

Современные возможности повышения эффективности эрадикационной терапии на клиническом примере

И.Г. Пахомова, <https://orcid.org/0000-0002-3125-6282>, pakhomova-inna@yandex.ru

Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

Резюме

На сегодняшний день одной из значимых и актуальных проблем гастроэнтерологии считается инфекция *Helicobacter pylori*, которая является одним из самых распространенных возбудителей хронических инфекций у человека. Проблемы ее диагностики и в большей степени терапии продолжают оставаться предметом многочисленных дискуссий, консенсусов и рекомендаций. Достаточно остро стоят вопросы эффективности эрадикационной терапии *Helicobacter pylori*, учитывая особенности самого микроорганизма, растущую антибиотикорезистентность и снижение приверженности пациентов к терапии. Выбор лечебного режима определяется рядом региональных особенностей, включающих показатели резистентности *H. pylori* к кларитромицину и нитроимидазолу, вследствие чего в ряде стран разрабатываются региональные рекомендации. Вместе с тем суммарные данные о резистентности *H. pylori* к кларитромицину в России не позволяют говорить о высоких показателях данной проблемы в стране. Следовательно, кларитромицин может использоваться в терапии первой линии как эффективный компонент эрадикационной терапии. Важной мерой повышения эффективности эрадикации *H. pylori* является повышение приверженности пациентов к терапии, которая заключается в беседе с больным, предоставлении полной информации о заболевании, его осложнениях, необходимости выполнения всех рекомендаций и приема назначенных препаратов, ведение дневника пациента и, при необходимости, телефонный контакт с больным. Кроме того, повлиять на комплаентность, повысив ее, возможно назначением фиксированной комбинации препаратов в одной упаковке. Примером такого подхода является комбинация омепразола, кларитромицина и амоксициллина. В данной статье представлен небольшой обзор литературы по причинам неуспешной эрадикации *H. pylori*, рассмотрены возможные пути ее повышения, а также проведен разбор клинического случая с обсуждением рациональной фармакокоррекции.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, эрадикация, антибиотикорезистентность, приверженность к терапии, фиксированные препараты

Для цитирования: Пахомова И.Г. Современные возможности повышения эффективности эрадикационной терапии на клиническом примере. *Медицинский совет*. 2022;16(15):28–34. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-15-28-34>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Modern opportunities to improve the effectiveness of eradication therapy on a clinical case

Inna G. Pakhomova, <https://orcid.org/0000-0002-3125-6282>, pakhomova-inna@yandex.ru

Almazov National Medical Research Center; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia

Abstract

Today, one of the significant and urgent problems of gastroenterology is *Helicobacter pylori* infection, which is one of the most common causative agents of chronic infections in humans. The problems of its diagnosis, and to a greater extent therapy, continue to be the subject of numerous consensuses and recommendations. The effectiveness of *Helicobacter pylori* eradication therapy is quite acute, taking into account both the characteristics of the microorganism itself, the growing antibiotic resistance and the decrease in patients' adherence to therapy. The choice of treatment regimen is determined by a number of regional characteristics, including indicators of *H. pylori* resistance to clarithromycin and nitroimidazole, as a result of which regional recommendations are being developed in a number of countries. At the same time, the summary data on the resistance of *H. pylori* to clarithromycin in Russia do not allow us to speak about high rates of this problem. Therefore, clarithromycin can be used in first-line therapy as an effective component of eradication therapy. At the same time, an important measure to improve the effectiveness of *H. pylori* eradication is to increase the adherence of patients to therapy, which consists in talking with the patient, providing complete information about the disease, its complications, the need to follow all recommendations and taking prescribed drugs, keeping a patient diary, and, if necessary, telephone contact with the patient. In addition, it is possible to influence compliance by increasing it by prescribing a fixed combination of drugs

in one package. An example of this approach is the drug combination of omeprazole, clarithromycin and amoxicillin. This article presents a small review of the literature on the reasons for unsuccessful *H. pylori* eradication, considers possible ways to improve it, and analyzes a clinical case with a discussion of rational pharmacocorrection.

Keywords: *Helicobacter pylori*, eradication, antibiotic resistance, adherence to therapy, fixed drugs

For citation: Pakhomova I.G. Modern opportunities to improve the effectiveness of eradication therapy on a clinical case. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(15):28–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-15-28-34>.

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Эрадикационная терапия инфекции *Helicobacter pylori*, а также повышение ее эффективности является одной из значимых и актуальных проблем гастроэнтерологии. Общеизвестно, что инфекция *H. pylori* – один из самых распространенных возбудителей хронических инфекций у человека, частота встречаемости которой составляет 25–40% у населения развитых стран Европы и Северной Америки, в Восточной Европе и Латинской Америке диапазон колеблется в пределах 40–80%, а в развивающихся странах Азии и Африки – около 80–90% [1, 2].

