

# Возможности повышения эффективности эрадикации *Helicobacter pylori* у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки

Н.О. Щанова<sup>1</sup>, Л.В. Прохорова<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> ООО «Медицинское объединение “Новая больница”», г. Екатеринбург

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Екатеринбург

## Improvement of *Helicobacter pylori* eradication efficacy at stomach and duodenum peptic ulcers

N.O. Schanova<sup>1</sup>, L.V. Prokhorova<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> LLC «Medical association “Novaya bolnitsa”», Yekaterinburg

<sup>2</sup> State educational state-funded institution of higher professional education «Ural state medical university», Ministry of healthcare of the Russian Federation, Yekaterinburg

**Цель исследования.** Оценить эффективность модифицированной последовательной схемы эрадикации *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) (с включением в схему препарата висмута трикалия дицитрата) при лечении пациентов с язвенной болезнью желудка (ЯБЖ) и двенадцатиперстной кишки (ЯБ ДПК), характеризующейся тяжелым и осложненным течением, в российской популяции.

**Материал и методы.** В исследование были включены 105 пациентов с ЯБЖ и ЯБ ДПК с тяжелым и осложненным течением. В основной группе использовали модифицированную последовательную схему эрадикации, в группе сравнения — стандартную тройную схему. Всем пациентам проводили количественное определение антител IgG, специфичных к *H. pylori*, в сыворотке крови и антигена *H. pylori* в кале, фиброгастроскопию с биопсией

**Aim of investigation.** To estimate efficacy of the modified sequential therapy regimen of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) eradication (with addition of bismuth tripotassium dicitrate) at treatment of *peptic ulcer of the stomach* (PUS) and *duodenum* (PUD) of severe and complicated course in the Russian population.

**Material and methods.** Original study included overall 105 patients with PUS and PUD with severe and complicated course of disease. The main group received modified sequential therapy regimen, the comparison group — standard triple mode. All patients underwent quantitative serological test for *H. pylori*-specific IgG antibodies, stool test for *H. pylori* antigen, fibrogastroscopy with *stomach mucosa* (SM) biopsy and rapid urease test, microscopic examination of SM biopsy specimens, polymerase chain reaction for *H. pylori* DNA in SM biopsy specimens.

Щанова Наталья Олеговна — врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения ООО «Медицинское объединение “Новая больница”». Контактная информация: ashchanov@gmail.com; 620109, г. Екатеринбург, ул. Заводская, д. 29

Schanova Natalya O — doctor gastroenterologist, gastroenterology department, LLC «Medical association “Novaya bolnitsa”». Contact information: ashchanov@gmail.com; 620109, Yekaterinburg, Zavodskaya str., 29

Прохорова Людмила Васильевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, руководитель гастроэнтерологической службы ООО «Медицинское объединение “Новая больница”». Контактная информация: prokhorova-lv@yandex.ru; 620109, г. Екатеринбург, ул. Заводская, д. 29

Prokhorova Lyudmila V — MD, lecturer, Chair of polyclinic therapy, ultrasound and functional diagnostics, State educational government-financed institution of higher professional education «Ural state medical university», Ministry of healthcare of Russia, head of gastroenterological unit LLC «Medical association “Novaya bolnitsa”». Contact information: prokhorova-lv@yandex.ru; 620109, Yekaterinburg, Zavodskaya str., 29

слизистой оболочки желудка (СОЖ) и проведением быстрого уреазного теста, микроскопическое исследование биоптатов СОЖ, выявление ДНК *H. pylori* в биоптатах СОЖ с помощью полимеразной цепной реакции.

**Результаты.** Эффективность эрадикации *H. pylori* при использовании модифицированной последовательной схемы составила 95,8%, стандартной, также с добавлением висмута трикалия дицитрата, — 86,4%. После эрадикации *H. pylori* отмечено снижение активности гастрита при менее выраженном снижении мононуклеарной воспалительной инфильтрации, однако тенденция к редукции этих процессов была более выраженной у пациентов, при лечении которых использовали модифицированную последовательную схему эрадикации.

**Выводы.** В связи с ростом резистентности *H. pylori* к антибиотикам с целью повышения уровня эрадикации, предотвращения роста резистентности к макролидам необходимо накопление российских данных о применении и эффективности последовательной схемы эрадикации, которая и была предложена как средство для преодоления резистентности к кларитромицину. Применение последовательной схемы эрадикации *H. pylori*, в которую включали висмута трикалия дицитрат, при лечении пациентов с тяжелыми и осложненными формами язвенной болезни гастродуоденальной зоны продемонстрировало ее преимущество перед стандартной тройной терапией. Результаты проведенного исследования дают основание рекомендовать применение последовательной схемы в России.

