

УДК 616

Н. М. ГОРОБЕЦЬ, Л. О. МАТЯШ, В. С. ПЕХЕНЬКО, О. М. БАРНА

/Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна/

Сучасні методи лікування захворювань, викликаних *Helicobacter pylori*

Резюме

Helicobacter pylori виявляють у 50 % населення в світі, при цьому в деяких регіонах інфікованість цієї бактерією може становити до 80 %. У країнах, що розвиваються та мають низький рівень соціально-економічного розвитку, до яких належить і Україна, захворювання шлунково-кишкового тракту, які асоціюються із *Helicobacter pylori*, посідають одне з перших місць у структурі захворюваності. До них належать виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки, гастрит, лімфома та рак шлунка. Ерадикація *Helicobacter pylori* проводиться згідно з визнаними медичним світом терапевтичними схемами, які включають препарати інгібіторів протонної помпи, вісмуту та антибіотики. Золотим стандартом вважають потрійну терапію (омепразол, амоксицилін та кларитроміцин), застосування якої дозволяє вчасно запобігти тяжким наслідкам персистенції *Helicobacter pylori* в шлунково-кишковому тракті (перфоративні виразки, лімфома шлунка, рак шлунка тощо).

Ключові слова: *Helicobacter pylori*, ерадикація, антибіотик

Helicobacter pylori – це грамнегативна спіральна рухлива бацила, яка може існувати в декількох формах: паличкоподібні форми з джгутиками, округлі (I тип) та інтактні форми (II тип), які нездатні до репродукції та перебувають у стані спокою. Останні можуть передаватися оральним шляхом та мають властивості перетворюватися на активні патогенні форми при потрапленні в сприятливі умови існування. *Helicobacter pylori* знаходяться в слизі або в підслизовому шарі пілороантарального відділу шлунка, вони не мають здатності до інвазії. Найкращими умовами для розвитку та існування бактерій є температура 37–42 °С та рН середовища 6–8. У випадку застосування антисекреторної або антибактеріальної терапії бактерії можуть залишатися живими та перетворюватися на кокові форми. Вони дуже стійкі до впливу зовнішнього середовища, однак не мають змоги продовжувати ріст та репродукцію. При потрапленні таких форм в більш сприятливі умови вони знову можуть перетворюватися на активні форми, викликаючи ураження слизової оболонки шлунка.

У випадку потраплення бактерії в шлунково-кишковий тракт імовірність виникнення захворювання залежить від її основних властивостей:

- здатність до колонізації слизової оболонки шлунка;
- внутрішньоклітинна penetрація;
- вивільнення цитотоксинів;
- агресивність до епітелію шлунка тощо.

Окрім цього, важливим фактором є стан макроорганізму та його здатність до відповіді на інфікування (зокрема імунна відповідь).

Helicobacter pylori хоча й має не настільки давню історію з моменту відкриття, як деякі інші відомі бактерії, однак роль цього мікроорганізму в структурі захворюваності українців дуже вагома. Хвороби шлунково-кишкового тракту, зокрема виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки, залишаються одними із найпоширеніших в Україні. Цю патологію виявляють у 6–10 % дорослого населення. Також актуальною є проблема бактеріального

(хелікобактерного) гастриту, який нещодавно був визнаний окремих інфекційним захворюванням.

На сьогодні, завдяки обізнаності лікарів щодо методів профілактики та лікування асоційованих із *Helicobacter pylori* захворювань, частота тяжких ускладнень зменшилася, зокрема, знизилася кількість планових хірургічних втручань з приводу ускладнених виразок шлунка або дванадцятипалої кишки. Однак все ще відсутня виражена тенденція до зменшення кількості перфоративних гастродуоденальних виразок. Наприклад, за даними МОЗ на 2014 рік, в Україні захворюваність на перфоративні гастродуоденальні виразки становила 1,88 на 10 тис. населення, при цьому хірургічна активність складала 99,1 % (від 95,9 до 100 %), а відсоток післяопераційної летальності був досить високий – 3,44 % (від 0,64 до 5,64 %). При цьому частка післяопераційної летальності серед пацієнтів, госпіталізованих пізніше 24-х годин з початку захворювання, залишається високою і становить в середньому 13,73 % (від 0 до 33,3 %).

