

А.С. Свиницкий¹, Г.А. Соловьева^{1,2}, Е.Н. Ревенко¹, Е.Г. Курик^{2,3}, В.А. Яковенко², Е.Л. Кваченюк⁴, Н.В. Дынник¹
¹ Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев; ² Универсальная клиника «Обериг», г. Киев;
³ ГНУ «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» ГУД, г. Киев;
⁴ Киевский городской консультативно-диагностический центр

Оптимизация эрадикационной терапии

Открытие австралийских исследователей Робина Уоррена и Барри Маршала заставило мировую медицинскую общественность пересмотреть ряд положений по патологии гастродуоденальной зоны и выделить целую группу Нр-ассоциированных заболеваний. Инфекция *Helicobacter pylori* (Нр) считается важнейшим этиопатогенетическим звеном развития хронического гастрита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, MALT-лимфомы и некардиального рака желудка. Широкое проведение антихеликобактерной терапии (АХТ) с целью эрадикации инфекции в ряде стран Западной Европы, а также в США, Японии и Австралии позволило существенно снизить уровень инфицированности и заболеваемости Нр-ассоциированными заболеваниями и предотвратить опасные исходы этих патологий (желудочно-кишечное кровотечение, перфорация, аденокарцинома желудка и др.).

Основной задачей АХТ является поддержание уровня эрадикации >85% и предупреждение повышения антимикробной резистентности в общей популяции. В то же время сейчас наблюдается постепенное снижение уровня эрадикации Нр, и задача лечения инфекции Нр становится сложной, прежде всего из-за снижения эффективности стандартной тройной терапии с 90% в 1990-х гг. до <60%. Основной причиной неудачи эрадикации является антимикробная резистентность. Например, резистентность к кларитромицину снижает эффективность стандартной тройной терапии до 35-60%. Тенденция к росту резистентности Нр к кларитромицину четко прослеживается в странах Европы. В 2012 году на симпозиуме, посвященном 30-летию открытия Нр, проф. Francis Megraud докладывал про результаты исследования чувствительности Нр в большинстве стран Европы, которое проводилось в 2008-2009 гг. Общий уровень резистентности к кларитромицину составил 17%. Если рассмотреть подробнее данные по странам, то можно видеть разброс между минимальным уровнем резистентности, составившим примерно 5% в Нидерландах, и максимальным – 36% – в Австрии. Таким образом, в большинстве стран северных регионов Европы резистентность довольно низкая, тогда как в странах Южной, Восточной и Центральной Европы она выше (15%). На сегодняшний день известно, что эффективность АХТ может зависеть от целого ряда факторов.

Пролонгация курса АХТ с 7 до 10-14 дней повышала уровень эффективности на 9-12%, в настоящее время этот показатель составляет 3-5%.

Включение препарата висмута (Де-Нол) в состав схем АХТ является одним из наиболее эффективных и доступных способов оптимизации лечения инфекции Нр. Общеизвестно, что висмута трикалия дицитрат (ВТД) обладает выраженным прямым и опосредованным антихеликобактерным (АХБ) действием за счет целого спектра механизмов. Реализация антибактериального эффекта ВТД в отличие от антибиотиков происходит за счет местного «антисептикоподобного» действия. При контакте ВТД с Нр происходит подавление синтеза АТФ, белков бактериальной клетки, нарушается бактериальная адгезия, синтез бактериальной протеазы, фосфолипазы и уреазы, повреждается внеклеточный бактериальный гликокаликс. Исследования последних лет показали, что одним из механизмов повреждения Нр является модификация метаболизма железа и никеля в бактериальной клетке. Можно предположить, что именно за счет различий в реализации антибактериального действия по сравнению с антибиотиками, а также воздействия на несколько мишеней, резистентность Нр к ВТД не развивается. Помимо антибактериального эффекта препарата на сегодняшний день описаны и многие другие:

- образования слизистого геля в краях и дне язвы;
- стимуляция синтеза простагландинов группы Е;
- повышение выделения НСО₃-мукоцитом в желудочную слизь;
- депонирование эпидермального фактора роста в зоне язвы;
- связывание с пепсином.

Применение ВТД актуально не только в схемах классической квадротерапии, но также четвертым компонентом в схемах стандартной тройной АХТ первой линии, в целях оптимизации эффективности эрадикационного протокола. Недавнее исследование В. Ergul и соавт. показало существенное увеличение эффективности тройной схемы АХТ при включении ВТД до 90,7%.