Актуальность инфекции *H. pylori*, ее диагностические и терапевтические аспекты подтверждаются многочисленными консенсусами, рекомендациями, метаанализами. Наиболее известным и значимым является Маастрихтский консенсус Европейской исследовательской группы по изучению *H. pylori* (созданной еще в 1987 г.). Последний консенсусный документ – Маастрихт VI / Флорентийское соглашение – опубликовано в 2022 г. [3]. Как и в предыдущей версии, в данном документе подчеркивается, что выбор лечебного режима определяется рядом региональных особенностей, включающих показатели резистентности *H. pylori* к кларитромицину и нитроимидазолу, а также сделан акцент на определении чувствительности к антибиотикам, вследствие чего в ряде стран разрабатываются региональные рекомендации. В Российской Федерации таким документом являются Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *H. pylori* у взрослых, последняя версия которого опубликована в 2018 г. [4].

Одной из важных проблем ведения пациентов с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями является снижение эффективности антихеликобактерной терапии. Согласно современным критериям эффективности, предложенным D. Y. Graham et al. [5], эрадикацию *H. pylori* следует оценивать как отличную при эффективности ≥95%, хорошую – ≥90%, приемлемую – 85–89%, неприемлемую – <85%. Вместе с тем за последнее десятилетие отмечено общемировое снижение процента успешной эрадикации при использовании стандартной тройной схемы терапии (ингибитор протонной помпы, амоксициллин, кларитромицин), в том числе и в России. Согласно данным на 2018 г., эффективность эрадикационной терапии *H. pylori* в России составляет в среднем 74,3% [6].

Целью данной публикации является представить данные обзора литературы по причинам неуспешной эрадикации *H. pylori*, рассмотреть возможные пути ее повыше-

ния, а также провести разбор клинического случая с обсуждением рациональной фармакокоррекции с акцентом на повышение приверженности пациентов к антихеликобактерной терапии.

ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ НЕЭФФЕКТИВНОСТИ ЭРАДИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ *H. PYLORI*

Как уже было отмечено, за последнее десятилетие отмечено общемировое снижение процента успешной эрадикации *H. pylori* при использовании стандартной тройной схемы терапии (ингибитор протонной помпы (ИПП), амоксициллин, кларитромицин), что может объясняться различными причинами.

Одной из причин безуспешности антихеликобактерной терапии является приобретенная в результате генетических мутаций резистентность, что может объясняться высокой частотой встречаемости штаммов *H. pylori*, в геноме которых присутствуют мутации, кодирующие устойчивость микроба к антибиотику (в первую очередь к кларитромицину), а также частым использованием генериков кларитромицина, не обладающих такой же терапевтической эффективностью как оригинальный препарат [7].

Вместе с тем и фенотипическая (обратимая, негенетическая) устойчивость также имеет важное значение [8]. Данная причина обусловлена некоторыми свойствами *H. pylori* и особенностями ее взаимодействия со слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки при сохранении чувствительности *H. pylori* к применяемым антибиотикам.

Кроме того, получены данные, что инфекция *H. pylori* способна выживать внутри фагоцитов, блокируя бактерицидные молекулы. Данные изменения приводят к снижению цитотоксичности нейтрофилов и незавершенности фагоцитоза, вследствие чего эти клетки могут служить источником рецидива инфекции по окончании неуспешной антихеликобактерной терапии. Отмечается внутриклеточная локализация *H. pylori* и инвазия в эпителиальные клетки с формированием вакуолей [9].

Важное значение имеет и тот факт, что инфекция *H. pylori* обладает способностью обитать в слое пристеночной слизи, образовывать неактивные кокковые формы и биопленки, приобретать резистентность к обмену генетической информацией с помощью плазмид или внеклеточной ДНК, а также выводить токсические вещества из микробной клетки с помощью специальных эффлюкс-помп [8, 10–13].

Учитывая данные литературы, а также анализ последних Маастрихтских соглашений, значимыми причинами

снижения эффективности эрадикационных схем считается рост антибиотикорезистентности и низкая приверженность (комплаентность) пациентов к лечению, а именно несоблюдение рекомендаций по приему препаратов, их дозировок и длительности приема [14–16].

Возможные пути повышения эффективности эрадикации *H. pylori*

В качестве мер, повышающих эффективность эрадикационной терапии, предлагаются следующие [3, 4, 17–19]:

1. Рекомендуемая продолжительность всех схем лечения инфекции *H. pylori* должна составлять 14 дней. Минимальная продолжительность 10 дней может быть назначена в тех случаях, если исследования, проведенные в данном регионе, подтвердили ее высокую эффективность.
Рекомендуемая продолжительность тройной терапии с ИПП и кларитромицином должна составлять 14 дней. (Качество доказательств В – среднее, сила рекомендации 1 – настоятельная.)
2. Применение ИПП в двойной дозе.
Использование высоких доз ИПП 2 раза в день повышает эффективность тройной терапии. (Качество доказательств С – низкое, сила рекомендации 2 – слабая.)
3. Добавление к стандартной тройной эрадикационной терапии висмута трикалия дицитрата (бактерицидный эффект висмута трикалия дицитрата по отношению к *H. pylori*, цитопротективные свойства соли висмута, отсутствие резистентности штаммов *H. pylori*).
4. Включение в состав эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* пробиотика, что приводит к снижению частоты возникновения нежелательных явлений, включая развитие *C. difficile*-ассоциированной болезни, и, как следствие, к повышению эффективности эрадикации *H. pylori*.
Некоторые пробиотики эффективны в снижении побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, вызванных терапией по эрадикации *H. pylori*. (Качество доказательств А – высокое, сила рекомендации 2 – слабая.)
Некоторые пробиотики могут оказывать благотворное влияние на эрадикационную терапию *H. pylori* за счет снижения побочных эффектов, связанных с приемом антибиотиков. (Качество доказательств В – среднее, сила рекомендации 2 – слабая.)
5. Включение ребамипида в состав эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* (описано снижение адгезии *H. pylori* к эпителиоцитам в культуре клеток при воздействии ребамипида, препарат обеспечивает защиту слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта благодаря стимулированию синтеза простагландинов и ингибированию продуктов окислительного стресса, провоспалительных цитокинов и хемокинов).
6. Повышение приверженности (комплаентности) пациентов эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*.
Приверженность пациентов к лечению рассматривается как важнейший фактор эффективности эрадикационной терапии. При этом, важно подчеркнуть, что

