



РЕЗИСТЕНТНОСТЬ *HELICOBACTER PYLORI* К КЛАРИТРОМИЦИНУ В МОСКВЕ И ПРОПОЛИС КАК СРЕДСТВО, ПОВЫШАЮЩЕЕ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭРАДИКАЦИИ

Лазебник Л.Б., Белоусова Н.Л., Бордин Д.С., Михеева О.М., Дубцова Е.А., Воробьева Н.Н., Зеленикин С.А.
ГУ Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии ДЗ г. Москвы

Белоусова Наталья Львовна
E-mail: docbelousova@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить частоту резистентности *Helicobacter pylori* (*Hp*) к кларитромицину и ее влияние на эффективность эрадикационной терапии с применением прополиса.

Материалы и методы. Обследовано 74 больных заболеваниями, ассоциированными с *Hp* (хроническим гастритом и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки). Для верификации диагноза всем больным выполнены эзофагогастродуоденоскопия и выявление *Hp* с помощью быстрого уреазного теста и морфологическое исследование биоптатов. Определение резистентности *Hp* к кларитромицину проводилось на основании наличия точечных мутаций в позициях A2143G, A2143C и A2144G гена 23S рРНК *Hp* методом ПЦР. Проведена оценка влияния резистентности на эффективность схем эрадикационной терапии, изучена частота нежелательных явлений и качество жизни больных.

Результаты. Резистентность *Hp* к кларитромицину отмечена у 14,5% больных (у 8,1% — первичная, у 6,4% — вторичная). Показано, что добавление прополиса позволяет повысить эффективность тройной схемы эрадикации, в том числе у больных с кларитромицин-резистентными штаммами *Hp*, существенно снижает частоту нежелательных явлений, тем самым повышая качество жизни.

Ключевые слова: резистентность *Helicobacter pylori* к кларитромицину; эффективность эрадикационной терапии; прополис.

SUMMARY

The aim of the study was to evaluate the frequency of resistance of *Helicobacter pylori* (*Hp*) to clarithromycin and its impact on the effectiveness of eradication therapy with the use of propolis.

Materials and methods. 74 patients with diseases associated with *Hp* (chronic gastritis and duodenal ulcer) were investigated. Upper gastrointestinal endoscopy was performed for all the patients. Morphology and urea test were used to detect presence of *Hp*. Determination of *Hp* resistance to clarithromycin was conducted based on the presence of point mutations at positions A2143G, A2143C and A2144G of the *Hp* 23S rRNA gene by sequential PCR method. The influence of resistance on the effectiveness of eradication therapy, frequency of adverse events and quality of life of patients were studied.

Results. *HP* resistance to clarithromycin was observed in 14.5% of patients (8.1% — primary, 6.4% — secondary). Shown that the addition of propolis improves the efficiency of triple eradication scheme, including the patients with clarithromycin-resistant strains of *Hp*, significantly reduces the incidence of adverse events, thereby improving the quality of life.

Keywords: *Helicobacter pylori* resistance to clarithromycin; the effectiveness of eradication therapy; propolis.



Основой лечения заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori* (*Hp*), является устранение (эрадикация) этой инфекции [1]. Эффективность схем эрадикации должна быть не менее 80%, однако повсеместно наблюдается ее значительное снижение. Ведущая причина этого — формирование резистентности *Hp* к антибиотикам, применяемым в схемах эрадикации, прежде всего к кларитромицину, а также метронидазолу. Чрезвычайно высокая распространенность в России штаммов *Hp*, устойчивых к метронидазолу (> 40%), исключает возможность его назначения в схеме тройной терапии. Использование кларитромицина в тройной терапии первой линии допускается в тех регионах, где резистентность не превышает 15–20% [2]. В этой связи принципиально возрастает роль оценки распространенности устойчивых к кларитромицину штаммов *Hp* [3].

