



HELICOBACTER PYLORI: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

Лазебник Л.Б., Васильев Ю.В., Щербаков П.Л., Хомерики С.Г., Машарова А.А.,
Бордин Д.С., Касьяненко В.И., Дубцова Е.А.

Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии, Москва

История открытия *Helicobacter pylori* (*Hp*) неразрывно связана с историей изучения этиологии и патогенеза язвенной болезни и гастрита. Впервые идея об инфекционном начале язвенной болезни возникла в конце XIX века. Первым спиралевидные бактерии обнаружил G. Bottcher (1874) в желудке собак. Прошло столетие, прежде чем была доказана связь спиралевидных бактерий с антральным гастритом и пептической язвой (B. J. Marshall, J. R. Warren, 1984, Австралия).

В 2008 – 2009 годах опубликовано 7 обзоров, посвященных эпидемиологии *Hp* в мире. Они обобщили результаты 16 популяционных исследований, проведенных в 12 странах (N.F. Azevedo и соавт., 2009). Динамические наблюдения позволяют говорить о глобальном уменьшении распространенности этой инфекции (I. Daugule, M. Rowland, 2008; H. J. Tan, 2008), что связывают с успехами в ее эрадикации. О снижении распространенности *Hp* среди детей в Новосибирске сообщено О. В. Решетниковым и соавт. Ими за 10 лет наблюдения (1995 – 2005 гг.) отмечено достоверное снижение распространенности *Hp* у детей 11 – 16 лет (с 65,2 до 45,8% соответственно), при этом частота выявления *Hp* у взрослых не изменилась (86,8 и 87,5% соответственно). В. В. Цуканов (2001) исследовал особенности распространенности *Hp*-инфекции у коренных и пришлых народов Хакасии и также сообщил о наличии *Hp* у 83,7% монголоидов и 69,2% европеоидов на юге и у 92,2% монголоидов и 100% европеоидов на севере республики.

В Москве в 2006 г. было проведено эпидемиологическое исследование распространенности *Hp* среди взрослых жителей Восточного административного округа Москвы. Всего было обследовано 300 человек: средний возраст $56,6 \pm 15,3$ года (мужчин — 121 (40,3%), женщин — 181 (59,7%), лиц старше 60 лет — 135 (51%). Для выявления *Hp* использовался дыхательный уреазный тест с меченой ^{13}C мочевиной. Анализ полученных проб воздуха проводился

в Институте молекулярной физики Российского научного центра «Курчатовский институт». Распространенность *Helicobacter pylori* в Москве составила 60,7% (Л. Б. Лазебник, А. А. Машарова, О. Б. Янова, 2006).

Тем не менее следует отметить отсутствие российских многоцентровых исследований распространенности *Hp*, что затрудняет оценку как распространенности этой инфекции, так и ее динамики во времени. Это особенно важно в связи со значением этих показателей прежде всего для планирования профилактической работы и контроля заболеваемости. В частности, показано, что выявление популяций с высокой распространенностью *Hp* позволяет формировать целевые группы для экономически целесообразных вмешательств, поскольку *Hp* является изменяемым фактором риска ряда ассоциированных с ним заболеваний.

Недавно было опубликовано несколько исследований, оценивших эффективность скрининга и эрадикации *Hp* в профилактике *Hp*-ассоциированных заболеваний. Так, в Дании (J.M. Hansen и соавт., 2008) проведено исследование, включавшее 20011 участников в возрасте 40 – 64 лет. Они были рандомизированы на группу вмешательства (скрининг и лечение *Hp*) и контрольную. Спустя 5 лет проведена оценка эффективности вмешательства с учетом частоты в группах диспепсии, язвенной болезни, потребности в лекарствах и в визитах к врачам и связанного со здоровьем качества жизни. Наибольший экономический эффект был показан относительно заболеваемости язвенной болезнью, которая сократилась в группе вмешательства на 33%. Снижение частоты диспепсии после эрадикации было гораздо более скромным, и оно признано авторами экономически неэффективным. Однако в целом с учетом снижения частоты язвы такая стратегия представляется авторам резонной. В Великобритании (J. M. Masson и соавт., 2008) была проведена оценка экономической эффективности