отсутствие комплаентности может быть причиной неудачи при наличии чувствительных к назначенным антибиотикам штаммов *H. pylori* и развития антибиотикорезистентности.

Снижение приверженности пациентов к эрадикационной терапии *H. pylori*

Приверженность к терапии определяется сложностью многокомпонентного лечения, его продолжительностью и эффективностью, возникновением нежелательных явлений, мотивацией пациента и врача, полнотой информирования больного.

Несоблюдение пациентом приема препаратов в схеме эрадикационной терапии существенно снижает ее эффективность. Даже после однократного пропуска приема хотя бы одного из компонентов схемы, ее эффективность может снизиться на 14,3% [20]. Согласно данным D.Y. Graham et al., полученным еще в 1992 г., эффективность эрадикации *H. pylori* у пациентов, которые приняли более 60% назначенных лекарственных препаратов, соответствовала результатам 2-недельного курса эрадикационной терапии и составила 96%, а у пациентов, нарушавших режим лечения, – 69% [21].

По результатам другого исследования J. Wermeille et al. так же можно отметить тот факт, что существенно более высокая эффективность (69,9%) эрадикационной (трехкомпонентной) схемы отмечалась у пациентов с высокой приверженностью к терапии (приняли более 85% рекомендованных доз) по сравнению с теми пациентами, кто не соблюдал предписанные рекомендации (приняли менее 85% рекомендованных доз), показатель которых был лишь 33% [22].

Пациенты, получающие эрадикационную терапию амбулаторно, более склонны к самостоятельной отмене или пропуску приема препаратов (чаще из-за побочных эффектов), чем находящиеся в стационаре [22].

Важно подчеркнуть и тот факт, что помимо снижения эффективности лечения низкая приверженность к эрадикационной терапии может приводить к селекции лекарственно-устойчивых штаммов. После неуспешной терапии первой линии резистентность *H. pylori* к кларитромицину достигает значений в 57% штаммов [23].

Основными методами повышения приверженности пациентов к эрадикационной терапии *H. pylori* считаются: индивидуальная работа с пациентом, создание у больного правильной мотивации, предоставление полной информации о лечении и контроль за его соблюдением. Благодаря таким простым мерам, как подробные разъяснения пациентам важности достижения эффективной эрадикации *H. pylori* для улучшения здоровья и профилактики рака желудка, принципов уничтожения бактерии, важности приема всех препаратов, схемы, времени и продолжительности приема лекарственных средств, информирование о возможных побочных эффектах терапии, о профилактике повторного инфицирования, предоставление листовки с этой информацией и ведение дневника приема лекарственных препаратов, а также, по возможности, дополнительное телефонное консультирова-

ние, позволяют повысить эффективность эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* свыше 90% [24]. В исследовании российских коллег из Сибири применение описанных выше мер позволило увеличить приверженность и, соответственно, эффективность эрадикации *H. pylori* до 86% (против 74,9% у пациентов с рутинным назначением препаратов) [25].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

В качестве практической иллюстрации рационального подхода к ведению пациента, нуждающегося в эрадикационной терапии *H. pylori*, приводится клинический пример.

Пациент К. 67 лет обратился с жалобами на периодический дискомфорт, иногда чувство тяжести в эпигастрии через 15–20 мин после еды, периодически ощущение легкой тошноты после приема пищи. Аппетит сохранен. В весе стабилен. Со стороны других органов и систем жалоб не предъявлял.

Из анамнеза: около 5 лет назад в плановом порядке выполнена эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), согласно заключению которой выявлен хронический антральный гастрит с единичными точечными эрозиями и очагами атрофии в антральном отделе, быстрый уреазный тест слабоположительный (НР+) (со слов пациента, был произведен забор одного биоптата). По УЗИ органов брюшной полости – деформация желчного пузыря, «хлопья» при перемене положения тела. Лабораторные показатели – без значимых отклонений.

Был проконсультирован терапевтом по месту жительства, рекомендован прием пантопразола и висмута трикалия дицитрат в течение 1 мес. Эрадикационная терапия инфекции *H. pylori* не проводилась (со слов пациента, врачом было сказано, что инфекции *H. pylori* «мало» и лечить не нужно). В дальнейшем не обследовался. Вышеописанные жалобы отмечает в течение последних 3 мес. до настоящего обращения, обратился по настоятельной просьбе супруги.

