

Инфекция *H. pylori*: от заражения до излечения

**Дехнич Наталья Николаевна
ФГБОУ СО «Смоленский государственный медицинский
университет» Минздрава России**

Актуальность

В России *Helicobacter pylori* выявляется у 65-92% взрослых



Инфицирование *H. pylori* среди детей в возрасте 5-10 лет было выявлено у 29%, в возрасте 11-14 лет – у 56%



Для *H. pylori* позитивных пациентов риск развития язвенной болезни и рака желудка в течение жизни составляет ~ 10-50% и 1-2%, соответственно

Пути передачи инфекции *H. pylori*

Орально-оральный



Фекально-оральный

Гастро-оральный



Колонизация *H. pylori* в СОЖ

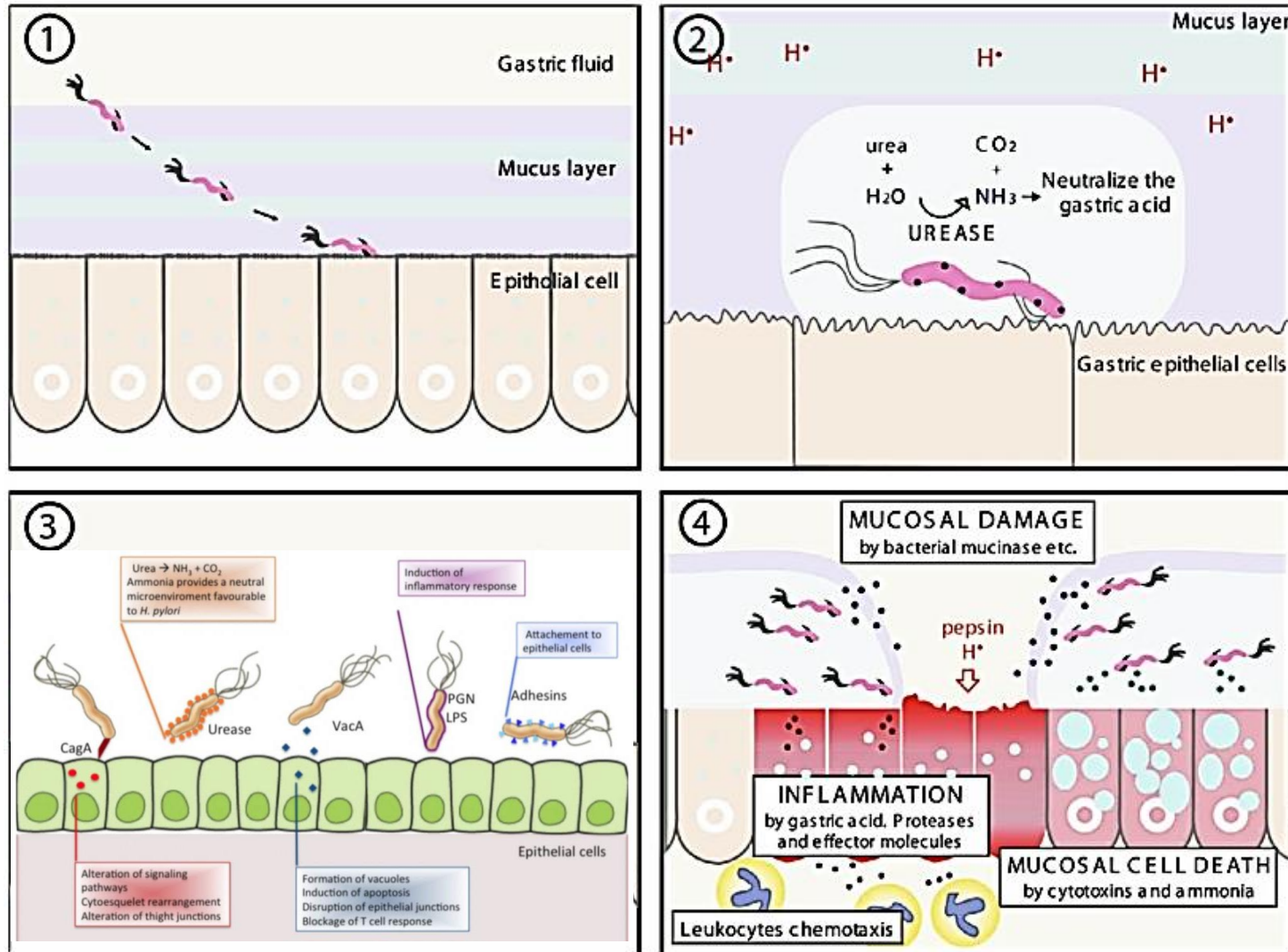
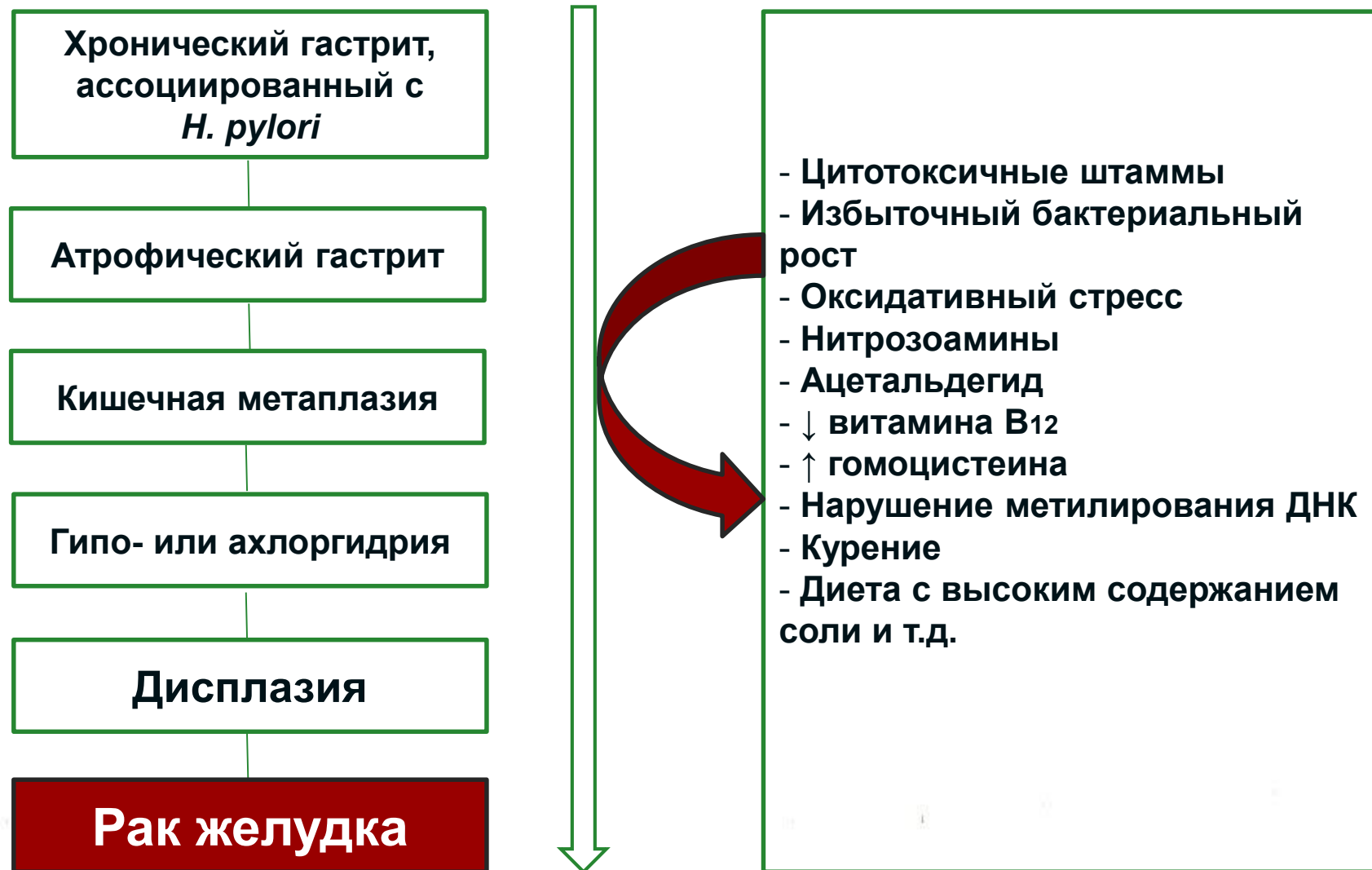
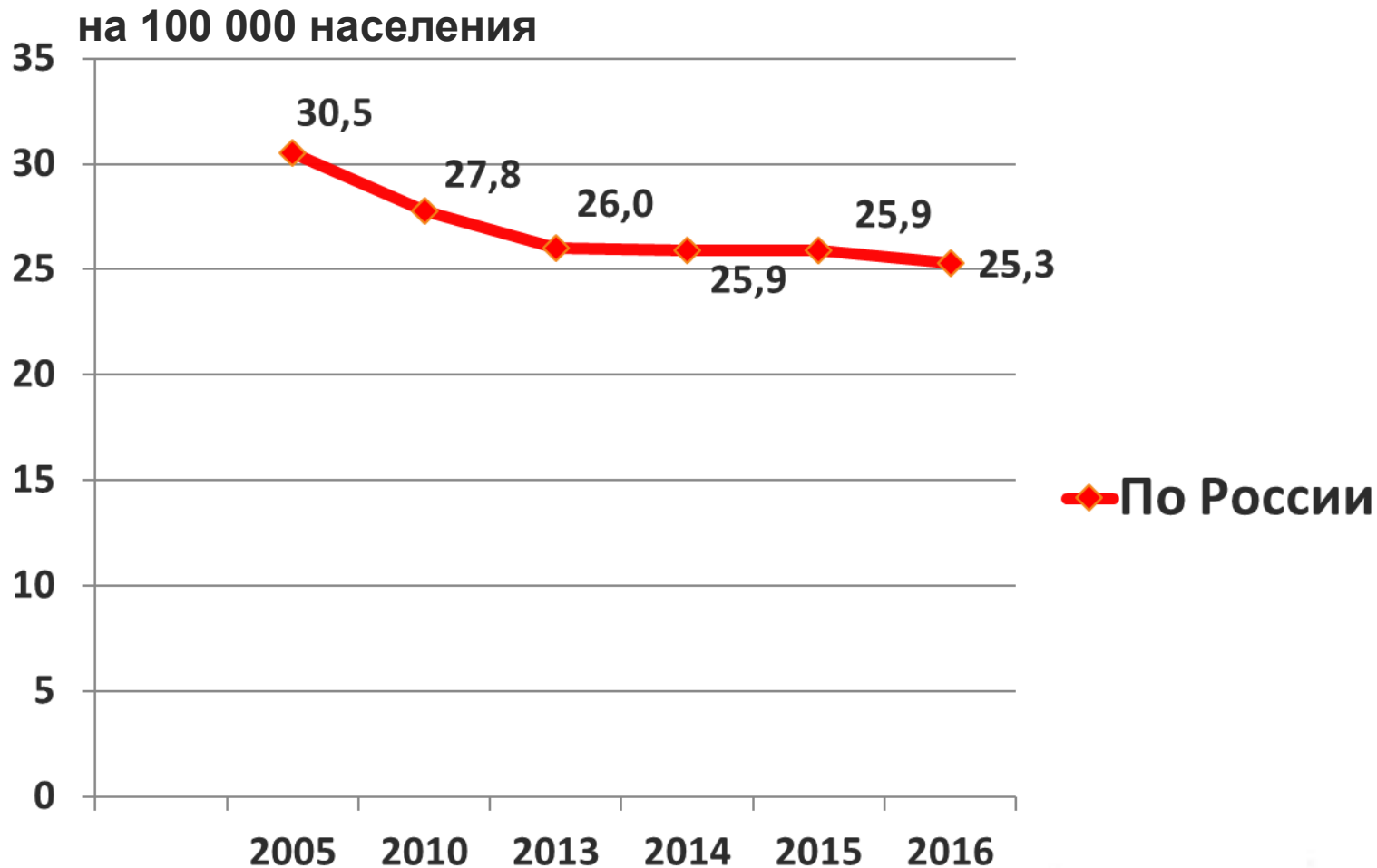