эрадикации *Hp* перед проведением долгосрочной терапии ингибиторами протонной помпы. Спустя 2 года после эрадикации существенно снизилась потребность в лекарствах, визитах к врачу, эндоскопии, ультразвуковых исследованиях, меньше беспокоили симптомы диспепсии, однако усилилась изжога. В целом авторы оценили стратегию скрининга и лечения как экономически эффективную.

Известно, что Азиатско-Тихоокеанский консенсус по раку желудка рекомендовал стратегию скрининга и лечения *Hp*-инфекции в популяциях с высоким риском рака желудка (К. М. Fock и соавт., 2008). Два исследования продемонстрировали экономическую эффективность такой стратегии в популяциях с высоким риском — в Китае (J. M. Yeh и соавт., 2009) и у мужчин-китайцев, проживающих в Сингапуре (F. Xie и соавт., 2008). Россия также относится к популяциям с высоким риском рака желудка. Заболеваемость опухолями желудка у мужчин составляет 30,4, у женщин — 13,3 на 100000 населения (РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, 2006). Этот факт определяет целесообразность обсуждения и внедрения стратегии скрининга и эрадикации *Hp* в России. При этом необходимо учитывать и тот факт, что распространенность *Hp* в популяции значительно выше, чем распространенность рака желудка. Для реализации канцерогенного эффекта *Hp* необходим целый ряд неблагоприятных условий, в том числе генетические факторы. Этот вопрос в настоящее время интенсивно изучается. Вероятно, комплексный учет инфицированности *Hp*, особенностей штаммов *Hp*, генетических особенностей человека и других факторов риска позволит сформировать группы риска, в которых наиболее целесообразна и экономически эффективна стратегия скрининга и эрадикации *Hp*.

С каждым годом расширяется спектр диагностических возможностей для выявления *H. pylori*. Наряду с совершенствованием уже давно известных методов появляются новые диагностические тесты. В настоящее время все тесты разделяют на две большие группы: немолекулярные и молекулярные.

Наиболее распространенными и доступными являются немолекулярные инвазивные тесты, которые подразумевают исследование биоптата слизистой оболочки желудка. В то же время описываются новые методические подходы, позволяющие избегать взятия биоптатов при эндоскопическом исследовании. Одним из таких методов является орошение слизистой оболочки желудка 0,1%-ным раствором фенолового красного с последующей оценкой степени окрашивания, зависящей от уровня обсемененности *Hp*. Результаты применения этого метода коррелируют с данными уреазного теста и гистологического исследования. Новые методы эндоскопической микроскопии высокого разрешения, позволяющие изучать состояние слизистой оболочки желудка *in vivo*, также открывают перспективы для диагностики хеликобактерного гастрита и верификации таких специфических для него

изменений, как атрофия и кишечная метаплазия. Помимо того что гистологический метод позволяет эффективно выявлять наличие *Hp* в слизистой оболочке желудка, использование новой системы градации воспалительных и атрофических изменений (OLGA) дает в руки практических врачей реальный инструмент для прогнозирования риска развития атрофического гастрита и рака желудка. Результаты, получаемые при использовании этой системы, характеризуются высокой достоверностью и дают минимальный уровень расхождений в оценке между специалистами различной квалификации и практического опыта работы. Есть данные, что инфицирование несколькими штаммами *Hp* приводит к более выраженным морфологическим изменениям в слизистой оболочке желудка по сравнению больными, инфицированными одним штаммом микроорганизма.