**Ключевые слова:** язвенная болезнь, *Helicobacter pylori*, эрадикация, модифицированная последовательная терапия, висмута трикалия дицитрат.

**Results.** Efficacy of *H. pylori* eradication at modified sequential therapy was 95,8%, at standard, also combined with bismuthate tripotassium dicitrate, — 86,4%. After successful *H. pylori* eradication decrease of inflammatory activity of the stomach mucosa at less prominent decrease of mononuclear infiltration was noted, however the tendency for reduction of these features was more significant in patients at modified sequential regimen.

**Conclusions.** Growth of *H. pylori* antibiotic resistance requires accumulation of the Russian data on efficacy of sequential therapy to increase eradication rate and prevent growth of macrolide resistance. Sequential therapy was proposed as a way to overcome resistance to clarithromycin. Sequential eradication therapy with inclusion of bismuth tripotassium dicitrate has shown advantage over standard triple therapy at severe and complicated forms of gastroduodenal peptic ulcers. Results of original study allow to recommend sequential eradication therapy in Russia.

**Key words:** peptic ulcer, *Helicobacter pylori*, eradication, modified sequential therapy, bismuth tripotassium dicitrate.

## Введение

Стремительное накопление теоретических знаний об инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), к сожалению, сопровождается заметным отставанием их внедрения в повседневную врачебную практику, что нередко приводит к ошибкам в диагностике и выборе тактики лечения инфекции *H. pylori*.

Язвенная болезнь (ЯБ) манифестирует не только болями в эпигастральной области и клиническими проявлениями обострения в рамках терапевтического заболевания: повсеместно отмечается увеличение количества случаев осложненного течения заболевания в виде желудочно-кишечных кровотечений, что может быть обусловлено недостаточной эффективностью противоязвенной терапии, а также формированием дополнительных факторов риска (широкое применение нестероидных противовоспалительных препаратов, появление значительного контингента пациентов старших возрастных групп, систематически принимающих антитромбоцитарные препараты, накопление коморбидности).

В мире не наблюдается тенденции к выраженному повышению частоты выявления неосложненных форм ЯБ желудка (ЯБЖ) и двенадцатиперстной кишки (ЯБ ДПК), но при этом отмечается увеличение количества случаев возникновения язвенных кровотечений: согласно материалам хирургических стационаров г. Екатеринбурга, в 2012 г. было зафиксировано 524 случая (из них со смертельным исходом 22), в 2013 г. — 565 (из них со смертельным исходом 24), в 2014 г. — 462 (из них со смертельным исходом 22).

Согласно рекомендациям IV Маастрихтского соглашения и Российской гастроэнтерологической ассоциации, в качестве стартового лечения инфекции *H. pylori* во всем мире принята стандартная тройная схема эрадикационной терапии. В последние годы появилось много работ, в которых отмечают неудовлетворенность результатами антихеликобактерного лечения с использованием стандартных схем и необходимость поиска альтернативных схем терапии. Некоторые авторы, к сожалению, проявляют негативное отношение к стандартной тройной терапии [1].

В литературе широко обсуждается вопрос о росте резистентности *H. pylori* к компонентам схем эрадикационной терапии, в частности к кларитромицину (в некоторых странах Европы — более 20%, в России — менее 15%). В регионах с уровнем резистентности к кларитромицину менее 15–20% в качестве эмпирической терапии первой линии рекомендуют схемы, включающие кларитромицин. В нашей стране исследования по оценке антибиотикорезистентности *H. pylori* немногочисленны [1].

Эффективность тройной и четырехкомпонентной схем приблизительно одинакова — 85 и 87% соответственно. Недостатком квадротерапии служит сложный для пациентов режим приема препаратов — 4 раза в день [2–4].

Необходимо использовать все доступные средства для повышения эффективности эрадикации и предотвращения развития резистентности: увеличение продолжительности терапии до 10–14 дней, увеличение дозы *ингибиторов протонной помпы* (ИПП) в 2 раза, включение в схему терапии висмута трикалия дицитрата, использование оригинальных препаратов, повышение приверженности пациентов лечению, накопление данных о применении в России альтернативных схем эрадикации, в частности последовательного режима, разработанного в Италии.

