

# Методы повышения эффективности эрадикационной терапии

К.м.н. Г.Р. Бикбавова, профессор В.А. Ахмедов, Б.М. Мухамеджанов

ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, Омск

## РЕЗЮМЕ

Ключевым направлением предупреждения возникновения злокачественных новообразований желудка в настоящее время является проведение эрадикационной терапии у пациентов, имеющих в анамнезе сведения о наличии признаков хронического гастрита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, а также других заболеваний, связанных с *Helicobacter pylori*. В статье освещены аспекты проблемы устойчивости этого возбудителя к различным антибиотикам, применяемым в схемах эрадикационной терапии в различных странах мира. На основании последних данных представлены основные правила, соблюдение которых повышает эффективность эрадикационной терапии: использование больших доз ингибиторов протонной помпы; определение чувствительности к антибактериальному препарату, если он применялся ранее; а также смена ранее использовавшейся схемы эрадикационной терапии. Отмечено, что в регионах с высокой устойчивостью к антибактериальным препаратам или после неудачного применения тройной схемы с кларитромицином/левофлоксацином, а также у пациентов, имеющих в анамнезе данные о применении макролидов и хинолонов, наиболее оптимальной схемой лечения является квадротерапия с висмутом. Тройная схема терапии кларитромицином рекомендована пациентам с низкой резистентностью к данному препарату (<15%), при этом продолжительность лечения должна быть увеличена до 14 дней. Применение последовательной схемы в настоящее время настоятельно не рекомендуется.

**Ключевые слова:** эрадикационная терапия, *Helicobacter pylori*, антибиотикорезистентность, повышение эффективности.

**Для цитирования:** Бикбавова Г.Р., Ахмедов В.А., Мухамеджанов Б.М. Методы повышения эффективности эрадикационной терапии. РМЖ. 2019;7:6–10.

## ABSTRACT

Improvement methods of eradication therapy effectiveness

G.R. Bikbavova, V.A. Akhmedov, B.M. Mukhamedzhanov

Omsk State Medical University

Currently, an eradication therapy conducting is a crucial way of stomach malignant tumors prevention in patients having a history with signs of chronic gastritis, gastric and duodenal ulcer, as well as other diseases associated with *Helicobacter pylori*. The article deals with the aspects of this causative agent resistance to various antibiotics used in eradication therapy regimens around the globe. Based on the latest data, the main rules that will contribute to the eradication therapy effectiveness are presented: application of proton pump inhibitors large doses; sensitivity determination to the antibacterial drug, if it was used previously; shift of the previously used eradication therapy regimen. It was noted that the most optimal regimen is quadruple therapy with bismuth in regions with high resistance to antibacterial drugs or after unsuccessful triple regimen application with clarithromycin/levofloxacin, as well as in patients having in history the data on the macrolides and quinolones use. The triple regimen with clarithromycin is recommended in patients with a low resistance to this drug (<15%), while treatment duration should be increased up to 14 days. The sequential regimen application is currently not actively recommended.

**Keywords:** eradication therapy, *Helicobacter pylori*, antibiotic resistance, effectiveness improvement.

**For citation:** Bikbavova G.R., Akhmedov V.A., Mukhamedzhanov B.M. Improvement methods of eradication therapy effectiveness. RMJ. 2019;7:6–10.

## ВВЕДЕНИЕ

Основой профилактики злокачественных новообразований желудка является проведение эрадикационной терапии у пациентов, имеющих в анамнезе хронический гастрит, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, а также другие заболевания, связанные с *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) [1].

Следует признать, что появление штаммов *H. pylori*, резистентных к антибактериальным препаратам, становится достаточно распространенной тенденцией в медицинской практике, поэтому возникает необходимость разработки алгоритма повышения эффективности использования противомикробных средств и снижения риска развития фатальных осложнений.

Представленный вопрос на текущий момент является очень актуальным, что подтверждается результатами исследований. *H. pylori* считается одним из самых распространенных возбудителей хронических инфекций у человека. Частота встречаемости данной инфекции у населения развитых стран Европы и Северной Америки — 30–35%, Восточной Европы и Латинской Америки — 40–70%, развивающихся стран Азии и Африки — 85% [2].

