

ХЕЛИКОБАКТЕР-АССОЦИИРОВАННАЯ ФОРМА ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ: ПРОБЛЕМЫ ТЕРАПИИ

И.В. Маев, А.А. Самсонов, Н.Н. Голубев, Ю.А. Кучерявый,
Е.В. Белявцева, Т.И. Коровина, Е.В. Баркалова
Кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии
ГОУ ВПО МГМСУ Росздрава, Москва

В статье рассматриваются основные моменты патогенеза язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, их тесная связь с инфекцией *Helicobacter pylori*. Представлены основные показания и цели лечения язвенной болезни, ассоциированной с *H. pylori*. Освещены современные подходы к лечению хеликобактериоза, рекомендации по данной проблеме международных консенсусов, возможные пути решения вопросов, связанных с ростом резистентности данного микроорганизма к антибиотикам. Главное внимание уделяется новым режимам антихеликобактерной терапии, в частности последовательной схеме и новой четырехкомпонентной схеме на основе висмута трикалия дидцетрата.

Ключевые слова: язвенная болезнь, *Helicobacter pylori*, антихеликобактерная терапия, висмут, кларитромицин

The article is dedicated to the main issues of the pathogenesis of peptic ulcer of stomach and duodenum, and their close relationship with the *Helicobacter pylori* infection. The main indications and purposes of treatment of peptic ulcer associated with *H. pylori* are presented. Modern approaches to the treatment of helicobacteriosis, the recommendations of international consensus, and the possible ways to resolution of the issue of increasing resistance of microorganisms to antibiotics are considered. Most of the focus is on new regimens of antihelicobacter therapy, in particular a sequential scheme and a new quadruple therapy based on bismuthate tripotassium dicitrate.

Key words: peptic ulcer, *Helicobacter pylori*, antihelicobacter therapy, bismuth, clarithromycin

Язвенная болезнь (ЯБ) представляет собой хроническое рецидивирующее полиэтиологическое заболевание, характеризующееся образованием язвенного дефекта в стенке желудка или двенадцатиперстной кишки (ДПК), распространяющегося до подслизистой основы или глубже. Важной особенностью течения ЯБ является возможность развития опасных для жизни осложнений: желудочно-кишечных кровотечений, перфорации язвенного дефекта, развития рубцового стеноза пилородуоденальной области [11, 36].

Несмотря на значительные успехи в расшифровке этиопатогенеза и совершенствование подходов к лечению, ЯБ продолжает оставаться одним из наиболее широко распространенных заболеваний желудочно-кишечного тракта. В целом ЯБ страдают или страдали от 5 до 15 % взрослой популяции земного шара. В России распространенность данной патологии среди всего населения составляет около 12 %. Результаты патологоанатомических исследований дают более высокие цифры (28 %), что может свидетельствовать о латент-

ном течении заболевания у многих больных [5, 10].

ЯБ – заболевание многофакторного генеза, однако в настоящее время в ее этиопатогенезе ведущее значение придается инфекционному агенту – *Helicobacter pylori*. В нашей стране *H. pylori* выявляется у 80 % взрослого населения и большая часть язв желудка, а также ДПК ассоциирована с данной инфекцией. Все чаще эрозивно-язвенные поражения верхних отделов пищеварительной системы связаны с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. Определенную роль играют и такие факторы, как злоупотребление алкоголем и курение [11].

Патогенез ЯБ традиционно описывают как дисбаланс между факторами “агрессии” и факторами “защиты” слизистой оболочки желудка и ДПК, возникающий на фоне хронического хеликобактерного гастрита. Несмотря на то что хронический гастрит развивается у всех хеликобактер-положительных лиц, какие-либо клинические проявления имеются лишь у небольшой части пациентов. Для людей, инфици-

рованных *H. pylori*, риск развития ЯБ и рака желудка в течение жизни составляет 10–20 и 1–2 % соответственно. Вероятность возникновения этих заболеваний может зависеть от вирулентных и патогенных свойств бактериального штамма, генетических особенностей организма хозяина и факторов окружающей среды [29].

Еще до открытия *H. pylori* стало известно, что ЯБ ДПК, с одной стороны, и ЯБ желудка, а также рак желудка, с другой, обычно ассоциируются с разными типами хронического гастрита. При антральном гастрите с отсутствием или минимальной выраженностью атрофии и нормальной или повышенной секрецией соляной кислоты часто развиваются язвы ДПК и препилорические язвы желудка, а рак желудка практически не встречается. Напротив, при пангастрите с тяжелой атрофией слизистой оболочки, гипопилиорической язвы желудка, а рак желудка регистрируется чаще. При атрофическом гастрите с гипопилиорической язвы желудка, а рак желудка регистрируется чаще. При атрофическом гастрите с гипопилиорической язвы желудка, а рак желудка регистрируется чаще. При атрофическом гастрите с гипопилиорической язвы желудка, а рак желудка регистрируется чаще.

протективный эффект в отношении неоплазии желудка [1, 16, 22].

Данный феномен получил объяснение после открытия и изучения *H. pylori*, когда стало понятно, что в большинстве случаев антральный гастрит и пангастрит представляют собой различные направления естественного течения этой инфекции. После инфицирования, которое обычно происходит в детском или подростковом возрасте, развивается острый гастрит с неспецифическими транзиторными симптомами диспепсии (боли и тяжесть в эпигастрии, тошнота, рвота) и гипохлоргидрией [17, 29].