Курс последовательной терапии составляет 10 сут: на первом этапе (5 дней) назначают ИПП в стандартной дозе 2 раза в сутки в сочетании с амоксициллином (2000 мг/сут), на втором этапе (следующие 5 дней) продолжают лечение ИПП в стандартной дозе 2 раза в сутки в сочетании с кларитромицином (1000 мг/сут) и тинидазолом (1000 мг/сут) либо метронидазолом (1500 мг/сут) [1].

Последовательная терапия демонстрирует в мире достаточно высокую эффективность, которая мало зависит от резистентности микроорганизма к кларитромицину. В ряде клинических исследований, проведенных в Италии и Испании, в каждое из которых входили более 100 пациентов, получены прекрасные результаты: при хорошей переносимости терапии уровень эрадикации составил 91–95%. Эти исследования проводили в странах с высоким уровнем резистентности *H. pylori* к кларитромицину [2, 5–11]. Последовательная схема — многообещающий вариант лечения, однако в России необходимо проведение собственных сравнительных исследований, которые позволят уточнить место этой схемы в ряду других схем. С целью предотвращения роста резистентности *H. pylori* к кларитромицину и метронидазолу данная схема может быть дополнена висмута трикалия дицитратом [12].

*Цель настоящего исследования* — изучить эффективность модифицированной последователь-

ной схемы эрадикации *H. pylori* (с включением в схему препарата висмута трикалия дицитрата) у пациентов с тяжелым и осложненным течением ЯБЖ и ЯБ ДПК в российской популяции.

## Материал и методы исследования

Выполнено проспективное рандомизированное исследование, в котором проведена сравнительная оценка эффективности 10-дневного режима стандартной тройной терапии и 10-дневного режима модифицированной последовательной терапии.

*Клиническая характеристика исследуемых групп.* В исследование включены 105 пациентов с ЯБЖ и ЯБ ДПК, ассоциированной с инфекцией *H. pylori*, с тяжелым и осложненным течением: 45 (42,9%) пациентов с крупными и гигантскими (2,5–3 см) множественными язвами; 33 (31,4%) пациента с язвами, осложненными желудочно-кишечными кровотечениями в ближайшем (2–3 нед) анамнезе, консервативным гемостазом; 7 (7,1%) пациентов с язвами, осложненными перфорациями; 6 (5,7%) пациентов с язвами, осложненными стенозом пилородуоденальной зоны; 14 (12,9%) пациентов с длительно не рубцующимися, часто рецидивирующими язвами. Эрадикационную терапию инфекции *H. pylori* проводили с использованием двух вариантов схем лечения в двух группах больных. Из общего числа включенных в исследование пациентов методом случайных чисел сформировали две группы, сопоставимые по полу и возрасту, продолжительности и тяжести течения болезни.

В основной группе (75 пациентов) применяли модифицированную последовательную схему эрадикации в течение 10 дней: пантопразол 40 мг 2 раза в день, висмута трикалия дицитрат 240 мг 2 раза в день; первые 5 дней — амоксициллин 1000 мг 2 раза в день, следующие 5 дней — кларитромицин 500 мг 2 раза в день и метронидазол 500 мг 3 раза в день.

В группе сравнения (30 пациентов) использована стандартная тройная схема эрадикации в течение 10 дней, усиленная препаратом висмута: пантопразол 40 мг 2 раза в день, висмута трикалия дицитрат 240 мг 2 раза в день, кларитромицин 500 мг 2 раза в день, амоксициллин 1000 мг 2 раза в день.

После завершения эрадикационной терапии больные продолжали курс лечения ИПП в дозе 40 мг 2 раза в день в сочетании с приемом висмута трикалия дицитрата 240 мг 2 раза в день в течение 3 нед, далее — терапию ИПП в поддерживающей дозе (40 мг/сут) еще в течение 4 нед.

Все пациенты в связи с различными обстоятельствами ранее не получали эрадикационную терапию, эпизодически несистемно принимали антисекреторные и антацидные препараты.

Лечение по протоколу завершили 105 пациентов, полнота отслеживания результатов составила 100%.