В клинической практике при подозрении на инфицирование *H. pylori* у больных с наличием факторов риска и отягощенным анамнезом и планировании антихеликобактерной терапии следует учитывать профилактический эффект эрадикации относительно формирования некар-

диального рака желудка и ее диагностическое значение [3]. Известными на данный момент факторами, понижающими эффективность эрадикационной терапии, являются: избыточная масса тела, сахарный диабет, курение, повторные курсы антибиотикотерапии за последний год [4].

### АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ *H. PYLORI*

Существует множество антибактериальных препаратов, к которым чувствителен *H. pylori*. Это β-лактамы, макролиды, тетрациклины, фторхинолоны, рифамицины, амфениколы, аминогликозиды, нитрофураны и другие лекарственные средства [5]. Но применение многих антибиотиков лимитировано из-за наличия выраженных побочных эффектов (панцитопения у хлорамфеникола, особенность метаболизма и нефротоксичность у аминогликозидов) [6].

Процентное соотношение резистентных штаммов *H. pylori* к противомикробным средствам изменяется в разных географических регионах. Это привело к невозможности использования общей стандартизированной схемы эрадикации [7, 8]. Существенный вклад в вариabельность существующей картины устойчивости к антибактериальным препаратам вносит перемещение людей (миграция) как в границах одного административно-территориального образования, так и за пределы страны. Особую роль в возникновении невосприимчивости *H. pylori* играет частое неоправданное использование противомикробных средств для лечения прочих инфекционных заболеваний. В частности, применение кларитромицина для лечения заболеваний органов дыхания и метронидазола при протозоозах повысило первичную невосприимчивость возбудителя к данным антибиотикам среди людей во многих странах мира [9, 10].

Показатель резистентности к кларитромицину и метронидазолу среди популяции вносит весомый вклад в возможность использования той или иной схемы эрадикационной терапии. Вместе с тем невосприимчивость к кларитромицину, по мнению многих исследователей, играет более важную практическую роль, чем невосприимчивость к метронидазолу [11].

### КЛАРИТРОМИЦИН

В течение многих десятилетий кларитромицин входит в состав основных схем эрадикационной терапии. В основе механизма действия данного препарата лежит ингибирование синтеза белка на бактериальной рибосоме, что впоследствии влечет за собой ее связывание и замедление активности [12].

Резистентность *H. pylori* к кларитромицину обусловлена точечными хромосомными мутациями в регионе, кодирующем пептидил-трансферазу в V домене 23 субъединицы рибосомальной РНК [13].

Показатель устойчивости к кларитромицину варьирует от 5,46% до 30,8% в зависимости от региона. В Европе самая низкая устойчивость к кларитромицину была зарегистрирована в Норвегии (5,9%), а самая высокая — в Испании (32,01%) и Португалии (42,35%). Европейские исследования показали, что устойчивость *H. pylori* снизилась с 36,65% в 2009 г. до 24,38% в 2014 г. В Азии высокая частота устойчивости к кларитромицину была зарегистрирована в Индии (58,8%) и Китае (46,54%), тогда как самый низкий показатель был обнаружен в Малайзии (2,4%). В Азии наблюдается рост резистентности к кларитромицину — с 15,28%

**Таблица 1.** Уровень антибиотикорезистентности к кларитромицину в России в 2012 г.

Город	Метод	Число штаммов	Кларитромицин, %	Ссылка
Москва	ПЦР	74	14,5	Лазебник Л.Б. [16]
Санкт-Петербург	ДДМ, Бак	26	36,7	Саблин О.А. [17]
Новосибирск	ПЦР	50	6	Осипенко М.Ф. [11]
Казань	ПЦР	70	12,9	Абдулхаков Р.А. [18]

**Примечание.** Бак – бактериологический метод исследования; ДДМ – диско-диффузионный метод; ПЦР — полимеразная цепная реакция.

в 2009 г. до 32,46% в 2014 г., это, вероятно, связано с более частым применением макролидов [14].

Уровень резистентности *H. pylori* к кларитромицину в Российской Федерации приближается к 20%. Но при этом в некоторых регионах, в частности в Ленинградской области, показатель выявленных резистентных штаммов *H. pylori* уже на данный момент превосходит средний показатель по РФ (табл. 1) [15, 16].