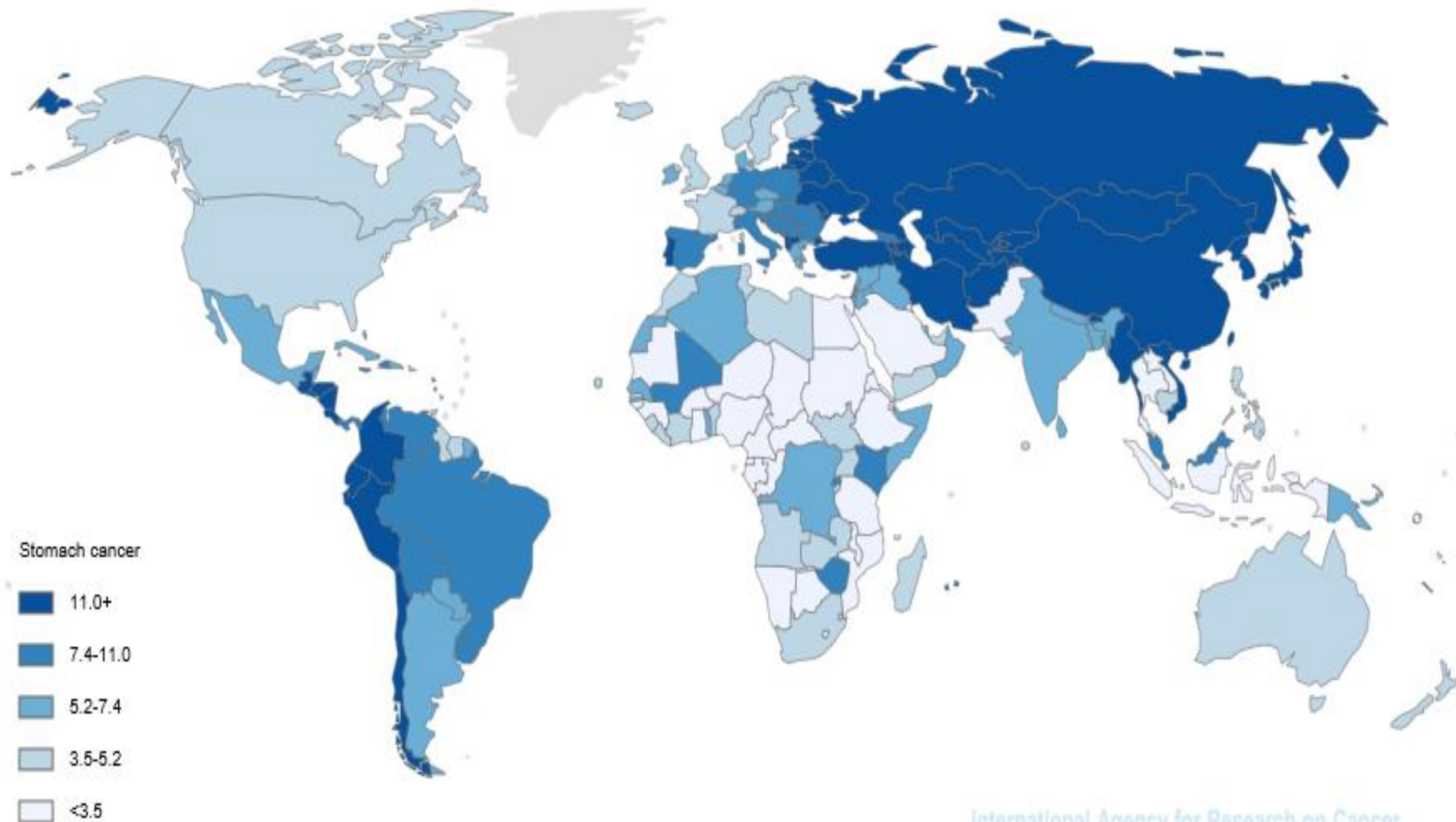
Схема канцерогенеза рака желудка на основе каскада Р. Correa



Заболеваемость населения злокачественными новообразованиями желудка



Заболееваемость раком желудка в мире



на 100 000 населения

International Agency for Research on Cancer



Показания для диагностики и лечения *H. pylori*

- Диспепсия
- Хронический гастрит, в том числе атрофический
- Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки
- Гастропатия, индуцированная приемом НПВП, а также необходимость длительного приема НПВП и аспирина у пациентов с язвенным анамнезом
- Необходимость длительного приема ингибиторов протонной помпы

Показания для диагностики и лечения *H. pylori*

RUS2132665 от 23.03.20

- Аутоиммунная тромбоцитопения
- Железодефицитная анемия (при отсутствии других причин)
- Дефицит витамина B12
- MALT-лимфома желудка
- Состояния после операции по поводу рака желудка, эндоскопической резекции ранних злокачественных новообразований желудка
- Желание пациента, в том числе имеющего близких родственников, страдающих раком желудка

Первичная диагностика *H. pylori*

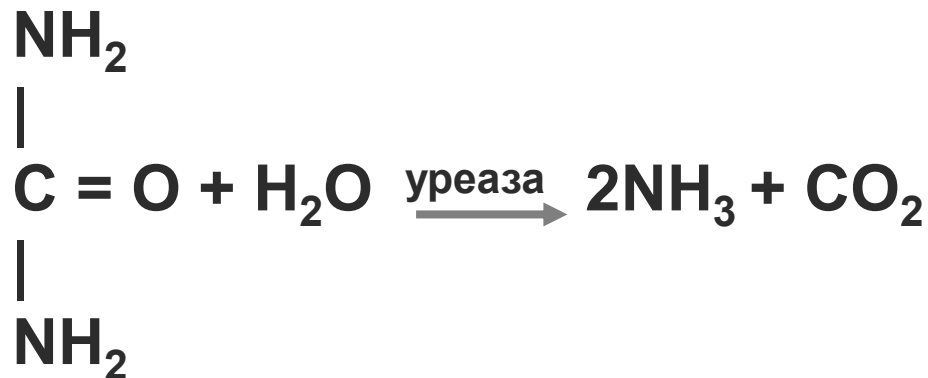
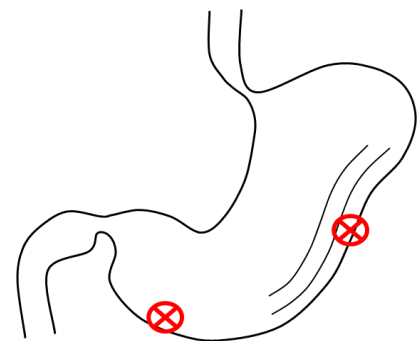
ИНВАЗИВНАЯ

- Быстрый уреазный тест
- Гистологический метод
- Микробиологический метод
- ПЦР гастробиоптата

НЕИНВАЗИВНАЯ

- Дыхательный тест с мочевиной, меченной ^{13}C
- Обнаружение антигена *H. pylori* в кале
- Серологический метод (anti-*H. pylori* IgG крови)

