

СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С *HELICOBACTER PYLORI*

А. В. Пономарёва^{1,3}, И. В. Ивахненко², И. Ю. Колесникова², В. И. Петров¹

¹ Кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии,
² кафедра амбулаторной и скорой медицинской помощи ВолгГМУ;
³ ГБУ Волгоградский научный медицинский центр,
лаборатория клинической фармакологии

Заболевания, ассоциированные с инфекцией *Helicobacter pylori* (НР), весьма распространённая патология, проблему лечения которой терапевты и гастроэнтерологи решают практически ежедневно. Хроническое персистирование НР в слизистой оболочке желудка является пусковым механизмом развития и прогрессирования целого ряда заболеваний: хронического гастрита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (ЯБ), аденокарциномы [4, 11]. Кроме того, наличие НР у пациентов, принимающих НПВС, в том числе и в низких дозировках, является фактором риска развития НПВС-гастропатий.

Основным методом лечения НР-ассоциированных заболеваний является проведение эффективной эрадикационной терапии (ЭТ), при которой эрадикация составляет более 90 % [4, 5, 11]. Однако повышение резистентности НР к антибактериальным препаратам, недостаточная продолжительность лечения, низкая приверженность пациентов к ЭТ привело к значительному снижению эффективности ЭТ. Повышение эффективности эрадикации инфекции НР является актуальной проблемой современной гастроэнтерологии, что находит своё отражение в постоянно обновляемых регламентирующих документах по лечению НР-ассоциированных заболеваний: Киотский глобальный консенсус по НР-ассоциированному гастриту, Маастрихт V /флорентийский консенсус Европейской группы по изучению *Helicobacter* и микробиоты [European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG)], рекомендации Американской ассоциации гастроэнтерологов, Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых [4, 9–12]. При выборе тактики лечения пациентов с инфекцией НР необходимо ру-

ководствоваться российскими и международными рекомендациями, основные положения которых будут изложены в данной статье.

Первым шагом в определении стратегии ведения пациента является определение показаний к назначению лекарственных препаратов.

Показаниями к проведению эрадикационной терапии являются [4, 9–12]:

1. НР-позитивный хронический гастрит, на фоне которого могут развиваться ЯБ и рак желудка. Раннее назначение ЭТ у пациентов с геликобактерным гастритом до развития атрофических изменений слизистой оболочки желудка является эффективной мерой канцеропревенции.

2. ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки с целью ускорения заживления язвы и профилактики рецидивов.

3. MALT-лимфома желудка, при которой адекватная ЭТ является важной мерой замедления прогрессирования опухоли.

4. Пациенты с ранней стадией рака желудка, которым планируется проведение эндоскопической резекции или если она уже проведена.

5. Гастропатия, связанная с приемом нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), в связи с тем, что инфекция НР является значимым фактором риска повреждения слизистой оболочки ЖКТ при приёме препаратов данной группы. Антигеликобактерная терапия должна быть назначена всем пациентам с длительным анамнезом ЯБ, а также, если планируется назначение аспирина в антиагрегантных дозах на длительный период.

6. Функциональная диспепсия (ФД), ассоциированная с инфекцией НР. Эрадикация НР сопровождается исчезновением симптомов диспепсии.

7. Возможно назначение ЭТ при ГЭРБ в случае, если необходимо длительное приме-

нении ИПП, с которым ассоциировано прогрессирование атрофических изменений в желудке и транслокация НР. Хотя следует отметить, что ЭТ не входит в алгоритм лечения ГЭРБ, так как не установлена взаимосвязь между инфекцией НР и развитием ГЭРБ и аденокарциномы пищевода [3].

8. Аутоиммунная тромбоцитопения и железодефицитная анемия. Эрадикация НР у этих пациентов приводит к увеличению количества тромбоцитов и ферритина.

ВЫБОР СХЕМЫ

ЭРАДИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ

В соответствии с современными рекомендациями выбор схемы стартовой эмпирической ЭТ определяется частотой популяционной резистентности НР к кларитромицину и предшествующей антибиотикотерапией у конкретного пациента [4, 9, 11]. Если показатели резистентности в регионе составляют менее 15 %, и пациенты не принимали макролиды по любому поводу, то в качестве стартовой терапии первой линии используют классическую тройную схему, включающую ингибитор протонной помпы (ИПП) в стандартной дозировке, кларитромицин (по 500 мг 2 раза в день) и амоксициллин (по 1000 мг 2 раза в день).

Клиническое значение имеет резистентность НР к кларитромицину, метронидазолу и левофлоксацину, в то время, как к амоксициллину и тетрациклину резистентность НР практически не отмечается [3, 9, 12]. Показатели устойчивости НР к кларитромицину в России долгое время оставались низкими, однако последние исследования показали неоднородность результатов в разных географических зонах, в связи с чем важное значение имеет знание резистентности в конкретном регионе [4].

