомендуемая схема второй линии обычно успешна при первичной неэффективности кларитромицинсодержащих схем, но не всегда помогает при первичной неэффективности метронидазолсодержащих схем. Поэтому выбор второй линии лечения всегда зависит от первоначального лечения. Если первоначально использовались кларитромицинсодержащие схемы, то в качестве второй линии лечения как метод выбора используется метронидазолсодержащий режим. Неотъемлемой позицией такой терапевтической стратегии является то, что в принципе при первоначальном лечении нежелательно комбинировать кларитромицин и метронидазол [2].

Выбор между применением амоксициллина или метронидазола при назначении первой линии лечения является достаточно сложным. Побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, в частности диарея, чаще отмечаются при использовании амоксициллина (20 % против 10 %). Однако даже несмотря на это применение амоксициллина является методом выбора в регионах, где часто встречаются стойкие к метронидазолу штаммы Нр, к которым относится и Украина. Согласно рекомендациям Маастрихта 2–2000, основным препятствием для применения амоксициллина является только известная аллергия к пенициллинам. Метронидазол не рекомендуется принимать при злоупотреблении алкоголем. По мнению большинства гастроэнтерологов, первичную тройную терапию с метронидазолом можно использовать только в тех странах или регионах, где уровень метронидазолрезистентности не превышает 15 % [6].

Имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют о том, что в Украине средний уровень метронидазолрезистентности соответствует 35–40 %, а уровень кларитромицинрезистентности — 3,5–4,8 %. Исходя из этого, применение в нашей стране в качестве первой линии АХТ любых схем тройной терапии, включающих нитроимидазолы (метронидазол или орнидазол), следует считать нецелесообразным. Базовым антибиотиком во всех случаях должен быть кларитромицин.

Последний Маастрихтский консенсус 3–2005 расширил показания для эрадикации Нр за

счет экстрагастральных заболеваний. Отныне рекомендуется проводить эрадикацию Нр при иммунной тромбоцитопении (уровень доказательности В) и необъяснимой железодефицитной анемии (уровень доказательности В). В отношении НПВП-гастропатий отмечается, что эрадикации Нр недостаточно для их предотвращения, однако всем пациентам, получающим аспирин, НПВП и СОХ-2-ингибиторы, нужно проводить тестирование на Нр. Подчеркивается, что сама по себе эрадикация Нр не вызывает ГЭРБ, однако все случаи сочетания Нр-инфицирования и осложненной ГЭРБ должны рассматриваться особо.

В отношении диагностики Нр-инфекции Маастрихт 3–2005 подчеркивает, что основными тестами должны являться ¹³С-мочевинный дыхательный тест и антигенный фекальный тест, хотя в определенных ситуациях (при кровоточащей язве, атрофическом гастрите, MALT-лимфоме и применении ИПП) преимущество имеет серология. Проведение быстрого уреазного теста и его позитивность достаточны для применения первой линии эрадикации Нр. Определение антител в моче или слюне возможно только при проведении широких эпидемиологических исследований. Подтверждение эрадикации должно проводиться не ранее чем через 4 недели после окончания лечения, если есть возможность — с помощью ¹³С-дыхательного теста, а при его недоступности — с помощью определения фекального антигена Нр.

В отношении лечения отмечается, что первая линия терапии в большинстве случаев должна оставаться прежней — ИПП + кларитромицин + амоксициллин (в странах, где уровень метронидазолрезистентности превышает 40 %) или метронидазол (в странах с низкой метронидазолрезистентностью). Тройная терапия в течение 14 дней по сравнению с семидневной тройной терапией позволяет повысить уровень эрадикации примерно на 12 %. Внесены также некоторые изменения в первую линию лечения в зависимости от кларитромицинрезистентности Нр. Проведенные исследования показали, что средний уровень резистентности Нр к кларитромицину в Европе соответствует 9,8 % (на юге Европы — 18,8 %, на севере Европы — около 4 %, в центре Европы — около 9 %). В кларитромицинчувствительных случаях уровень эрадикации оказался равным 87,8 %, а в кларитромицинрезистентных случаях он не превышал 30 %. Эти данные позволили сделать вывод, что кларитромицин не должен применяться, если резистентность к нему превышает 15–20 %. Поэтому в странах с высокой кларитромицинрезистентностью и высокой метронидазолрезистентностью предпочтительнее сразу в качестве первой линии лечения назначать квадротерапию. Лучшей второй линией лечения по-прежнему остается классическая квадротерапия, основанная на висмуте.

По нашему глубокому убеждению, учитывая то, что первичной резистентности к амоксициллину практически нет, прогнозируемый уровень метронидазолрезистентности в Украине составляет 40 % (пока специальных исследований не проводилось), а уровень кларитромицинрезистентности в Украине не превышает 4 % (по-видимому, это связано с тем, что современные макролиды начали применяться в Украине на несколько лет позже, чем в Европе), в качестве первой линии лечения предпочтение следует отдавать схеме ИПП + кларитромицин 500 мг + амоксициллин 1000 мг 2 раза в день в течение 7 дней, как это рекомендовал еще Маастрихт 2–2000. Пролечив по этой схеме за последние 5 лет несколько тысяч пациентов, мы и на сегодняшний день получаем средний уровень эрадикации Нр 93 %, что значительно выше общеевропейского уровня.

Таким образом, суммируя вышесказанное, можно сделать несколько выводов. В отношении выявления и ведения Нр-инфицированных лиц с неисследованной

диспепсией в Украине можно применять либо эндоскопическую стратегию, либо неинвазивные стратегии Test & treat и Search & treat. Лечение H_p-инфицированных пациентов следует проводить в соответствии с рекомендациями Маастрихтских консенсусов. В составе первой линии АХТ базовым антибиотиком во всех случаях должен быть кларитромицин в дозе 500 мг 2 раза в сутки, а дополнительным — амоксициллин в дозе 1000 мг 2 раза в сутки. Нитроимидазолы (метронидазол, орнидазол) в составе первой линии эрадикации использовать нецелесообразно. Соблюдение этих рекомендаций позволит существенно повысить эффективность АХТ и частоту эрадикации H_p-инфекции, которая в подавляющем большинстве случаев позволяет полностью излечить язвенную болезнь, предупредить в будущем развитие серьезных гастроэнтерологических заболеваний, улучшить течение НПВП-гастропатий, снизить риск возникновения рака желудка некардинальной локализации.