Применение высоких доз ИПП приводит к более выраженному антисекреторному действию, что определяет значимое повышение эффективности схем АХТ первой линии за счет различных факторов, среди которых наиболее важным можно признать повышение устойчивости кларитромицина и амоксициллина при слабых значениях рН.

По результатам метаанализа, проведенного А. Villoria и соавт. (2008), двойные дозы ИПП дают в среднем 8% преимущества над стандартными дозами ИПП.

Использование адьювантной терапии с применением пробиотиков является многообещающим направлением оптимизации протоколов лечения. К возможным механизмам АХБ действия пробиотиков относят:

- выработка веществ, ингибирующих процессы метаболизма Нр;
- подавление адгезивных свойств Нр;
- модулирование иммунного ответа макроорганизма, в том числе ингибирование высвобождения ИЛ-8 в ответ на инвазию Нр.

Наиболее часто в клинических исследованиях изучалась эффективность таких пробиотиков, как *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus* spp., а также *Bifidobacterium lactis* и *B. bifidum*. Несколько метаанализов демонстрируют, что добавление вышеназванных пробиотических средств в стандартные схемы АХТ увеличивает частоту эрадикации, а также снижает частоту побочных эффектов, связанных с АХТ.

Для оптимизации АХТ и повышения ее эффективности мы провели сравнительное исследование эффективности стандартной тройной терапии и стандартной тройной терапии с добавлением ВТД (Де-Нол).

Материалы и методы

В исследование включили 80 пациентов, которых разделили на 2 группы. I группу составили 37 пациентов, принимавших стандартную тройную терапию (1-я схема – ИПП в стандартной дозе + амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки + кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки 10 дней), II – 43 пациента, которые принимали стандартную тройную терапию

с добавлением Де-Нола (2-я схема – ИПП + амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки + кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки + Де-Нол 120 мг 4 раза в сутки 10 дней). Пациенты обеих групп были статистически однородны по полу, возрасту, спектру диагностированных заболеваний. Основным показателем для проведения эрадикационной терапии был хронический Нр-ассоциированный гастрит. Исследование проводилось на протяжении 7 лет.

Эзофагогастродуоденоскопия

Комплексная видеоэзофагогастродуоденоскопия производилась при помощи видеоконтекста Olympus EVIS EXERA II двумя видеоэзофагогастродуоденоскопами:

- 1) Olympus Q-180 с высокой разрешающей способностью и узкополосной визуализацией;
- 2) Olympus Q-160Z с функцией высокой разрешающей способности, высокого увеличения (до ×115), узкополосной визуализацией.

Оценивали ямочный рисунок слизистой оболочки желудка (СОЖ) и рисунок капиллярной сети с использованием узкополосного спектра (NBI) и высокого увеличения (×115). Для усиления качества изображения применяли хромоэндоскопию с красителями.

Выполняли политопную биопсию со всех выявленных патологических участков СОЖ (биопсийные щипцы типа «крокодил + крысиный зуб», FB-55K-1; Olympus Optical CoLTD, Япония). Минимально брали биоптаты из пяти зон. При этом обязательно производилась биопсия в антральном отделе желудка по малой и большой кривизне, в углу желудка, теле желудка по малой и большой кривизне. Имея возможность использовать эндоскопию с функциями высокой разрешающей способности, высоким увеличением



А.С. Свиницкий



Г.А. Соловьева

Таблица 1. Морфологическая характеристика антрального гастрита в исследуемых группах (n, %)

Признак	I группа (n=37)	II группа (n=43)	p критерий χ ²
Степень воспаления			
Нет	0	0	p=0,525 χ ² =1,30
I степень	19	43	
II степень	17	22	
III степень	1	0	
Степень активности			
Нет	6	7	p=0,931 χ ² =0,143
I степень	22	24	
II степень	9	12	
III степень	0	0	
Атрофия			
Нет	7	7	p=0,890 χ ² =0,227
I степень	26	31	
II степень	4	4	
III степень	0	1	
Метаплазия			
Нет	18	19	p=0,718 χ ² =0,660
полная (тонкокишечная)	13	14	
неполная (толстокишечная)	5	10	
Дисплазия низкой степени	2	1	
	5,4	2,3	p=0,468 χ ² =0,522

Таблица 2. Морфологическая характеристика гастрита тела желудка в исследуемых группах (n, %)

