

В помощь практическому врачу

© ШЕПТУЛИН А.А., РАБОТЯГОВА Ю.С., 2022

Шептулин А.А.¹, Работягова Ю.С.²

КАК ПОВЫСИТЬ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭРАДИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ ИНФЕКЦИИ *HELICOBACTER PYLORI*?

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, Россия

²Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Минобрнауки России, 295051, Симферополь, Россия

В статье обсуждаются различные меры, которые можно принять с целью повышения эффективности эрадикации Helicobacter pylori, учитывая растущую устойчивость данной инфекции к антибиотикам. К ним относятся отказ от применения стандартной тройной терапии в изолированном виде, 14-дневная продолжительность курса эрадикации, включение в схемы эрадикационной терапии препаратов висмута в комбинации с различными антибиотиками, предпочтительность назначения таких ингибиторов протонной помпы, как рабепразол и эзомепразол (в необходимых случаях — в удвоенной дозе), дополнительное включение в схемы эрадикации пробиотиков и ребамипида, повышение приверженности больных к лечению.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*; эрадикационная терапия; эффективность.

Для цитирования: Шептулин А.А., Работягова Ю.С. Как повысить эффективность эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*? *Клиническая медицина*. 2022;100(1):47–50. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-1-47-50>

Для корреспонденции: Шептулин Аркадий Александрович — e-mail: arkalshep@gmail.com

Sheptulin A.A.¹, Rabotyagova Yu.S.²

HOW TO INCREASE THE EFFECTIVENESS OF ERADICATION THERAPY OF *HELICOBACTER PYLORI* INFECTION?

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenov University), 119991, Moscow, Russia

²Medical Academy named after S.I. Georgievsky of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, 295051, Simferopol, Russia

The article discusses various measures that may be taken to increase the effectiveness of eradication of Helicobacter pylori, taking into account the growing resistance of this infection to antibiotics. These include: refusal to use standard triple therapy in an isolated form, 14-day duration of the course of eradication, inclusion of bismuth preparations in combination with various antibiotics in the schemes of eradication therapy, preference for the appointment of proton pump inhibitors such as rabeprazole and esomeprazole (in double dose, if necessary), additional inclusion in the schemes of eradication of probiotics and rebamipide, increased adherence of patients to treatment.

Key words: *Helicobacter pylori*; eradication therapy; efficacy.

For citation: Sheptulin A.A., Rabotyagova Yu.S. How to increase the effectiveness of eradication therapy of *Helicobacter pylori* infection? *Klinicheskaya meditsina*. 2022;100(1):47–50. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-1-47-50>

For correspondence: Arkady A. Sheptulin — e-mail: arkalshep@gmail.com

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 10.10.2021

Эрадикация инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) играет важную роль в лечении многих заболеваний. В соответствии с решениями согласительного совещания «Маастрихт-V», а также клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *H. pylori* у взрослых показаниями к ее проведению служат в первую очередь хронический гастрит, ассоциированный с инфекцией *H. pylori*, являющийся основной формой хронического гастрита, наличие *H. pylori*-позитивной язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, а также локализованной стадии MALT-лимфомы желудка (mucosa-

associated lymphoid tissue — ассоциированной с лимфоидной тканью слизистой оболочки) [1, 2]. Скрининг больных с хроническим атрофическим фундальным гастритом считается в настоящее время действенной мерой профилактики рака желудка [3]. Эрадикация инфекции *H. pylori* существенно снижает риск развития рака желудка, особенно в тех случаях, когда она проводится до развития выраженных атрофических изменений его слизистой оболочки [1, 4].

К другим показаниям к проведению эрадикационной антихеликобактерной терапии относятся состояние после эндоскопической резекции по поводу раннего рака

желудка (для профилактики рецидивов развития опухоли), длительный прием ингибиторов протонной помпы (с целью предупреждения возникновения атрофических изменений слизистой оболочки фундального отдела желудка), профилактика и лечение гастропатии, связанной с длительным приемом нестероидных противовоспалительных препаратов, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, идиопатическая (т.е. с неустановленной причиной) желездефицитная анемия, В₁₂-дефицитная анемия [1, 2, 5].