Сопутствующая патология: пациент страдает ишемической болезнью сердца, атеросклеротическим кардиосклерозом, пароксизмальной формой мерцательной аритмии (эпизоды бывают редко), гипертонической болезнью 2-й стадии (артериальная гипертензия контролируется медикаментозно, целевые значения АД достигнуты), риск сердечно-сосудистых осложнений высокий, гиперлипидемия. Наблюдается у кардиолога, получает валсартан Н80, бисопролол 5 мг/сут, аторвастатин 10 мг.

Пациент – курильщик со стажем 45 лет, выкуривает до 10 сигарет в день, алкоголь употребляет, со слов, в небольшом количестве по праздникам. Аллергологический анамнез не отягощен. Наследственный анамнез: родной дядя – рак желудка, бабушка – рак молочной железы.

При настоящем обращении выполнены все необходимые методы обследования. В анализах крови значимых отклонений не выявлено. По ЭКГ без отрицательной динамики по сравнению с предыдущим результатом, единичные суправентрикулярные экстрасистолы. Проконсультирован кардиологом, рекомендовано дополнить

терапию клопидогрелем 75 мг/сут. По данным УЗИ органов брюшной полости – деформация желчного пузыря в области шейки, единичный полип 0,4 см, аваскулярный, стеатоз печени.

По данным *видеоэзофагогастродуоденоскопии* (ЭГДС): пищевод свободно проходим, слизистая гладкая, розовая. Зубчатая линия ровная, на 40 см от резцов. Пищеводно-желудочный переход расположен на уровне ножек диафрагмы. Тонус нижнего пищеводного сфинктера сохранен.

Желудок правильной формы, в просвете небольшое количество прозрачной пенистой желчи. Перистальтика активная. Складки средней высоты, извитые, хорошо направляются воздухом. Слизистая ярко-розовая, гладкая, эластичная, в антральном отделе с очаговой гиперемией, атрофией желез и множественными плоскими очагами кишечной метаплазии. Выполнена стандартная многофокусная биопсия из пяти типичных точек. Привратник округлой формы, смыкается полностью.

Луковица двенадцатиперстной кишки округлой формы, слизистая ярко-розовая, бархатистая, эластичная. Постбульбарный отдел не изменен, слизистая розовая, в просвете небольшое количество прозрачной пенистой желчи. БДС расположен в типичном месте, не увеличен.

Заключение: «Эритематозная гастропатия с очаговой атрофией и очаговой кишечной метаплазией. По сравнению с предыдущим исследованием, визуально – атрофия менее выражена».

Учитывая наличие ранее выявленной инфекции *H. pylori*, пожилой возраст пациента, анамнез рака желудка у кровного родственника (родной дядя) – при проведении ЭГДС была выполнена биопсия по OLGA (Operative Link for Gastritis Assessment), произведен забор 5 биоптатов. Согласно полученному заключению, имеет место хронический *H. pylori*-ассоциированный (положительный результат на *H. pylori* в теле и в антральном отделе) атрофический мультифокальный гастрит, стадия III, степень IV.

Результаты обследования на антитела к париетальным клеткам и внутреннему фактору Кастла (назначено для исключения аутоиммунного гастрита) – без отклонений от нормы.

Пациенту в обязательном порядке было рекомендовано проведение эрадикационной терапии в течение 14 дней препаратом Пилобакт АМ, принимать в утренний прием перед едой содержимое части «утро» полностью и в вечерний прием аналогично с частью «вечер». Кроме того, с пациентом проведена беседа о его заболевании, о возможных осложнениях заболевания и необходимости проведения назначенной терапии, о необходимости ведения дневника, где нужно записывать принимаемые препараты, с четким акцентом на прием без пропусков. Пациент сообщил, что будет следовать всем рекомендациям.

Для минимизации возможного риска развития побочных эффектов на фоне приема антибиотиков пациенту был рекомендован прием пробиотического комплекса (синбиотика) Флориоза 1 саше в день в обед, что условно может повысить эффективность назначенной антихеликобактерной терапии.

Через 14 дней после проведения эрадикационной терапии пациент сообщил, что дискомфорта и тошноты не испытывает, назначенную терапию перенес хорошо. После окончания приема Пилобакта АМ пациенту назначен препарат висмута трикалия дицитрат 240 мг 2 раза в день в течение 1 мес.

Контроль эффективности эрадикационной терапии выполнил через 4 нед. после окончания приема висмута трикалия дицитрата 13С-уреазным дыхательным тестом, результат отрицательный.

Через год выполнена ЭГДС с оценкой гастрита по OLGA, где отмечалась положительная динамика: степень гастрита II, стадия II, *H. pylori* не выявлена.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюмируя данный клинический случай, хотелось отметить, что *H. pylori*-ассоциированный гастрит (который служит фоном в первую очередь для рака желудка) является показанием для проведения эрадикационной терапии. Максимальный профилактический эффект эрадикации *H. pylori* достигается при отсутствии атрофических изменений слизистой оболочки желудка, т.е. на стадии поверхностного гастрита [3, 4].