Через несколько месяцев острый хеликобактерный гастрит трансформируется в хронический с постепенным формированием либо антрального гастрита, либо пангастрита. Ключевым фактором, определяющим топографию гастрита, а значит, вероятность развития язвенной болезни ДПК или рака желудка, является уровень секреции соляной кислоты.

При нормальной или высокой секреторной активности париетальных клеток соляная кислота подавляет рост *H. pylori* в теле желудка, и бактерия интенсивно колонизирует только антральный отдел, где воздействие кислотного фактора не столь интенсивно. В этом случае развивается ограниченный антральный гастрит. В теле желудка может выявляться лишь незначительное воспаление [17, 22, 29].

При преимущественной локализации в антральном отделе инфекция *H. pylori* значительно нарушает регуляцию секреции соляной кислоты. С одной стороны, происходит избыточное ощелачивание антрального отдела желудка продуктами гидролиза мочевины, образующимися в результате действия бактериальной уреазы, следствием чего является гипергастринемия. С другой стороны, хроническое воспаление в антральном отделе стимулирует G-клетки и подавляет активность D-клеток, что также ведет к гипергастринемии и снижению продукции соматостатина. Все это в свою очередь еще больше потенцирует функцию париетальных клеток и гиперхлоргидрию.

В итоге гиперацидность ведет к хроническому закислению полости ДПК и формированию в ее слизистой оболочке желудочной метаплазии, очаги которой колонизируются *H. pylori* и служат основой для возникновения хронического дуоденита. На фоне нарастающего ослабления защитных свойств слизистой оболочки в отношении кислотно-пептического воздействия в этих участках происходит образование язвенного дефекта [6, 10].

В том случае если уровень продукции соляной кислоты понижен, *H. pylori* беспрепятственно колонизирует слизистую оболочку тела желудка, вызывая пангастрит. Хроническое активное воспаление через эффекты провоспалительных цитокинов еще больше ингибирует функцию париетальных клеток, а в дальнейшем вызывает постепенное развитие атрофии главных желез тела желудка. Нарастает гипохлоргидрия, в крови повышается уровень гастрина и снижается концентрация пепсиногена I. На этом фоне значительно повышается вероятность развития язвы желудка [17, 22, 29].

Следует отметить, что у большинства пациентов хронический хеликобактерный гастрит имеет низкую активность, не вызывает значительных изменений секреции соляной кислоты и не приводит к развитию язвенной болезни или рака желудка [16].

Ключевая роль в детерминации формирования преимущественно антрального гастрита или пангастрита, а следовательно, риска развития ЯБ ДПК или желудка, по современным представлениям, принадлежит генетическим особенностям организма человека. С ними напрямую связан характер иммунного ответа, в частности уровень продукции провоспалительного цитокина интерлейкина-1 β , обладающего выраженными антисекреторными свойствами. Генетически обусловленная избыточная экспрессия этой субстанции вызывает стойкое подавление секреции соляной кислоты уже на стадии острого хеликобактерного гастрита. В такой ситуации создаются благоприятные условия для заселения *H. pylori* тела желудка и развития хронического пангастрита с атрофией и метаплазией слизистой оболочки [16].

Таким образом, в настоящее время роль *H. pylori* в этиопатогенезе ЯБ желудка и ДПК представляется доказанной. При персистенции этой инфекции создаются предпосылки для хронизации воспалительного и деструктивного процессов в слизистой оболочке желудка и ДПК. В таких условиях единственно правильным подходом к терапии хеликобактер-ассоциированной ЯБ является проведение эрадикационной терапии, направленной на полное уничтожение данной бактерии.

Многочисленные клинические исследования, выполненные в нашей стране и за рубежом, продемонстрировали эффективность антихеликобактерной терапии (АХТ) при лечении ЯБ. Показано, что в большинстве случаев после успешной эрадикации прекращается хроническое рецидивирующее течение заболевания, значительно снижается риск таких осложнений, как язвенные кровотечения. По данным фармакоэкономических исследований лечение инфекции *H. pylori* снижает экономические затраты по сравнению с обычной терапией ЯБ антисекреторными препаратами и средствами с цитопротективными свойствами [24, 25, 30].

Современная терапия ЯБ, как и любого другого заболевания, должна строиться с учетом этиологических факторов, фазы процесса, тяжести течения, сопутствующей патологии.

В целом основными целями лечения при наличии хеликобактер-ассоциированной ЯБ является:

- купирование в кратчайший срок основных симптомов заболевания;
- полное уничтожение бактерии *H. pylori* в гастродуоденальной слизистой оболочке;
- устранение активного воспаления в слизистой оболочке желудка и ДПК;
- обеспечение качественного заживления язвенных дефектов;
- предупреждение развития обострений и осложнений.

Согласно III Маастрихтскому консенсусу, основными показаниями к диагностике инфекции *H. pylori* и проведению эрадикации при ЯБ желудка и ДПК служат [33]:

- стадия обострения;

- документально подтвержденная ЯБ в анамнезе (фаза ремиссии);
- после язвенного кровотечения или при указании на кровотечение в анамнезе;
- после оперативного лечения ЯБ, в т. ч. по поводу осложнений.