### МЕТРОНИДАЗОЛ

Метронидазол действует на микроорганизм путем восстановления электронов и последующего структурного повреждения ДНК нитроанионными радикалами (NO<sub>2</sub>) [12].

Механизмы формирования резистентности связаны с множеством факторов. К ним относятся снижение всасывания и повышение элиминации лекарственного вещества, увеличение активности ферментов, ответственных за репарацию ДНК бактериальной клетки, увеличение кислороднейтрализующей способности (мутации в генах *rdxA* и *ftxA*) и снижение антибиотической активации, являющееся результатом изменений функции ферментных систем [13, 19].

Общая устойчивость к метронидазолу наблюдается в 47,22% случаев по всему миру. В порядке убывания: в Африке — 75,02%, в Южной Америке — 52,85%, в Азии — 46,57%, в Европе — 31,19%, в Северной Америке — 30,5%. В развитых странах около 30% штаммов *H. pylori* устойчивы к метронидазолу, тогда как в развивающихся странах частота резистентности очень высока. Эта связь между устойчивостью к метронидазолу и уровнем социально-экономического состояния, возможно, обусловлена использованием препаратов группы нитроимидазолов в лечении гинекологических, стоматологических и паразитарных инфекционных заболеваний [14]. Сопоставление результатов показало, что устойчивость к метронидазолу в странах Азии, Европы и Северной Америки значительно не изменилась, а в странах Африки растет (с 51,3% в 2010 г. до 85% в 2013 г.). Кроме того, устойчивость к метронидазолу в 2014 г. оставалась примерно на том же уровне, что и в начале 2009 г. в Европе. Так, в соответствии с последними рекомендациями, использование метронидазола в комплексе с амоксициллином одобрено в качестве первой линии терапии в странах Азии, Европы и Северной Америки, но не у пациентов в странах Африканского континента [8].

В Российской Федерации показатель резистентности с конца XX в. существенно не менялся, составив на 2005 г. порядка 55% [20].

### АМОКСИЦИЛЛИН

Амоксициллин является самым распространенным антибактериальным препаратом, который чаще всего ис-

пользуется в качестве основного компонента всех эрадикационных схем («Маастрихт-V») [21]. Этот аминопенициллин из группы  $\beta$ -лактамовых антибиотиков имеет широкий спектр действия.

Амоксициллин действует на *H. pylori* путем подавления образования пенициллинсвязывающих протеинов в клеточной стенке микроорганизма. Снижение синтеза пептидогликана приводит к замедлению роста и в итоге к гибели бактериальной клетки [12].

Резистентность к аминопенициллинам формируется в результате мутации в гене *pbp1A* и изменения проницаемости мембран и ионных насосов [7, 12, 13].

Первые штаммы, резистентные к амоксициллину, были получены М.Р. Dore в 1997 г., но устойчивость оказалась не длительной и исчезла после их заморозки и последующей рекультивации [22].

Частота устойчивости к амоксициллину значительно отличается в Азиатском регионе: в пределах от 0% в Малайзии, Тайване и Вьетнаме до 72,5% в Индии. Уровень устойчивости к амоксициллину в Африке составляет 40,87%. Распространенность устойчивости к амоксициллину в странах Европы и Северной Америки низкая: от 0% в некоторых регионах, таких как Финляндия, Германия, Норвегия и Польша, 1,4% в Испании до 2% в США. Это связано с государственной политикой, ограничивающей использование антибиотиков при инфекционных заболеваниях в странах Европы и Северной Америки. Резистентность *H. pylori* к амоксициллину особенно возрастает в Азии и Южной Америке, где данный препарат можно получить без рецепта. По последним данным, в ЮАР, Индии, Нигерии и Колумбии зарегистрирована резистентность *H. pylori* к амоксициллину на уровне 97,5, 72,5, 66 и 20,5% соответственно [14].

В Российской Федерации амоксициллин-резистентные штаммы *H. pylori* не выявлены [23, 24].

