

УДК 616.33-002.44.

Я. В. КОРОСТ, Н. М. ГОРОБЕЦЬ

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

Антихелікобактерна терапія в умовах росту резистентності бактерій до антибіотиків

Резюме

Сучасною стратегією лікування захворювань, асоційованих із *Helicobacter pylori*, є обов'язкове включення в схему лікування антибіотиків, а також зваження на рівень резистентності бактерії до основних компонентів терапії. В Україні інфікованість *Helicobacter pylori* в певних областях може сягати 80 %, тому й поширеність пептичної виразки, атрофічного гастриту та інших хвороб шлунково-кишкового тракту є надзвичайно високою серед усіх верств населення. Актуальним для нашої країни є застосування стандартної потрійної антихелікобактерної терапії, що включає в себе інгібітор протонної помпи в поєднанні з кларитроміцином та амоксициліном. Така терапія тривалістю 10 або 14 днів дозволяє повністю звільнити шлунково-кишковий тракт від *Helicobacter pylori* та запобігти подальшому розвитку патологічного процесу на слизовій оболонці. Така тактика дозволяє з успіхом перешкоджати росту захворюваності на лімфому та рак шлунка, а також знижувати ймовірність ускладнень при пептичних виразках.

Ключові слова: *Helicobacter pylori*, антибіотик, резистентність, пептична виразка

Бактерія *Helicobacter pylori* була відкрита ще наприкінці XIX сторіччя, однак її роль у розвитку захворювань шлунково-кишкового тракту визначили лише в 1994 році, коли були опубліковані результати досліджень учених американського Національного інституту охорони здоров'я. Саме з цього часу розпочалася нова ера лікування виразкової хвороби, а саме – застосування антибіотиків.

Роль цього мікроорганізму в структурі захворюваності українців дуже вагома.

Helicobacter pylori є грамнегативною спіральною рухливою бацилою, яка може існувати в декількох формах: паличкоподібній із джгутиками, округлій формі (I тип) та інтактній (II тип). Останні не здатні до репродукції та перебувають у стані спокою, однак можуть передаватися оральним шляхом та мають здатність перетворюватись на активні патогенні форми при потрапленні в сприятливі умови існування.

Helicobacter pylori може персистувати в слизі або в підслизовому шарі пілоро-антарального відділу шлунка, не маючи здатності до інвазії. Найкращими умовами для розвитку та існування бактерій є температура 37–42 °C та pH середовища 6–8.

Якщо на *Helicobacter pylori* діє антисекреторна або антибактеріальна терапія, бактерії можуть залишатися живими та перетворюватись на кокові форми. Вони дуже стійкі до впливу зовнішнього середовища, однак не мають змоги продовжувати ріст та репродукцію. При потрапленні таких форм у більш сприятливі умови вони знову здатні перетворитись на активні форми та викликати ураження слизової оболонки шлунка.

Варто зазначити, що *Helicobacter pylori* не завжди спричиняє захворювання, це залежить від багатьох факторів, зокрема,

від властивостей бактерії та стану макроорганізму. Бактеріальна клітина стає агресивною завдяки тому, що має здатність до колонізації слизової оболонки шлунка, внутрішньоклітинної пенетрації, вивільнення цитотоксинів та безпосереднього впливу на епітелій шлунка. Якщо макроорганізм на момент інфікування має низьку імунологічну реактивність, то ймовірність виникнення активного гастриту або пептичної виразки значно зростає.

За даними експертів Всесвітньої гастроентерологічної організації, *Helicobacter pylori* виявляється у половини населення Землі. Поширеність інфекції дуже варіабельна залежно від географічного положення, етнічної належності, віку і соціо-економічних факторів – вона висока в країнах, що розвиваються, і нижча в розвинених. Вітім, в останні роки в багатьох регіонах спостерігається тенденція до зниження інфікованості *Helicobacter pylori*. Пряме епідеміологічне порівняння частоти розвитку пептичної виразкової хвороби в мешканців країн, що розвиваються, і розвинених країн, має бути комплексним, оскільки ця хвороба може перебігати безсимптомно, до того ж, широко варіюють доступність і достовірність тестів. Розповсюдженість цього захворювання може значно варіювати не лише між різними країнами, а й навіть між різними регіонами однієї країни.