Признак	I группа (n=37)	II группа (n=43)	p критерий χ ²
Степень воспаления			
Нет	20	24	p=0,984 χ ² =0,03
I степень	16	18	
II степень	1	1	
III степень	0	0	
Степень активности			
Нет	27	34	p=0,506 χ ² =1,36
I степень	9	9	
II степень	1	0	
III степень	0	0	
Атрофия			
Нет	30	36	p=0,554 χ ² =1,80
I степень	6	7	
II степень	1	0	
III степень	0	0	
Метаплазия			
Нет	33	39	p=0,548 χ ² =1,21
Полная (тонкокишечная)	4	3	
неполная (толстокишечная)	10,8	7,0	
Дисплазия низкой степени	0	1	
	0	2,3	p=0,351 χ ² =0,871

(до $\times 115$), узкополосной визуализацией, хромоскопию, эндоскопически оценивали наличие участков атрофии, метаплазии, дисплазии и дополнительно брали биоптаты из этих участков (рис. 1). Выполняли фото- и видеофиксацию хода исследования на жесткий диск персонального компьютера.

Гистологические исследования

Образцы СОЖ каждой зоны, промаркированные отдельно, фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина. Далее материал проводили в гистопроцессоре карусельного типа STP-120. Для заливки парафиновых блоков использовали станцию ЕС-350, для нарезания парафиновых блоков – ротационный микротом серии HM-340E, для покраски гистологических препаратов – автомат Robot-Stainer HMS-740 (все аппараты фирмы Carl Zeiss Micro Imaging GmbH, Германия). Препараты окрашивали гематоксилин-эозином, алциановым синим. Использовали микроскоп Axioskop 40 с фотокамерой AxioCam MRc5 (Carl Zeiss, Германия).

Для оценки атрофии СОЖ использовали визуально-аналоговую шкалу OLGA (2008). Согласно рекомендациям российских морфологов, предложенным на III съезде патологоанатомов (Самара, 2009), мы объединяли принцип визуально-аналоговой шкалы Модифицированной Сиднейской системы и табличной оценки степени и стадии хронического гастрита. Также устанавливали степень воспаления, активности, атрофии, метаплазии антрального гастрита и гастрита тела желудка, степень обсеменения Нр согласно Сиднейской системе с учетом дополнений, сформулированных в Хьюстонской классификации, отличали I, II, III степень воспаления, активности, атрофии, обсеменения Нр.

Методы диагностики Нр

Биоптат слизистой оболочки с большой кривизны антрального отдела желудка предварительно размещали на индикаторном диске тест-системы для выполнения быстрого уреазного теста. Кроме вышеописанного уреазного теста, Нр диагностировали гистологическим методом, определяли антиген Нр в кале с помощью моноклональных антител. Мы окрашивали срезы из парафиновых блоков по Гимзе (рис. 2). Гистологические препараты просматривали на микроскопе Axioskop 40 (Zeiss) при увеличении 200 (рис. 2).

Критериями оценки лечения были:

- процент эрадикации Нр;
- исчезновение (уменьшение) воспаления, активности;
- динамика атрофии, кишечной метаплазии.

Исследования (ЭГДС, гистологические исследования, методы диагностики Нр) проводили до лечения всем пациентам. Контрольные исследования выполняли через 1,3 года или 3-6 месяцев в зависимости от степени атрофии и протоколов ведения пациентов с предраковой патологией желудка (атрофическим гастритом, кишечной метаплазией, дисплазией), разработанных в клинике «Обериг» и согласующихся с MAPS.

Результаты

Распределение пациентов в двух исследуемых группах согласно гистологическим данным отображено в таблицах 1 и 2.

Как видно, большинство пациентов были с атрофическим антральным гастритом, что отражает общую тенденцию распределения гастритов в нашей популяции. По наличию воспаления и активности в антральном отделе желудка и их распределению по степеням между группами не было выявлено достоверных различий. Почти у половины больных регистрировался пангастрит, то есть фиксировалось воспаление и в теле, и в антральном отделе желудка. У большей части пациентов I и II группы гастрит был активным в антральном отделе желудка и неактивным в теле желудка. Атрофия в большей степени регистрировалась в антральном отделе желудка: у 81,1% пациентов I группы

и у 83,7% больных II группы. В теле желудка атрофия наблюдалась у 27,0% пациентов I группы и у 20,9% II группы. Дисплазия низкой степени была зарегистрирована в 10% случаев. Так же, как и в антральном отделе, пациенты двух исследуемых групп не отличались по наличию и распределению гастрита тела желудка по степеням воспаления, активности, атрофии. Также не было выявлено достоверных различий в наличии кишечной метаплазии и ее типов в теле и антральном отделе желудка.