У пациента при выполнении плановой ЭГДС за 5 лет до настоящего обращения с высокой долей вероятности уже имел место атрофический гастрит (биопсия по OLGA или гастропанель не выполнялись, описания эндоскопического протокола недостаточно для постановки диагноза атрофического гастрита). Диагностика инфекции *H. pylori* была выполнена быстрым уреазным тестом, что допускается для первичной диагностики [26]. Однако при ЭГДС был выполнен забор только одного биоптата из антрального отдела, тогда как для более информативной диагностики инфекции *H. pylori* необходимо выполнение быстрого уреазного теста с получением двух биоптатов: из антрального отдела и тела желудка [4, 27].

Кроме того, врач-терапевт оценил результат быстрого уреазного теста неверно, не назначил другой вариант тестирования (13С-уреазный дыхательный тест) для подтверждения *H. pylori*-ассоциированного статуса пациента. В результате пациенту не была назначена эрадикационная терапия инфекции *H. pylori*.

Выявленные морфологические изменения у пациента при настоящем обращении, а именно – тяжелая атрофия (OLGA III/IV) в контексте гастрита, вызванного *H. pylori*, сопряжена с высоким риском развития рака желудка. Данная ситуация требует обязательного проведения эрадикационной терапии и, желательно, успешной (эффективной) уже на этапе терапии первой линии. Известно, что эрадикация *H. pylori* может уменьшить атрофию желудка и в некоторой степени кишечную метаплазию, а также остановить прогрессирование хронического атрофического гастрита в неопластические поражения у части пациентов [3].

Учитывая пожилой возраст пациента, коморбидный фон, прием других необходимых препаратов, было принято решение о проведении эрадикационной терапии

препаратом Пилобакт АМ. Каждый стрип, содержащий таблетки и капсулы набора Пилобакт АМ, рассчитан на один день лечения и состоит из двух частей: красной с надписью «утро» и синей с надписью «вечер»¹. В утренний прием перед едой следует принимать содержимое части «утро» полностью (одну капсулу омепразола, одну таблетку кларитромицина и две капсулы амоксициллина). В вечерний прием перед едой следует принимать содержимое части «вечер» полностью (одну капсулу омепразола, одну таблетку кларитромицина и две капсулы амоксициллина). Данный вариант препарата дает возможность пациенту не ошибиться с утренним и вечерним приемами и теми лекарственными формами, которые необходимо принимать, что позволяет повысить приверженность к лечению. Удобство применения набора для эрадикации Пилобакт АМ помогает повысить приверженность пациента терапии, тем самым увеличивая эффективность эрадикационной схемы 1-й линии до 97% [28].

В состав Пилобакта АМ входит кларитромицин, который является важной частью эрадикационной терапии 1-й линии. Кларитромицин обладает способностью разрушать матрикс бактериальных биопленок *H. pylori*, тем самым значительно увеличивая его проницаемость для антибактериальных средств. Одновременное назначение кларитромицина и омепразола улучшает фармакокинетические свойства кларитромицина: среднее значение *Stax* увеличивается на 10%, минимальная концентрация – на 15% по сравнению с теми же показателями при монотерапии кларитромицином. Концентрация кларитромицина в слизистой желудка при одновременном назначении его с омепразолом так же повышена. Кларитромицин достигает концентраций в секрете желудка, в 2–4 раза превышающих минимальную подавляющую концентрацию [29, 30]. И амоксициллин, и кларитромицин, и омепразол производства компании Sun Pharma, входящие в состав набора для эрадикации Пилобакт® АМ, зарегистрированы в Orange Book FDA².

Учитывая тот факт, что резистентность *H. pylori* к кларитромицину в мире растет, но при этом данный антибиотик является единственным эффективным макролидом в схемах эрадикации, вопрос о его назначении должен решаться с учетом региональной резистентности [3]. Результаты российских исследований суммарно показывают, что средний уровень резистентности 650 штаммов *H. pylori*, выявленных в различных регионах России за последние 10 лет, к кларитромицину составил 8,3%, к метронидазолу – 35,8%. Эти показатели свидетельствуют о низком уровне резистентности *H. pylori* к кларитромицину и метронидазолу в большинстве регионов России. Распространенность штаммов *H. pylori* с двойной устойчивостью к кларитромицину и метронидазолу низкая: в среднем 3,3% [4]. Следовательно, по имеющимся результатам в Российской Федерации низкий уровень рези-

¹ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Пилобакт® АМ. Регистрационный номер: ЛС-002173. Режим доступа: medum.ru/pilobakt-am-kap-suly-tabletki.

² Orange Book: Approved drug products with therapeutic equivalence evaluations. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/search_product.cfm (date of access 02.05.2022).

стентности *H. pylori* к кларитромицину (менее 15%). Тем не менее в большинстве регионов страны уровни антибиотикорезистентности неизвестны.