Антибактериальный эффект кларитромицина обусловлен блокадой синтеза белка на рибосомальном уровне. Резистентность *Hp* к кларитромицину является следствием точечных мутаций гена 23S рибосомальной РНК (рРНК) в позициях 2143, 2144, 2717 и других, приводящих к нарушению связывания антибиотика с рибосомами микроорганизма. Выявление точечных мутаций гена 23S рРНК методами полимеразной цепной реакции или флюоресцентной гибридизации *in situ* получает все большее распространение для определения чувствительности *Hp* к кларитромицину [4; 5].

Частота нежелательных явлений при проведении антихеликобактерной терапии достигает 20–50% [6; 7], что в 3–10% требует прерывания лечения [8]. Наиболее часто антихеликобактерная терапия сопровождается аллергическими реакциями и дисбиотическими нарушениями [9; 10]. Следовательно, снижение эффективности традиционных схем эрадикации *Hp* и высокая частота нежелательных явлений делают актуальным поиск новых схем, обеспечивающих высокий эффект при минимуме нежелательных явлений.

Для повышения эффективности эрадикации предложены разные подходы, одним из которых является добавление в схемы лечения препаратов, обеспечивающих преодоление резистентности *Hp* к кларитромицину. Антибактериальные свойства прополиса явились основанием для его использования в качестве антихеликобактерного средства у больных с непереносимостью антибиотиков. Было показано, что лечение ИПП в комбинации с 30%-ным водным раствором прополиса по 100 мл дважды в день в течение 14 дней обеспечивает эрадикацию *Hp* у 63,6% больных [11]. При этом вопрос эффективности прополиса в составе комплексной эрадикационной терапии, в том числе у больных с резистентными к кларитромицину штаммами *Hp*, не изучен.

Цель исследования — оценить частоту резистентности *Hp* к кларитромицину и ее влияние на эффективность эрадикационной терапии с применением прополиса.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 74 больных хроническим гастритом и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки: 52 (70,3%) мужчины и 22 (29,7%) женщины, средний возраст $43,3 \pm 16,0$ года. Наличие *Hp* верифицировалось по результатам быстрого уреазного теста и гистологического исследования.

Эзофагогастродуоденоскопия (видеоэндоскоп FG-201 FP Fujinon) проводилась всем больным по стандартной методике до лечения и спустя 6 недель после его окончания. Кроме того, больным язвенной болезнью ЭГДС проводилась в конце лечения.

Во время ЭГДС проводилась биопсия (2 биоптата из тела и 6 биоптатов из антрального отдела желудка) для морфологического исследования, для диагностики *Hp*-инфекции и с целью получения штамма *Hp* для исследования его резистентности к кларитромицину.

Степень и стадию хронического гастрита оценивали с помощью системы OLGA [12].

Резистентность *Hp* к кларитромицину отражало наличие точечных мутаций A2143G, A2143C и A2144G в гене 23S рРНК *Hp*, которые выявляли на основании реакции мини-секвенирования с последующей масс-спектрометрией продуктов реакции. Работа выполнялась в ФГУ «Научно-исследовательский институт физико-химической медицины» Федерального медико-биологического агентства. Результаты получены у 62 больных.

В зависимости от назначенной терапии больные были разделены на три группы. В первую (контрольную) группу было включено 28 больных, которые получали тройную схему терапии: омепразол (по 20 мг 2 раза в сутки), амоксициллин (по 1000 мг 2 раза в сутки), кларитромицин (по 500 мг 2 раза в сутки) в течение 14 дней. Вторую группу составили 24 больных, которые наряду с указанными выше препаратами тройной терапии получали прополис (30%-ный водный раствор по 100 мл 2 раза в сутки) в течение 10 дней. В третьей группе было 22 больных, отказавшихся от лечения антибиотиками или с непереносимостью антибактериальных препаратов в анамнезе. Больные этой группы получали лечение по схеме: омепразол (по 20 мг 2 раза в сутки), 30%-ный водный раствор прополиса (по 100 мл 2 раза в сутки) в течение 14 дней.