Практически все современные схемы АХТ базируются на использовании ингибиторов протонной помпы (ИПП) как средства с язвозаживляющим эффектом и препятствующего кислотной деградации антибиотиков, а ключевыми антибактериальными препаратами в них являются висмута трикалия дицитрат, кларитромицин и амоксициллин. На сегодняшний день предложено большое количество различающихся по составу и длительности применения комбинаций эрадикационной терапии хеликобактерной инфекции, некоторые из которых потеряли или постепенно теряют свою эффективность. Активно обсуждаются альтернативные варианты схем первой и второй линий, а также терапии третьей линии (терапия “спасения”), которая может применяться после двух неудачных попыток лечения [27, 32].

В качестве стартового лечения инфекции *H. pylori* по рекомендациям III Маастрихтского консенсуса в нашей стране назначалась классическая тройная терапия: ИПП в стандартной дозе 2 раза в день, кларитромицин 500 мг 2 раза в день и амоксициллин 1000 мг 2 раза в день; при том что применение тройной схемы с включением метронидазола в России абсолютно неоправданно, т. к. установленный критический порог резистентности пилорического хеликобактера к этому антибиотику (40 %) уже давно повсеместно преодолен [33].

Однако широкое применение макролидов привело к постепенному увеличению устойчивости *H. pylori* к кларитромицину. Главными причинами роста количества антибиотикорезистентных штаммов *H. pylori* являются увеличение числа пациентов, получающих неадекватную АХТ, неадекватная комбинация препаратов (назначение метронидазола без препарата висмута), низкие дозы антибиотиков в схемах эрадикации, короткие курсы лечения и бесконтрольное самостоятельное

использование больными антибактериальных средств по другим показаниям [4, 27].

По данным ряда исследований, минимальный уровень резистентности *H. pylori* к кларитромицину в странах европейского региона составляет от 21 до 28 %. В России на сегодняшний день в крупных мегаполисах складывается та же ситуация. Резистентные штаммы пилорического хеликобактера выявляются в 19–40 % случаев [12]. На этом фоне эффективность классической тройной терапии, к сожалению, постепенно снижается и уровень эрадикации при ее применении уже не достигает минимально установленного стандарта в 80–90 % [27, 32].

В таких обстоятельствах ведутся активный поиск и обсуждение возможных способов преодоления резистентности пилорического хеликобактера, в первую очередь к кларитромицину как основному противомикробному агенту, а также альтернативных схем терапии первой и второй линий.

На сегодняшний день рассматривается сразу несколько возможных вариантов стартового лечения, ключевую роль в которых продолжают играть висмута трикалия дицитрат и кларитромицин (см. таблицу):

- классическая квадротерапия в составе висмута трикалия дицитрата, ИПП, тетрациклина и метронидазола;
- новая схема квадротерапии в составе висмута трикалия дицитрата, ИПП, кларитромицина и амоксициллина;
- последовательная терапия;
- тройная терапия в составе висмута трикалия дицитрата, кларитромицина и амоксициллина (при доказанной ахлоргидрии).

По рекомендациям III Маастрихтского соглашения в качестве первой линии АХТ может использоваться стандартная четырехкомпонентная комбинация: висмута трикалия дицитрат по 120 мг 4 раза в день, ИПП в стандартной дозе 2 раза в день, тетрациклин 500 мг 4 раза в день и метронидазол 500 мг 3 раза в день в течение 14 дней [33].

Данная схема хорошо знакома клиницистам и с успехом применяется в течение многих лет. Даже при высо-

ком уровне резистентности *H. pylori* к метронидазолу в регионе применение препарата висмута позволяет успешно ее преодолевать. Эффективность такого лечения продолжает оставаться на высоком уровне и составляет 85–90 %. Замена метронидазола на фуразолидон также не снижает показатель уровня эрадикации, который достигает в этом случае 90 % [27, 32, 37].

Такой вариант лечения хеликобактерной инфекции является предпочтительным при наличии в анамнезе у пациента аллергических реакций на кларитромицин, амоксициллин или другие антибиотики из этих групп. Некоторыми недостатками данной схемы являются сложный для пациентов четырехразовый режим приема препаратов, который может снижать их приверженность к АХТ, и достаточно высокий уровень нежелательных побочных эффектов, в первую очередь от тетрациклина.

Весьма перспективной выглядит новая модифицированная четырнадцатидневная схема АХТ первой линии. К стандартной тройной комбинации ИПП, кларитромицина и амоксициллина добавляется висмута трикалия дицитрат. Использование такого режима позволяет достигать эрадикации в 93,7 % случаев, а при наличии резистентных к кларитромицину штаммов *H. pylori* лечение оказывается успешным у 84,6 % пациентов. Такие данные говорят о возможности преодоления устойчивости пилорического хеликобактера к кларитромицину на фоне использования препарата висмута [32].

В целом добавление висмута к препаратам тройной схемы первой линии позволяет добиваться нескольких целей [32]:

- обеспечивать высокие показатели эрадикации при применении терапии первой линии;
- преодолевать резистентность пилорического хеликобактера к кларитромицину;
- снижать распространенность в популяции не чувствительных к кларитромицину штаммов *H. pylori*;
- компенсировать отсутствие новых антибактериальных препаратов с выраженной антихеликобактерной активностью.

В итоге такой подход, по-видимому, позволит сохранить кларитромицин в качестве компонента эрадикационной терапии первой линии, несмотря на неблагоприятную ситуацию с ростом резистентности *H. pylori* к данному антибиотику. Благодаря выраженным цитопротективным свойствам висмута трикалия дицитрата указанная схема особенно показана пациентам с ЯБ желудка или ДПК.