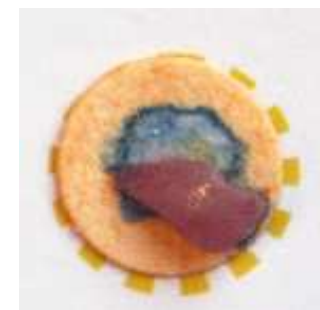
Быстрый уреазный тест



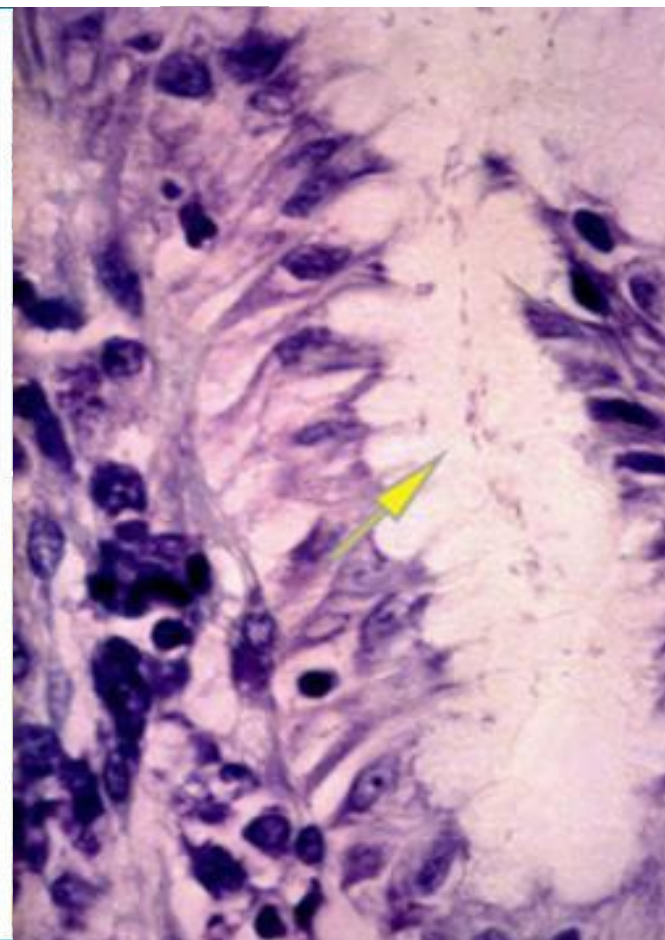
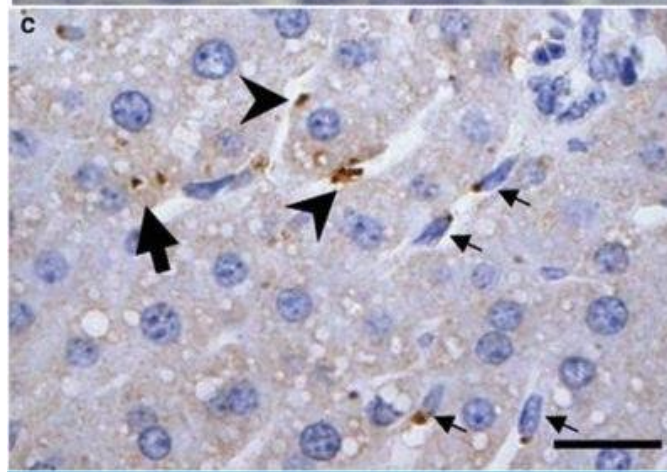
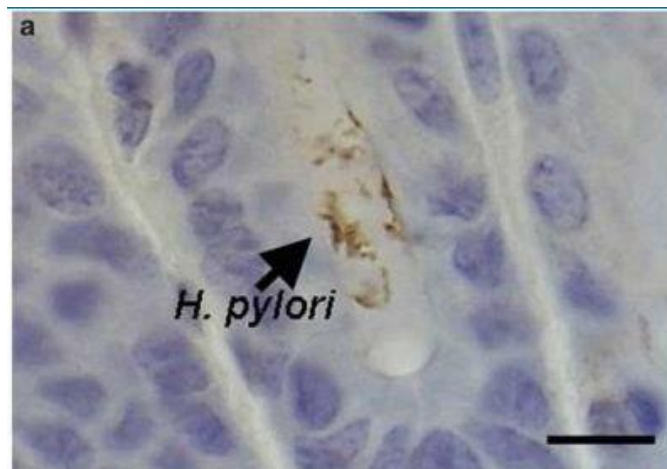
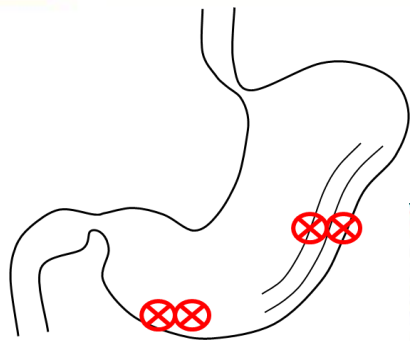
Отрицательный
результат



Положительный
результат



Гистологический метод диагностики *H. pylori*



Ложноотрицательные результаты диагностики *H. pylori*

- Недавнее желудочное кровотечение
- Тяжелая атрофия слизистой оболочки желудка
- Распространенная кишечная метаплазия СОЖ
- Предшествующий прием ИПП, антибиотиков, препаратов висмута

Условия, необходимые для качественной диагностики *H. pylori*

**Отмена ингибиторов протонной помпы
не менее чем за 2 недели,
антибактериальных препаратов и препаратов
висмута не менее чем за 4 недели до
исследования!**

Серологический метод

РЕКОМЕНДУЕТСЯ

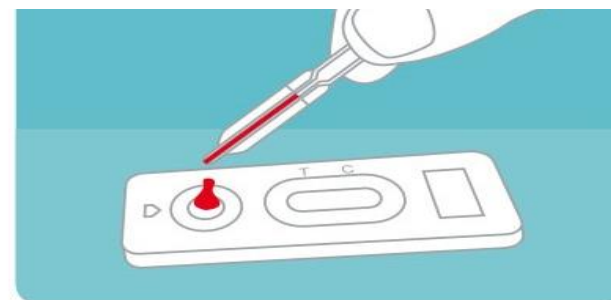
↓

Определение anti-*H. pylori* IgG
крови лабораторным способом

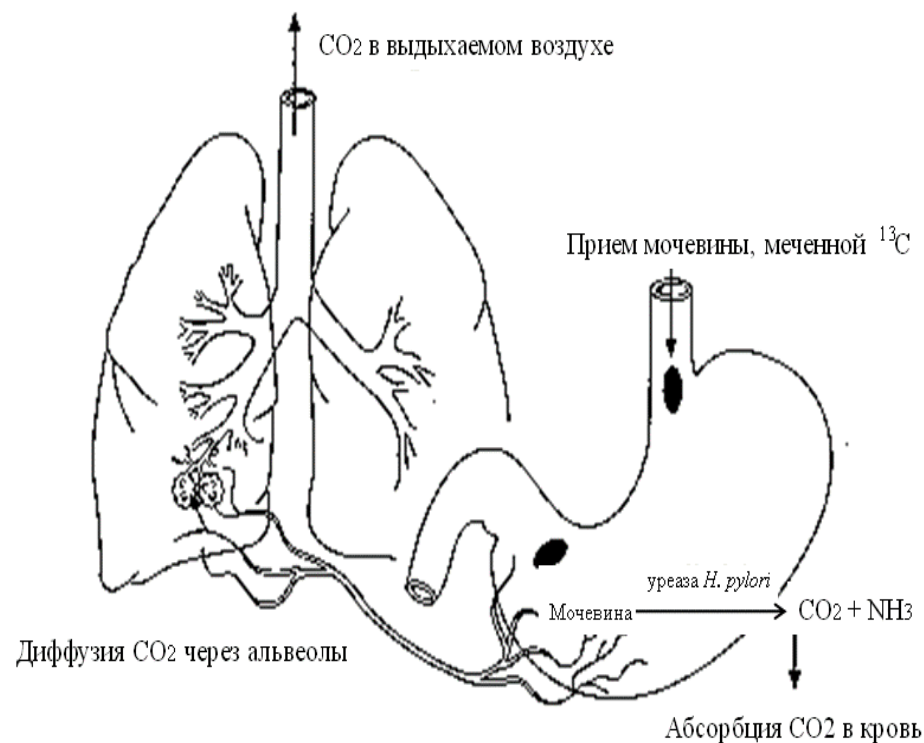
НЕ РЕКОМЕНДУЮТСЯ

↓

Тесты для
иммунохроматографического
быстрого выявления антител
H. pylori в цельной крови



Дыхательный тест с мочевиной ^{13}C



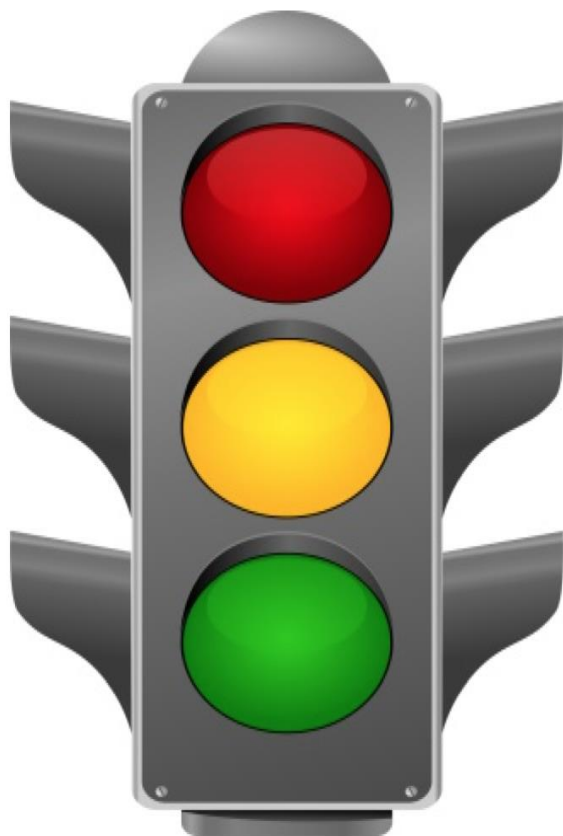
Антиген *H. pylori* в кале

РЕКОМЕНДУЕТСЯ

↑
Определение антигена
H. pylori в кале



Шкала оценки антигеликобактерной терапии



< 85% неприемлемая

**85%-89% погранично
приемлемая**

≥ 90% хорошая

≥ 95% отличная

PERSPECTIVES IN CLINICAL GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY

Rational *Helicobacter pylori* Therapy: Evidence-Based Medicine Rather Than Medicine-Based Evidence