В Україні кількість хворих на пептичну виразку перевищує 4 мільйони, а інфікованість дорослого населення *Helicobacter pylori* сягає 80 %. Надважливо, що доведена роль цього мікроорганізму як кофактора у розвитку раку і лімфому шлунка, тому надзвичайно велика увага приділяється пошукам ефективної схеми лікування. Необхідно також згадати, що Міжнародна асоціація з вивчення раку визнала *Helicobacter pylori* канцерогеном першого класу.

За даними експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), *Helicobacter pylori* виявляють у половини населення по всьому світу, при цьому поширеність інфекції дуже варіативна і залежить від таких факторів: географічне положення, етнічна належність, вік, соціально-економічні фактори. Загалом останніми роками в багатьох регіонах наявна тенденція до зниження зараження *Helicobacter pylori*.

Інфікування бактерією відбувається в основному оральним або фекально-оральним шляхами. Розповсюдженість може знач-

но варіювати між різними країнами та навіть між різними регіонами окремих країн. В країнах, що розвиваються, інфікованість значно вища, ніж у розвинених країнах.

У 2017 році було опубліковано дослідження, яке мало на меті провести мета-аналіз даних щодо розповсюдженості *Helicobacter pylori* в світі: «Глобальна поширеність інфекції *Helicobacter pylori*: систематичний огляд та мета-аналіз» («Global Prevalence of Helicobacter pylori Infection: Systematic Review and Meta-Analysis»). За даними цього мета-аналізу, епідеміологія інфекції *Helicobacter pylori* змінилася з покращенням санітарно-епідеміологічних методів контролю та методів ерадикації. Для вивчення поширеності інфекції *Helicobacter pylori* було проведено систематичний огляд баз даних MEDLINE та EMBASE, опублікованих з 1 січня 1970 р. по 1 січня 2016 р., та екстрапольовано оцінки поширеності 2015 року, з метою отримання орієнтовної кількості людей, інфікованих *Helicobacter pylori*. В результаті серед взятих до уваги 14 006 наукових робіт було виявлено 263 повнотекстові статті про поширеність інфекції *Helicobacter pylori*; 184 з них було включено до остаточного аналізу, що включає дані з 62 країн. При цьому Африка мала найвищу поширеність інфекції *Helicobacter pylori* (70,1 %), тоді як країни Океанії – найнижчу (24,4 %). Серед окремих країн поширеність інфекції *Helicobacter pylori* коливалася від 18,9 % у Швейцарії до 87,7 % у Нігерії. Виходячи з регіональних оцінок поширеності, у 2015 році було близько 4,4 мільярда людей, інфікованих *Helicobacter pylori*. Таким чином, за даними систематичного огляду та мета-аналізу для оцінки поширеності інфекції *Helicobacter pylori* у всьому світі, було виявлено велику кількість варіацій серед регіонів – більше половини населення світу інфіковано, що підтверджує дані ВООЗ. Подібні дослідження ще раз доводять необхідність звернення особливої уваги на асоційовані з *Helicobacter pylori* захворювання по всьому світу, зокрема й в Україні.

Діагностика *Helicobacter pylori* включає в себе ендоскопічні та неендоскопічні методи. Відповідно до нових рекомендацій, найбільш вивченим та рекомендованим тестом для скринінгового виявлення *Helicobacter pylori* у хворих із необстеженою диспепсією є 13С-уреазний дихальний тест. Окрім цього, високочутливим та специфічним тестом є визначення антигену *Helicobacter pylori* в калі. Досить часто необхідне проведення ендоскопії: коли є так звані симптоми тривоги (втрата маси тіла, дисфагія, кровотеча, анемія тощо), а також при наявності підвищеного ризику виникнення раку шлунка та у хворих похилого віку. В таких випадках для діагностики *Helicobacter pylori* використовують швидкий уреазний тест, який має 90 % чутливість та 95–100 % специфічність. Хибнопозитивним цей тест практично не буває, а хибнонегативним може бути при перенесених нещодавно кровотечах, супутньому лікуванні інгібіторами протонної помпи, антибіотиками, препаратами вісмуту, а також при наявності вираженої атрофії та кишкової метаплазії. В Україні з успіхом застосовують як ендоскопічні, так і неендоскопічні методи діагностики, що, за умови подальшого вчасного лікування, дозволяє зменшити кількість ускладнень при асоційованих з *Helicobacter pylori* захворюваннях, покращити прогноз та знизити ризик виникнення онкологічних захворювань шлунка.