Кроме того, большое влияние на изменение антибиотикорезистентности НР оказала инфекция COVID-19, в комплексном лечении которой используется антибиотик из группы макролидов – азитромицин. Прогнозируется, что широкое применение данного антибиотика может привести к значительному росту устойчивости НР к кларитромицину, что потребует пересмотра схем ЭТ. В современных рекомендациях уже отмечается, что при неизвестном уровне антибиотикорезистентности НР в конкретном реги-

оне, необходимо в качестве терапии первой линии использовать классическую квадротерапию (висмута трикалия дицитрат 120 мг 4 раза в сутки, ИПП в стандартной дозе 2 раза в сутки, тетрациклин 500 мг 4 раза в сутки, метронидазол по 500 мг 3 раза в сутки) или добавлять к стандартной тройной терапии препараты висмута, которые способствуют улучшению результатов ЭТ [1, 3, 4, 11]. Данное свойство препаратов висмута связано с непосредственным бактерицидным воздействием на НР, цитопротективным эффектом и способностью повышать восприимчивость бактерии к основным антибиотикам. Добавление висмута трикалия дицитрата к стандартной тройной терапии инфекции *H. pylori* сопровождается значительным улучшением эрадикации при наличии антибиотикорезистентности к кларитромицину и левофлоксацину.

Помимо этого, к мерам, направленным на повышение эффективности классической тройной терапии, относятся: соблюдение оптимальной продолжительности ЭТ – 14 дней, за исключением регионов, в которых доказана эффективность 10-дневных схем; назначение удвоенных доз ИПП; повышение комплаентности терапии [1, 4, 11].

Альтернативной схемой ЭТ первой линии может стать так называемая сопутствующая (contaminant) терапия, включающая ИПП (в стандартной дозе 2 раза в сутки), амоксициллин (1000 мг 2 раза в сутки), кларитромицин (500 мг 2 раза в сутки) и метронидазол (500 мг 3 раза в сутки) [11].

В случае неэффективности эрадикации при назначении схем терапии первой линии, рекомендовано назначать схемы второй линии к которым, прежде всего, относится стандартная квадротерапия на основе препаратов висмута [1, 4, 11]. Если же эта схема уже была использована как терапия первой линии, то в качестве альтернативы можно назначить тройную или квадротерапию на основе левофлоксацина: ИПП (в стандартной дозе 2 раза в сутки), левофлоксацин (по 500 мг 2 раза в сутки) и амоксициллин (по 1000 мг 2 раза в сутки) ± висмута трикалия дицитрат (120 мг 4 раза в сутки).

Терапию третьей линии следует подбирать с учётом индивидуальной чувствительности *H. pylori* к антибиотикам [1, 4, 11].

МЕРЫ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭРАДИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ

Одним из важнейших компонентов любой из схем ЭТ являются ИПП, которые назначаются в стандартных дозах: омепразол (20 мг 2 раза в сутки), лансопразол (30 мг 2 раза в сутки), пантопразол (40 мг 2 раза в сутки), рабепразол (20 мг 2 раза в сутки) или эзомепразол (20 мг 2 раза в сутки) [1, 4]. Удвоение стандартных доз ИПП увеличивает вероятность достижения целевой эффективности эрадикации НР.

Результат ЭТ во многом определяется правильным выбором антисекреторного препарата. Одним из важных факторов, влияющих на антисекреторную активность ИПП, является генетический полиморфизм ферментов цитохрома P450, главным образом CYP2C19 и CYP3A4, которые определяют скорость метаболизма ИПП, и, в конечном итоге, клиническую эффективность этих препаратов. Особенно важно учитывать данную зависимость при выборе антисекреторного препарата пациентам Европейской части России, среди которых превалируют так называемые быстрые метаболизаторы. В настоящее время, наиболее предпочтительным является использование ИПП, метаболизирующихся неферментативным путём, к которым относится рабепразол [4, 8]. Вторым рекомендуемым препаратом является эзомепразол, представляющий собой левый изомер омепразола, что определяет фармакологические особенности данного препарата, важнейшим из которых является отсутствие зависимости антисекреторного эффекта от индивидуальных особенностей лекарственного метаболизма пациента [4].

С целью оптимизации ЭТ рекомендовано в схемы лечения НР-ассоциированных заболеваний включать адьювантные препараты, прежде всего, пробиотики, положительное влияние которых обусловлено как прямым антагонистическим воздействием продуктов метаболизма этих микроорганизмов на НР, так и способностью нормализовать собственную микрофлору, что приводит к уменьшению антибиотико-ассоциированных нежелательных явлений [2, 4, 11]. Следует отметить, что активность пробиотика в составе ЭТ определяется конкретным

бактериальным штаммом. Ранее рекомендовалось использовать комбинированный пробиотик, содержащий *Bifidobacterium bifidum*, *B. longum*, *B. infantis*, *Lactobacillus rhamnosus*. Современные исследования позволили дополнить этот список пробиотиком *Lactobacillus reuteri DSMZ17648*, который продемонстрировал максимальный эффект в отношении НР, что связано с наличием адгезивных молекул, которые распознают поверхностные рецепторы *H. pylori*, приводя к элиминации её со слизистой оболочки желудка [2]. Курс пробиотиков должен проводиться вместе с ЭТ и ещё 4 недели после её окончания.