Все большее распространение приобретают неинвазивные методики диагностики хеликобактерной инфекции. К ним относятся различные модификации уреазного дыхательного теста, определение антигена *Hp* в кале и выявление антител к *Hp* в крови и других биологических жидкостях. Тесты с определением антигена *H. pylori* в кале являются недорогими и полностью неинвазивными. Чувствительность этих тестов, выпускаемых различными производителями, варьирует от 53 до 95%, а специфичность находится в пределах от 56 до 95%.

Большую эффективность во многих исследованиях показывает ¹³C-уреазный дыхательный тест. Этот тест может использоваться как для скрининга инфекции в больших популяциях, так и для контроля эрадикации после проведенного лечения. Однако следует учитывать возможность ложноположительных результатов этого теста, особенно у больных с атрофическим гастритом, у которых возможно развитие на слизистых оболочках других видов уреазопродуцирующих бактерий.

Интенсивно развиваются молекулярные методы диагностики хеликобактерной инфекции, основанные на полимеразной цепной реакции (ПЦР). Новые модификации этой реакции с использованием множественного флуоресцентного резонанса для амплификации *ureA H. pylori* и человеческого β-глобина позволяют количественно охарактеризовать степень обсемененности слизистой оболочки желудка по определению соотношения *ureA*/β-глобин в биоптате. Ограничением этой методики является необходимость использования нативного (нефиксированного) материала, так как фиксация в формалине разрушает 411-bp фрагмент ДНК, что делает невозможной амплификацию. Высокочувствительные методики ПЦР могут быть использованы не только для специфического выявления, идентификации и подсчета *H. pylori* у человека и в других биологических объектах, но и для выявления распространенности и путей передачи бактерий в окружающей среде. Современные нанодиагностические методы



изотермальной амплификации *ureC* и гибридизации с зондами мечеными золотыми наночастицами, позволяют выявлять ДНК *H. pylori* в количестве 10 колонеобразующих единиц/мл менее чем за 1 час. Чувствительность методов — 92,5%, специфичность — 95,4%. Однако к оценке данных о выявлении *Hr* во внешней среде с использованием ПЦР-методик следует подходить с осторожностью, учитывая возможность ложноположительных результатов. Частичное решение этой проблемы возможно путем постановки реакций с праймерами к нескольким специфическим генам *Hr*.

С момента открытия *Hr* перед учеными и врачами встала задача эффективного лечения болезней, ассоциированных с этим микроорганизмом, и, как следствие, определение наиболее эффективных для эрадикации схем. Согласно международным и отечественным рекомендациям, эффективность этих схем должна быть не менее 80%. Однако в последнее время эффективность традиционно используемых схем терапии значительно снизилась. Это связывают с двумя основными факторами — формированием резистентности *Hr* к антибиотикам и недостаточной комплаентностью больных (несоблюдение дозировок, режима и длительности приема препаратов) (N. Vakil, 2009). В настоящее время существует несколько схем эрадикации *Helicobacter pylori*. Наиболее известная из них — терапия первой линии, включающая в себя комбинацию ингибитора протонной помпы (ИПП) и двух антибиотиков — метронидазола, амоксициллина или кларитромицина. К амоксициллину резистентность *Hr* не развивается. Напротив, снижение чувствительности *Hr* к метронидазолу и кларитромицину стало глобальной проблемой, лежащей в основе снижения эффективности традиционной тройной терапии. Для ее преодоления предлагается увеличение продолжительности лечения с 7 до 14 дней. Такая тактика обосновывается данными метаанализов клинических исследований, которые демонстрируют прирост эффективности терапии на 7–9% (X. Calvet, N. Garcia, 2000). В 2007 г. Американский колледж гастроэнтерологии опубликовал руководящие принципы эрадикационной терапии с использованием 10-дневного курса лечения (W.D. Chey, B.C. Wong, 2007). Вместе с тем в последние годы появилось большое количество как отечественных, так и зарубежных сообщений о снижении эффективности даже 14-дневной тройной терапии до 60–70% за счет увеличения резистентности штаммов *Hr* к метронидазолу и кларитромицину (V. De Francesco, 2007). Снижение эффективности лечения инфекции *Helicobacter pylori* схемами с тремя препаратами в среднем на 20% позволило экспертам рабочей группы Маастрихтского соглашения третьего созыва рекомендовать так называемую терапию «второй линии», включающую в себя, кроме перечисленных антибиотиков и ИПП, еще и препараты висмута в качестве основной схемы лечения (J.P. Gisbert, 2008). Эффективность квадротерапии при 14-дневном

курсе лечения достигает 95% (M.P. Dore, D.Y. Graham, 2002).