Еще одной достаточно новой схемой АХТ, разработанной в Италии, является т. н. последовательная (ступенчатая) терапия. Данный режим может стать альтернативным вариантом лечения хеликобактериоза как в первой, так и во второй линиях даже в регионах с высоким уровнем резистентности этой бактерии к кларитромицину.

Терапия при назначении последовательной схемы делится на два равных этапа. В первые 5 дней пациент получает ИПП в стандартной дозе 2 раза в сутки и амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки, а следующие 5 дней – тройную терапию в составе ИПП, кларитромицина (500 мг 2 раза) и тинидазола (500 мг 2 раза) [20].

Первыми предпосылками к созданию такой схемы эрадикационной терапии стали результаты исследований, проведенных еще в середине 1990-х гг. Тогда было продемонстрировано, что эффективность АХТ второй линии после неудачного первого курса выше, когда в качестве первой линии назначалась 14-дневная двойная терапия с ИПП и амоксициллином, а в качестве второй – стандартная 7-дневная терапия, чем в том случае если эти схемы назначались в обратном порядке [35].

Серия работ, выполненных в странах юга Европы, прежде всего в Италии, показала высокий уровень успешной эрадикации при применении последовательной терапии, составивший 82,2–97,5 %. Интересен тот факт, что в нескольких исследованиях продемонстрирована способность данной схемы преодолевать резистентность *H. pylori* к кларитромицину. Причем уровень эрадикации при этом снижался лишь до 89 % [27, 28, 38].

Аналогичные положительные результаты были получены и в исследованиях, выполненных в других

регионах. В работе J. Molina-Infante и соавт. эрадикация хеликобактерной инфекции была достигнута в 80,8 % случаев, в то время как стандартная тройная терапия оказалась эффективной лишь у 66 % пациентов. Опыт применения последовательной терапии появился и в России (Санкт-Петербург), причем уровень эрадикации составил 96 % [15, 34].

В целом последовательная терапия на данный момент является одним из наиболее перспективных режимов лечения инфекции *H. pylori*. Однако для уточнения ее локальной эффективности в нашей стране необходимо проведение более широкомасштабных исследований [27].

У пациентов с выраженным атрофическим гастритом и гипо- или ахлогридрией в качестве терапии первой линии может применяться 14-дневная схема в составе висмута трикалия дицитрата в дозе 120 мг 4 раза в сутки, амоксициллина в дозе 1000 мг 2 раза в сутки и кларитромицина в дозе 500 мг 2 раза в сутки. В такой ситуации нет необходимости в быстром подавлении продукции соляной кислоты, и эта схема может оказаться оптимальной по соотношению стоимость/эффективность. Уровень эрадикации при этом составляет 84 % [7, 14].

Обсуждая схемы эрадикационной терапии первой линии, нельзя не остановиться на основных свойствах висмута трикалия дицитрата и кларитромицина – ключевых компонентов современной АХТ.

Среди всех препаратов висмута наибольшей антибактериальной активностью в отношении пилорического хеликобактера обладает висмута трикалия дицитрат. Устойчивые к данному препарату штаммы *H. pylori* отсутствуют. Антихеликобактерный эффект висмута трикалия дицитрата связан с подавлением подвижности и адгезии бактерии к эпителиоцитам, а также с преципитацией на мембране бактериальной клетки с последующим нарушением ее проницаемости и гибелью микроорганизма. Как отмечено выше, применение висмута позволяет успешно преодолевать резистентность *H. pylori* к кларитромицину и метронидазолу [32].

Помимо антибактериального эффекта висмута трикалия дицитрат оказывает выраженное цитопротективное действие. На поверхности слизистой оболочки желудка и ДПК препарат создает пленку, защищающую эпителиоциты от воздействия кислотно-пептического фактора и потенцирующую процессы репарации в области эрозивно-язвенных дефектов. Причем ионы висмута обладают способностью непосредственно стимулировать пролиферацию клеток эпителия. В таких условиях качество (ультраструктурная картина) репаративного процесса значительно лучше, чем при монотерапии антисекреторными средствами, которые не влияют на гидрофобность слизистого барьера [2].

Висмута трикалия дицитрат стимулирует синтез простагландина E2 и повышает качество гидрофобного слоя желудочной слизи, вырабатываемой поверхностным эпителием. Увеличение продукции простагландина E2 потенцирует секрецию бикарбонатов, улучшает микроциркуляцию, стимулирует ангиогенез, поддерживает реконструкцию внеклеточного матрикса, оказывает противовоспалительное действие. Препарат препятствует деградации слизистого слоя, предохраняет от разрушения и фиксирует в области повреждений эпидермальный фактор роста, необходимый для полноценной физиологической и репаративной регенерации эпителиоцитов.

Показан антиоксидантный эффект висмута трикалия дицитрата, подавляющего перекисное окисление липидов и защищающего ДНК клеток эпителия от воздействия активных форм кислорода [8, 18].

В целом если для снижения воздействия кислотного фактора в настоящее время существует целый арсенал препаратов группы ИПП, то для непосредственной защиты язвенного дефекта с успехом может использоваться только висмута трикалия дицитрат.