У деяких випадках існує необхідність використовувати серологічні тести (визначення антитіл до *Helicobacter pylori* в сироватці крові), що є одним із методів неінвазивної діагностики. Це пояснюється тим, що іноді діагностика за допомогою інших методик має низьку чутливість через невисокий вміст *Helicobacter pylori* в шлунку. Такі ситуації трапляються при шлунково-кишкових кровотечах, атрофічному гастриті, MALT-лімфомі, раку шлунка. Важливо пам'ятати, що серологічна діагностика виявляє не тільки інфікованість на теперішній час, а й перенесену раніше (успішно виліковану) інфекцію, тому серологічний тест не можна застосовувати для оцінки ефективності ерадикації. При необхідності такої оцінки найінформативнішими є неінвазивні методики: 13С-уреазний дихальний тест і визначення антигену *Helicobacter pylori* в калі. Вони повинні бути проведені як мінімум через 4–8 тижнів після закінчення ерадикаційної терапії. При цьому важливо, щоб пацієнт у цей час не приймав препарати, які можуть вплинути на точність діагностики: інгібітори протонної помпи, антибіотики, препарати вісмуту.

Велика поширеність *Helicobacter pylori* призвела до того, що вчені Європейської групи з вивчення цієї проблеми (European *Helicobacter pylori* Study Group) у 1996 році створили консенсус з проблеми хелікобактеріозу, він отримав назву «Маастрихтський консенсус». З того часу досягнення в галузі вивчення *Helicobacter pylori* раз на декілька років представляються на черговому Маастрихтському консенсусі.

Підходи до лікування асоційованих з *Helicobacter pylori* хвороб, що пропонувалися раніше та існують на сьогоднішній день, зазнали певних змін. У 2000 році було прийнято Маастрихтський консенсус–2, на якому була запропонована стратегія «test-and-treat» – «виявляй та лікуй», яка передбачає вчасне тестування пацієнтів з недосліджуваною диспепсією на наявність хелікобактерної інфекції (без застосування ендоскопічних методів) та подальше етіологічне лікування. Окрім цього, було визначено, які саме захворювання потребують обов'язкової ерадикації *Helicobacter pylori* – виразкова хвороба, MALT-лімфома, обтяжена спадковість щодо раку шлунка, стан після резекції з приводу раку шлунка, атрофічний гастрит. В подальшому, в Маастрихтському консенсусі – 3 в 2005 році, до переліку цих станів було додано випадки поєднання інфікування *Helicobacter pylori* з залізодефіцитною анемією або ідіопатичною тромбоцитопенічною пурпурою. Цього ж року було наголошено на тому, що етіологічне лікування при інфікуванні *Helicobacter pylori* зменшує ризик розвитку раку шлунка. В 2010 році, в четвертому Маастрихтському консенсусі, вперше було наголошено на необхідності вибору схеми лікування відповідно до регіону перебування пацієнта, з огляду на різну резистентність мікроорганізмів (й *Helicobacter pylori* зокрема) до антибіотиків.

У жовтні 2016 р. було опубліковано новий Маастрихтський консенсус – п'ятий (Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report), в якому були підсумовані результати попередніх років роботи щодо *Helicobacter pylori* та відзначено схеми лікування асоційованих із цим збудником хвороб залежно від актуального стану резистентності до антибіотиків.

На ефективність ерадикації *Helicobacter pylori* впливають різні фактори:

- Комплаєнс пацієнта;
- Підвищена кислотність шлунка;
- Щільність забрудненості слизової *Helicobacter pylori*;
- Особливості штамів *Helicobacter pylori*;
- Резистентність бактерії до антибіотиків.

Найважливішим з перерахованих факторів є резистентність *Helicobacter pylori* до антибіотиків. Зараз у більшості країн поступово зростає резистентність цього збудника до ключових антибіотиків і, відповідно, знижується ефективність ерадикаційних схем. Насамперед це стосується кларитроміцину, метронідазолу та левофлораксацину. Тому при виборі терапії необхідно звертати увагу на статистичні дані щодо резистентності до кожного з антибіотиків, який планується в якості компонента терапії, а також брати до уваги попередній досвід лікування цього пацієнта антибіотиками.