В настоящее время также предлагается использовать в схемах ЭТ ребамипид – гастро- и энтеропротектор, механизм действия которого связан с индукцией синтеза простагландинов PGE2 и PGI2, гликопротеинов слизистой оболочкой желудка, что обеспечивает защитный эффект слизистой оболочки желудка. Включение в схемы ЭТ ребамипида (в дозе 100 мг 3 раза в сутки) приводит к значительному увеличению эффективности эрадикации и заживления язв желудка. Последующее применение ребамипида в течение 4–8 недель сопровождается снижением воспалительных изменений в слизистой оболочке желудка [4, 7].

Важное значение в увеличении эффективности ЭТ имеет повышение приверженности пациентов к лечению, что должно достигаться тесным взаимопониманием и взаимодействием врача и пациента, подробным разъяснением пациенту режима применения лекарственной терапии и проведением мониторинга за точным выполнением рекомендаций.

Заключение

В настоящее время рекомендован персонализированный подход к лечению НР-ассоциированных заболеваний, при котором выбор стартовых схем эмпирической ЭТ должен базироваться на учёте и мониторинге локальных уровней антибиотикорезистентности НР, генетической детерминированности ферментных систем, отвечающих за метаболизм ИПП, наличия сопутствующих заболеваний и индивидуальных особенностей пациента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Диагностика и лечение язвенной болезни у взрослых (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества колоректальных хирургов и Российского эндоскопического общества) / В. Т. Ивашкин [и др.]. – Текст : непосредственный // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2020. – Т. 30. – № 1. – С. 49 – 70.
2. Значение *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 в эрадикационной терапии инфекции *H. Pylori* (обзор литературы и резолюция Экспертного совета, 28 февраля 2018 г.) / В. Т. Ивашкин [и др.]. – Текст : непосредственный // Рос журн гастроэнтерол гепатол. колопроктол. – 2018. – Т. 28, № 3. – С. 33 – 38.
3. Инфекция *Helicobacter pylori* при длительной терапии кислотозависимых заболеваний ингибиторами протонной помпы (обзор литературы и резолюция Экспертного совета, 22 марта 2018 г.) / В. Т. Ивашкин [и др.]. – Текст : непосредственный // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. Колопроктол. 2018. – Т. 28, № 3. – С. 26 – 32.
4. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых / Под ред. В. Т. Ивашкина. – Текст : непосредственный // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2018. – Т. 28, № 1. – С. 55 – 70.
5. Краюшкин, С. И. Тактика ведения пациентов с кислотозависимыми заболеваниями на амбулаторном этапе / С. И. Краюшкин, И. В. Ивахненко // В кн.: Монотематический сборник лекций ученых ВолгГМУ. Органы и структуры пищеварительной системы Вопросы истории, морфологии, физиологии, этиологии, патогенеза некоторых заболеваний, клиники, лечения, профилактики ; под редакцией В. И. Петрова. – Волгоград – 2018. – С. 24 – 30. – Текст : непосредственный.
6. Новые возможности цитопротекции в лечении и профилактике заболеваний желудка и кишечника (резолюция Экспертного совета и обзор литературы) / А. И. Мартынов [и др.]. – Текст : непосредственный // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2020. – Т. 30, № 2. – С. 7 – 14.
7. Оценка эффективности и безопасности применения ребамипида в схеме тройной эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* / Д. Т. Дичева [и др.]. – Текст : непосредственный // Медицинский совет. – 2018. – № 3. – С. 86 – 89.
8. Плейотропные эффекты рабепразола и их роль в лечении пациентов с кислото-зависимыми заболеваниями / А. В. Заборовский [и др.]. – Текст : непосредственный // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2017. – Т. 27. – № 3. – С. 18 – 26.
9. ACG clinical guideline: treatment of *Helicobacter pylori* infection / WD Chey [et al.]. – Direct text // Am J Gastroenterol. – 2017. – Vol. 112. – P. 212 – 238.
10. European *Helicobacter* and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht / V. P. Malfertheiner [et al.]. – Direct text // Florence Consensus Report. Gut. – 2017. – Vol. 66. – P. 6 – 30.
11. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis / K. Sugano [et al.]. – Direct text // Gut. – 2015. – Vol. 64. – P. 1353–1367.
12. The Toronto consensus for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults / C. A. Fallone [et al.]. – Direct text // Gastroenterology. – 2016. – Vol. 151. – P. 51 – 69.