## ТЕТРАЦИКЛИН

Тетрациклин относится к антибактериальным препаратам бактериостатического и широкого спектра действия, который активен в отношении *H. pylori*. Механизм действия основан на обратимом ингибировании синтеза белка на 30 субъединице бактериальной рибосомы (формирование блока слияния комплекса аминоацил-тРНК с иРНК-рибосом) [25].

Резистентность формируется в результате трех непрерывных мутаций нуклеотидов в гене 16 субъединицы рибосомальной РНК [26].

Среди 4 наиболее используемых противомикробных средств резистентность к тетрациклину была самой низкой. Процентное соотношение резистентных штаммов *H. pylori* к тетрациклину в мире составляет около 11,7%. Общий уровень устойчивости к тетрациклину не изменяется в Южной Америке и Северной Америке (резистентность отсутствовала), в то время как в Африке она была относительно высокой (50%). В Азии резистентность отсутствовала в Таиланде и была на очень низком уровне в Китае (0,6%) и Южной Корее (0,01%). Повышенные значения резистентности были обнаружены в Индии (53,8%) и Иране (11,7%). Распространенность устойчивости к тетрациклину остается очень низкой (менее 7,4%) в большинстве регионов мира, за исключением Африки. Сравнение данных показало, что устойчивость к тетрациклину в мире снижалась с 26,85% в 2009 г. до 6,11% в 2014 г. [27]. В России штаммы *H. pylori*, резистентные к тетрациклину, не выявлены [23].

## ЛЕВОФЛОКСАЦИН

Левифлоксацин представляет собой фторхинолон III поколения. Механизм действия данного препарата основан на ингибировании жизненно необходимых микроорганизму ферментов, а именно ДНК-гиразы, топоизомеразы II и IV типа. Процессы ферментативного подавления приводят к деструкции ДНК и замедлению репликативной функции бактериальной клетки [12].

Резистентность к данной группе препаратов формируется в результате точечных мутаций в гене *gyrA* (позициях 87, 88, 91), что в итоге приводит к структурным изменениям отдельных субъединиц бактериальной ДНК-гиразы [8, 12].

Наличие выраженной резистентности к фторхинолонам имеет в настоящий момент большое практическое значение, которое впоследствии может привести к понижению эффективности эрадикационных схем с участием лекарственных средств данной группы на 40–50% [28].

Устойчивость возбудителя к левифлоксацину во всем мире низкая (<19%). Уровень распространенности выше в Азии (25,28%) и Южной Америке (21,23%) по сравнению с Африкой и Европой (менее 15%). Частота резистентности к левифлоксацину сильно варьирует в Азиатском регионе: около 57% в Японии, 24,55% в Южной Корее, 5,3% в Иране и 2,6% в Малайзии. Кроме того, уровень устойчивости к левифлоксацину изменчив и в странах Европы: от 7% до 33,9%. Показатель резистентности к левифлоксацину, по-видимому, повсеместно растет — с 4,25% в 2009 г. до 17,55% в 2014 г. [14].

Из-за резкого увеличения устойчивости к кларитромицину левифлоксацин использовали в качестве альтернативы кларитромицину в некоторых схемах лечения. Но частое использование хинолонов при инфекциях мочевыводительной системы увеличило частоту возникновения устойчивости к ним *H. pylori* в мире [8]. Поэтому использование левифлоксацина в качестве терапии первой линии обычно не рекомендуется. Его необходимо использовать в качестве препарата второй линии или после отказа от кларитромицина и/или режима на основе метронидазола [14].

## РИФАБУТИН

Рифабутин структурно связан с группой рифамицинов и обладает потенциальной эффективностью в отношении *H. pylori* [29]. Механизм действия данного препарата основан на ингибировании *b*-субъединицы ДНК-зависимой РНК-полимеразы *H. pylori*, кодируемой геном *groV*. Хромосомные мутации в гене *groV* приводят к формированию резистентности [8]. Рифабутин обычно используют для лечения микобактериальных инфекций, поэтому вторичная резистентность *H. pylori* к рифабутину в настоящее время не наблюдается у здоровых людей. В настоящее время исследования устойчивости к рифабутину *H. pylori* недостаточно обширны. В Южной и Северной Америке, Африке исследования не проводились в течение последних 6 лет. Уровень устойчивости к рифабутину выше в Азии (12,45%), чем в Европе (1%). Частота устойчивости к рифабутину в азиатских странах колеблется от 28,6% в Иране до примерно 7% в Китае и Малайзии [14].