Оценка эрадикации Нр проводилась быстрым уреазным тестом и гистологическим методом. Частота эрадикации Нр при лечении двумя исследуемыми схемами отображена в таблице 3.

Частота эрадикации при применении стандартной тройной терапии остается низкой – 62,2%. В нашем предыдущем исследовании, в котором сравнивалась частота эрадикации при применении тройной и четвертной терапии, частота эрадикации при применении тройной терапии составила 48,3%. Наши данные отражают современные тенденции клинического применения АХТ, которые характеризуются снижением эффективности классической тройной схемы эрадикационной терапии.

Для оптимизации эрадикации мы использовали Де-Нол, который добавляли к стандартной тройной терапии. При применении тройной терапии с Де-Нолом уровень эрадикации Нр составил 83,7%, демонстрируя прирост в 21,5%. Очевидно, такая эффективность II схемы терапии объясняется многообразным действием ВТД, который рассматривается как перспективное средство для преодоления резистентности Нр к антибиотикам. Так, в контексте антибиотикорезистентности интересны результаты исследования Q. Sun и соавт. (2010), продемонстрировавшие повышение эффективности эрадикации на 15,4% и потенциальное преодоление резистентности Нр к кларитромицину в случае увеличения длительности использования стандартной тройной АХТ с дополнительным включением препарата ВТД с 7 до 14 дней (так называемая альтернативная висмут-содержащая квадротерапия).

Уменьшение воспаления, активности коррелирует с эрадикацией Нр (табл. 4). При применении I схемы терапии эрадикация Нр составила 62,2%, исчезновение (уменьшение) воспаления – 64,9% в антруме, 64,7% – в теле желудка, исчезновение активности – 58,1% в антруме, 60,0% – в теле желудка. При применении II схемы эрадикация Нр составила 83,7%, исчезновение (уменьшение) воспаления – 88,4% в антруме, 94,7% – в теле желудка, исчезновение активности – 88,9% в антруме, 88,9% – в теле желудка. Так как пациенты наблюдались через 1 год и через 3 года после эрадикации Нр, выраженного регресса атрофии нами не наблюдалось. Уменьшение степени атрофии в теле желудка наблюдалось у 1 (8,1%) пациента I группы и у 3 (25,6%) больных II группы ($p > 0,05$). Тенденция более выраженного уменьшения атрофии наблюдалась у пациентов, принимавших схему терапии с Де-Нолом.

Обсуждение

Традиционно к способам повышения эффективности эрадикационной терапии относят удлинение сроков лечения, увеличение дозы используемых антибиотиков и применение новых антибиотиков. Однако эти методы имеют ряд недостатков. Удлинение сроков лечения и увеличение дозы антибиотиков приводят к снижению рентабельности терапии и повышению риска развития побочных эффектов, тогда как эффективность эрадикации возрастает всего лишь на 9-12% по сравнению с семидневной схемой лечения. Использование новых антибиотиков в схемах эрадикации является лишь временным решением проблемы, так как при их использовании в течение нескольких лет высока вероятность развития устойчивости Нр и к этим препаратам. К тому же применение «терапии спасения», в частности

Схема лечения	Уреазный тест (отрицательный)	Гистология (Нр – не обнаружено)
I схема (n=37)	24 (64,9)	23 (62,2)
II схема (n=43)	37 (86,0)	34 (83,7)
p, критерий χ^2	p=0,026 $\chi^2=4,93$	p=0,029 $\chi^2=4,78$

Показатель	I схема (n=37)	II схема (n=43)	p критерий χ^2	
				Успешная эрадикация Нр
Успешная эрадикация Нр	23/37 (62,2)	36/43 (83,7)	p=0,029* $\chi^2=4,78$	
Уменьшение или исчезновение воспаления	антрум	24/37 (64,9)	38/43 (88,4)	p=0,012* $\chi^2=6,3$
	тело	9/17 (64,7)	18/19 (94,7)	p=0,023* $\chi^2=5,17$
Уменьшение степени активности	антрум	18/31 (58,1)	32/36 (88,9)	p=0,003* $\chi^2=8,35$
	тело	6/10 (60,0)	8/9 (88,9)	p=0,153 $\chi^2=2,04$
Уменьшение степени атрофии	антрум	0	0	-
	тело	1/7 (8,3)	3/7 (25,6)	p=0,237 $\chi^2=1,4$

* – разница между группами статистически значима ($p < 0,05$).