Анализ эффективности эрадикационной терапии проведен у всех больных, включенных в исследование. Критерием успеха эрадикации было отсутствие *Hp* по результатам быстрого уреазного теста и гистологического исследования через 6 недель после окончания лечения.

Таблица 1

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭРАДИКАЦИИ <i>Hp</i> В ГРУППАХ БОЛЬНЫХ		
Группы больных	Больные, у которых не выявлен <i>Hp</i> через 6 недель после лечения, абс. (%)	
1-я группа (n = 28)	22 (78,6%)	$p_{2-1} > 0,05$
2-я группа (n = 24)	21 (87,5%)	$p_{2-3} < 0,05$
3-я группа (n = 22)	9 (40,9%)	$p_{3-1} < 0,05$

Примечание: p — достоверность разницы значений по критерию Фишера между исследуемыми группами.

Таблица 2

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ЭРАДИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ В ПЕРВОЙ И ВТОРОЙ ГРУППАХ БОЛЬНЫХ			
	1-я группа, n = 28	2-я группа, n = 24	p
Больные с нежелательными явлениями	15 (53,6%)	5 (20,8%)	0,0156

Примечание: p — достоверность разницы значений по критерию Фишера между исследуемыми группами.

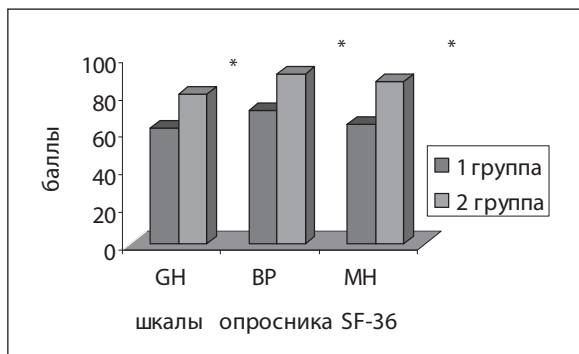


Рис. 1. Показатели качества жизни в баллах (SF-36) после лечения в 1-й и 2-й группах больных
 Примечание: $p < 0,05$ — уровень значимости критерия Манна-Уитни, отражающий различия после лечения в 1-й и 2-й группах больных.

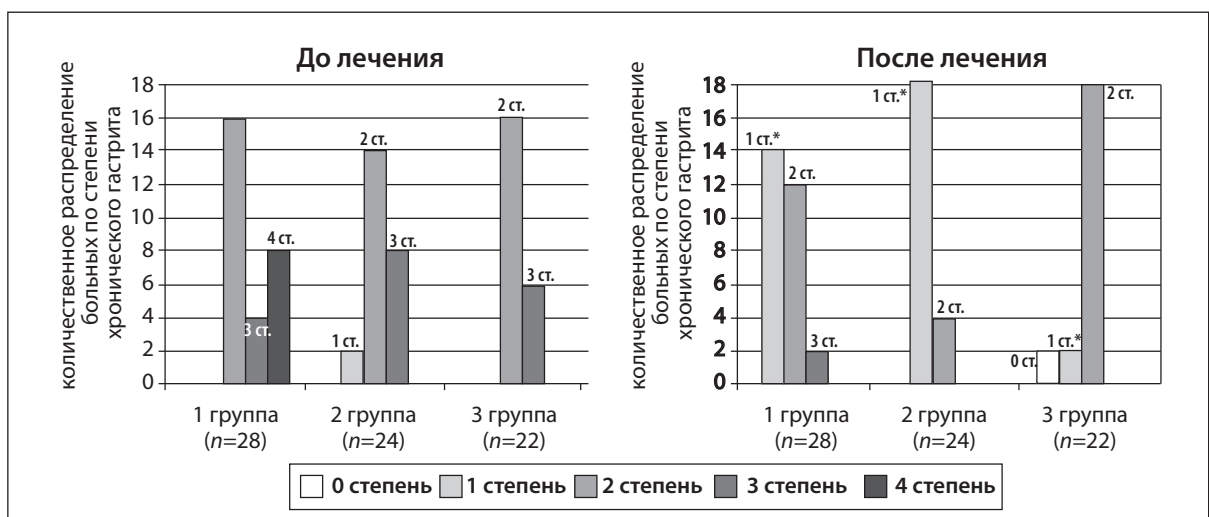


Рис. 2. Распределение больных по степени хронического гастрита до и после лечения
 Примечание: $p < 0,05$ — достоверность различий результатов по Т-критерию Вилкоксона при сравнении степеней хронического гастрита до и после лечения в группах больных.