Безопасность использования препаратов висмута была показана как в отечественных исследованиях, так и по данным метаанализа, подтвердившего отсутствие значимых побочных эффектов у 4763 больных, за исключением потемнения стула (A.C. Ford, P. Malfertheiner, 2008).

По данным ЦНИИГ, у больных с хроническим *Hr*-ассоциированным гастритом применение 10-дневной тройной терапии (ИПП, кларитромицин, амоксициллин) привело к эрадикации *Hr* у 22 из 30 больных (73,3%), при этом добавление к этим препаратам висмута трикалия дицитрата (Де-Нол) повысило эффективность терапии до 93,3%. Монотерапия Де-Нолом продолжительностью 28 дней обеспечила эрадикацию *Hr* у трети (33,3%) больных. Морфологическое исследование гастробиоптатов с использованием системы градации воспалительных и атрофических изменений (OLGA) показало, что у всех 30 (100%) больных, получавших Де-Нол, отмечено уменьшение степени воспаления слизистой оболочки желудка. Положительная динамика в виде уменьшения степени воспаления на тройной терапии была у 19 (63,3%) больных и у 21 (70%) больного при четырехкомпонентной терапии (Ю. В. Васильев, С. Г. Хомерики, А. А. Машарова и др., 2009). Таким образом, как литературные, так и наши данные позволяют сделать заключение, что добавление в схему висмута значительно повышает эффективность эрадикационной терапии. Учитывая успех эрадикации у трети больных и положительную динамику морфологии слизистой желудка при монотерапии Де-Нолом, можно рекомендовать этот способ больным с *Hr*-ассоциированным гастритом в ситуациях, при которых полноценная антихеликобактерная терапия невозможна.

Следующим подходом к повышению эффективности эрадикации *Hr* является включение в схему лечения резервных антибиотиков. В качестве альтернативного антибиотика в четырехкомпонентной схеме лечения *Hr* в последнее время стал использоваться левофлоксацин. Однако, по-видимому, его использование чревато развитием нежелательных явлений. Об этом свидетельствуют результаты многочисленных исследований, проведенных в Испании, Бельгии, Японии, показавшие высокий процент (до 21,5%) побочных эффектов (P. Bogaerts, C. Berhin, 2006). Кроме того, появились сообщения о гепатотоксичном воздействии левофлоксацина при его использовании в качестве компонента эрадикационных схем (L. Spahr, 2001).

Предложено включать в тройные схемы и квадротерапию нитрофурановые препараты и рифабутин. Противотуберкулезный препарат рифабутин является резервным для лечения *Hr*-инфекции, поскольку к нему практически не развивается



резистентность *Hr*. Предлагается следующая схема тройной терапии: ИПП в стандартной дозировке, рифабутин (150 мг) и амоксициллин (1 г) два раза в день в течение 14 дней. Данная схема показала очень высокий процент эрадикации (95%) (D. van der Poorten, 2007). Однако, по другим данным, эффективность схем с рифабутином колеблется от 61 до 73% (P. Gonzalez Carro, 2007). Кроме того, рифабутин является антибиотиком выбора при лечении резистентных к антибиотикам штаммов *Mycobacterium tuberculosis*. Вот почему широкое использование рифабутина в лечении *Hr*, скорее всего, приведет к развитию резистентных к нему штаммов *M. tuberculosis* и снизит эффективность применения этого препарата при борьбе с туберкулезом (N. Bhagat, 2001), чего нельзя допустить в России, где проблема туберкулеза крайне актуальна.