Тестирование на наличие инфекции *H. pylori* с последующей эрадикацией в случае положительного результата показано всем больным с подозрением на функциональную диспепсию. Стойкое (в течение 6–12 мес.) исчезновение диспепсических жалоб у таких пациентов будет свидетельствовать об отсутствии функциональной диспепсии и о наличии у них особого варианта диспепсии — диспепсии, ассоциированной с *H. pylori*. Согласно рекомендациям Киотского консенсуса, посвященного проблеме гастрита, ассоциированного с инфекцией *H. pylori*, сам факт обнаружения геликобактерной инфекции служит основанием для проведения эрадикационной терапии, если для этого нет каких-либо противопоказаний [4].

В соответствии с положениями согласительного совещания «Маастрихт-V» эрадикационной схемой первой линии служит стандартная тройная терапия, включающая в себя ингибиторы протонной помпы (ИПП), которые назначаются 2 раза в сутки, кларитромицин (по 0,5 г 2 раза в сутки) и амоксициллин (по 1,0 г 2 раза в сутки). При этом с учетом растущей устойчивости *H. pylori* к антибиотикам указанная схема назначается эмпирически лишь при показателях резистентности к кларитромицину в данном регионе, не превышающих 15%. При более высоком уровне резистентности перед назначением стандартной тройной терапии считается целесообразным проведение предварительного тестирования на чувствительность *H. pylori* к кларитромицину [1, 6]. Кроме того, рекомендуется предварительно спрашивать у больных, не принимали ли они прежде антибиотики из группы макролидов, и не назначать данную схему при утвердительном ответе [7].

Согласительное совещание «Маастрихт-V» пришло к выводу о целесообразности назначения в регионах с высокими показателями резистентности пилорического геликобактера к кларитромицину и метронидазолу (> 15%) в качестве эрадикационной терапии первой линии квадротерапии с препаратами висмута, включающую в себя ИПП (в стандартных дозах 2 раза в сутки), висмута трикалия дицитрат по (0,24 г 2 раза в сутки), тетрациклин (по 0,5 г 4 раза в сутки) и метронидазол (по 0,5 г 3 раза в сутки), а в регионах с высокой резистентностью *H. pylori* к кларитромицину и умеренной (< 40%) резистентностью к метронидазолу — квадротерапии без препаратов висмута, получившей название «сопутствующей» (*concomitant*) и состоящей из ИПП (в стандартных дозах 2 раза в сутки), амоксициллина (по 1,0 г 2 раза в сутки), кларитромицина (по 0,5 г 2 раза в сутки) и метронидазола (по 0,5 г 2 раза в сутки).

Отношение специалистов, занимающихся лечением инфекции *H. pylori*, к стандартной тройной терапии в последние годы резко изменилось, и был сделан вывод, что она не должна назначаться в качестве эрадикационной схемы первой линии [8–12]. Американский ученый D. Graham [13], известный своими работами, посвященными лечению инфекции *H. pylori*, использовал при характеристике стандартной тройной терапии прилагательное *obsolete* («исчерпавшая себя»). Такая же участь может постигнуть и «сопутствующую» квадротерапию без препаратов висмута, поскольку, по мнению D. Graham [14], больной, которому назначается такая терапия, будет получать как минимум один «неработающий» антибиотик.