**Методы исследования.** Проведены стандартные общеклинические и биохимические исследования, а также количественное определение антител IgG, специфичных для *H. pylori*, в сыворотке крови (твердофазный хемилюминесцентный иммунометрический анализ с ферментной меткой на анализаторе «IMMULITE2000», фирма «SIEMENS», Германия), определение антигена *H. pylori* в кале иммунологическим методом (SD BIOLINE — одностадийный иммунохроматографический тест, Германия), выявление ДНК *H. pylori* в биоптатах *слизистой оболочки желудка* (СОЖ) с помощью *полимеразной цепной реакции* (ПЦР) с флуоресцентной детекцией в режиме реального времени и определение факторов патогенности *H. pylori* — CagA и VacA s1/s2 (ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск), фиброгастродуоденоскопия (аппарат «Olympus Q150», Япония) с множественной биопсией СОЖ и выполнением *быстрого уреазного теста* — БУТ (тест-система «ХЕЛПИЛ», г. Санкт-Петербург) трехкратно с учетом тяжести течения ЯБ (диагностическая и контрольные — на 14-е сутки и через 4 нед после завершения терапии ИПП), микроскопическое исследование биоптатов СОЖ из стандартных зон и краев язвенных дефектов (световая микроскопия, окраска общепринятым методом по Романовскому—Гимзе и азур-эозином): выраженность гастрита оценивали с использованием визуально-аналоговой шкалы в соответствии с гистологическим разделом Хьюстонского пересмотра Сиднейской классификации хронического гастрита в модификации Л. И. Аруина и соавт. — определение степени выраженности хронического воспаления, активности гастритического процесса, атрофии желез [13].

Контроль эрадикации осуществляли через 4 нед после завершения терапии ИПП с использованием следующих методик: световой микроскопии биоптатов СОЖ, БУТ, определения антигена *H. pylori* в кале посредством иммуноферментного анализа, выявления ДНК *H. pylori* в биоптатах СОЖ с помощью ПЦР с флуоресцентной детекцией в режиме реального времени.

Статистическая обработка материала выполнена с использованием пакета прикладных программ «IBM® SPSS® Statistics v. 20».

Проведение данного исследования утверждено этическим комитетом при ООО «Медицинское объединение «Новая больница» (протокол № 80 от 29 ноября 2012 г.).

## Результаты исследования и их обсуждение

Основную группу составили 50 (66,7%) мужчин и 25 (33,3%) женщин, группу сравнения — 16

(54,5%) мужчин и 14 (45,5%) женщин ( $p>0,05$ ). Средний возраст пациентов в основной группе 53,3 (16–78) года, в группе сравнения 53,1 (23–67) года ( $p>0,05$ ). Социальный статус пациентов обеих групп не имел принципиальных различий ( $p>0,05$ ).

ЯБЖ диагностирована у 22 (29,2%) больных основной группы и 12 (40,9%) пациентов группы сравнения, ЯБ ДПК — у 45 (60,3%) и 15 (50,0%) соответственно, ЯБЖ и ЯБ ДПК — у 8 (10,4%) и 3 (9,1%) пациентов ( $p>0,05$ ). Продолжительность заболевания пациентов в основной группе  $3,4\pm 0,3$  года, в группе сравнения  $3,3\pm 0,5$  года ( $p>0,05$ ).

Боли в подложечной области наблюдались у 69 (91,7%) пациентов основной группы и 26 (87,7%) пациентов группы сравнения ( $p>0,05$ ). Частота и характер осложнений ЯБ у пациентов обеих групп не имели значимых различий.

Антитела IgG, специфичные для *H. pylori*, в сыворотке крови выявлены у 71 (94,7%) пациентов основной группы и 28 (93,1%) пациентов группы сравнения.

Показатели БУТ, выполненного всем пациентам в сравниваемых группах, не имели достоверных различий ( $p>0,05$ ). Выраженность БУТ 2–4-й степени констатирована у 79,1% пациентов основной группы и 76,2% больных группы сравнения.

Подтверждением наличия инфекции служило выявление ДНК *H. pylori* в биоптатах СОЖ с помощью ПЦР с детекцией в режиме реального времени с определением факторов патогенности *H. pylori* — CagA и VacA s1/s2 (табл. 1). У всех пациентов обеих групп обнаружена ДНК *H. pylori* в биоптатах СОЖ.

Показатели в сравниваемых группах не имели достоверных различий ( $p>0,05$ ).

Представленные данные убедительно свидетельствуют о преимущественной локализации инфекта в СО антрального отдела почти у 100% пациентов, в то же время обнаружение антигенов патогенности в СО тела желудка может быть расценено как признак длительного существования инфекции с развитием «феномена пилорокардиальной экспансии» инфекции *H. pylori* и вызванного ею гастритического процесса.

Диспептические проявления стойко регрессировали к 5-м суткам лечения у всех пациентов обеих групп.

Рубцевание язвенных дефектов на 14-е сутки достигнуто у всех пациентов обеих групп. Одна пациентка с ЯБЖ, осложненной декомпенсированным пилоростенозом, из основной группы после рубцевания язвенного дефекта в плановом порядке была направлена на хирургическое лечение.