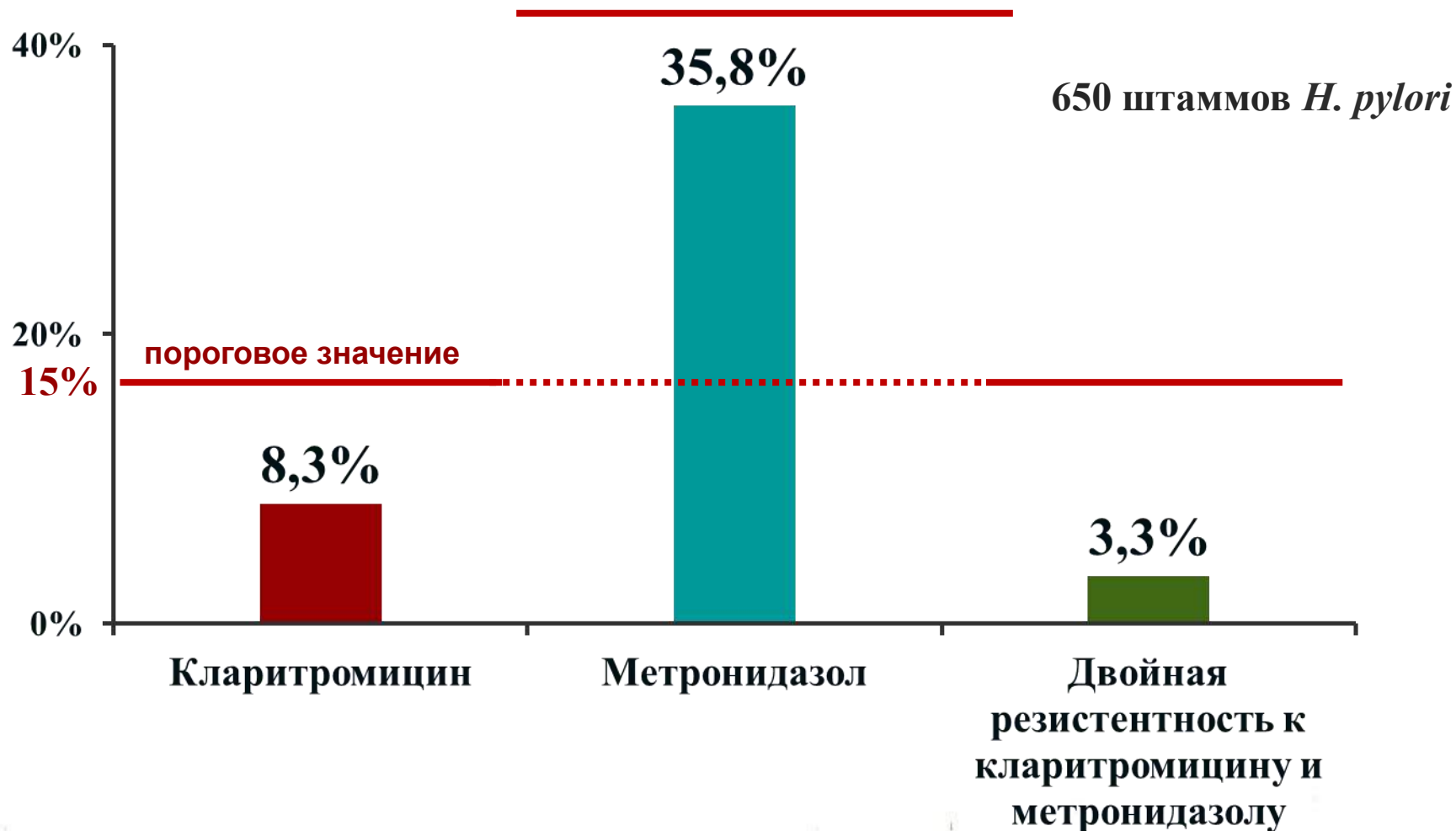
David Y. Graham,^{*} Yi-Chia Lee,[‡] and Ming-Shiang Wu[‡]

^{*}Department of Medicine, Michael E. DeBakey VA Medical Center, and Baylor College of Medicine, Houston, Texas;

[‡]Department of Internal Medicine, College of Medicine, National Taiwan University, Taipei, Taiwan

We provide the formula for predicting outcome and we illustrate the calculations. Because clarithromycin-containing triple therapy and 10-day sequential therapy are now only effective in special populations, they are considered obsolete; neither should continue to be used as empiric therapies (ie, 7- and 14-day triple therapies fail when clarithromycin resistance exceeds 5% and 15%, respectively, and 10-day sequential therapy fails when metronidazole resistance exceeds 20%). Therapy should be individualized based on prior history and whether the patient is in a high-risk group for resistance.

Средний уровень резистентности *H. pylori* в России



Выбор антигеликобактерной терапии

1 линия

**Стандартная тройная терапия
(10-14 дней)**

**ИПП в стандартной дозе 2 p/сут +
КЛАРИТРОМИЦИН 500 мг 2 p/сут +
АМОКСИЦИЛЛИН 1000 мг 2 p/сут**

**Квадротерапия с висмутом
(10-14 дней)**

**ИПП в стандартной дозе 2 p/сут +
Тетрациклин 500 мг 4 p/сут +
Метронидазол 500 мг 3 p/сут +
Висмут трикалия дицитрат 120 мг 4 p/сут**

**Сочетанная терапия
(10-14 дней)**

**ИПП в стандартной дозе 2 p/сут +
Кларитромицин 500 мг 2 p/сут +
Амоксициллин 1000 мг 2 p/сут +
Метронидазол 500 мг 3 p/сут**

2 линия

**Квадротерапия с висмутом
(10-14 дней)**

**ИПП в стандартной дозе 2 p/сут +
Тетрациклин 500 мг 4 p/сут +
Метронидазол 500 мг 3 p/сут +
Висмут трикалия дицитрат 120 мг 4 p/сут**

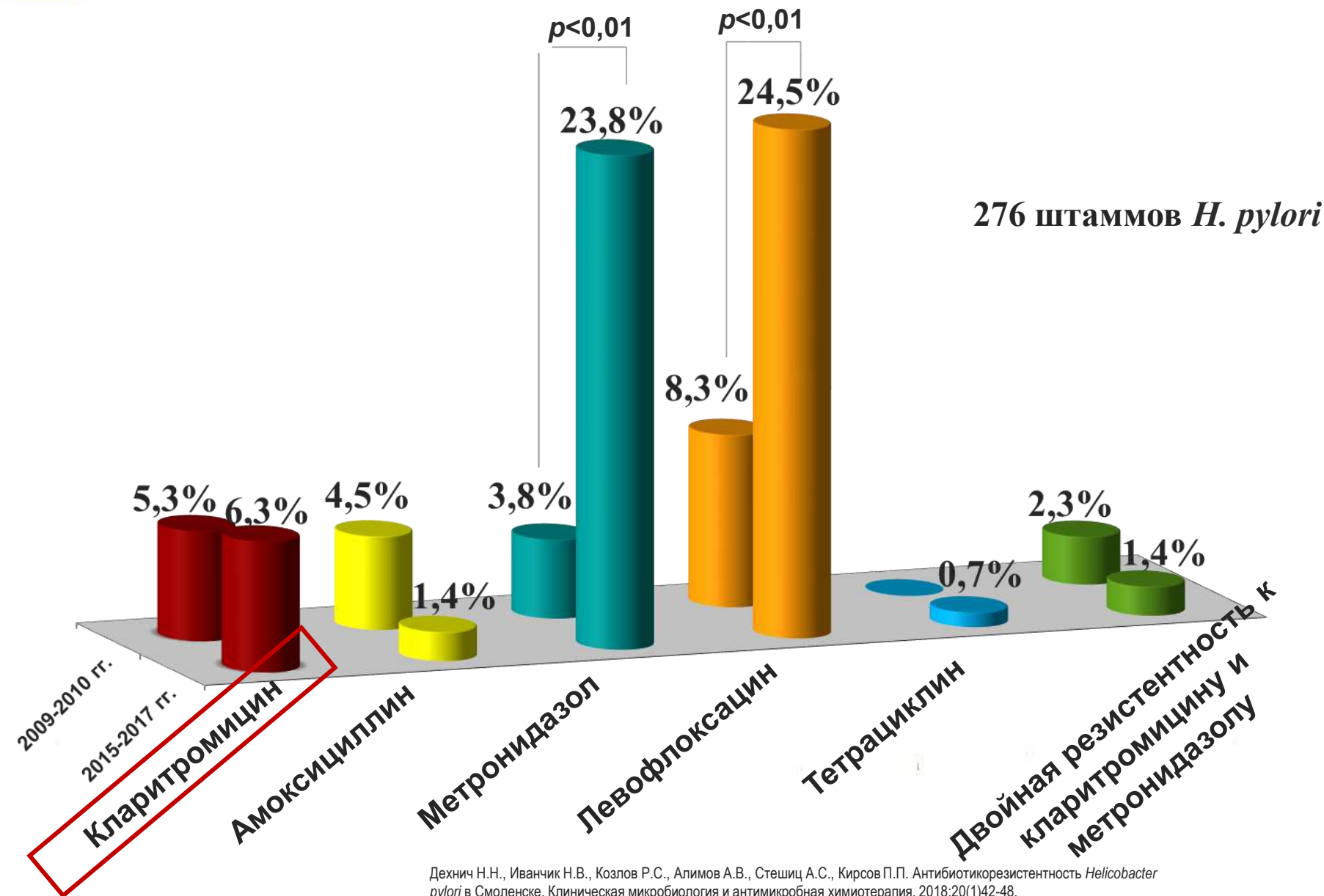
**Тройная терапия с
левофлоксацином
(10-14 дней)**