В Україні кількість виявлених хворих на пептичну виразку перевищує 4 млн, а інфікованість дорослого населення *Helicobacter pylori* сягає 80 %, на рівні з іншим країнами, що розвиваються та мають низькі темпи економічного зростання. Загалом хвороби шлунково-кишкового тракту займають одне з перших місць серед захворюваності населення України, а виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки залиша-

ється одним із найпоширеніших захворювань. Цю патологію виявляють у 6–10 % дорослого населення нашої країни. Також актуальною залишається проблема бактеріального (хелікобактерного) гастриту, який нещодавно було визнано окремим 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 усе ще немає вираженої тенденції до зменшення кількості перфоративних гастродуоденальних виразок. Також важливо пам'ятати, що доведена роль цього мікроорганізму як кофактора у розвитку раку і лімфоми шлунка, тому надзвичайно велика увага приділяється пошукам ефективної схеми лікування. Необхідно також наголосити, що Міжнародна асоціація з вивчення раку визнала *Helicobacter pylori* канцерогеном першого класу. Це ще раз доводить необхідність звернення особливої уваги на захворювання, асоційовані з *Helicobacter pylori*, у всьому світі, зокрема й в Україні.

Діагностичні можливості при пептичній виразці

Відповідно до нових рекомендацій, що були визначені на черговому Маастрихтському консенсусі, діагностика *Helicobacter pylori* включає в себе ендоскопічні та не ендоскопічні методи. Ці рекомендації переглядаються раз на декілька років вченими Європейської групи з вивчення *Helicobacter pylori* (European *Helicobacter pylori* Study Group), які й створили в 1996 році консенсус з метою вивчення проблеми хелікобактеріозу. Найбільш вивченим та рекомендованим неінвазивним тестом для скринінгового виявлення *Helicobacter pylori* у хворих із неостеженою диспепсією є ¹³C-уреазний дихальний тест; окрім цього, високочутливим та специфічним тестом є визначення антигену *Helicobacter pylori* в калі.

Необхідність застосування ендоскопічних методів обстеження виникає якщо наявні так звані симптоми тривоги: втрата маси тіла, дисфагія, кровотеча, анемія тощо, а також якщо є підвищений ризик виникнення раку шлунка та хворий похилого віку, така стратегія має назву «endoscopy end treat». У таких випадках для діагностики *Helicobacter pylori* використовують швидкий уреазний тест, який має 90 % чутливість та 95–100 % специфічність. В Україні з успіхом застосовують як ендоскопічні, так і не ендоскопічні методи діагностики, що, за умови подальшого вчасного лікування, дозволяє зменшити кількість ускладнень при асоційованих із *Helicobacter pylori* захворюваннях, покращити прогноз та знизити ризик виникнення онкологічних захворювань шлунка.

Ще одним із методів неінвазивної діагностики є серологічний тест (визначення антитіл до *Helicobacter pylori* в сироватці крові). Його застосування обумовлене тим, що іноді діагностика іншими методами має низьку чутливість через невисокий вміст *Helicobacter pylori* в шлунку. Зокрема, такі тести можуть проводитися при шлунково-кишкових кровотечах, атрофічному

гастриті, MALT-лімфомі, раку шлунка. Проте, 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 методи: ¹³C-уреазний дихальний тест і визначення антигену *Helicobacter pylori* в калі. З цією метою вони повинні бути проведені як мінімум через 4–8 тижнів після закінчення ерадикаційної терапії. При цьому важливо, щоб пацієнт у цей час не приймав препаратів, які можуть вплинути на точність діагностики: інгібіторів протонної помпи, антибіотиків, препаратів вісму.

Лікування: актуальні пропозиції медичної спільноти

На ефективність лікування хелікобактер-асоційованих захворювань впливають різні фактори, серед яких: комплаєнс пацієнта (прихильність до тривалої терапії антибіотиками), кислотність шлунка, щільність забрудненості слизової оболонки шлунка *Helicobacter pylori*, патогенні особливості її штамів, резистентність бактерії до антибіотиків тощо. Як бачимо, стратегія лікування повинна враховувати всі наведені фактори, адже інше лікування буде не ефективним та економічно не вигідним.