## ФУРАЗОЛИДОН

Фуразолидон представляет собой дешевый синтетический нитрофуран с широким спектром антибактериального действия, обычно используемый для лечения бактериальных и протозойных инфекций. Данный препарат

используют в качестве возможной альтернативы в регионах с высокой резистентностью к метронидазолу (Китай и Южная Америка) [30]. Однако некоторые исследователи обнаружили, что схемы лечения с фуразолидоном показывают низкую эффективность и значительно повышают риск развития осложнений [31].

Исследования резистентности *H. pylori* к фуразолидону широко не проводились, но имеются некоторые данные о повышении устойчивости в Азии (13,8%). При этом резистентность в различных странах Азии значительно различается: от 61,4% в Иране до 16,8% в Китае и 13,8% в Индии [14].

## Методы повышения эффективности эрадикационной терапии

Для оптимизации лечения инфекции *H. pylori* следует принять во внимание три основных момента:

- использование высоких доз ингибиторов протонной помпы (ИПП);
- необходимость определения чувствительности *H. pylori* к антибактериальному препарату, если он применялся пациентом ранее для лечения другой патологии;
- исключение повторения ранее использовавшегося антимикробного режима.

### Использование высоких доз ИПП

Согласно международным рекомендациям необходимо использовать ИПП в стандартной дозе 2 р./сут для повышения эффективности противомикробной терапии [32].

Систематический обзор и метаанализ РКИ продемонстрировали значительно более высокие показатели эрадикации *H. pylori*, когда стандартную дозу ИПП (омепразол 20 мг, эзомепразол 40 мг, пантопразол 40 мг, лансопразол 30 мг, рабепразол 20 мг) назначали 2 р./сут. Это объясняется более значительным снижением бактериальной нагрузки *H. pylori* при высоких значениях внутрижелудочного pH [33].

Кроме того, высокие дозы ИПП увеличат вероятность эрадикации у пациентов с полиморфизмом CYP2C19. По последним данным, более половины жителей Европы и Северной Америки являются «быстрыми» метаболиторами ИПП [34].

### Определение чувствительности

Если пациент с инфекцией *H. pylori* использовал ранее макролиды или хинолоны для лечения инфекции мочевыводящих или дыхательных путей, существует высокая вероятность того, что *H. pylori* стал устойчивым к данным антибиотикам [35]. Поэтому необходимо проводить определение чувствительности *H. pylori* к антибактериальному препарату, использование которого планируется. В связи с наличием потенциально резистентных штаммов *H. pylori* у вышеуказанных пациентов следует избегать тройной терапии, содержащей кларитромицин и левофлоксацин [32, 36].

### Изменение антимикробного режима

Общее правило эмпирического лечения любых инфекционных заболеваний состоит в том, чтобы не допустить повторного применения определенного антибиотика. Метаанализ 8 исследований показал более низкий уровень эрадикации *H. pylori* (46%) после повторной тройной терапии с кларитромицином [37]. Поэтому необходимо избегать повторения одного и того же антимикробного режима в лечении инфекции *H. pylori*.

## Терапия первой линии

### Кларитромицин-содержащая тройная терапия более 7 дней

Систематический обзор и метаанализ 45 РКИ, включающих в общей сложности 7722 пациента, показали, что 14 дней являются оптимальной продолжительностью тройной терапии, содержащей кларитромицин (ИПП, кларитромицин, амоксициллин или метронидазол/тинидазол) [38]. Частота эрадикации повысилась по сравнению с 7-дневной терапией (81,9% и 72,9% соответственно). С другой стороны, увеличение продолжительности с 7 до 10 дней принесло лишь небольшую пользу в плане темпов эрадикации (75,7% против 79,9%).