Как уже было отмечено, акцент в назначенной эрадикационной терапии пациенту был сделан на повышение комплаентности. Была проведена беседа с разъяснительной информацией о заболевании, необходимости терапии, ее длительности и т. д. Кроме того, дополнительное назначение синбиотика Флориоза позволило провести курс эрадикационной терапии без развития побочных эффектов (диарея, боли в животе и др.). Флориоза – это синбиотик, который содержит 3 млрд КОЕ 3 фено- и генотипически классифицируемых штаммов живых бактерий: *Bifidobacterium lactis* B l-04; *Lactobacillus acidophilus* La-14, *Lactobacillus rhamnosus* Lr-32, а также пребиотик Инулин 800 мг.

Эффективность и безопасность данных штаммов изучена и доказана [31, 32]. Штаммы являются кислото-, желче- и пепсино-устойчивыми, не нуждаются в специальной защите кишечнорастворимой оболочкой. Инулин по пребиотическому эффекту превосходит олигофруктозу (продукция бутирата, пропионата, короткоцепочечных жирных кислот, стимуляция молочнокислых бактерий), не усваивается организмом и в то же время полезен для нормального пищеварения, т. к. стимулирует рост активности полезных бактерий в кишечнике человека [33, 34].

Флориоза дополнительно содержит витамины группы В, что позволяет восполнить витаминдефицит, который может развиваться вследствие нарушения их синтеза микро-

флорой кишечника из-за возможного блокирования ферментных систем клетки антибиотиками [35]. Синбиотик Флориоза изготовлен согласно стандартам GMP. Можно принимать лицам с непереносимостью лактозы.

Согласно полученному контрольному отрицательному результату 13С-уреазного теста, данным подходом (назначение фиксированного препарата Пилобакт АМ, дополнительное назначение Флориоза, применение мер, повышающих приверженность к терапии) удалось получить высокую эффективность проведенной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резюмируя вышесказанное, необходимо подчеркнуть, что пути оптимизации эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* позволяют повысить ее эффективность. Вполне очевидно, что решение вопроса о назначении той или иной схемы эрадикации должно решаться индивидуально с учетом ряда факторов, в том числе с акцентом на приверженность пациента к терапии. Назначение фиксированной комбинации препаратов в составе Пилобакта АМ может являться рациональной мерой повышения комплаентности. При необходимости, возможно комбинирование различных подходов, что, безусловно, позволит добиться положительного результата у конкретного пациента. MC

Поступила / Received 10.08.2022

Поступила после рецензирования / Revised 26.08.2022

Принята в печать / Accepted 29.08.2022

Список литературы / References

1. Sugano K., Tack J., Kuipers E.J., Graham D.Y., El-Omar E.M., Miura S. et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015;64(9):1353–1367. <http://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309252>.
2. Ford A.C., Axon A.T. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection and public health implications. *Helicobacter*. 2010;15(Suppl. 1):1–6. <https://doi.org/10.1111/j.1523-5378.2010.00779.x>.
3. Malfertheiner P., Megraud F., Rokkas T., Gisbert J.P., Liou J.-M., Schulz C. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/ Florence consensus report. *Gut*. 2022;71(9):1724–1762. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-327745>.
4. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шептулин А.А., Трухманов А.С., Баранская Е.К. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(1):55–70. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/10334>.
5. Ivashkin V.T., Mayev I.V., Lapina T.L., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S., Baranskaya Ye.K. et al. Diagnostics and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults: Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(1):55–70. (In Russ.) Available at: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/10334>.
6. Graham D.Y., Lee Y.C., Wu M.S. Rational *Helicobacter pylori* Therapy: evidence-based medicine rather than medicine-based evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12:177–186. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.05.028>.
7. Бордин Д.С., Эмбунтиекс Ю.В., Вологжанина Л.Г., Ильчишина Т.А., Войнован И.Н., Сарсенбаева А.С. и др. Европейский регистр *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg): как изменилась клиническая ситуация в России с 2013 по 2018 г. *Терапевтический архив*. 2019;91(2):16–24. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.02.000156>.
8. Bordin D.S., Embutnieks Yu.V., Vologzhanina L.G., Ilchishina T.A., Voynovan I.N., Sarsenbaeva A.S. et al. European registry *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg): how has clinical practice changed in Russia from 2013 to 2018 years. *Terapevticheskie Arkhiv*. 2019;91(2):16–24. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.02.000156>.
9. Назаров В.Е. Причины безуспешности эрадикационной терапии, не связанные с антибиотикорезистентностью *Helicobacter pylori*, и пути их преодоления. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2018;3(4):4–12. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Prichiny_bezuspeshnostieradikacionnoy_terapii_nesvyazannye_santibiotikorezistentnostyyu_Helicobacter_pyloriiputi_ih_preodoleniya/.
10. Nazarov V.E. Reasons of failure of eradication therapy, not related to antibiotic resistance of *Helicobacter pylori*, and the ways to overcome them. *RMJ. Medical Review*. 2018;3(4):4–12. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Prichiny_bezuspeshnostieradikacionnoy_terapii_nesvyazannye_santibiotikorezistentnostyyu_Helicobacter_pyloriiputi_ih_preodoleniya/.
11. Кравцов В.Ю., Никифоров А.М., Михайлова И.А., Прошин С.Н., Кондрашин А.С., Кобиашвили М.Г. Иммуноцитохимическое исследование кокковых форм *Helicobacter pylori* в биоптатах слизистой оболочки желудка у больных хроническим гастритом. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2006;3(3):52–54. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9189468>.
12. Kravtsov V.Yu., Nikiforov A.M., Mikhaylova I.A., Proshin S.N., Kondrashin A.S., Kobiashevili M.G. Immunocytochemical study of coccal forms of *Helicobacter pylori* in the gastric mucosal biopsy specimens in patients with chronic gas-tritis. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2006;3(3):52–54. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9189468>.
13. Ценева Г.Я., Рухляда Н.В., Назаров В.Е. Патогенез, диагностика и лечение инфекции, обусловленной *Helicobacter pylori*. СПб.: Человек; 2003. 96 с.
14. Tseneva G.Ya., Rukhlyada N.V., Nazarov V.Ye. *Pathogenesis, diagnosis, and treatment of Helicobacter pylori infection*. St Petersburg: Chelovek; 2003. 96 p. (In Russ.)
15. Coticchia J.M., Sugawa C., Tran V.R., Gurrola J., Kowalski E., Carron A. Presence and Density of *Helicobacter pylori* Biofilms in Human Gastric Mucosa in Patients With Peptic Ulcer Disease. *J. Gastrointest. Surg.* 2006;10(6):883–889. <https://doi.org/10.1016/j.gassur.2005.12.009>.
16. Миленин Д.О. Микробная биопленка *Helicobacter pylori* и ее роль в патогенезе язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. *Фарматека*. 2010;20:20–24. Режим доступа: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/8006>.