Эффективность эрадикации *H. pylori* при применении последовательной схемы составила 95,8%, стандартной — 86,4%.



Таблица 1

Результаты исследования факторов патогенности *H. pylori* CagA и VacA s1/s2

Фактор патогенности	Число пациентов, абс. число (%)	
	в основной группе (n=75)	в группе сравнения (n=30)
CagA в биоптатах СОЖ:		
антральный отдел	73 (97,3)	28 (95,9)
тело желудка	61 (81,3)	22 (72,7)
VacA s1 в биоптатах СОЖ:		
антральный отдел	74 (98,2)	29 (97,5)
тело желудка	58 (77,1)	22 (72,7)
VacA s2 в биоптатах СОЖ:		
антральный отдел	36 (48,0)	12 (40,0)
тело желудка	24 (32,0)	11 (35,1)

Различий в частоте возникновения неблагоприятных событий и комплайенса при применении обеих схем не выявлено.

Результаты микроскопического исследования биоптатов СОЖ из стандартных зон и краев язвенных дефектов (световая микроскопия, окраска общепринятым методом по Романовскому–Гимзе и азур-эозином) представлены в табл. 2.

Гистологические характеристики гастритического процесса у больных в исследуемых группах на момент начала медикаментозного лечения не имели достоверных различий ( $p > 0,05$ ). После лечения выявлены достоверные различия в гистологических показателях — выраженности воспаления, активности гастрита, плотности обсеменения *H. pylori* СО тела и антрального отдела желудка — у пациентов основной группы и группы сравнения ( $p < 0,05$ ).

В случае использования модифицированной последовательной схемы эрадикации *H. pylori* инфект из СО тела желудка был удален у всех больных, из СО антрального отдела — у 95,8%, что превышает аналогичные показатели в группе пациентов, леченных с применением тройной схемы эрадикации. Сохранение контаминации СО антрального отдела минимальной и умеренной степени констатировано у 4,2% пациентов основной группы и 13,6% пациентов группы сравнения. В СО фундального отдела желудка у пациентов основной группы инфект отсутствовал, в группе сравнения контаминация минимальной и умеренной степени отмечена у 9,1% больных.

У пациентов изучаемых групп выявлена следующая динамика активности гастритического процесса: в основной группе через 8 нед после эрадикации активность гастрита отсутствовала в СО тела желудка у 68,8% пациентов, в СО антрального отдела у 18,8%, аналогичные показатели у пациентов группы сравнения составили 31,8 и 4,5% соответственно.

Получены данные, свидетельствующие о возможном влиянии некоторых факторов вирулентности *H. pylori* на их чувствительность к антибактериальным препаратам. Доказано, что CagA-положительные штаммы более восприимчивы к антибиотикам по сравнению с CagA-негативными. Наличие аллеля VacA s1m1 также увеличивает чувствительность *H. pylori* к антибактериальным препаратам по сравнению с таковой при наличии аллеля VacA s2m2, что может быть связано с более активным делением VacA s1m1-положительных штаммов бактерий [14].

Преимущество последовательной схемы эрадикации *H. pylori* заключается в том, что прием амоксицилина, предшествующий приему кларитромицина, способствует преодолению резистентности к последнему, вследствие чего снижается степень бактериальной колонизации СОЖ и, вероятно, нарушается синтез клеточной стенки *H. pylori*, предупреждая появление в ней мембранных каналов, по которым может происходить активное выведение кларитромицина из микробной клетки [2]. Известно также, что последовательный прием препаратов способствует повышению приверженности пациентов к лечению [1].

Одним из условий выполнения настоящего исследования являлось обеспечение максимально высокой приверженности пациентов к лечению. Все больные принимали препараты в условиях стационара, под контролем врача. В процессе проведения терапии внимание пациентов неоднократно обращали на необходимость соблюдения рекомендованных схем лечения. Практически все курящие пациенты в период проведения терапии воздерживались от курения.

