

Современные подходы в лечении хеликобактериоза у больных язвенной болезнью

Б. Н. Левитан¹, В. В. Скворцов², П. Д. Самохвалова²

¹ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Астрахань

²ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград

РЕЗЮМЕ

Язвенная болезнь – хроническое рецидивирующее заболевание, сопровождающееся чередованием периодов обострения и ремиссии, основным признаком которого является образование язвы в стенке желудка и (или) двенадцатиперстной кишки, проникающей – в этом отличие от поверхностных повреждений слизистой оболочки (эрозий) – в подслизистый слой. Этиологией является инфицирование бактерией *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), попадающей в благоприятные условия с ослабленной микрофлорой и наличием агрессивных факторов окружающей среды. В патогенезе язвенной болезни главенствующее значение имеют истончение слизистого слоя ЖКТ и нарушение механизмов компенсации на местном уровне. Важная роль в диагностике отводится тщательно собранному анамнезу и жалобам пациента, дополненным физикальным осмотром, лабораторными и инструментальными методами обследования. Лечение пациентов основывается на современных методах терапии, где используются новейшие препараты с доказанной эффективностью и хорошо показавшие себя в клинической практике, соотносящиеся с международными рекомендациями Маастрихт V / Флорентийского консенсуса, где антихеликобактерная терапия является обязательной для пациентов с язвенной болезнью и хроническим гастритом. В настоящее время лечение до сих пор основано на комбинации противомикробных (амоксциллин, кларитромицин, метронидазол) и антисекреторных средств – ингибиторов протонной помпы (ИПП). Стандартная тройная терапия, куда входят ИПП и два антибиотика (кларитромицин и амоксициллин/метронидазол), широко используется в качестве схемы главной линии для лечения инфекции. Кроме того, совместное использование альтернативной медицины (пробиотики как средства адьювантной терапии, что отражено в Маастрихтском соглашении [39]), учитывая всевозрастающий рост устойчивости *H. pylori* к антибактериальным препаратам, имеет решающее значение для появления адаптационных или синергетических эффектов против инфекции *H. pylori*.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, кровотечение, защитные механизмы, факторы агрессии, ингибиторы протонного насоса, хеликобактериоз, НР.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Modern approaches in treatment of helicobacteriosis in patients with peptic ulcer

B. N. Levitan¹, V. V. Skvortsov², P. D. Samokhvalova²

¹Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

²Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

SUMMARY

Peptic ulcer is a chronic recurrent disease, accompanied by alternating periods of exacerbation and remission, its main feature is the formation of an ulcer in the wall of the stomach and (or) duodenum, penetrating – in this difference from superficial damage to the mucous membrane (erosions) – into the submucosal layer. The etiology is the appearance of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) falling into favorable conditions with weakened microflora and the presence of aggressive factors from the environment. In the pathogenesis of peptic ulcer disease, thinning of the gastrointestinal mucosa and violation of compensation mechanisms at the local level are of paramount importance. An important role in the diagnosis is given to a carefully collected anamnesis and complaints of the patient, supplemented by physical examinations, laboratory and instrumental examination methods. The treatment of patients is based on modern methods of treatment, where the latest drugs with proven efficacy and well-proven in clinical practice are used, consistent with the international recommendations of the Maastricht V / Florence Consensus, where anti-helicobacter therapy is mandatory for patients with peptic ulcer and chronic gastritis. Currently, treatment is still based on a combination of antimicrobial agents (amoxicillin, clarithromycin, metronidazole), and antisecretory agents (proton pump inhibitors). Standard triple therapy, which includes PPIs and two antibiotics (clarithromycin and amoxicillin/metronidazole) are widely used as a main-line regimen for the treatment of infection. In addition, the concomitant use of alternative medicine is important for the emergence of adaptive or synergistic effects against *H. pylori* infection.

KEY WORDS: duodenal peptic ulcer, bleeding, defense mechanisms, aggression factors, proton pump inhibitors, helicobacteriosis, HP.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Язвенная болезнь (ЯБ) представляет собой хроническое рецидивирующее заболевание, сопровождающееся чередованием периодов обострения и ремиссии, основным признаком которого является образование язвы в стенке желудка и (или) двенадцатиперстной кишки, проникающей в подслизистый слой, а также затрагивающей мышечную и серозную оболочки. Размер язв может быть от нескольких миллиметров (небольшие язвы) до нескольких сантиметров (гигантские язвы), однако обычно они составляют не более 1 см в диаметре [1, 2, 3].

Helicobacter pylori (*H. pylori*) – это бактерия, которая обладает способностью инфицировать желудок, а в связи с метаплазией кишечного эпителия в желудочный вследствие процессов закисления, – в двенадцатиперстную кишку. *H. pylori* в настоящее время считается одной из основных причин ЯБ, а также гастрита и рака желудка [4, 5]. О данном микроорганизме в связи с патологией желудка впервые появились сведения в 1875 году, когда Ботчер и Летулле обнаружили его в желудке на фоне ЯБ. Бактерия не росла в искусственно созданных питательных средах и, посчитав за случайность, о ней забыли. В 1980-х

годах австралийский патолог Робин Уоррен и Барри Маршалл выделили *H. pylori* из биоптатов слизистой оболочки желудка и культивировали его на искусственных питательных средах. Уоррен и Маршалл предположили, что многие случаи гастрита и ЯБ у людей могут быть связаны с данной инфекцией [6, 7]. В 2005 году Уоррен и Маршалл получили Нобелевскую премию в области физиологии и медицины, так как доказали патогенность *H. pylori* и возродили интерес к изучению данного микроорганизма [8, 9]. С тех пор исследование роли *H. pylori* при патологии желудка и двенадцатиперстной кишки, особенностей микроорганизма и его взаимодействия с макроорганизмом, разработка методов диагностики хеликобактериоза и его эрадикационной терапии, в том числе развития путей преодоления лекарственной резистентности, стали одной из ведущих научно-практических проблем гастроэнтерологии.