- Milenin D.O. *Helicobacter pylori* biofilm and its role in the pathogenesis of gastroduodenal ulcer. *Farmateka*. 2010;(20):20–24. (In Russ.) Available at: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/8006>.
12. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Антибиотикорезистентность *Helicobacter pylori*: от клинического значения до молекулярных механизмов. *Лечащий врач*. 2014;(2):34–39. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2014/02/15435893>. Mayev I.V., Kucheryavyy Yu.A., Andreyev D.N. *Helicobacter pylori* antibiotic resistance: from clinical significance to molecular mechanisms. *Lechaschi Vrach*. 2014;(2):34–39. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2014/02/15435893>.
13. Zhang Z., Liu Z.Q., Zheng P.Y., Tang F.A., Yang P.C. Influence of efflux pump inhibitors on the multidrug resistance of *Helicobacter pylori*. *World J Gastroenterol*. 2010;16(10):1279–1284. <https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i10.1279>.
14. Саблин О.А., Михайлов Н.В., Юрин М.В., Ильчишина Т.А., Кондрашин А.С., Кобиашвили М.Г., Ильчишина Т.А., Кондрашин А.С., Кобиашвили М.Г. и др. Факторы, определяющие эффективность эрадикационной терапии *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваний. *Гастроэнтерология. Consilium Medicum*. 2011;(2):8–12. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21256355>. Sablin O.A., Mikhaylov N.V., Yurin M.V. et al. Determinants of effectiveness of eradication therapy for *Helicobacter pylori*-associated diseases. *Gastroenterologiya. Consilium Medicum*. 2011;(2):8–12. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21256355>.
15. De Francesco V., Giorgio F., Hassan C., Manes G., Vannella L., Panella C. et al. Worldwide *H. pylori* antibiotic resistance: a systematic review. *J Gastrointest Liver Dis*. 2010;19(4):409–414. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21188333/>.
16. Vakil N. Antimicrobial resistance and eradication strategies for *Helicobacter pylori*. *Rev Gastroenterol Disord*. 2009;9(3):78–83. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19898268/>.
17. Fallone C.A., Chiba N., van Zanten S.V., Fischbach L., Gisbert J.P., Hunt R.H. et al. The Toronto Consensus for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults. *Gastroenterology*. 2016;151(1):51–69. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.04.006>.
18. Gisbert J.P., McNicholl A.G. Optimization strategies aimed to increase the efficacy of *H. pylori* eradication therapies. *Helicobacter*. 2017;22(4):e12392. <https://doi.org/10.1111/hel.12392>.
19. Ohara T., Goshi S., Taneike I., Tamura Y., Zhang H.M., Yamamoto T. Inhibitory action of a novel proton pump inhibitor, rabeprazole, and its thioether derivative against the growth and motility of clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*. 2001;6(2):125–129. <https://doi.org/10.1046/j.1523-5378.2001.00018.x>.
20. Щербakov П.Л., Потапов А.С., Дубина Е.С., Щербак М.Ю., Самсыгина Г.А., Эрлес С.И., Логвинова А.И., Кудрявцева Л.В. Схемы эрадикации штаммов *Helicobacter pylori*, резистентных к метронидазолу, у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2007;6(5):100–104. Режим доступа: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/1290>. Shcherbakov P.L., Potapov A.S., Dubina E.S., Shcherbakova M.Yu., Samsygina G.A., Erdes S.I., Logvinova A.I., Kudryavtseva L.V. Schemes for the eradication of *Helicobacter pylori* strains resistant to metronidazole among children. *Current Pediatrics*. 2007;6(5):100–104. (In Russ.) Available at: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/1290>.
21. Graham D.Y., Lew G.M., Malaty H.M., Evans D.G., Evans D.Jr., Klein P.D. et al. Factors influencing the eradication of *Helicobacter pylori* with triple therapy. *Gastroenterology*. 1992;102(2):493–496. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(92\)90095-g](https://doi.org/10.1016/0016-5085(92)90095-g).
22. Wermeille J., Cunningham M., Dederding J.-P., Girard L., Baumann R., Zelger G. et al. Failure of *Helicobacter pylori* eradication: is poor compliance the main cause? *Gastroenterol Clin Biol*. 2002;26(3):216–219. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11981460/>.
23. Boltin D., Ben-Zvi H., Perets T.T., Kamenetsky Z., Samra Z., Dickman R., Niv Y. Trends in secondary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* from 2007 to 2014: has the tide turned? *J Clin Microbiol*. 2015;53(2):522–527. <https://doi.org/10.1128/JCM.03001-14>.