D.Y. Graham и соавт. [14] продемонстрировали, что у больных с хорошей комплаентностью отмечается более высокая эффективность эрадикационной терапии (96%), чем у лиц с низкой приверженностью к терапии (69%). Одна из основных причин снижения комплаентности — возникнове-

Таблица 2

Выраженность гастритических изменений СОЖ у больных ЯБЖ и ЯБ ДПК до и после проведения эрадикационной терапии с использованием изучаемых схем лечения

Гистологический показатель, степень выраженности		Число пациентов, абс. (%)			
		в основной группе (n=75)		в группе сравнения (n=30)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Воспаление в СОЖ:					
антральный отдел	0		2 (2,1)		0 (0)
	1	0 (0)	25 (33,3)	1 (2,1)	12 (40,9)
	2	41 (54,2)	46 (62,5)	16 (54,5)	17 (54,6)
	3	34 (45,8)	2 (2,1)	13 (43,4)	1 (4,5)
тело желудка	0		23 (31,3)		0 (0)
	1	11 (14,6)	33 (43,8)	6 (20,5)	19 (63,6)
	2	41 (54,2)	17 (22,9)	16 (54,9)	11 (36,4)
	3	23 (31,3)	2 (2,1)	8 (24,6)	0 (0)
Активность в СОЖ:					
антральный отдел	0		14 (18,8)		1 (4,5)
	1	16 (20,8)	37 (50,0)	9 (30,0)	20 (68,2)
	2	42 (56,3)	24 (31,2)	15 (48,5)	9 (27,3)
	3	17 (22,9)	0 (0)	6 (21,5)	0 (0)
тело желудка	0		52 (68,8)		9 (31,8)
	1	13 (17,5)	17 (22,9)	6 (19,1)	18 (59,1)
	2	39 (52,1)	6 (8,3)	16 (51,8)	3 (9,1)
	3	23 (30,4)	0 (0)	8 (29,1)	0 (0)
Плотность обсеменения <i>H. pylori</i> СОЖ:					
антральный отдел	0	0 (0)	71 (95,8)	0 (0)	26 (86,4)
	1	53 (70,9)	2 (2,1)	23 (77,4)	3 (9,1)
	2	17 (22,8)	2 (2,1)	5 (18,1)	1 (4,5)
	3	3 (4,2)	0 (0)	1 (2,3)	0 (0)
	4	2 (2,1)	0 (0)	1 (2,2)	0 (0)
тело желудка	0	15 (20,0)	75 (100,0)	7 (21,7)	28 (90,9)
	1	17 (22,9)	0 (0)	8 (27,3)	1 (4,6)
	2	29 (38,3)	0 (0)	12 (40,3)	1 (4,5)
	3	14 (18,8)	0 (0)	3 (10,7)	0 (0)
	4	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

ние побочных эффектов на фоне лечения. У пациентов изучаемых групп выраженных побочных эффектов, в связи с появлением которых потребовалось бы отменить терапию, не выявлено.

В исследовании были использованы оригинальные препараты. Применение генериков антибактериальных препаратов в схемах эрадикационной терапии может привести к снижению эффективности лечения и повышению частоты возникновения побочных эффектов, что может отразиться на приверженности к терапии [14].

Обе схемы эрадикации были модифицированы посредством добавления висмута трикалия дицитрата как дополнительного фактора преодоления резистентности *H. pylori* к кларитромицину и метронидазолу [12].

Результаты настоящего исследования сопоставимы с результатами исследований, проведенных в различных регионах мира. В исследовании по изучению последовательной схемы, проведенном в Санкт-Петербурге в 2011 г., эффективность эрадикации составила 88% среди пациентов, включенных в исследование, и 91% в группе пациентов, закончивших исследование [15].

Мультицентровое исследование с целью сравнительной оценки эффективности 10-дневной терапии с использованием последовательной схемы эрадикации и 14-дневной стандартной тройной терапии было проведено в странах Латинской Америки в 2012 г. Результаты эрадикации – 82,2 и 76,5% соответственно. Это было самым большим исследованием, в котором не выявлены преимуще-

ства последовательной схемы эрадикации по сравнению с тройной терапией. В других исследованиях, проведенных в различных странах, получены более высокие результаты: в Израиле — 95,8% по протоколу, в Тайване — 95,1%, в Корее — 92,6% по сравнению с 85% при применении стандартной терапии. В Италии эффективность эрадикации при использовании последовательной схемы как терапии первой линии составила 92,5% по сравнению с 73,7% при проведении стандартной тройной терапии, как терапии второй линии — 95%. В другом итальянском исследовании уровень эрадикации был равен 90,9%. В Индии при использовании последовательной схемы при лечении пациентов после перфорации язвы ДПК эффективность эрадикации составила 87,03% по сравнению с 81,25% при проведении тройной стандартной терапии [16].