Если в отношении выбора наиболее оптимальной схемы эрадикации первой линии существуют, как было показано выше, различные мнения, то применительно к схемам эрадикационной терапии второй линии подобные расхождения отсутствуют. При неэффективности стандартной тройной терапии или квадротерапии без препаратов висмута в качестве «терапии спасения» (*rescue therapy, salvage therapy*) назначаются квадротерапия с препаратами висмута или тройная терапия с левофлоксацином (ИПП в стандартной дозе 2 раза в сутки + левофлоксацин по 0,5 г 2 раза в сутки + амоксициллин по 1,0 г 2 раза в сутки). Схемы эрадикационной терапии третьей линии основываются на результатах определения индивидуальной чувствительности к антибиотикам [1, 2, 6, 8]. Правда, некоторые авторы скептически относятся к проведению индивидуального тестирования на чувствительность пилорического геликобактера к антибиотикам, которое, по их мнению, часто бывает невозможным, оказывается дорогостоящим и занимает много времени [11].

Очень взвешенную позицию по выбору схем эрадикационной терапии занимает Российская гастроэнтерологическая ассоциация [2, 15]. Принимая во внимание низкий уровень резистентности инфекции *H. pylori* к кларитромицину в России, схемой эрадикационной терапии первой линии признана стандартная тройная терапия. При этом, однако, подчеркивается, что стандартную тройную терапию следует назначать, применяя различные меры, повышающие ее эффективность. Повышению эффективности этой схемы эрадикации (как и других схем) может способствовать учет следующих факторов.

Продолжительность лечения. Согласно согласительному совещанию «Маастрихт-V», продолжительность курса эрадикационной терапии (вне зависимости от выбранной схемы) должна составлять 14 дней, но может быть уменьшена до 10 дней, если в данном регионе она подтвердила свою эффективность [1]. В настоящее время в большинстве работ подчеркивается необходимость 14-дневного курса эрадикации во всех случаях ее назначения [6, 12, 15].

Выбор ИПП для проведения эрадикации инфекции *H. pylori* и его дозы. Как известно, ИПП обладают самостоятельной антигеликобактерной активностью, повышают чувствительность *H. pylori* к антибиотикам,

увеличивают концентрацию антибиотиков в желудочном соке. Показано, что включение в схемы эрадикации рабепразола и эзомепразола позволяет достичь более высокого процента эрадикации по сравнению со схемами, содержащими омепразол и лансопразол. Кроме того, повышению эффективности эрадикационной терапии способствует и назначение ИПП (в частности эзомепразола) в удвоенной дозе [1, 2].

В последние годы возрос интерес к применению в схемах эрадикации инфекции *H. pylori* нового антисекреторного препарата вонопрозана, который представляет собой конкурентный по отношению к калию обратимый ингибитор H^+-K^+-ATP азы и оказывает более быстрый, более выраженный и более продолжительный эффект по сравнению с традиционными ИПП. Было отмечено, что комбинации вонопрозана с низкими дозами амоксициллина (0,5 г 3 раза в день) позволяет достичь высокой частоты эрадикации [16, 17]. Ни в России, ни в европейских странах, ни в США этот препарат не зарегистрирован.

Включение в схемы эрадикации инфекции *H. pylori* висмута трикалия дицитрата. Раньше при проведении эрадикации препараты висмута использовались лишь в составе уже упоминавшейся классической схемы квадротерапии с тетрациклином и метронидазолом. Однако ее применение было сравнительно дорогостоящим, сопровождалось достаточно высокой частотой побочных эффектов и низкой приверженностью больных к лечению. Как было показано, при проведении эрадикационной терапии висмута трикалия дицитрат можно с успехом использовать в комбинации со стандартной тройной схемой (ИПП + кларитромицин + амоксициллин), тройной схемой, содержащей ИПП, амоксициллин и метронидазол, другими антибиотиками (левофлоксацин). При этом высокая эффективность эрадикации при добавлении висмута трикалия дицитрата в схемы с кларитромицином и метронидазолом отмечалась и в случаях резистентности пилорического геликобактера к данным антибактериальным препаратам [11, 14].