Кларитромицин обладает высокой активностью в отношении *H. pylori*, по уровню которой он превосходит другие препараты группы макролидов. Это делает его единственным лекарственным средством из данной груп-

Таблица Современные схемы антихеликобактерной терапии

Линии терапии	Возможные схемы эрадикации
Первая	ИПП + КЛР 500 мг 2 раза + АМК 1000 мг 2 раза, 14 дней (если локальные исследования подтверждают эффективность данной схемы)
	ВСМ 120 мг 2 раза + ИПП + КЛР 500 мг 2 раза + АМК 1000 мг 2 раза, 14 дней
	ВСМ 120 мг 2 раза + ИПП + ТТР 500 мг 4 раза + МТР 500 мг 3 раза, 10–14 дней
	ИПП + АМК 1000 мг 2 раза, 5 дней
	ИПП + КЛР 500 мг 2 раза + ТНД 500 мг 2 раза, 5 дней
Вторая	ВСМ 120 мг 2 раза + ИПП + ТТР 500 мг 4 раза + МТР 500 мг 3 раза, 10–14 дней (если не применялась ранее)
	ИПП + АМК 1000 мг 2 раза, 5 дней
	ИПП + КЛР 500 мг 2 раза + ТНД 500 мг 2 раза, 5 дней (если не применялась ранее)
	ИПП + АМК 1000 мг 2 раза + ФРЗ 200 мг 2 раза, 10 дней (если ранее применялась классическая квадротерапия)
	ИПП + АМК 1000 мг 2 раза + ТТР 500 мг 4 раза, 10 дней (если ранее применялась классическая квадротерапия)
Третья (терапия "спасения")	ИПП + АМК 1000 мг 2 р, 5 дней
	ИПП + КЛР 500 мг 2 раза + ТНД 500 мг 2 раза, 5 дней (если не применялась ранее)
	ИПП + АМК 1000 мг 2 раза + ЛВФ 250 мг 2 раза, 10 дней
	ИПП + АМК 1000 мг 2 раза + ФРЗ 200 мг 2 раза, 10 дней
	ИПП + АМК 1000 мг 2 раза + РФМ 150 мг 2 раза, 10 дней

Примечание. Во всех схемах ИПП назначаются в стандартной дозе два раза в сутки; КЛР – кларитромицин, АМК – амоксициллин, ВСМ – висмута трикалия дицитрат, ТТР – тетрациклин, МТР – метронидазол, ТНД – тинидазол, ФРЗ – фуразолидон, ЛВФ – левофлоксацин, РФМ – рифампицин.

пы, рекомендованным для лечения хеликобактерной инфекции.

Бактериостатический эффект кларитромицина связан с блокадой синтеза белка за счет обратимого связывания с 23S-субъединицей рибосомы. Однако при достижении в очаге инфекции концентрации, в 2–4 раза превышающей МПК, он может оказывать и бактерицидное действие, что, возможно, обуславливает его дозозависимый эффект при АХТ. Помимо этого кларитромицин обладает и выраженной противовоспалительной активностью, обусловленной его способностью ингибировать продукцию провоспалительных и стимулировать синтез противовоспалительных цитокинов [3].

При пероральном приеме кларитромицина он быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте (скорость достижение пиковой концентрации в плазме – 1,8–2,8 часа). Биодоступность препарата составляет 52–55 %, а период полувыведения при приеме 500 мг 2 раза в сутки – 7–8 часов. Он имеет липофильные свойства и хорошо проникает в желудочный сок. Биотрансформируется в печени при помощи цитохрома P450.

Кларитромицин устойчив к воздействию соляной кислоты желудочного сока, но эффективен в отношении только делящихся микроорганизмов. Для обеспечения его антимикробной активности важным является одновременное применение ИПП. Кроме этого

поддержание pH в желудке выше 3 с помощью антисекреторных препаратов резко тормозит процесс деградации кларитромицина, обеспечивая полноценную эрадикацию *H. pylori*. Существенным свойством кларитромицина является и наличие синергизма с омепразолом, эзомепразолом и другими ИПП [13].

Новые данные об антихеликобактерной активности кларитромицина были получены после открытия феномена бактериальных биопленок. Биопленка представляет собой динамическое сообщество микроорганизмов, заключенных в синтезируемый ими полимерный матрикс и тесно связанных подлежащей с поверхностью. Важнейшей функцией такой системы является защита бактериальных клеток от воздействия неблагоприятных факторов внешней среды, реакций иммунной системы макроорганизма и действия антибиотиков [9].

Как и большинство бактерий в своей среде обитания, *H. pylori* формирует биопленки на слизистой оболочке желудка, что отчасти может объяснить его высокую устойчивость ко многим антибиотикам. Кларитромицин обладает способностью разрушать матрикс бактериальных биопленок, тем самым значительно увеличивая его проницаемость для других антибактериальных средств. Данное его свойство не зависит от вида инфекционного агента и его чувствительности к макролидам [9, 21]. Таким обра-

зом, подходы к выбору терапии первой линии АХТ постепенно претерпевают изменения. Спектр эффективных схем первой линии несколько расширился, что стало возможным прежде всего благодаря более широкому применению висмута трикалия дицитрата и разработке последовательной терапии. По-видимому, в ближайшее время в данной области гастроэнтерологии следует ожидать выхода новых международных рекомендаций, предполагающих еще более широкое применение препаратов висмута уже на старте лечения инфекции *H. pylori*.

Вместе с тем окончательно определить место той или иной схемы эрадикации в первой линии АХТ могут только крупные сравнительные исследования. Чрезвычайно актуальным является систематический мониторинг уровня антимикробной резистентности пилорического хеликобактера в различных регионах России, результаты которого позволят отечественным клиницистам объективно подойти к выбору варианта лечения.

Если применение первой линии терапии не привело к эрадикации *H. pylori*, возникает необходимость в назначении одной из схем второй линии.