Ще в 2000 році було прийнято Маастрихтський консенсус – 2, на якому була запропонована стратегія «test-and-treat» – «виявляй та лікуй», яка передбачає вчасне тестування пацієнтів із недосліджуваною диспепсією на наявність хелікобактерної інфекції (без застосування ендоскопічних методів) та подальше етіологічне лікування. Ця стратегія актуальна і сьогодні, вона дозволяє вчасно втручатися в розвиток інфекційного процесу, запобігаючи стресу та дискомфорту під час ендоскопії. Тоді ж, у 2000 році, було визначено, при яких саме захворюваннях обов'язкове проведення ерадикації *Helicobacter pylori*: виразкова хвороба, MALT-лімфома, обтяжена спадковість щодо раку шлунка, стан після резекції з приводу раку шлунка, атрофічний гастрит. У 2005 році в Маастрихтському консенсусі – 3 до переліку цих станів було додано випадки поєднання інфікованості *Helicobacter pylori* з залізодефіцитною анемією або ідіопатичною тромбоцитопенічною пурпурою. Цього ж року було наголошено на тому, що етіологічне лікування при інфікованості *Helicobacter pylori* зменшує ризик розвитку раку шлунка. В 2010 році в четвертому Маастрихтському консенсусі було вперше зазначено, що схема лікування повинна обиратися відповідно до регіону перебування пацієнта, адже має місце неоднакова резистентність мікроорганізмів (й *Helicobacter pylori* зокрема) до антибіотиків. Останні рекомендації щодо лікування хелікобактер-асоційованих захворювань наведено в новому Маастрихтському консенсусі – п'ятому (Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report), результати якого були опубліковані в жовтні 2016 року. Окрім інформації щодо результатів за попередні роки роботи з хелікобактерною інфекцією, було також перераховано актуальні схеми

лікування, які залежать від теперішнього стану резистентності до антибіотиків.

Резистентність бактерій до антибіотиків: методи боротьби

На сьогодні дуже актуальною проблемою є резистентність *Helicobacter pylori* до антибіотиків, адже через неї знижується ефективність ерадикаційних схем. Насамперед це стосується стійкості *Helicobacter pylori* до кларитроміцину, метронідазолу та левофлораксацину. Тому при виборі терапії необхідно звертати увагу на статистичні дані щодо резистентності до кожного з антибіотиків у регіоні проживання хворого, а також брати до уваги попередній досвід лікування цього пацієнта антибіотиками.

Основні схеми лікування обов'язково включають у себе комбінацію антибіотиків та інгібітора протонної помпи, при цьому можуть застосовуватися різні представники препаратів, а також різні види призначень: одночасно або по чергово. Додатково можуть бути призначені препарати вісмуту. У випадку низької резистентності (менше 15 %) до кларитроміцину рекомендована стандартна потрійна терапія – інгібітор протонної помпи + амоксицилін + кларитроміцин, – яка є актуальною для України. Ця схема прийнята і використовується у всьому світі, хоча й у деяких регіонах рівень ерадикації за використання такої схеми упав до 70–85 % за останні кілька років, частково через підвищення резистентності до кларитроміцину. Тому збільшення тривалості терапії може підвищити рівень ерадикації: згідно з даними проведених досліджень пропонується збільшення часу лікування з 7 до 14 днів. Також достатньо часто застосовується режим квадритерапії: ІПП + вісмут + два антибіотики (амоксицилін + кларитроміцин або метронідазол + тетрациклін). Ця комбінація іноді може бути кращою за показником ціна / якість, однак більш складна схема прийому препаратів, порівняно з потрійною терапією, може знижувати комплаєнс. При цьому рівень ерадикації високий, подібний до ефекту потрійної терапії.

При високій резистентності до одного або більше антибіотиків безвісмутна терапія може мати різний вигляд, зокрема: потрійна терапія (інгібітор протонної помпи + 2 антибіотики), поступова 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). Якщо відома висока резистентність до кларитроміцину у поєднанні з низькою до метронідазолу, рекомендують використовувати потрійну терапію: ІПП + метронідазол + амоксицилін.

При високій подвійній резистентності до кларитроміцину та метронідазолу рекомендована вісмутовмісна квадритерапія, у разі її неефективності радять використовувати потрійну або квадритерапію терапію з левофлораксацином. При відомій резистентності до цього антибіотика можна обрати варіант комбінації вісмуту з рифабутиним та іншими антибіотика-

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

Базовою терапією, яка є актуальною для нашої країни, залишається потрійна терапія: інгібітор протонної помпи + кларитроміцин + амоксицилін або метронідазол. При цьому тривалість її застосування повинна бути не менше 14 днів (інколи 10 днів). Українські лікарі можуть призначати Пілобакт Нео, який є сучасним якісним лікарським засобом, що представляє собою набір для потрійної терапії *Helicobacter pylori*-асоційованих захворювань: інгібітор протонної помпи омепразол та 2 антибіотики: амоксицилін та кларитроміцин. Цей засіб може застосовуватися в якості терапії першої лінії для пацієнтів, хворих на виразкову хворобу шлунка і 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 у подальшому.