При виявленні *Helicobacter pylori* рекомендується такий алгоритм лікування:

I. У випадку низької резистентності (менше 15 %) до кларитроміцину в даному регіоні, рекомендовано:

- Стандартна потрійна терапія: інгібітор протонної помпи + амоксицилін + кларитроміцин. Ця схема прийнята і використовується у всьому світі. В деяких регіонах рівень ерадикації з використанням подібної схеми впав до 70–85 % за останні кілька років, частково через збільшення резистентності до кларитроміцину. Збільшення тривалості терапії може підвищити рівень ерадикації, в проведених дослідженнях пропонують збільшувати час лікування з 7 до 14 днів.

При високій чутливості збудника до антибіотиків безвісмутна терапія може мати різний вигляд, зокрема: потрійна терапія (інгібітор протонної помпи + 2 антибіотики), ступінчаста терапія (спочатку інгібітор протонної помпи + 1 антибіотик, далі цей антибіотик замінюється двома іншими), гібридна терапія (інгібітор протонної помпи + 1 антибіотик, далі до нього додаються 2 інших антибіотики), одночасна (інгібітор протонної помпи + 3 антибіотики: кларитроміцин + амоксицилін + метронідазол).

- Режим квадротерапії: ІПП + вісмут + два антибіотики: амоксицилін + кларитроміцин, або метронідазол + тетрациклін.

Ця схема іноді може бути кращою за показником ціна/якість, однак схема прийому препаратів більш складна, порівняно з потрійною терапією. При цьому рівень ерадикації подібний до такого при потрійній терапії.

II. При високій резистентності до одного або більше антибіотиків, рекомендовано:

1. У випадку високої резистентності до кларитроміцину та низької до метронідазолу: потрійна терапія ІПП + метронідазол + амоксицилін;
2. При низькій, але подвійній резистентності до кларитроміцину та метронідазолу: вісмутвмісна квадротерапія або безвісмутна одночасна квадротерапія;
3. При високій подвійній резистентності до кларитроміцину та метронідазолу рекомендована вісмутвмісна квадротерапія.

У разі неефективності вісмутвмісної квадротерапії як терапію другої лінії рекомендовано використовувати потрійну або квадротерапію з левофлораксацином. При відомій резистентності до цього антибіотика можна обрати варіант комбінації вісмуту з рифабути-

ном та іншими антибіотиками. Ще одним варіантом ефективною терапії другої лінії в цьому випадку є квадротерапія: інгібітор протонної помпи + вісмут + левофлораксацин + амоксицилін. В окремих дослідженнях була показана ефективність такої потрійної терапії: інгібітор протонної помпи + амоксицилін + метронідазол. У разі ж неефективності безвісмутної одночасної квадротерапії варіантами терапії другої лінії є вісмутвмісна квадротерапія (інгібітор протонної помпи + вісмут + тетрациклін + метронідазол) або потрійна/квадротерапія з використанням левофлораксацину.

Таким чином, варіантів лікування у випадку стійкості *Helicobacter pylori* до антибіотиків є багато, і в кожному окремому випадку потрібно індивідуально призначати схему лікування, враховуючи попередній досвід пацієнта та особливості регіону проживання.

В Україні терапією першої лінії залишається традиційна потрійна терапія: інгібітор протонної помпи + кларитроміцин + амоксицилін або метронідазол. Альтернативною терапією першої лінії є вісмутвмісна квадротерапія. Рекомендована тривалість терапії – 14 днів, але не менше 10 днів.

Для потрійної терапії українські лікарі можуть використовувати Пілобакт Нео, який є сучасним якісним лікарським засобом, що являє собою набір для потрійної терапії *Helicobacter pylori*-асоційованих захворювань: інгібітор протонної помпи омепразол та два антибіотики: амоксицилін та кларитроміцин. Цей засіб може застосовуватись для терапії першої лінії у пацієнтів, хворих на виразкову хворобу шлунка та дванадцятипалої кишки, гастрит та інші захворювання, викликані бактерією. До переваг Пілобакт Нео належать насамперед якісний склад, який відповідає всім міжнародним та вітчизняним рекомендаціям із застосування антихелікобактерної терапії, зручність у застосуванні та висока якість сировини, з якої виробляються основні компоненти. Наявність трьох необхідних препаратів в одному наборі підвищує комплаєнс та забезпечує повний курс лікування, що дуже важливо для повного вилікування від інфекції *Helicobacter pylori* та запобігання розвитку резистентності мікроорганізму до антибіотиків в подальшому.