Исходно и через 2 недели лечения проведена оценка качества жизни больных с использованием опросника SF-36 [13]).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась при помощи программного пакета *Statistika 6.0*.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Точечные мутации A2143G в гене 23S рРНК *Hr* выявлены у 9 (14,5%) больных. Четверо из них ранее получали кларитромицин по разным показаниям, поэтому эти случаи были расценены как вторичная кларитромицин-резистентность (6,4%). В 5 (8,1%) случаях констатирована первичная резистентность *Hr* к кларитромицину. Точечные мутации A2143C и A2144G гена 23S рРНК *Hr* не выявлены.

Уровень эрадикации *Hr*, превышающий 80%, наблюдался только во второй группе больных (табл. 1). В первой группе даже при 14-дневном применении тройной терапии эффективность составила лишь 78,6%. Напротив, добавление раствора прополиса к препаратам тройной схемы во 2-й группе обеспечило эрадикацию *Hr* в 87,5% случаев при 10-дневном лечении. Комбинация омепразола и прополиса в 3-й группе оказалась эффективной у 40,9% больных.

Был проведен анализ влияния резистентности *Hr* к кларитромицину на эффективность лечения в первой и второй группах. Мутация A2143G в гене 23S рРНК *Hr* наблюдалась у 4 больных 1-й группы и у 5 больных 2-й группы. При наличии кларитромицин-резистентных штаммов *Hr* тройная терапия не обеспечила эрадикацию ни у одного больного даже при удлинении до 14 дней, напротив, во 2-й группе устранение инфекции было достигнуто у 4 из 5 больных с кларитромицин-резистентными штаммами *Hr*. Следовательно, природный антисептик прополис способен преодолевать резистентность *Hr* к кларитромицину.

При анализе частоты нежелательных явлений в группах больных, получавших разные схемы терапии, отмечено их отсутствие в 3-й группе. Наиболее часто нежелательные явления зафиксированы в 1-й группе (табл. 2) и характеризовались чувством горечи во рту — у 7 (25%) больных, аллергической сыпью — у 1 (3,6%), диареей — у 1 (3,6%), диареей и метеоризмом — у 2 (7,1%), горечью во рту и метеоризмом — у 1 (3,6%), метеоризмом — у 3 (10,7%) больных. Во 2-й группе горечь во рту отметили 3 (12,5%), диарею — 1 (4,2%), метеоризм — 1 (4,2%) больной. Серьезных нежелательных явлений, потребовавших досрочного прерывания лечения, не наблюдалось.

Вероятно, уменьшение частоты нежелательных явлений у больных 2-й группы, получавших наряду с антибиотиками прополис, связано с действием растительных смол и бальзамов, в которых присутствуют дубильные вещества, а также

флавоноиды, фенолокислоты и бензойная кислота, обладающие антимикробным действием, что оказывает положительное влияние при различных нарушениях кишечного микробиоценоза.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что увеличение продолжительности тройной терапии до 14 дней не обеспечивает целевого уровня эрадикации и сопряжено с увеличением частоты нежелательных явлений. Добавление к препаратам тройной схемы прополиса повышает эффективность лечения и значительно уменьшает частоту нежелательных явлений.