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

1. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report / P. Malfertheiner, F. Megraud, C. O'Morain [et al.] // *Gut*. – 2017. – Vol. 66. – P. 6–30. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312288.
2. Всеобщие рекомендации Всемирной гастроэнтерологической Организации: *Helicobacter pylori* в развивающихся странах, Август 2010. // World Gastroenterology Organization [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/helicobacter-pylori-russian-2010.pdf>
3. Fernández Salazar L. Treating *Helicobacter pylori* infection in the face of growing antibiotic resistance / Fernández Salazar L., Valle Muñoz // *J. Rev. Esp. Enferm. Dig.* – 2019. – Vol. 111 (9). – P. 653–654. DOI: 10.17235/reed.2019.6575/2019.
4. *Helicobacter pylori* infection associates with fecal microbiota composition and diversity / F. Frost, T. Kacprowski, M. Rühlmann [et al.] // *Sci Rep.* – 2019. – Vol. 9 (1). – 20100. DOI: 10.1038/s41598-019-56631-4.
5. Czinn S. J. *Helicobacter pylori* infection: detection, investigation, and management / S. J. Czinn // *J. Pediatr.* – 2005 – Vol. 146 (3 Suppl). – P. 21–26.
6. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer and gastric cancer / N. Matsukura, M. Onda, K. Yamashita. *Gan To Kagaku Ryoho* // *Review. Japanese.* – 1995 – Vol. 22 (2). – P. 169–178.
7. Prevention of gastric cancer by *Helicobacter pylori* eradication: A review from Japan. Uno Y. // *Cancer Med.* – 2019 – Vol. 8 (8). – P. 3992–4000. DOI: 10.1002/cam4.2277.
8. Prevalence of *helicobacter pylori* infection in dyspeptic patients and its association with clinical risk factors for developing gastric adenocarcinoma / S. S. Borges, A. F. P. L. Ramos, A. V. Moraes Filho [et al.] // *Arq Gastroenterol.* – 2019 – Vol. 56, No. 1. pii: S0004-28032019005001103. DOI: 10.1590/S0004-2803.201900000-03.

Резюме

Антихеликобактерная терапия в условиях роста резистентности бактерий к антибиотикам

Я. В. Корост, Н. Н. Горобец

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

Современной стратегией лечения заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*, является обязательное включение в схему лечения антибиотиков, а также учет уровня резистентности бактерии к основным компонентам терапии. В Украине инфицированность *Helicobacter pylori* в определенных областях может достигать 80 %, поэтому и распространенность язвенной болезни, атрофического гастрита и других заболеваний желудочно-кишечного тракта чрезвычайно высока среди всех слоев населения. Актуальным для нашей страны является применение стандартной тройной антихеликобактерной терапии, включающей в себя ингибитор протонной помпы в сочетании с кларитромицином и амоксициллином. Такая терапия продолжительностью 10 или 14 дней позволяет полностью освободить желудочно-кишечный тракт от *Helicobacter pylori* и предотвратить дальнейшее развитие патологического процесса на слизистой оболочке. Такая тактика позволяет с успехом препятствовать росту заболеваемости лимфомой и раком желудка, а также снижать вероятность осложнений при пептических язвах.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, антибиотик, резистентность, язва

Summary

Antichelicobacter therapy in the context of increasing bacterial resistance

Ya. V. Korost, N. M. Gorobets

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

A modern strategy for the treatment of diseases associated with *Helicobacter pylori* is the mandatory inclusion in the scheme of treatment of antibiotics, as well as considering the level of bacterial resistance to the main components of therapy. In Ukraine, *Helicobacter pylori* infection in some areas can reach about 80%, so the prevalence of peptic ulcer, atrophic gastritis and other diseases of the gastrointestinal tract is extremely high in all sections of the population. Topical for our country is the use of standard triple antychelicobacter therapy, which includes: proton pump inhibitor in combination with clarithromycin + amoxicillin. Such therapy lasting 10 or 14 days allows to completely free the gastrointestinal tract from *Helicobacter pylori*, and to prevent the further development of pathological process on the mucous membrane. This tactic can successfully prevent the growth of incidence of gastric lymphoma, cancer of the stomach, as well as reduce the likelihood of complications in peptic ulcers.

Key words: *Helicobacter pylori*, antibiotic, resistance, peptic ulcer