### Квадротерапия без препарата висмута

Квадротерапия без препарата висмута включает в себя ИПП и 3 антибиотика — кларитромицин, амоксициллин и метронидазол/тинидазол. Существует 2 варианта данной терапии: последовательная терапия, когда 3 антибиотика дают последовательно — амоксициллин в течение 5 дней, а затем его заменяют кларитромицином и метронидазолом в течение дополнительных 5 дней; или 3 антибиотика назначают одновременно.

В последнем большом РКИ оценивали эффективность 10-дневной последовательной терапии по сравнению с 14-дневной кларитромицин-содержащей тройной терапией [39]. При этом были получены следующие результаты: оба режима достаточно хорошо действовали на кларитромицин-чувствительные штаммы, показав уровень деконтаминации выше 90%, тогда как эффективность обеих схем значительно снизилась ( $\leq 70\%$ ), когда штаммы *H. pylori* были резистентны к кларитромицину.

Недавний систематический обзор и метаанализ, включивший 8 РКИ и 3831 пациента, не показал преимуществ эффективности последовательной терапии по сравнению с 14-дневной кларитромицин-содержащей тройной терапией в качестве первой линии эрадикации *H. pylori* (уровень эрадикации 81,4% для последовательной терапии и 80,3% для 14-дневной тройной терапии) [40].

С другой стороны, эффективность комбинированной терапии одновременно 3 антибиотиками, по-видимому, не зависит от резистентности к кларитромицину, обеспечивая высокий уровень эрадикации *H. pylori* (80%) у пациентов со штаммами, устойчивыми к данному антибиотику [32].

Такая терапия также эффективна при наличии резистентности *H. pylori* к метронидазолу. В прямом сравнительном исследовании (head-to-head) одновременная квадротерапия 3 антибиотиками продемонстрировала значительный уровень эрадикации (97%) у пациентов со штаммами, резистентными к метронидазолу, тогда как последовательная терапия показала более низкий показатель эрадикации (79%) у таких пациентов [40].

Однако при наличии штаммов *H. pylori* с двойной резистентностью к кларитромицину и метронидазолу одновременная квадротерапия показала более низкую эффективность. Уровень эрадикации, определенный в РКИ региона с высокой двойной резистентностью, составил 75% [40].

### Висмут-содержащая квадротерапия

Данная схема включает в себя ИПП, тетрациклин, метронидазол и соль висмута [32]. В прошлом этот режим использовали лишь как терапию второй линии, однако

висмут, добавленный в качестве 4-го компонента, сделал квадротерапию по-настоящему сильным оружием против резистентных штаммов *H. pylori* [7].

Как ожидалось, этот режим оказался очень эффективным у внушаемых пациентов. В многоцентровом РКИ оценивали эффективность квадротерапии с висмутом и 14-дневной кларитромицин-содержащей тройной терапии в качестве первой линии эрадикационной схемы [38]. По результатам исследования, квадротерапия с висмутом продемонстрировала высокий уровень эрадикации по сравнению с кларитромицин-содержащей тройной терапией (90,4% против 83,7%), а также несколько лучшие результаты, чем одновременная квадротерапия с 3 антибиотиками (85,9%).

Висмут-содержащая квадротерапия эффективна в отношении штаммов, резистентных к кларитромицину (уровень эрадикации 89%) и штаммов с двойной устойчивостью (к кларитромицину и метронидазолу) — уровень эрадикации 94%. Данное исследование также подтвердило, что устойчивость к кларитромицину влияет на эффективность 14-дневной тройной терапии (уровень устойчивости 48%). При двойной устойчивости возбудителей к кларитромицину и метронидазолу эффективность одновременной квадротерапии с 3 антибиотиками значительно снижается (уровень эрадикации 59%).

## ТЕРАПИЯ ВТОРОЙ ЛИНИИ И «ТЕРАПИЯ СПАСЕНИЯ»

При безуспешности эмпирической терапии первой линии необходимо использовать тройную терапию с левофлорксацином или квадротерапию с висмутом (рис. 1) [32]. Два недавних метаанализа показали, что данные схемы имеют практически сходные показатели эрадикации в качестве терапии второй линии. В первом метаанализе 25 РКИ оценивали исходы после применения левофлорксацин-содержащей тройной терапии. Уровень эрадикации составил 74,5%. Анализ 38 РКИ показал эффективность квадротерапии с висмутом в качестве терапии второй линии. В данном случае показатель эрадикации составил 78% [42].