При оценке динамики показателей качества жизни (КЖ) больных 1-й и 2-й групп было отмечено, что исходно они были сопоставимы. На фоне проведенного лечения наблюдалось уменьшение выраженности и купирование симптомов заболевания, что отражалось в росте показателей КЖ по большинству шкал в обеих группах. При этом более выраженный прирост отмечен у больных 2-й группы, что, вероятно, отражает меньшее количество нежелательных явлений. Наибольшее отличие наблюдалось по шкалам GH — общее состояние здоровья, BP — интенсивность боли, MH — самооценка психического здоровья (настроения) опросника SF-36 (рис. 1).

При оценке слизистой оболочки желудка по системе OLGA до лечения во всех группах у большинства больных отмечалась 2-я и 3-я степень хронического гастрита (ХГ), без значимых межгрупповых отличий (рис. 2). После лечения наблюдалось уменьшение степени ХГ, отражающее статистически значимое ($p < 0,05$) снижение выраженности воспаления слизистой оболочки желудка во всех группах. При этом у большинства больных была выявлена 1-я степень ХГ. По стадии ХГ до и после лечения группы достоверно не отличались ($p > 0,05$). У большинства больных была отмечена стадия 0.

Таким образом, проведенное в Москве исследование показало, что точечные мутации в позиции A2143G гена 23S рРНК *Hr*, ассоциированные с устойчивостью бактерии к кларитромицину, наблюдаются у штаммов, полученных от 14,5% больных хроническим гастритом и язвенной болезнью, в том числе в 8,1% случаев отмечена первичная резистентность, в 6,4% — вторичная. Добавление прополиса позволяет повысить эффективность тройной схемы эрадикации, в том числе при наличии кларитромицин-резистентных штаммов *Hr*, существенно снижает частоту нежелательных явлений и способствует повышению показателей качества жизни больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (четвертое Московское соглашение) // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2010. — № 5. — С. 113–118.
2. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al. The European *Helicobacter* Study Group. Management of *Helicobacter pylori* infection the Maastricht IV/ Florence Consensus Report // Gut. — 2012. — Vol. 61. — P. 646–664.
3. Graham D.Y., Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance // Gut. — 2010. — Vol. 59. — P. 1143–1153.
4. Лазебник Л.Б., Васильев Ю.В., Щербаков П.Л. и др. *Helicobacter pylori*: распространенность, диагностика, лечение // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2010. — № 2. — С. 3–7.
5. Vakil N. Antimicrobial resistance and eradication strategies for *Helicobacter pylori* // Rev. Gastroenterol. Disord. — 2009. — Vol. 9. — P. 78–83.
6. Исаков В.А., Домарадский И.В. Хеликобактериоз. — М.: ИД Медпрактика-М, 2003. — 412 с.
7. De Boer W.A., Tytgat G.N.J. The best therapy for *Helicobacter pylori* infection. Should efficacy or side effect profile determine our choice? // Scand. J. Gastroenterol. — 1995. — Vol. 30. — P. 401–407.
8. Hadson N., Brydon W.G., Eastwood M.A. et al. Successful *Helicobacter pylori* eradication incorporating a one-week antibiotic regimen // Aliment. Pharmacol. Ther. — 1995. — Vol. 9. — P. 47–50.
9. Маев И.В., Самсонов А.А. Язвенная болезнь. — М.: Миклош, 2009. — 428 с.
10. Хомерики Н.М., Хомерики С.Г. Некоторые механизмы развития побочных эффектов антихеликобактерной терапии и пути их коррекции // Consilium medicum. — 2006. — № 2. — С. 22–25.
11. Лазебник Л.Б., Дубцова Е.А., Касьяненко В.И., Комиссаренко И.А. Прополис, его антимикробные свойства и использование в лечении гастритов и язвенной болезни // Традиц. мед. — 2007. — № 4. — С. 46–50.
12. Ruge M., Correa P., Di Mario F. et al. OLGA staging for gastritis: a tutorial // Dig. Liver Dis. — 2008. — Vol. 40, № 8. — P. 650–658.
13. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. — СПб.: Изд. дом «Нева»; М.: ОЛМА-Пресс Звездный мир, 2002.