Иная возможность при лечении *Hr*-инфекции, в том числе штаммов, устойчивых к метронидазолу и кларитромицину, — включение в схемы нитрофурановых препаратов. Как показали многочисленные исследования, проводимые в России и за рубежом, использование нитрофурановых препаратов достаточно эффективно и безопасно. К нитрофурановым препаратам не развивается резистентность *Hr* и эрадикация при тройной и квадротерапии успешна в среднем в 75–85%. Использование в схемах фуразолидона обеспечивает эрадикацию *Hr* в среднем у 65% больных после предшествующей неудачной терапии традиционными схемами (G. M. Buzas, 2007). Однако использование фуразолидона ограничивается его мутагенными свойствами. Кроме того, особенности метаболизма фуразолидона требуют его приема четыре раза в день, что снижает комплаентность и уменьшает эффективность лечения. В России, в том числе в ЦНИИ гастроэнтерологии, была проведена оценка эффективности другого представителя нитрофурановых препаратов — нифуратела (Макмирор). Эффективность схем эрадикации с нифурателем, независимо от чувствительности штаммов *Hr* к метронидазолу или кларитромицину, составляет не менее 78% (П. Л. Щербаков, 2003).

Еще одним представителем нитрофуранов является кишечный антисептик нифуроксазид (Энтерофурил), который выпускается в двух формах — капсулы и суспензия. Мультицентровое исследование, проведенное в 5 городах Российской Федерации, показало, что использование суспензии энтерофурила в комбинации с амоксициллином, препаратами висмута и ИПП в виде квадротерапии или тройной терапии позволяет добиться эрадикации более чем у 85 и 74% больных соответственно. Важно отметить, что энтерофурил разрешен к применению у детей с 1-го месяца жизни, что позволяет его использовать для проведения эрадикационной терапии у детей (П. Л. Щербаков и соавт., 2008).

В качестве еще одного пути повышения эффективности эрадикации *Hr* предлагается мощное блокирование кислотопродукции желудка, что создает

оптимальные условия для действия антибиотиков. При значительном повышении внутрижелудочного pH происходит уменьшение минимальной ингибирующей концентрации большинства антибиотиков, увеличивается их стабильность в содержимом желудка и увеличивается чувствительность *H. pylori* к их действию. Показано, что при увеличении pH с 2 до 7 период полураспада амоксициллина увеличивается в 11 раз, кларитромицина — в 200 раз. Метаанализы демонстрируют повышение эффективности эрадикации при усилении подавления кислотопродукции (A. Villoria, P. Garcia, X. Calvet и соавт., 2008). Так, по данным метаанализа В. А. Исакова и Ж. Ю. Ганской (2008), использование схемы однонедельной тройной терапии с удвоенной дозой эзомепразола достоверно повышает вероятность эрадикации *H. pylori* (отношение шансов 3,21; 95% ДИ 1,26–8,18, $p = 0,01$). При этом эрадикация *Hr* была отмечена у 91,2% больных, получавших схемы с эзомепразолом, и 78,5% с другими ИПП. Кроме того, вероятно, имеет значение не только степень подавления кислотопродукции, но и скорость наступления антисекреторного эффекта. Об этом свидетельствуют данные D. Graham (2009), который сравнил результаты крупных американских исследований эффективности тройной терапии (стандартная доза ИПП, амоксициллин, кларитромицин) и показал, что эрадикация выше 80% наблюдалась только в схемах с лансопразолом продолжительностью 10 и 14 дней.