В мультицентровом исследовании, проведенном в Тайване в 2013 г., показано превосходство 10- и 14-дневной терапии с использованием последовательной схемы над стандартной терапией — 90,7; 87 и 82,3% соответственно. Эффективность эрадикации при применении последовательной схемы в исследовании, выполненном в Италии, составила 92,5%, в Марокко — 84,5%. Кроме того, результаты двух систематических обзоров, посвященных последовательной схеме эрадикации, подтвердили ее преимущество по сравнению со стандартной тройной терапией [17].

По данным исследований, опубликованных в Сборнике материалов 21-й Европейской гастроэнтерологической недели (Берлин, 2013), последовательная схема эрадикации в 10-дневном режиме по эффективности сравнима с 14-дневной тройной терапией — 87–91% (Тайвань) [18], уровень эрадикации при применении последовательной схемы в Италии в пределах 95% [19], в Греции выше 90% [20].

В 2014 г. в мире было проведено пять рандомизированных исследований с целью сравнительной оценки эффективности стандартной терапии и последовательной схемы эрадикации. Неоспоримым преимуществом последовательной схемы эрадикации остается принцип индукции как средства преодоления резистентности к кларитромицину, однако китайские исследователи доказали, что это преимущество может быть сведено на нет при наличии двойной резистентности — к кларитромицину и метронидазолу (эффективность эрадикации в этом случае составила не более 55%). У пациентов же, инфицированных только кларитромицинрезистентными штамма-

ми бактерий, эффективность эрадикации при использовании последовательной схемы равнялась 88,8%, тройной стандартной терапии — 43,7%. В Марокко два рандомизированных исследования также показали превосходство последовательной схемы, при использовании которой эффективность эрадикации составила 82,8% по сравнению с 65,9% для стандартной терапии в одном исследовании, 94,2% по сравнению с 70% для метронидазолсодержащей тройной схемы и 78% для кларитромицинсодержащей тройной схемы в другом. По данным индийских ученых, эффективность эрадикации при применении последовательной схемы 88,2%, стандартной — 79,1% [21].

## Выводы

Показатели резистентности *H. pylori* к антибиотикам различны в разных регионах мира. Выбор схем лечения напрямую зависит от уровня резистентности. В России стандартная тройная терапия остается терапией первой линии, однако с целью повышения эффективности эрадикации и предотвращения повышения уровня резистентности к макролидам нужно использовать и другие разрешенные схемы терапии. В частности, необходимо накапливать данные российских исследований по применению и эффективности последовательного режима эрадикации, который в свое время и был предложен как средство преодоления резистентности к кларитромицину.

В проведенных исследованиях продемонстрировано преимущество модифицированной последовательной схемы эрадикации *H. pylori* при лечении пациентов с тяжелыми и осложненными формами язвенной болезни гастродуоденальной зоны над стандартной тройной терапией, включая более высокий уровень эрадикации инфекта и достижение более значимого снижения активности гастритического процесса через 8 нед после завершения эрадикации. С учетом тяжести клинических проявлений язвенной болезни и возможного развития осложнений у этой категории больных актуальна эффективная эрадикация, достижение которой обеспечивает благоприятное течение заболевания в последующем, предотвращение рецидивов и возможных осложнений язвенной болезни.

Результаты настоящего исследования дают основание для применения последовательной схемы эрадикации *H. pylori*, усиленной висмута трикалия дицитратом, в России.

## Список литературы

1. Липина Т.Л. Значение кларитромицина в эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* // Consilium medicum. - 2010. - Т. 12, № 8. - С. 3-6.
2. Маев И.В., Самсонов А.А., Голубев Н.Н. Лечение инфекции *Helicobacter pylori* // Фарматека. - 2012. - № 2. - С. 11-17.