**ИПП в стандартной дозе 2 p/сут +
Левофлоксацин 500 мг 2 p/сут +
Амоксициллин 1000 мг 2 p/сут**

3 линия

Основана на результатах определения чувствительности *H. pylori* к антибиотикам

Динамика резистентности *H. pylori* в Смоленске



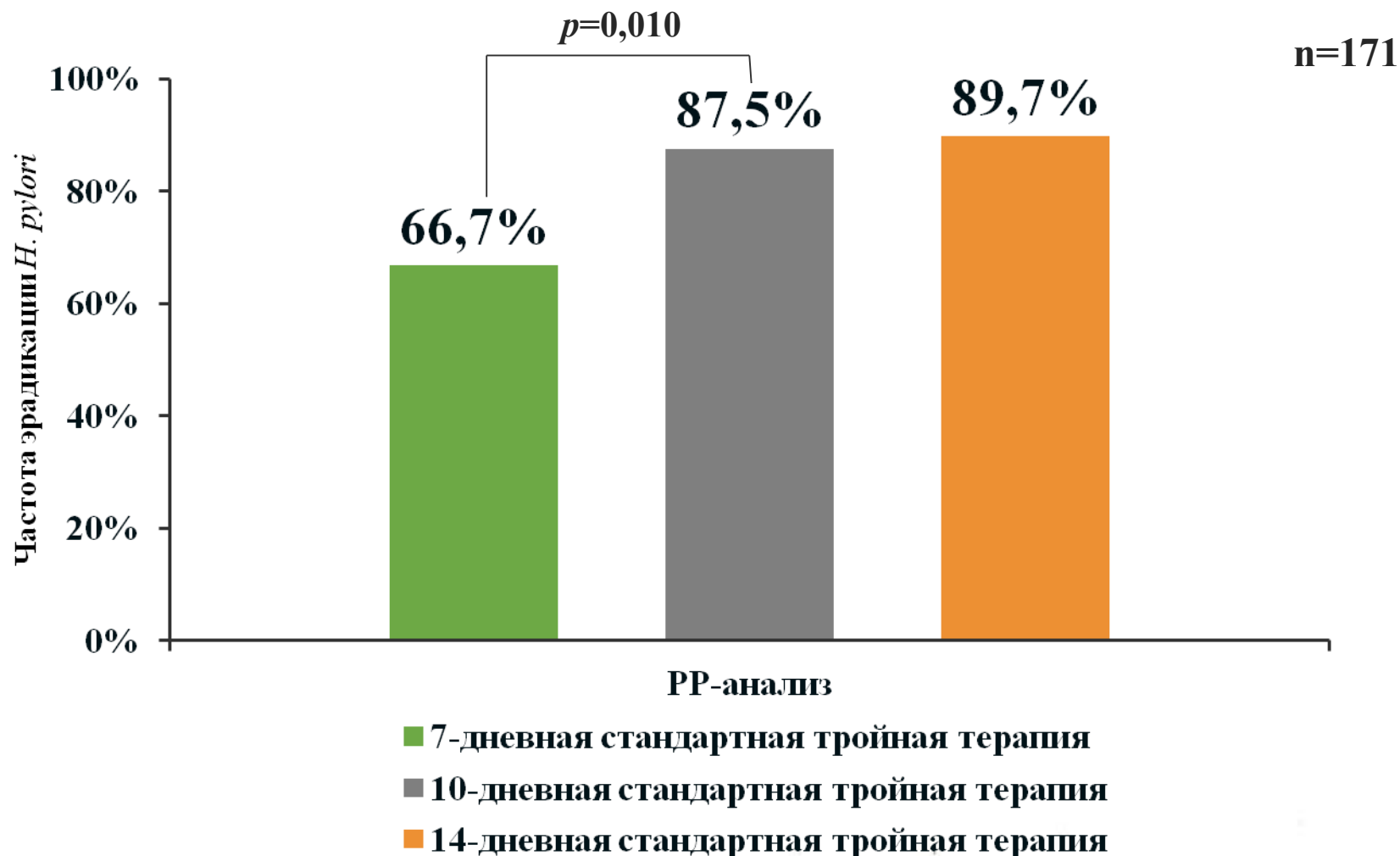
Терапия первой линии

Стандартная тройная терапия

ИПП в стандартной дозе 2 p/сут
+ Кларитромицин (КЛАЦИД) 500 мг 2 p/сут
+ Амоксициллин 1000 мг 2 p/сут

Курс лечения 10-14 дней

Эффективность эрадикации *H. pylori*



Частота развития нежелательных реакций



**НЕ ВЫЯВЛЕНО КАРДИОТИКСИЧНОСТИ НА ФОНЕ
СТАНДАРТНОЙ ТРОЙНОЙ ТЕРАПИИ
НА ОСНОВЕ КЛАРИТРОМИЦИНА**

Нежелательные реакции, ставшие причиной досрочного прекращения лечения

Нежелательная реакция, n (%)	7-дневная терапия (n=68)	10-дневная терапия (n=68)	14-дневная терапия (n=35)	p-value
Диарея	1 (1,5%)	-	3 (8,6%)	>0,05
Боль в животе	1 (1,5%)	2 (2,9%)	-	1
Горечь во рту	-	1 (1,5%)	-	0,500
Горечь во рту + диарея	-	1 (1,5%)	-	0,500
Кандидоз ротоглотки	-	-	1 (2,9%)	0,500
Итого	2 (2,9%)	4 (5,9%)	4 (11,4%)	>0,05



Меры, повышающие эффективность терапии первой линии

1 линия

Стандартная тройная терапия
(10-14 дней)

ИНГИБИТОР ПРОТОННОЙ ПОМПЫ 2 p/сут +
КЛАРИТРОМИЦИН 500 мг 2 p/сут +
АМОКСИЦИЛЛИН 1000 мг 2 p/сут

- **Назначение дважды в сутки удвоенной дозы ИПП при проведении эрадикационной терапии предпочтение отдают рабепразолу и эзомепразолу**
- **Добавление висмута трикалия дицитрат**
- **Добавление пробиотика**
- **Добавление ребамипида**

Назначение дженериков в схемах эрадикации – одна из причин неэффективности эрадикационной терапии

Факторы, зависящие от производителя лекарственного средства

- качество лекарственных субстанций в производстве
- качество вспомогательных веществ
- доступность стран-производителей для контроля в сфере фармацевтической продукции



Преимущества Класид® для эрадикации *H. pylori*

Сравнение 65 генериков из 18 стран мира:

- **9%** содержали меньшее количество активного вещества (менее 95-100%)
- **34%** обладали меньшей растворимостью (по высвобождению активного вещества в течение 30 мин)
- **19%** содержали примеси больше максимально допустимого порога 3%,
- **30%** содержали промышленную примесь 6,11-ди-О-метил-эритромицин А более 0,8%

Клацид®: место в эрадикационной терапии

- Кларитромицин единственный из макролидов, включенных в международные и российские рекомендации^{1,2,3}, а также Стандарты МЗ⁸
- Кларитромицин превосходит другие макролиды по активности против *H. pylori*⁵
- Кларитромицин создает высокие концентрации в тканях⁵
- Концентрации кларитромицина в желудочной слизи увеличивается в 10-25 раз при совместном назначении с ИПП⁶
- Клацид® - оригинальный кларитромицин⁷
- Клацид® разрушает биопленки *H. pylori*⁹



1. 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. РЖГК; 2012; №1, стр 87-89

2. K. Ming Fock, Peter Katelaris et al. Second Asia-Pacific Consensus Guidelines for *Helicobacter pylori* infection. Journal of Gastroenterology and Hepatology 24 (2009) 1587-1600

3. William D. Chey, Grigoris I. Leontiadis, Colin W. Howden, Steven F. Moss, ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. Am J Gastroenterol 2017; 112:212-238.

4. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA on behalf of the European *Helicobacter* and Microbiota Study Group and Consensus panel, et al Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report Gut 2017;66:6-30.

5. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Макролиды в современной клинической практике. Смоленск: Русич, 1998

6. Gustavson Le Kaiser JF et al. Effect of omeprazole on concentrations of clarithromycin in plasma and gastric tissue at steady state. Antimicrob Agents and Chemotherapy. 1995.39(9): 2078

7. Впервые зарегистрированный кларитромицин в мире – патент № 4, 331, 803 United States Patent and Trademark Office

8. <https://www.rosminzdrav.ru/documents/9000-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-9-noyabrya-2012-g-773n-ob-utverzhdenii-standarta-spetsializirovannoy-meditsinskoy-pomoschi-pri-yazvennoy-bolezni-zheludka-dvenadtsatiperstnoy-kishki> от 25.10.2019

9. Yonezawa H, Osaki T, Hanawa T, Kurata S, Ochiai K, et al. (2013) Impact of *Helicobacter pylori* Biofilm Formation on Clarithromycin Susceptibility and Generation of Resistance Mutations. PLoS ONE 8(9): e73301.