При неэффективности второй линии эрадикационной терапии необходимо рассмотреть возможность определения генотипа и молекулярных механизмов резистентности штаммов *H. pylori*. Однако данная методика не нашла на сегодняшний момент широкого применения [32].

В качестве третьей или четвертой линии оправдано применение схем лечения, не использовавшихся в терапии первой и второй линии: квадротерапия с висмутом и левофлорксацином, а также тройная терапия с рифабутин (ИПП + рифабутин + амоксициллин) [35, 42].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гастрит, ассоциированный с *H. pylori*, в современной медицинской практике является очень распространенной инфекционной болезнью, а эрадикационную терапию необходимо проводить всем зараженным пациентам.

Основными правилами, выполнение которых будет способствовать повышению эффективности эрадикационной терапии, являются: использование больших доз ИПП; определение чувствительности *H. pylori* к антибактериальному препарату, если пациент ранее использовал его для лечения других заболеваний; исключение повторного применения ранее использовавшейся схемы эрадикационной терапии.



Рис. 1. Выбор предпочтительной схемы лечения [41]

В регионах с высокой устойчивостью к антибактериальным препаратам или после неудачного применения тройной схемы с кларитромицином/левофлорксацином, а также у пациентов, имеющих в анамнезе данные о применении макролидов и хинолонов, наиболее оптимальной схемой лечения является квадротерапия с висмутом.

Тройная схема с кларитромицином рекомендована пациентам, проживающим в регионах с низкой резистентностью к данному препарату (<15%), при этом продолжительность лечения должна быть увеличена до 14 дней. Применение схемы с последовательным приемом антибактериальных препаратов в настоящее время настоятельно не рекомендуется.

## Литература

- Zhou S., Chen H., Yuan P. et al. Helicobacter pylori infection promotes epithelial-to-mesenchymal transition of gastric cells by upregulating LAPTM4B. *Biochem Biophys Res Commun.* 2019; 514(3):893–900.
- Калинин А.В. Хронический гастрит. В кн.: Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение. М.: Миклош; 2014:59–92. [Kalinin A.V. Chronic gastritis. In the book: Gastroenterology and Hepatology: diagnosis and treatment. M.: Miklos; 2014:59–92 (in Russ.).]
- Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., Шептулин А.А. и др. Практические шаги по профилактике рака желудка в Российской Федерации: алгоритм ведения пациентов с хроническим helicobacter pylori гастритом (Материалы и резолюция совета экспертов 9 декабря 2013 г.). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2014;24(2):102–104. [Ivashkin V.T., Lapina T.L., Sheptulin A.A. et al. Practical steps in the prevention of gastric cancer in the Russian Federation: algorithm of management of patients with chronic Helicobacter pylori (Materials and resolution of the Council of experts on December 9, 2013). *Russ J Gastroent, Hepatol, Coloproctol.* 2014;24(2):102–104 (in Russ.).]
- Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. и др. Функциональная диспепсия: современное состояние проблемы. *Медицинский вестник МВЛ.* 2013;4:38–45. [Mayev I.V., Andreev D.N., Dicheva D.T. et al. Functional dyspepsia: the current state of the problems. *Medical Bulletin. Of The Ministry of internal Affairs.* 2013;4:38–45 (in Russ.).]
- Lambert T., Megraud F., Gerbaud G. et al. Susceptibility of Campylobacter pyloridis to 20 antimicrobial agents. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2016;30:510–511.
- McNulty C.A., Dent J., Wise R. Susceptibility of clinical isolates of Campylobacter pyloridis to 11 antimicrobial agents. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1985;8:837–838.
- Megraud F.H. pylori antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing. *Gut.* 2014;53:1374–1384.
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции Helicobacter pylori у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2018;21(1):55–70. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L. et al. Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of Helicobacter pylori infection in adults. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2018;21(1):55–70 (in Russ.).]
- 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.
- Crowe S.E. Helicobacter pylori Infection. *N Engl J Med.* 2019;380(12):1158–1165.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>