Додаткова інформація Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

1. Burucoa C. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection / C. Burucoa, A. Axon // *Helicobacter*. – 2017 – No. 22, Suppl 1. DOI: 10.1111/hel.12403. Review.
2. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV / Florence Consensus Report / P. Malfertheiner, F. Megraud, C. A. O’Morain [et al.] // *Gut*. – 2012. – No. 61. – P. 646–664.
3. *Helicobacter pylori* ‘test and treat’ or endoscopy for managing dyspepsia: an individual patient data meta-analysis / A. C. Ford, M. Qume, P. Moayyedi [et al.] // *Gastroenterology*. – 2005. – No. 128. – P. 1838–1844.
4. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report / P. Malfertheiner, F. Megraud, C. A. O’Morain [et al.]; European *Helicobacter* and Microbiota Study Group and Consensus panel // *Gut*. – 2017. – No. 66 (1). – P. 6–30. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312288.
5. Cost-Effectiveness Analysis of *Helicobacter pylori* Eradication Therapy for Prevention of Gastric Cancer: A Markov Model / Y. Han, T. Yan, H. Ma [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 2019. – No. 30. DOI: 10.1007/s10620-019-05910-1.
6. Parsonnet J. Time for *Helicobacter pylori* eradication / J. Parsonnet // *Lancet Infect Dis.* – 2019. – No. 19 (10). – P. 1042–1043. DOI: 10.1016/S1473-3099(19)30406-2.
7. Review: Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection / A. Makristathis, A. M. Hirschl, F. Mégraud, E. Bessède // *Helicobacter*. – 2019. – No. 24, Suppl 1. – P. e12641. DOI: 10.1111/hel.12641.

Резюме

Современные методы лечения заболеваний, вызванных *Helicobacter pylori*

Н. М. Горобец, Л. А. Матяш, В. С. Пехенько, О. Н. Барна

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев, Украина

Helicobacter pylori определяют у 50 % населения в мире, при этом в некоторых регионах инфицированность этой бактерией может составлять до 80 %. В развивающихся странах, имеющих низкий уровень социально-экономического развития, к которым относится и Украина, болезни желудочно-кишечного тракта, которые ассоциируются с *Helicobacter pylori*, занимают одно из первых мест в структуре заболеваемости. К ним относятся язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гастрит, лимфома и рак желудка. Эрадикация *Helicobacter pylori* проводится согласно признанным медицинским миром терапевтическим схемам, которые включают препараты ингибиторов протонной помпы, висмута и антибиотики. Золотым стандартом считают тройную терапию (омепразол, амоксициллин и кларитромицин), применение которой позволяет вовремя предотвратить тяжелые последствия персистенции *Helicobacter pylori* в желудочно-кишечном тракте (перфоративные язвы, лимфома желудка, рак желудка и т. д.).

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, эрадикация, антибиотик

Summary

Current treatments for diseases caused by *Helicobacter pylori*

N. M. Gorobets, L. O. Matyash, V. S. Pekhenko, O. M. Barna

O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The prevalence of *Helicobacter pylori* in the world reaches 50 % of the population, with infection in some regions up to 80 %. In developing countries with low socio-economic development, (Ukraine also), gastrointestinal diseases associated with *Helicobacter pylori* occupy one of the leading positions in the incidence structure. These include gastric and duodenal ulcer, gastritis, lymphoma and gastric cancer. *Helicobacter pylori* eradication is performed in accordance with recognized medical world therapeutic regimens that include proton pump inhibitors, bismuth and antibiotics. Gold standard is triple therapy, which contains (omeprazole, amoxicillin and clarithromycin), the use of which allows you to timely prevent the serious effects of persistence of *Helicobacter pylori* in the gastrointestinal tract (perforated ulcers, gastric lymphoma, cancer of the stomach).

Key words: *Helicobacter pylori*, eradication, antibiotic