В качестве альтернативы существующим режимам эрадикационной терапии предложена схема ступенчатой (последовательной) терапии. Основная цель этого режима заключается в преодолении устойчивости к кларитромицину. Первые 5 дней лечения больной получает амоксициллин в комбинации с ИПП, затем еще 5 дней — ИПП, кларитромицин и метронидазол. Гипотетически при этом амоксициллин ослабляет клеточную стенку бактерий и делает *Hr* чувствительными к кларитромицину. Метаанализы показали, что эффективность последовательной терапии составляет 93,4% по сравнению с 76,9% при стандартной тройной терапии (N. S. Jafri, 2008). Последовательная терапия не зависит от бактериальных факторов защиты (CagA) и отягчающих факторов (основное заболевание, курение). Даже если штаммы устойчивы к кларитромицину, эрадикация при ступенчатой терапии составляет 82,2% по сравнению с 40,6% при тройной терапии. Однако до сих пор почти все исследования ступенчатой терапии были проведены в Италии. Тем не менее Итальянская группа изучения *H. pylori* уже рекомендовала использовать 7–14-дневную тройную терапию или ступенчатую терапию в качестве первой линии лечения (M. Caselli, 2007). Основным недостатком последовательной терапии является ее сложность, что может вызвать проблемы ее выполнения при смене антибиотиков и снизить комплаентность. Тем не менее международные рекомендации не отрицают возможности



применения эрадикационных программ, подтвердивших свою эффективность локальными исследованиями.

В последние годы обсуждается роль фитопрепаратов при эрадикации *Нр* (S.-Y. Lee и соавт., 2008). Дополнительные возможности при лечении хеликобактериоза дает использование пробиотиков (G. Scaccianoce, 2008; M. N. Kim и соавт., 2008). В ЦНИИГ накоплен большой опыт использования продуктов пчеловодства при *Нр*-инфекции. Было показано, что применение 30%-ного водного экстракта прополиса в количестве 100 мл дважды в день в течение 14 дней в комбинации с ИПП привело к эрадикации *Нр* у 63,6% больных. Это позволило сделать заключение о целесообразности такого способа эрадикации *Нр* в качестве альтернативного у больных с непереносимостью антибактериальных препаратов (Л. Б. Лазебник, В. И. Касьяненко, Е. А. Дубцова и соавт., 2007).

Таким образом, повсеместно отмечается снижение эффективности традиционной терапии *Нр*-инфекции, связанное с формированием резистентности бактерии к антибиотикам. Для ее преодоления предлагаются несколько путей, среди которых увеличение продолжительности лечения, добавление в схемы препаратов висмута, усиление подавления кислотопродукции, включение в схемы терапии антибиотиков резерва. Тем не менее создание эффективных и безопасных схем лечения для больных заболеваниями, ассоциированными с *H. pylori*, остается актуальной задачей. Важно отметить, что рекомендуемые схемы и режимы терапии должны использоваться надлежащим образом. Показано, что при четком соблюдении протокола лечения больным (комплаентность) можно

достигнуть очень высоких показателей эрадикации (B. Stenstrom, 2008). В противном случае любая комбинация препаратов, используемых для эрадикации *H. pylori*, будет сталкиваться с проблемой неэффективности. Кроме того, следует обратить внимание на крайне невысокую степень внедрения эрадикационных программ в повседневную практику гастроэнтерологов, терапевтов и связанных с ними служб в Российской Федерации. Эта проблема требует скорейшего решения.

В настоящее время ведется подготовка очередного пересмотра стандартов «Диагностика и терапия кислотозависимых заболеваний, в том числе ассоциированных с *H. pylori* (Московское соглашение)», в которых будут учтены приведенные выше положения, основанные на современных международных рекомендациях и многолетнем отечественном опыте.

Считаем актуальным проведение многоцентрового эпидемиологического исследования распространенности *Нр* в России. Полученные данные позволят оценить особенности распространенности этой инфекции в разных регионах и группах населения и разработать меры борьбы с ней. При разработке дизайна исследования следует обратить внимание на проблему выявления контингентов высокого риска заболеваний, ассоциированных с *Нр*. В связи с этим НОГР считает необходимым принять на очередном X съезде решение о проведении всероссийского эпидемиологического исследования распространенности *Нр* и внедрении новых стандартов эрадикационной терапии.