При этом с учетом первой неудачной попытки лечения полезно тщательно проанализировать возможные причины неудачи, убедиться в достаточной эффективности антисекреторных препаратов и главное – создать у пациента высокую мотивацию к проведению

дальнейшей терапии. Если в схеме первой линии применялся кларитромицин, он не должен входить в терапию на втором этапе, т. к. риск формирования вторичной резистентности очень велик. В то же время исключение может составлять описанный ниже последовательный режим терапии.

В соответствии с рекомендациям III Маастрихтского соглашения обычно назначается классическая квадротерапия в составе висмута трикалия дицитрата, ИПП, тетрациклина и метронидазола (фуразолидона) сроком на 10–14 дней [33].

В ситуации, когда на первом этапе использовалась классическая четырехкомпонентная схема, в дальнейшем могут применяться последовательная терапия или альтернативные тройные схемы второй линии, включающие ИПП в стандартной дозе и амоксициллин 1000 мг 2 раза в день в комбинации с тетрациклином (500 мг 4 раза в день) или фуразолидоном (200 мг 2 раза в день; см. таблицу) [33].

Эмпирическая АХТ третьей линии (терапия “спасения”); см. таблицу)

применяется в том случае, если ни первая, ни вторая ступени лечения не позволили достигнуть полной эрадикации микроорганизма. Если ранее назначалась стандартная тройная и квадротерапия, предусмотренные III Маастрихтским соглашением, то сегодня может применяться последовательная терапия.

Кроме этого на сегодняшний день достаточно хорошо изучены три потенциальных варианта 10-дневной терапии “спасения”. К ИПП (стандартная дозировка – 2 раза в день) и амоксициллин (1000 мг 2 раза в день) добавляется левофлоксацин (250 мг 2 раза в день) либо фуразолидон (200 мг 2 раза в день), либо рифабутин (150 мг 2 раза в день) [39].

Терапия на основе левофлоксацина приводит к успешной эрадикации *H. pylori* в 81–87 % случаев. Предпринимаются попытки модифицировать схему на основе левофлоксацина, что особенно важно для пациентов с аллергией к антибиотикам пенициллинового ряда. В исследовании, где амоксициллин был заменен тинидазолом,

уровень эрадикации при 7-дневном режиме терапии второй линии составил 84 % [26]. Однако появляется все больше данных, указывающих на быстрый рост уровня резистентности *H. pylori* к левофлоксацину, что может в ближайшем будущем значительно снизить эффективность данной схемы [27].

Схема с включением фуразолидона менее изучена, однако имеет наименьшую стоимость в сравнении с другими схемами “спасения”. Эрадикация *H. pylori* при ее использовании, по разным данным, составляет от 52 до 85 %. АХТ с рифабутином эффективна у 74–91 % больных.

Однако данный препарат может вызывать ряд серьезных побочных эффектов. В России рифабутин используется в лечении туберкулеза и его применение в схемах эрадикации является абсолютно нецелесообразным [39]. Другой вариант заключается в подборе терапии в зависимости от результатов определения чувствительности *H. pylori* к основным антибиотикам, используемым в схемах эрадикации. Так,

КЛАЦИД®
кларитромицин

Кладид – первая линия терапии язвенной болезни в соответствии с рекомендациями Маастрихт III и Российского общества гастроэнтерологов^{1,2}

Кладид (Кларид)
Генеральный номер ЛС/000679 от 24.08.2005. Международное непатентованное название: кларитромицин. Лекарственная форма: таблетки, покрытые оболочкой. Фармакологические свойства: кларитромицин – полусинтетический антибиотик группы макролидов, оказывает антибактериальное действие против следующих возбудителей: Streptococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus agalactiae, Streptococcus viridans, Listeria monocytogenes, Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Moraxella catarrhalis, Neisseria gonorrhoeae, Legionella pneumophila, Pasteurella multocida, Helicobacter pylori, Campylobacter jejuni, Moraxella (Branthamella) catarrhalis, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae (TWAR), Chlamydia trachomatis, Borrelia burgdorferi, Clostridium perfringens, Bacteroides fragilis, Bacteroides melaninogenicus, Mycobacterium leprae, Mycobacterium kansasii, Mycobacterium chelonae, Mycobacterium fortuitum, Mycobacterium avium complex (MAC), Mycobacterium avium, Mycobacterium Intra-cellulare, Streptococcus agalactiae, Streptococci (группы C, G), Viridans group streptococci, Streptococcus perfringens, Bacteroides niger, Propionibacterium acnes, Bacteroides melaninogenicus, Borrelia burgdorferi, Treponema pallidum, Campylobacter jejuni. Показания к применению: инфекции нижних отделов дыхательных путей (тонзиллит, бронхит, пневмония), инфекции верхних отделов дыхательных путей (тонзиллит, фарингит, синусит), инфекции кожи и мягких тканей (послеоперационные инфекции, раневые инфекции, раневые инфекции), микобактериальные инфекции вызванные Mycobacterium avium, Mycobacterium intracellulare, Mycobacterium chelonae, Mycobacterium fortuitum и Mycobacterium kansasii; профилактика распространения инфекции, обусловленной комплексом Mycobacterium avium (MAC), ВИЧ-инфицированным больным для ликвидации H. pylori и снижения частоты рецидивов язвы двенадцатиперстной кишки, одонтогенные инфекции. Противопоказания: повышенная чувствительность к препаратам группы макролидов; одновременный прием кларитромицина со следующими препаратами: астемизол, цизаприд, пимозид, теофиллин, эрготамин, дигидроэрготамин, порфирин. Во время беременности и лактации кларитромицин применяется в случае, если потенциальная польза превышает возможный вред матери и плода. Пациентам с нарушениями функции печени и почек препарат следует назначать с осторожностью. Способ применения и дозы: внутрь вне зависимости от приема пищи. Для ликвидации H. pylori комбинированное лечение тремя препаратами: кларитромицин по 500 мг 2 раза в сутки, ингибитор протонной помпы 2 раза в сутки и амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки в течение 7–10 дней. При лечении других инфекций взрослым обычно назначают 250 мг кларитромицина 2 раза в сутки. В случае тяжелых случаев дозу увеличивают до 500 мг 2 раза в сутки. Обычно продолжительность лечения составляет от 5 до 14 дней. Побочные действия: наиболее частыми побочными эффектами, наблюдавшимися в клинических исследованиях кларитромицина у взрослых пациентов, были нарушения со стороны ЖКТ, в том числе: тошнота, диспепсия, боль в животе, рвота и диарея. Другие побочные эффекты включали головную боль, изжаривание, зуд и транзиторное повышение печеночных ферментов. Для получения подробной информации по побочным эффектам ознакомьтесь с полной инструкцией по применению. Взаимодействие с другими лекарственными средствами: одновременный прием кларитромицина со следующими препаратами может приводить к изменению их серологической концентрации, соответственно, фармакодинамических эффектов: алпрозолам, астемизол, нифедипин, шифазазол, цизаприд, цинназоприн, дисопирамид, эрготамин, флуориды слюнных желез, лозастатин, симvastин, метилпреднизолон, мидазолам, омепризол, пероральные антикоагулянты (варфарин), пимозид, хиноидин, сиклифанол, синергидин, теризолам, триаголан, винкастин, фенитоин, теофиллин и валпроат, колхицин, дигоксин, зидовудин, ритонавир. См. полную информацию о препарате в инструкции по применению.