doi:10.1371/journal.pone.0073301

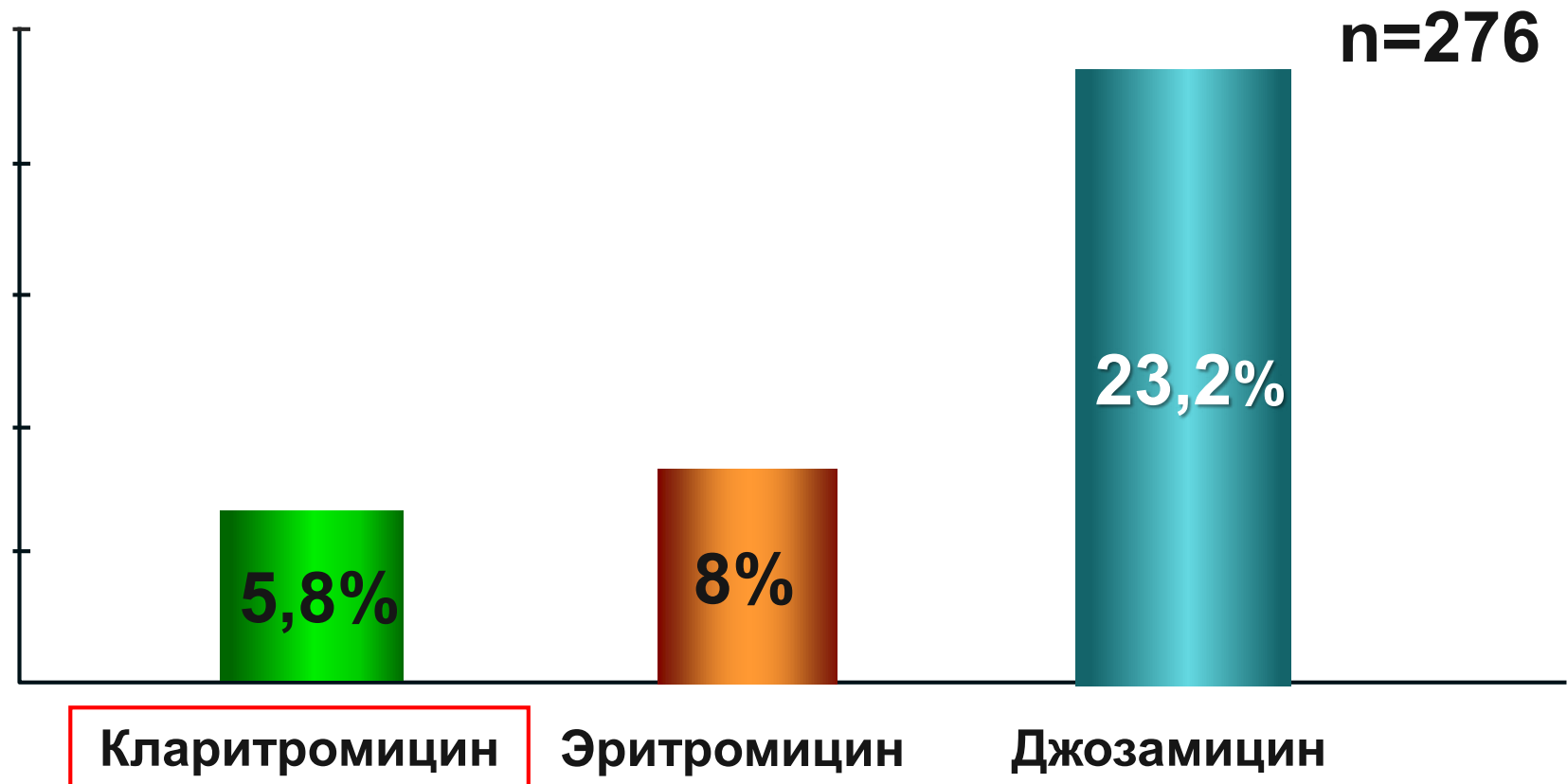
Выбор антибиотиков в схемах эрадикации

Джозамицин не упоминается в рекомендациях РГА и международных, как возможная альтернатива кларитромицину

Джозамицин не имеет в инструкциях данных о чувствительности *H. pylori* и показания «эрадикационная терапия»¹

1. <https://www.netdoktor.at/medikamente/josalid-750-mg-filmtabletten-273286> вход на сайт от 19.11.2019 г