24. Al-Eidan F.A., McElnay J.C., Scott M.G., McConnell J.B. Management of *Helicobacter pylori* eradication the influence of structured counselling and follow-up. *Br J Clin Pharmacol*. 2002;53(2):163–171. <https://doi.org/10.1046/j.0306-5251.2001.01531.x>.
25. Ливзан М.А. Подводные камни антихеликобактерной терапии. *Терапевтический архив*. 2019;91(8):141–147. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.08.000386>. Livzan M.A. Underwater rocks of anti-helicobacter therapy. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2019;91(8):141–147. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.08.000386>.
26. el-Zimaity H.M., al-Assi M.T., Genta R.M., Graham D.Y. Confirmation of successful therapy of *Helicobacter pylori* infection: number and site of biopsies or a rapid urease test. *Am J Gastroenterol*. 1995;90(11):1962–1964. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7485000/>.
27. Lan H.C., Chen T.S., Li A.F.Y., Chang F.-Y., Lin H.-C. Additional corpus biopsy enhances the detection of *Helicobacter pylori* infection in a background of gastritis with atrophy. *BMC Gastroenterol*. 2012;12:182. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-12-182>.
28. Минущин О.Н., Зверков И.В., Володин Д.В., Иванова О.И., Шулепова А.Г. Эффективность препарата «Пилобакт АМ» в эрадикационной терапии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. *Врач*. 2008;(5):67–69. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=12952406>. Minushkin O.N., Zverkov I.V., Volodin D.V., Ivanova O.I., Shuleshova A.G. The effectiveness of the drug Pylobact AM in the eradication therapy of duodenal ulcer. *Vrach*. 2008;(5):67–69. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=12952406>.
29. Chey W.D., Leontiadis G.I., Howden C.W., Moss S.F. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(2):212–239. <https://doi.org/10.1038/ajg.2016.563>.
30. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., Gisbert J.P., Kuipers E.J., Axon A.T. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66(1):6–30. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312288>.
31. Gueimonde M., Ouwehand A.C., Salminen, S. Safety of probiotics. *Scandinavian Journal of Nutrition*. 2004;48(1):42–48. <https://doi.org/10.3402/fnr.v48i1.1502>.
32. Mogensen G., Salminen S., O'Brien J., Ouwehand A.C., Holzapfel W., Shortt C. et al. Inventory of microorganisms with a documented history of safe use in food. *Bulletin of the International Dairy Federation*. 2002;(377):10–19. Available at: <https://www.semanticscholar.org/paper/Inventory-of-Microorganisms-with-a-documented-of-in-Mogensen-Salminen/7bea11e0da118208f1a155bb144d5a085b6fe234>.
33. Marteau P., Jacobs H., Cazaubiel M., Signoret C., Prevel J.M., Housez B. Effects of chicory inulin in constipated elderly people: a double-blind controlled trial. *Int J Food Sci Nutr*. 2011;62(2):164–170. <https://doi.org/10.3109/09637486.2010.527323>.
34. Heap S., Ingram J., Law M., Tucker A.J., Wright A.J. Eight-day consumption of inulin added to a yogurt breakfast lowers postprandial appetite ratings but not energy intakes in young healthy females: a randomised controlled trial. *Br J Nutr*. 2016;115(2):262–270. <https://doi.org/10.1017/S0007114515004432>.
35. Шендрик Л.М., Васильева И.А., Коваленко А.Н., Чалый Н.В. Применение витаминов группы В в комплексном лечении больных с заболеваниями органов пищеварения. *Гастроэнтерология*. 2017;51(1):73–78. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29129034&ysclid=l8elz1ek3r876365072>. Shendrik L.M., Vasilyeva I.A., Kovalenko A.N., Chaly N.V. Vitamins in the complex treatment of patients with gastrointestinal diseases. *Hastroenterolohiya*. 2017;51(1):73–78. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29129034&ysclid=l8elz1ek3r876365072>.

Информация об авторе:

Пахомова Инна Григорьевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры факультетской терапии с клиникой, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; pakhomova-inna@yandex.ru

Information about the author:

Inna G. Pakhomova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Faculty Therapy with Clinic, Almazov National Medical Research Center; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; pakhomova-inna@yandex.ru