Применение антибиотиков в более высоких дозах. Метаанализ 12 рандомизированных клинических исследований, включавших 2249 больных, показал, что двойная терапия с амоксициллином, назначавшимся в повышенных дозах (0,75 г 4 раза в день), была столь же эффективной, как и стандартная тройная терапия (частота эрадикации составила соответственно 83,2 и 85,3%), но сопровождалась существенно меньшей частотой побочных эффектов (12,9 и 28,0%) [18].

Включение пробиотиков в схемы эрадикационной терапии. Было установлено, что назначение больным пробиотиков в дополнение к антибактериальным препаратам позволяет достичь лучших результатов лечения, поддержать баланс кишечной микробиоты, уменьшить частоту побочных эффектов (в том числе предупредить развитие *Clostridium difficile*-ассоциированной болезни) [19]. В отечественных исследованиях подтверждена эффективность комбинированного пробиотика, содержащего *Bifidobacterium (B.) bifidum*, *B. longum*, *B. infantis*, *Lactobacillus rhamnosus* [2].

Включение ребамипида в схемы эрадикационной терапии. Метаанализ 6 рандомизированных контролируемых исследований, в которые вошли 611 пациентов, показал, что дополнительный прием ребамипида, проявляющего цитопротективный эффект, повышает частоту эрадикации инфекции *H. pylori* [20].

Повышение приверженности больных к лечению. Создание правильных взаимоотношений между врачом и больным, подробное объяснение пациенту цели проводимой эрадикационной терапии, контроль за ее соблюдением создают у больного необходимую мотивацию и повышают его приверженность к лечению (комплаенс), что в итоге определяет его хорошие результаты [2].

Таким образом, установлен целый ряд факторов, способных повысить эффективность эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*. Приоритетное место среди них занимает правильный выбор схемы эрадикации, в которую при проведении терапии первой линии должен обязательно включаться висмута трикалия дицитрат в комбинации с различными антибактериальными препаратами (тетрациклином, кларитромицином, метронидазолом). Продолжительность всех схем эрадикации должна составлять 14 дней. При выборе ИПП предпочтение следует отдавать рабепразолу и эзомепразолу, назначаемым в необходимых случаях (при неэффективности предшествующих схем) в удвоенных дозах. Переносимость эрадикационной терапии улучшается при одновременном назначении пробиотиков. Безусловно, оценка эффективности различных схем эрадикации инфекции *H. pylori* и факторов, способствующих ее повышению, требует дальнейших исследований.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection — the Maastricht V/Florence Consensus report. *Gut*. 2017;66(1):6–30. Published Online First on October 5, 2016. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312288
2. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и соавт. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* 2018;28(1):55–70. [Ivashkin V.T., Mayev I.V., Lapina T.L. et al. Diagnostics and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults: Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russ. Z. Gastroenterol. Hepatol. Koloproktol.* 2018;28(1):55–70. (In Russian)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70
3. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Каприн А.Д. и др. Раннее выявление онкологических заболеваний органов пищеварения (методическое руководство Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации онкологов России для врачей первичного звена здравоохранения). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2019;29(5):53–74. [Ivashkin V.T., Mayev I.V., Kaprin A.D. et al. Early detection of oncological diseases of the digestive system (Guidelines of the Russian Gastroenterological Association and the Russian Association of Oncologists for primary care physicians). *Rossiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii.* 2019;29(5):53–74. (In Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2019-29-5-53-74
4. Sugano K., Tack J., Kuipers E.J. et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015;64(9):1353–1367. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309252