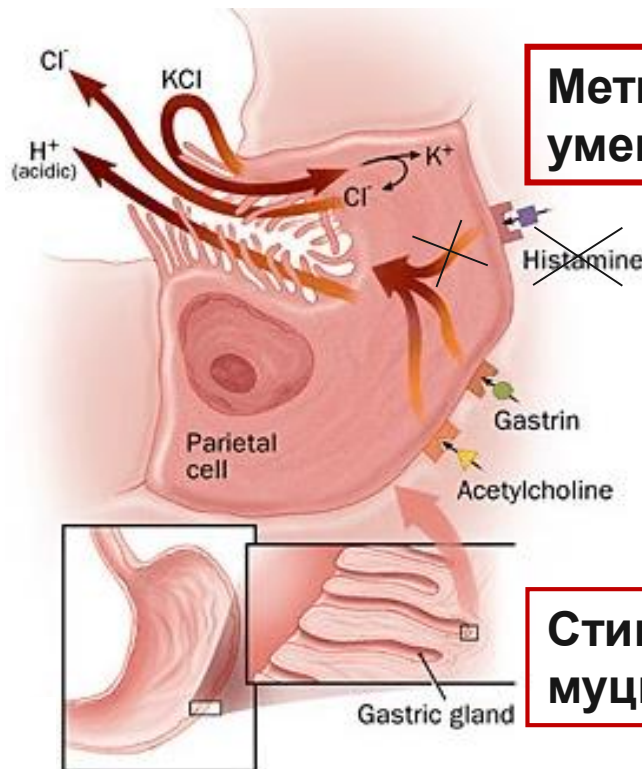
Резистентность *H. pylori* к макролидам



Антисекреторное действие Метилметионинсульфония хлорида (Гастрарекс)^{1,2,3,4,5}

**Защищает СОЖ от
агрессивных
факторов**

**Стимулирует
регенерацию клеток
желудка и 12-
перстной кишки**

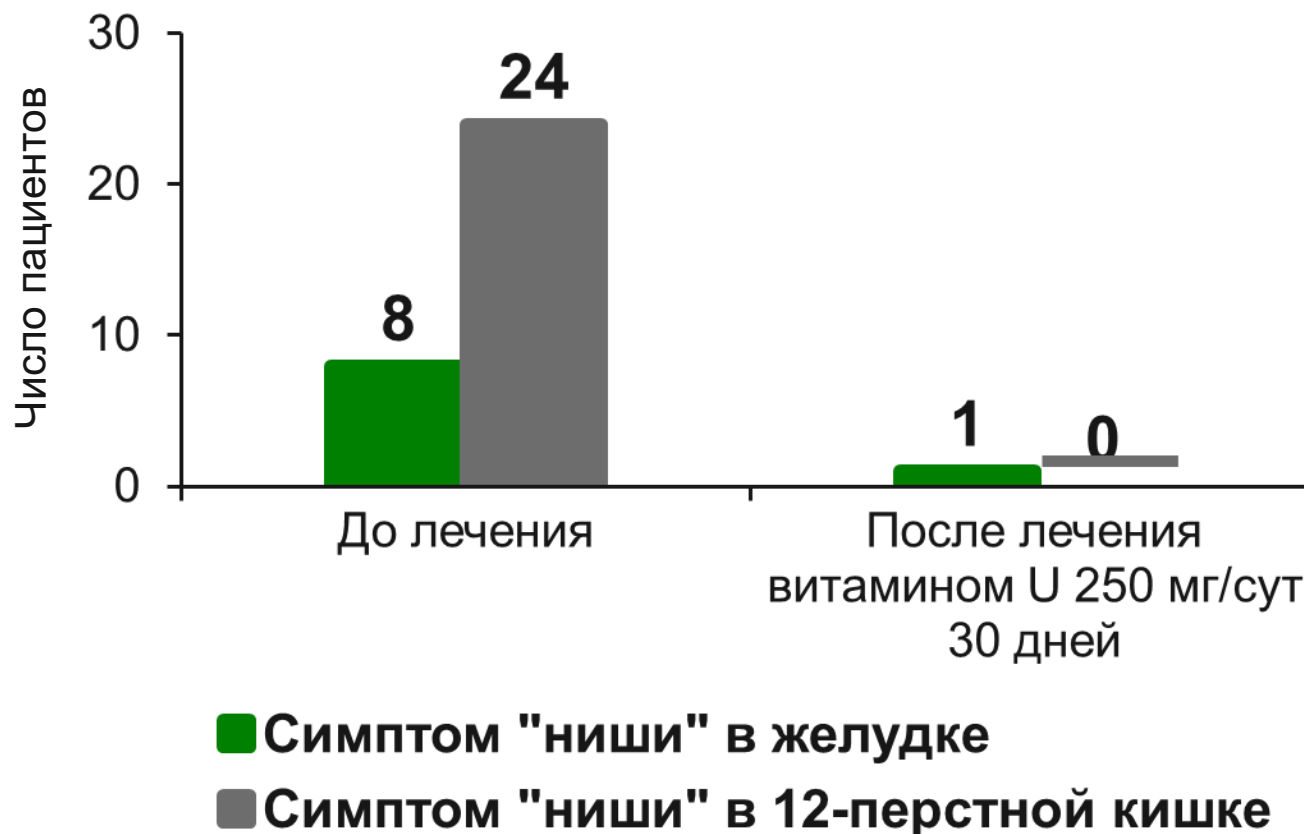


**Метилирует гистамин и
уменьшает синтез HCL**

**Стимулирует синтез
муцина**

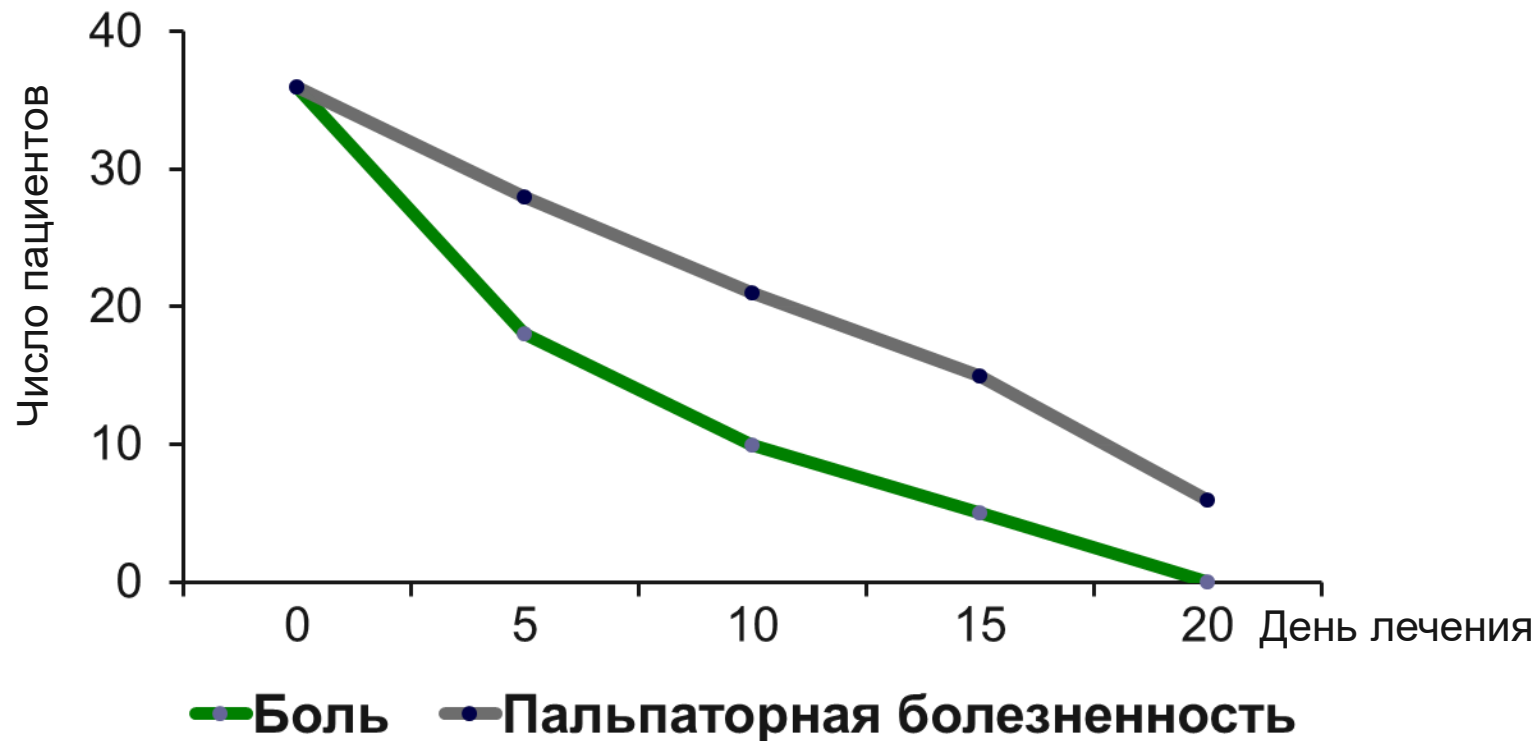
1. Asha D. Review on Biochemical Importance of Vitamin-U. J. of Chemical and Pharmaceutical Research. 2012;4 (1):209–215.
2. А.П. Нестерова, Н.С. Тайц. «Опыт применения Витамина U в комплексном лечении язвенной болезни». Институт питания АМН СССР. Витамин U (S - Метилметионин) Природа, свойства, применение./ М., Наука, 1973.- с. 53–60.
3. Е.И. Самсон, Г.Д. Луканев. Терапевтическая эффективность применения витамина U при язвенной болезни. Пермский медицинский институт. Витамин U (S - Метилметионин) Природа, свойства, применение./ М., Наука, 1973.- с. 96–101.
4. В.Е. Анисимов, Н.В. Стариков, В.Я. Жирнов. Эффективность применения отечественного препарата витамина U при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Казанский Ордена Трудового Красного Знамени медицинский институт им СВ. Курашова. Витамин U (S-Метилметионин) Природа, свойства, применение./ М., Наука, 1973.- с. 64–71.

Терапевтическая эффективность Метилметионинсульфония хлорида (витамина U) при язвенной болезни¹



1. Я.С. Циммерман и соавт. Клиническая оценка терапевтического эффекта отечественного препарата витамин U при язвенной болезни / Витамин U (S – Метилметионин) Природа, свойства, применение. Издательство «Наука», Москва, 1973. с. 45-53.

Терапевтическая эффективность Метилметионинсульфония хлорида (витамина U) при язвенной болезни¹



1. Я.С. Циммерман и соавт. Клиническая оценка терапевтического эффекта отечественного препарата витамин U при язвенной болезни / Витамин U (S – Метилметионин) Природа, свойства, применение. Издательство «Наука», Москва, 1973. с. 45-53.

Динамика показателей желудочной секреции на фоне терапии Метилметионинсульфония хлоридом (витамина U) при язвенной болезни¹

Натошак			Базальный секрет	
	Объём секрета, мл	Кислый секрет, %	Объём секрета, мл/час	Кислый секрет, %
До лечения	92,54±13,84	16,56±2,14	91,57±7,12	55,89±2,69
После лечения	47,17±11,98	13,32±2,05	69,19±9,59	38,73±3,81
p-value	0,02	0,5	0,05	0,001

1. Я.С. Циммерман и соавт. Клиническая оценка терапевтического эффекта отечественного препарата витамин U при язвенной болезни / Витамин U (S – Метилметионин) Природа, свойства, применение. Издательство «Наука», Москва, 1973. с. 45-53.

Клинический случай

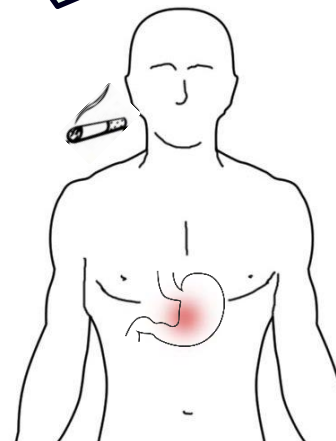
Пациент Л. 32 года предъявлял жалобы на боль в эпигастрии, возникающую через 2 часа после еды, натощак и ночью, которая купируется приемом альмагеля, омепразола, беспокоит около года



Анамнез заболевания и жизни



Омепразол 20 мг 2 р/сут
Де-нол 120 мг 4 р/сут



2018 г.

Язва 12-перстной кишки,
стадия обострения

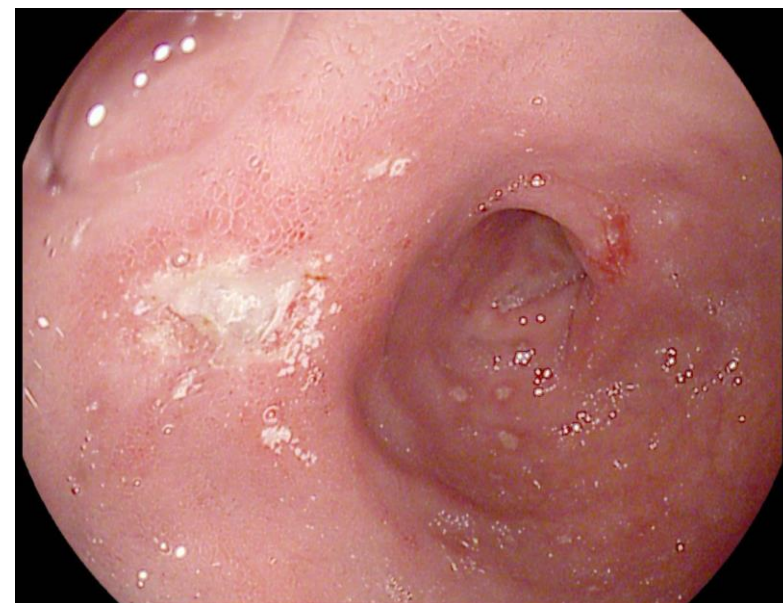
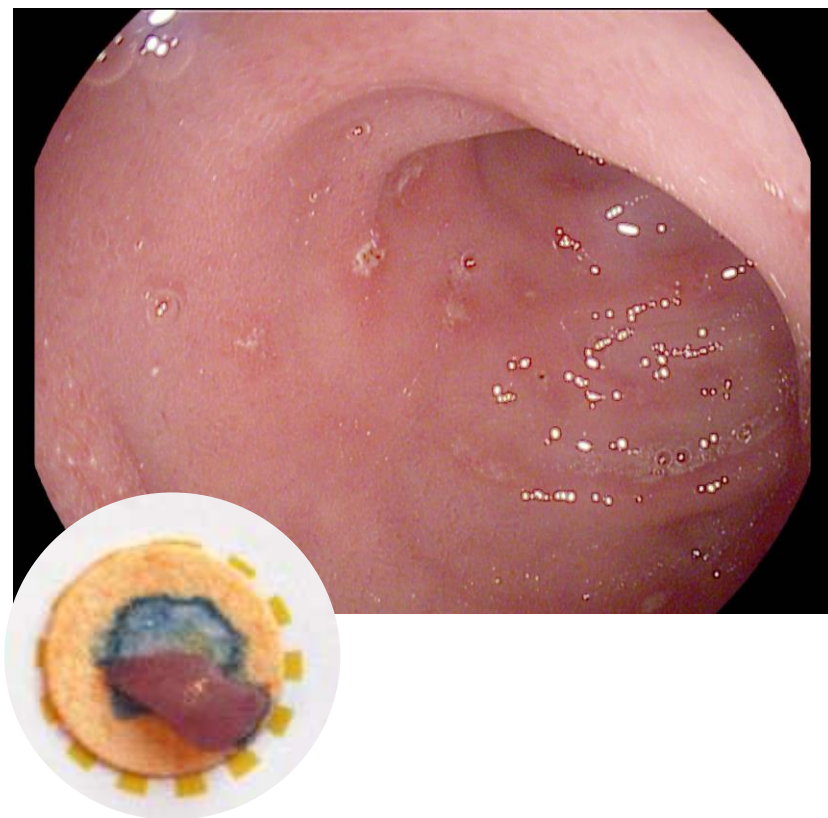
Данные осмотра

- Правильного телосложения
- Кожные покровы – чистые
- Рост - 173 см, вес 77 кг, ИМТ 25 кг/м²
- Отеков голеней и стоп нет
- В легких дыхание везикулярное. ЧДД 18 в мин
- Тоны сердца ритмичные, приглушены
АД - 130/80 мм.рт.ст., ЧСС - 60 в мин, РС - 60 в мин
- Живот мягкий, **болезненный в эпигастрии**
- Размеры печени по Курлову: 10×9×8 см
Селезенка не увеличена

Результаты исследований

- **Общий анализ крови, биохимический анализ крови, мочи без изменений**
- **Кал на скрытую кровь иммунохимическим методом – реакция отрицательная**
- **ЭКГ: без патологии**
- **УЗИ внутренних органов: без патологии**

Результаты гастроскопии и быстрого уреазного теста биоптата антрального отдела желудка



Выполнено Pentax EG-2990i к.м.н. А.В. Алимовым

Стол №1 по Певзнеру

- Продолжительность диеты 6-12 месяцев
- Питание дробное (пяти-шести-семиразовое)
- Температура подаваемых блюд – нейтральная
- **Ограничены продукты, активизирующие секрецию желудочного сока**
- Ежедневный каллораж меню 2300-2800 ккал
- Водно-питьевой режим – 1,6 л/сутки
- Кулинарно-термическая обработка продуктов – варка, на пару, протирание перед употреблением



Рекомендованная терапия

Эзомепразол 20 мг 2 р/сут
Кларитромицин (**КЛАЦИД**) 500 мг 2 р/сут
Амоксициллин 1000 мг 2 р/сут