¹ P. Malfertheiner, F. Megraud et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastriхt III Consensus Report Gut 2007; 56: 772-781.

² Рекомендации по диагностике и лечению инфекции Helicobacter pylori у взрослых при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии – 1998 – №1

ООО «Эбботт Лэбораториз»
115114, Россия, г. Москва, Дербеневская наб., 11А.
Тел.: (495) 258-42-70, факс: (495) 258-42-71
www.abbott.com

Abbott
A Promise for Life

PR-RU-ABB-KLA 34(06/10) Реклама

при применении 7-дневной схемы третьей линии в составе эзомепразола, висмута трикалия дицитрата, доксицилина и амоксициллина даже в случае выявления штаммов с резистентностью к нескольким антибактериальным препаратам эрадикация была достигнута в 91 % случаев. В то же время очень малая доступность значительно затрудняет применение методов определения чувствительно-

сти к антибиотикам в широкой клинической практике [19].

Таким образом, несмотря на наличие ряда проблем, перспективы дальнейшего использования АХТ, в т. ч. при ЯБ желудка и ДПК, остаются достаточно благоприятными. В первую очередь это связано с возможностями более широкого внедрения новой четырехкомпонентной схемы с одновременным включением висмута трикалия дици-

трата и кларитромицина, а также с применением последовательной терапии. Такой подход позволит хотя бы отчасти решить вопрос роста уровня антибиотикорезистентности *H. pylori* и снижения эффективности классических схем эрадикации. Окончательный ответ на него, однако, могут дать только хорошо спланированные крупные локальные исследования, проведенные в разных регионах нашей страны.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аруин Л.И. Из 100 инфицированных *H. pylori* рак желудка возникает у двоих. Кто они? // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2004. № 1. С. 12–18.
2. Аруин Л.И. Качество заживления гастродуоденальных язв: функциональная морфология, роль методов патогенетической терапии // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2006. № 5 (репринт). С. 40–49.
3. Дехнич Н.Н., Козлов С.Н. Кларитромицин (Клацид) – роль в эрадикации *Helicobacter pylori*-инфекции // Фарматека. 2007. № 13(147). С. 1–6.
4. Захарова Н.В. Пути повышения эффективности и безопасности схем эрадикации *Helicobacter pylori* // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2006. № 3. С. 45–51.
5. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Баранская Е.К. и др. Рекомендации по диагностике и лечению язвенной болезни (пособие для врачей). М., 2005. С. 32.
6. Исаков В.А., Домарадский И.В. Хеликобактериоз. М., 2003. С. 412.
7. Лапина Т., Коньков М., Ивашкин В. с соавт. Отдаленные результаты эрадикационной терапии *H. pylori* при атрофическом гастрите // Врач. 2009. № 3. С. 47–50.
8. Лапина Т.Л. Возможности лекарственного воздействия на цитопротективные свойства гастродуоденальной слизистой оболочки // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2006. № 5. С. 75–80.
9. Лапина Т.Л. Значение кларитромицина в эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* // Consilium medicum. 2010. № 8. С. 14–18.
10. Маев И.В., Самсонов А.А. Болезни двенадцатиперстной кишки. М., 2005. С. 511.
11. Маев И.В., Самсонов А.А. Язвенная болезнь. М., 2009. С. 428.
12. Маев И.В., Самсонов А.А., Голубев Н.Н. Препараты висмута в лечении больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. // Клиническая медицина. 2008. № 9. С. 57–63.
13. Рачина С.А., Страчунский Л.С., Козлов Р.С. Кларитромицин: есть ли потенциал для клинического применения в XXI веке? // Клини. микробиол. антимикроб. химиотер. 2005. № 4. С. 369–92.
14. Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (Четвертое московское соглашение) // Эксперимент. и клин. гастроэнтерол. 2010. № 5. С. 113–118.
15. Старостин Б.Д. Опыт использования двухэтапной антихеликобактерной терапии // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2008. № 5. (32). С. 38.
16. Amieva MR, El-Omar EM. Host-bacterial interactions in *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology* 2008;134:306–23.
17. Axon ATR. Relationship between *Helicobacter pylori* gastritis, gastric cancer and gastric acid secretion. *Advances in medical sciences* 2007;52:55–60.
18. Bagchi D, McGinn TR, Ye X, et al. Mechanism of gastroprotection by bismuth subsalicylate against chemically induced oxidative stress in cultured human gastric mucosal cells. *Digestive Diseases and Sciences* 1999;44:2419–28.
19. Cammarota G, Martino A, Pirozzi G, et al. High efficacy of 1-week doxycycline- and amoxicillin-based quadruple regimen in a culture-guided, third-line treatment approach for *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:789–95.