с левофлоксацином, по ряду данных отнюдь не приводит к значительному увеличению показателей эрадикации. Увеличение дозы антисекреторных препаратов не всегда оптимально с точки зрения соотношения цена/качество и не уменьшает частоту развития осложнений язвенной болезни – например, кровотечения. Целесообразным является включение ВТД (Де-Нола), первичная и вторичная резистентность Нр к которому отсутствует и при использовании которого не проявляются такие побочные эффекты, как антибиотик-ассоциированная диарея и дисбиоз кишечника.

В период 2008-2015 гг. мы провели два крупных сравнительных исследования эффективности АХТ. Результаты одного исследования были опубликованы в 2015 году. Сравнивались два стандартных режима терапии: тройная и квадротерапия с препаратом висмута. Было показано, что квадротерапия с препаратом висмута значительно превосходит тройную как по проценту эрадикации Нр, так и по динамике воспалительных изменений в СОЖ. Эрадикация Нр была достигнута у 48,3% пациентов (уреазный тест), 55,2% больных (гистология), получавших тройную терапию, и у 81,9% (уреазный тест) и 88,9% пациентов, получавших квадротерапию с Де-Нолом ($p=0,0001$). Уменьшение воспаления, активности достоверно превалировало у пациентов, принимавших квадротерапию. Настоящее исследование показывает значительное превосходство схем терапии с ВТД (Де-Нол). Добавление Де-Нола к стандартной тройной терапии увеличивает процент эрадикации Нр на 21,5%. Эрадикация при применении стандартной тройной терапии остается низкой и, по данным настоящего исследования, составляет 62,2%. При добавлении к стандартной тройной терапии Де-Нола эрадикация составляет 83,7%, что превышает порог в 80%. Очевидно, такую эффективность тройной терапии при добавлении Де-Нола можно объяснить многообразными эффектами ВТД, в том числе его антибактериальной активностью.

Уменьшение степени воспаления, активности в слизистой оболочке как антрального отдела, так и тела желудка, коррелирует с эрадикацией Нр. При применении I схемы терапии исчезновение (уменьшение) воспаления составило 64,9% в антруме, 64,7% – в теле желудка, исчезновение активности – 58,1% в антруме, 60,0% – в теле желудка. При применении II схемы исчезновение (уменьшение) воспаления составило 88,4% в антруме, 94,7% – в теле желудка, исчезновение активности – 88,9% в антруме, 88,9% – в теле желудка. Положительная динамика воспалительных изменений значительно превалирует у пациентов, принимавших тройную терапию с добавлением Де-Нола (четвертную).

Выводы

1. Эффективность эрадикации при применении стандартной тройной терапии остается низкой и составляет 48,8-62,2%.
2. Добавление ВТД (Де-Нола) к стандартной тройной терапии значительно повышает ее эффективность. Прирост эрадикации составляет 21,5%.
3. При применении стандартной тройной терапии с добавлением ВТД (Де-Нол) наблюдается существенная позитивная динамика воспалительного процесса в СОЖ.

Список литературы находится в редакции.



Рис. 1. Эндоскопическая фотография. Тонкокишечная метаплазия слизистой оболочки тела желудка. Эндоскопическое исследование в узком спектре света (NBI), с высоким увеличением ($\times 115$). Хромоскопия 1,5% уксусной кислотой

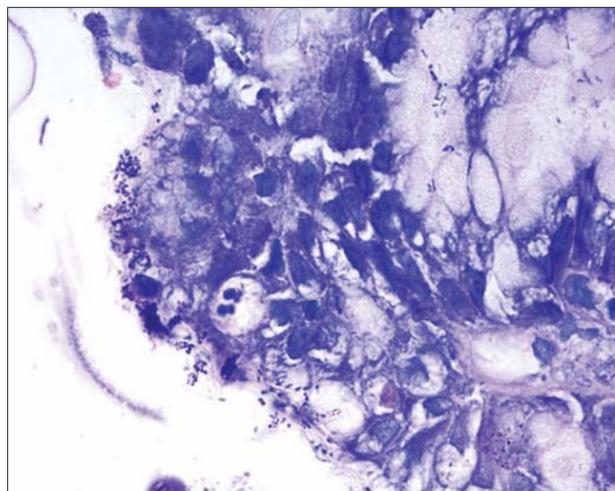


Рис. 2. Бактерии Нр в эпителии и на поверхности эпителия СОЖ (высокая степень колонизации). Окраска по Гимзе. Увеличение $\times 40$