14 дней

+

ГАСТРАРЕКС 300 мг/сут
(1 капсула во время еды)

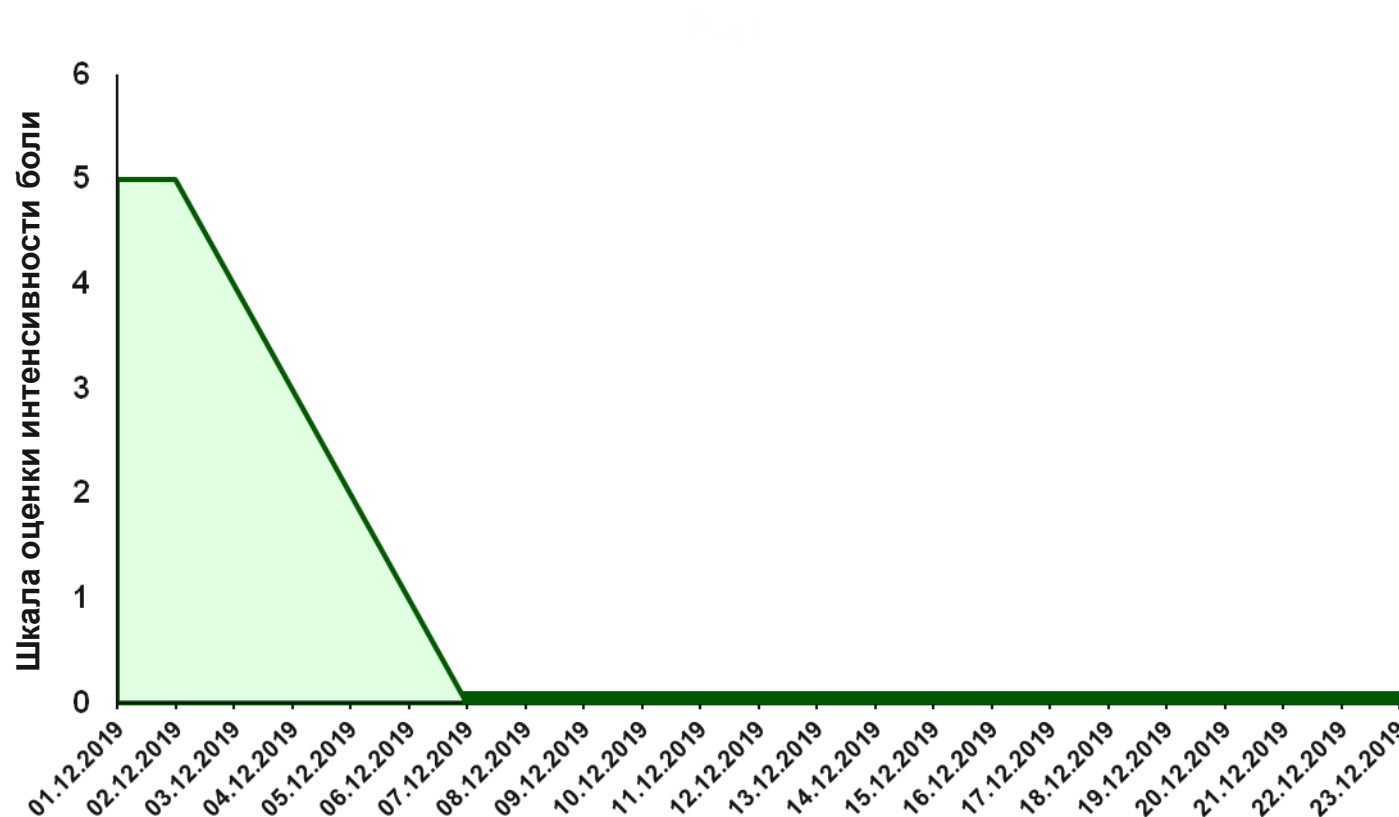
1 месяц

Результаты лечения

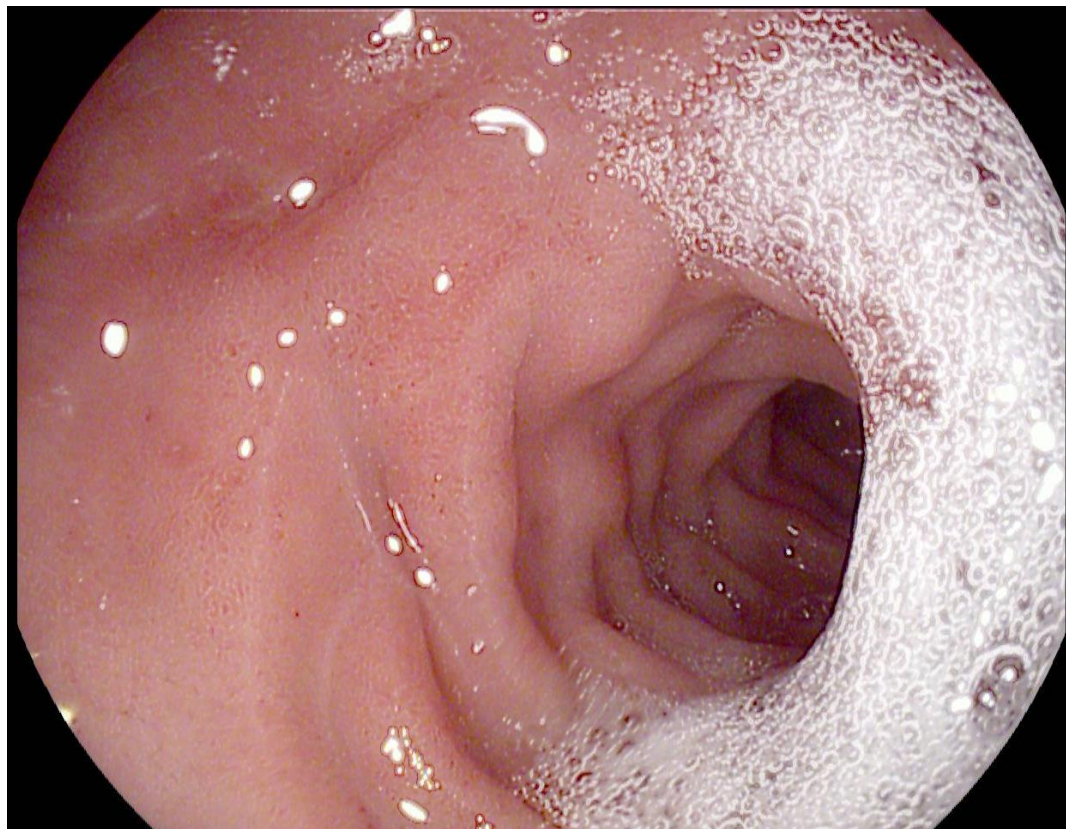
Эзомепразол 20 мг 2 р/сут
Гастрарекс 300 мг 1 р/сут



Динамика купирования боли в эпигастрии



Контроль гастроскопии через 1 месяц



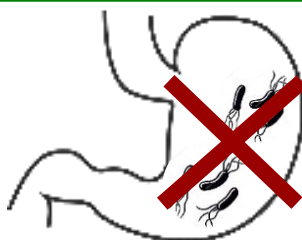
Выполнено Pentax EG-2990i к.м.н. А.В. Алимовым

Результаты лечения

Определение антигена
Helicobacter pylori в кале

Результат

не обнаружен



Через 1 месяц
после окончания
лечения

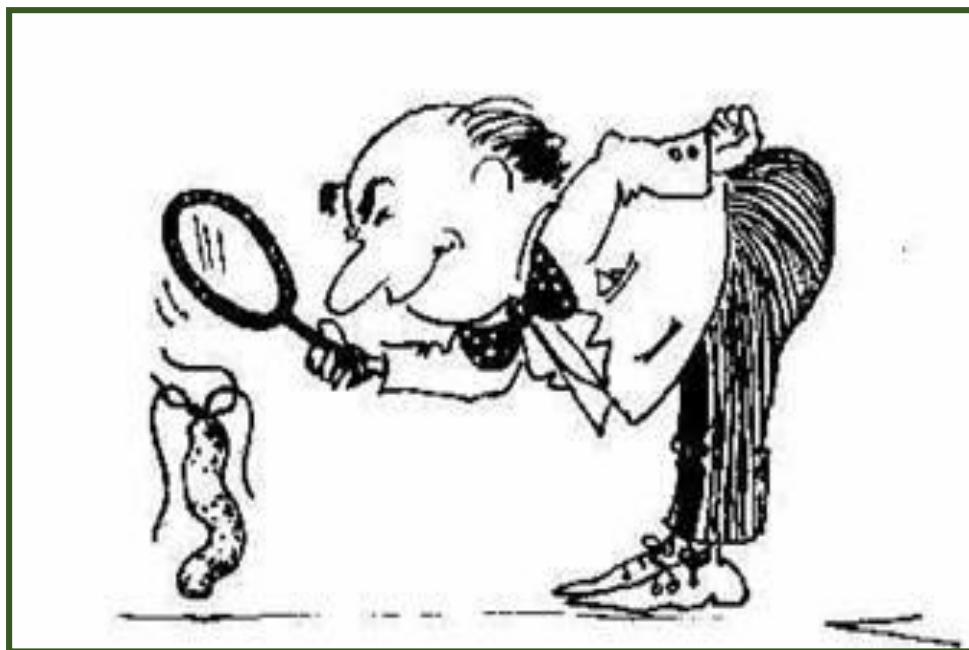
Оценка эффективности эрадикации *H. pylori*

**не ранее чем через 4 недели после курса
антигеликобактерной терапии**

- **Дыхательным тестом с мочевиной,
меченной ^{13}C**
- **Обнаружение антигена *H. pylori* в кале**

Применение стандартной тройной терапии с использованием оригинального кларитромицина **КЛАЦИД**, усиленной **ГАСТРАРЕКС**, позволяет:

- эффективно эрадикаровать *H. pylori*
- быстро купировать симптомы диспепсии
- ускорить рубцевание язвы и эпителизацию эрозий



**«Удачная возможность
прячется в трудностях»**

Альберт Эйнштейн