2. *Mayev I.V., Samsonov A.A., Golubev N.N.* Treatment of *Helicobacter pylori* infection // Farmateka. - 2012. - No. 2. - P. 11-17.
3. *Gene E., Calvert X., Azagra R.* et al. Triple vs quadruple therapy for treating *Helicobacter pylori* infection: An updated meta-analysis // Aliment Pharmacol Ther - 2003. - Vol. 18. - P. 543-544.
4. *Laine L., Hunt R., El-Zimaity H.* et al. Bismuth-based quadruple therapy using a single capsule of bismuth biskalcitrate, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus omeprazole, amoxicillin, and clarithromycin for eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer patients: a prospective, randomized, multicenter, North American trial // Am J Gastroenterol.- 2003. - Vol. 98. - P. 562-567.
5. *De Francesco V., Della Valle N., Stoppino V.* et al. Effectiveness and pharmaceutical cost of sequential treatment for *Helicobacter pylori* in patients with non-ulcer dyspepsia // Aliment Pharmacol Ther - 2004. - Vol. 19. - P. 993-998.
6. *De Francesco V., Zullo A., Hassan C.* et al. The prolongation of triple therapy for *Helicobacter pylori* does not allow reaching therapeutic outcome of sequential scheme: a prospective, randomized study // Dig Liver Dis.- 2004. - Vol. 36. - P. 322-326.
7. *Delgado J., Bujanda L., Gisbert P.* et al. Effectiveness of 10-day sequential treatment for *Helicobacter pylori* eradication in clinical practice // Gastroenterology.- 2007. - Vol. 132. - A 112.
8. *Focareta R., Forte G., Forte F.* et al. Could the 10-days sequential therapy be considered a first choice treatment for the eradication of *Helicobacter pylori* infection // Dig Liver Dis.- 2003. - Vol. 36. - P. 322.
9. *Francavilla R., Lionetti E., Castellaneta S.P.* et al. Improved efficacy of 10-day sequential treatment for *Helicobacter pylori* eradication in children: a randomized trial // Gastroenterology.- 2005. - Vol. 129. - P. 1414-1419.
10. *Hassan C., De Francesco V., Zullo A.* et al. Sequential treatment for *Helicobacter pylori* eradication in duodenal ulcer patients: improving the cost of pharmacotherapy // Aliment Pharmacol Ther. - 2003. - Vol. 18. - P. 641-646.
11. *Zullo A., Vaira D., Vakil N.* et al. High eradication rates of *Helicobacter pylori* with a new sequential treatment // Aliment Pharmacol Ther.- 2003. - Vol. 17. - P. 719-726.
12. *Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шептулин А.А.* Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.- 2012. - Т. 22, № 1. - С. 87-89.
12. *Ivashkin V.T., Mayev I.V., Lapina T.L., Sheptulin A.A.* Diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults: Guidelines of the Russian gastroenterological association // Ros. zhurn. gastroenterol., gepatol., koloproktol. - 2012. - Vol. 22, No. 1. - P. 87-89.
13. *Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А.* Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. - М: Триада-Х, 1998.
13. *Aruin L.I., Kapuller L.L., Isakov V.A.* Morphological diagnosis of stomach diseases and intestine. - M: Triada-H, 1998.
14. *Маев И.В., Кучерявый Д.Н., Андреев Д.Н.* Причины неэффективности антигеликобактерной терапии // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.- 2013. - Т. 23, № 6. - С. 62-72.
14. *Mayev I.V., Kucheryavy D.N., Andreyev D.N.* Causes of inefficacy of antihelicobacter therapy // Ros. zhurn. gastroenterol., gepatol., koloproktol. - 2013. - vol. 23, No. 6. - P. 62-72.
15. *Старостин Б.Д.* Эрадикация *Helicobacter pylori* у пациентов с хроническим хеликобактерным гастритом // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. - 2011. - № 2-3. - С. М86.
15. *Starostin B.D.* Eradication therapy at chronic *Helicobacter pylori*-associated gastritis // Gastroenterologiya Sankt-Petersburga. - 2011. - No. 2-3. - P. M86.
16. *Tepes B., O'Connor A., Gisbert J. P., O'Morain C.* Treatment of *Helicobacter pylori* infection 2012 // *Helicobacter*.- 2012. - Vol. 17. - P. 36-42.
17. *O'Connor A., Molina-infante J., Gisbert J.P., O'Morain C.* Treatment of *Helicobacter pylori* infection 2013 // *Helicobacter*.- 2013. - Vol. 18. - P. 58-65.
18. *Liou J.-M.* et al. Sequential therapy for 10 days versus triple therapy for 14 days in first line treatment of *Helicobacter pylori* infection - a multicenter, open label, randomized trial // United Eur Gastroenterol J. - 2013. - N1 (1S). - A4-A5.
19. *Fiorini G.* Efficacy of sequential therapy in never been treated *Helicobacter pylori* patients with multi-resistant strains // United Eur Gastroenterol J.- 2013. - N1 (1S). - A423.
20. *Kalapothakos P.* et al. Initial empirical treatment for *Helicobacter pylori* eradication in routine. Non bismuth sequential or concomitant regimen? A preliminary prospective comparative study in Sparta Greece // United Eur Gastroenterol J.- 2013. - N1 (1S). - A272.
21. *O'Connor A., Vaira D., Gisbert J.P., O'Morain C.* Treatment of *Helicobacter pylori* infection 2014 // *Helicobacter*. - 2014. - Vol. 19. - P. 38-45.