5. Jung H.-K., Kang S.J., Lee Y.C. et al. Evidence-based guidelines for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in Korea 2020. *Gut Liver*. 2021;15(2):168–195. DOI: 10.5009/gnl20288
6. Fallone C.A., Chiba N., Veldhuyzen van Zanten S. et al. The Toronto Consensus for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults. *Gastroenterology*. 2016;151(1):59–69. DOI: 10.1053.2016.04.006
7. Chey W.D., Leontiadis G.I., Howden C.W., Moss S.F. ACG clinical guidelines: treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Am. J. Gastroenterol.* 2017;112(2):212–239. DOI: 10.1038/ajg.2016.563
8. Fallone C.A., Moss S.F., Malfertheiner P. Reconciliation of recent *Helicobacter pylori* treatment guidelines in a time of increasing resistance to antibiotics. *Gastroenterology*. 2019;157(1):44–53. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.04.011
9. Kim S.Y., Chung J.-W. Best *Helicobacter pylori* eradication strategy in the era of antibiotic resistance. *Antibiotics (Basel)*. 2020;9(8):436. DOI: 10.3390/antibiotics908436
10. Boltin D., Beniashvili Z., Lahat A. et al. European Registry on *Helicobacter pylori* management (Hp-EuReg): first-line therapy in Israel. *Isr. Med. Assoc. J.* 2021;23(1):38–42.
11. Liu C., Wang Y., Shi J. et al. The status and progress of first-line treatment against *Helicobacter pylori* infection: a review. *Therap. Adv. Gastroenterol.* 2021;14:1756284821989177. DOI: 10.1177/1756284821989177
12. Gisbert J.P., Alcedo J., Amador J. et al. V Spanish Consensus Conference on *Helicobacter pylori* infection treatment. *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 2021;113(10). DOI: 10.17235/reed.2021.8358/2021
13. Graham D.Y., Lee Y.-C., Wu M.-S. Rational *Helicobacter pylori* therapy: evidence based medicine rather than medicine based evidence (revision 2). *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2014;12(2):177–186. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.05.028
14. Graham D., Dore M.P., Lu H. Understanding treatment guidelines with bismuth and non-bismuth quadruple *Helicobacter pylori* eradication therapies. *Expert. Rev. Anti. Infect. Ther.* 2018;16(9):679–687. DOI: 10.1080/14787210.2018.1511427
15. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и др. Лечение инфекции *Helicobacter pylori*: мейнстрим и новации (Обзор литературы и резолюция Экспертного совета Российской гастроэнтерологической ассоциации 19 мая 2017 г.). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(4):4–21.
- [Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. et al. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: mainstream and innovations (Review of the literature and Russian gastroenterological association Advisory council resolution, May 19, 2017). *Rossiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2017;27(4):4–21. (In Russian)]. DOI: 10.22416/13824376201727442.1
16. Suzuki S., Esaki M., Kusano C. et al. Development of *Helicobacter pylori* treatment: How do we manage antimicrobial resistance? *World J. Gastroenterol.* 2019;25(16):1907–1912. DOI: 10.3748/wjg.v25.i16.1907
17. Suzuki S., Kusano C., Horii T. et al. The ideal *Helicobacter pylori* treatment for the present and the future. *Digestion*. 2022;62–68. DOI: 10.1159/000519413
18. Gao C.-P., Zhang D., Zhang T. et al. PPI-amoxicillin dual therapy for *Helicobacter pylori* infection: An update based on a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter*. 2020;25(4):e12692. DOI: 10.1111/hel.12692
19. Ji J., Yang H. Using probiotics as supplementation for *Helicobacter pylori* antibiotic therapy. *Int. J. Mol. Sci.* 2020Feb8;21(3):1136. DOI: 10.3390/ijms21031136
20. Nishizawa T., Nishizawa Y., Yahagi N. et al. Effect of supplementation with rebamipide for *Helicobacter pylori* eradication therapy: a systemic review and meta-analysis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2014;29(4):20–24. DOI: 10.1111/jgh.12769

Поступила 10.10.2021

Информация об авторах/Information about the authors

Шептулин Аркадий Александрович (Sheptulin Arkadii A.) — д-р мед. наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовского Университета)

Работягова Юлия Сергеевна (Rabotyagova Yulia S.) — канд. мед. наук, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета последипломного образования Медицинской академии им. С.И. Георгиевского КФУ им. В.И. Вернадского