20. Chey WD, Wong BCY. American College of Gastroenterology Guideline on the Management of *Helicobacter pylori* Infection. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1808–25.
21. Coticchia JM, Sugawa Ch, Tran VR, et al. Presence and density of *helicobacter pylori* biofilms in human gastric mucosa in patients with peptic ulcer disease. *J Gastrointest Surg* 2006;10:883–89.
22. El-Zimaity H. Gastritis and Gastric Atrophy. *Curr Opin Gastroenterol.* 2008;24:682–86.
23. Fischbach LA, van Zanten S, Dickason J. Meta-analysis: the efficacy, adverse events, and adherence related to first-line anti-*Helicobacter pylori* quadruple therapies. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:1071–82.
24. Ford AC, Delaney BC, Forman D. Moayyedi P. Eradication therapy for peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori* positive patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD003840.
25. Ford AC, Delaney BC, Forman D, et al. Eradication therapy in *Helicobacter pylori* positive peptic ulcer disease: Systematic review and economic analysis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:1833–55.
26. Giannini EG, Bilardi C, Dulbecco P, et al. A study of 4- and 7-day triple therapy with rabeprazole, high-dose levofloxacin and tinidazole rescue treatment for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:281–87.
27. Graham DY, Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance. *Gut* 2010;59:1143–53.
28. Jafri NS, Hornung CA, Howden CW. Meta-analysis: Sequential Therapy Appears Superior to Standard Therapy for *Helicobacter pylori* Infection in Patients Naive to Treatment. *Ann Intern Med* 2008;148:923–31.
29. Kusters JG, van Vliet AHM, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* Infection. *Clin Microbiol Rev* 2006;19:449–90.
30. Leodolter A, Kulig M, Brasch H, et al. A meta-analysis comparing eradication, healing and relapse rates in patients with *Helicobacter pylori*-associated gastric or duodenal ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1949–58.
31. Malfertheiner P, Nilius M. Bismuth preparations. *Helicobacter pylori. Biology and Clinical practice.* Boca Raton, CRC Press 1993:351–64.

32. Malfertheiner P. Bismuth Improves PPI-based Triple Therapy for *H. pylori* Eradication. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:538–39.
33. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection – The Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007;56:772–81.
34. Molina-Infante J, Perez-Gallardo B, Fernandez-Bermejo M, et al. *Clinical Trial: Clarithromycin vs. Levofloxacin in First-line Triple and Sequential Regimens for Helicobacter pylori Eradication.* *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:1077–84.
35. Rinaldi V, Zullo A, Pugliano F, et al. The management of failed dual or triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:929–33.
36. Sung JJ, Kuipers EJ, El-Serag HB. Systematic review: the global incidence and prevalence of peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:938–46.
37. Treiber G, Ammon S, Malfertheiner P, et al. Impact of furazolidone-based quadruple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* after previous treatment failures. *Helicobacter* 2002;7:225–31.
38. Vaira D, Zullo A, Vakil N, et al. Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:556–63.
39. Vakil N, Megraud F. Eradication therapy for *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 2007;133:985–1001.

Информация об авторах:

Маев Игорь Вениаминович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГОУ ВПО МГМСУ. Тел. 8 (495) 683-98-58, e-mail: proped@mail.ru;

Самсонов Алексей Андреевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГОУ ВПО МГМСУ. Тел. 8 (495) 683-98-58, e-mail: aleksey.samsonov@gmail.com;

Голубев Николай Николаевич – кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГОУ ВПО МГМСУ. Тел. 8 (495) 683-98-58, e-mail: nngolubev@mail.ru;

Кучерявый Юрий Александрович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГОУ ВПО МГМСУ. Тел. 8 (499) 187-09-72, e-mail: proped@mail.ru;

Белянцева Екатерина Валерьевна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГОУ ВПО МГМСУ. Тел. 8 (495) 683-98-58, e-mail: proped@mail.ru;

Коровина Татьяна Ивановна – аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГОУ ВПО МГМСУ. Тел. 8 (495) 683-98-58, e-mail: proped@mail.ru;

Баркалова Елена Вячеславовна – старший лаборант кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГОУ ВПО МГМСУ. Тел. 8 (499) 187-09-72, e-mail: proped@mail.ru