Инфекция *H. pylori* широко распространена во всем мире, но особенно в развивающихся странах [10]. Половина населения Земли являются носителями этой грамотрицательной бактерии, которая способна развиваться в желудке и двенадцатиперстной кишке человека. *H. pylori* колонизирует желудок еще в раннем возрасте (до 10 лет) и, при отсутствии терапии, может сохраняться в течение всей жизни. Контаминация *H. pylori* обычно не вызывает симптомов, но может приводить к нарушению внутреннего защитного покрытия в желудке или двенадцатиперстной кишке с появлением воспаления. Зачастую заражение происходит через грязную пищу и воду или при контакте со слюной больного человека и другими зараженными биологическими жидкостями [11, 12].

Этиология и патогенез

H. pylori вызывает развитие хронического неатрофического гастрита. Нормальная слизистая оболочка желудка содержит тонкий слой одноклеточного эпителия. Лимфоидные фолликулы и полиморфно-ядерные гранулоциты отсутствуют. Но гистологическая картина меняется сразу после инфицирования человека *H. pylori*. Данных об острой фазе этой инфекции мало, так как поступают они из ограниченного числа сообщений о случаях заболевания, при этом наблюдается снижение производства кислоты и активное воспаление слизистой оболочки антрума и тела желудка. Острая фаза, которая часто сопровождается диспепсическими симптомами, может длиться несколько недель до момента восстановления продукции кислоты и формирования хронического гастрита [13]. Хроническая фаза инфекции *H. pylori* характеризуется преобладающим антральным паттерном бактериальной колонизации и обсеменения. Другими гистопатологическими особенностями являются истончение слоя слизи и эрозия эпителиальной поверхности. Риск возникновения ЯБ возрастает при наличии других инфекций или сопутствующих заболеваний, а также при регулярном приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Тяжелые общесоматические состояния, хирургические вмешательства или гиповолемия могут привести к появлению гастродуоденальной

эрозии или язвы. Это так называемые стрессовые язвы, которые могут протекать бессимптомно или проявляться кровотечением или перфорацией. Курение способствует повышению риска рецидива язвы и приводит к замедлению заживления [14].

Патогенез патологии, индуцируемой *H. pylori*, в основном объясняется его факторами вирулентности, такими как уреаза, жгутики, гены цитотоксичности cytotoxin-associated gene A (*CagA*) и vacuolating-associated cytotoxin A (*VacA*). Заражение *VacA*-положительными штаммами *H. pylori* может привести в слизистой оболочке желудка к вакуолизации и апоптозу, в то время как заражение *CagA*-положительными штаммами – к тяжелому гастриту, ЯБ и раку желудка.

Белок *CagA* является онкопротеином, который может способствовать возникновению злокачественных новообразований. *CagA*-индуцированный канцерогенез желудка прогрессирует через так называемый шоковый механизм, в котором проонкогенные действия *CagA* сопровождаются серией генетических или эпигенетических изменений, состоящих из подверженных раку клеток во время длительной инфекции *CagA*-положительным *H. pylori* [15, 1].

Клинические признаки

Анамнез и клинические проявления ЯБ могут отличаться в разных популяциях. Боль в животе отсутствует у 30% пожилых пациентов с данной патологией. Постпрандиальная боль в эпигастрии характерна для пациентов с ЯБ желудка, в то время как «голодная» боль, уменьшающаяся после приема пищи, – для лиц с ЯБ пилорического отдела желудка и двенадцатиперстной кишки. Потеря веса, вызванная страхом перед приемом пищи, присуща для язв желудка [16, 17]. Сочетание ранних и поздних болей наблюдают у больных с множественными или сочетанными язвами желудка и двенадцатиперстной кишки [17, 18, 19].

Выраженность болевых ощущений (от ноющих до режущих болей) зависит от локализации язвы (незначительная при нахождении на теле желудка и резкая при пилорических и внедуоденальных язвах), возраста (интенсивнее боли у молодых), наличия осложнений. Обычно боли купируются после приема антисекреторных препаратов.

Локализация болевых ощущений зависит от нахождения язвенного дефекта, например язвы пилорического отдела и двенадцатиперстной кишки часто располагаются справа от срединной линии.

Проекция боли не всегда соответствует точной локализации язвенного процесса. Она может иррадиировать по зонам Захарьина – Геда, например при язвах луковицы двенадцатиперстной кишки и залуковичного отдела – в поясничную область, под правую лопатку, в межлопаточное пространство, иногда в правую подвздошную область [19, 20].

Такое разнообразие локализаций и иррадиаций болей при ЯБ часто является причиной диагностических ошибок, нередко становясь поводом для постановки диагноза хронического холецистита, ИБС, остеохондроза грудного и поясничного отделов позвоночника.

В некоторых случаях появление иррадирующих болей является признаком развития осложнений.

У 24–28 % больных ЯБ проходит атипично: отсутствию болевой синдром или имеются боли, напоминающие другое заболевание.

У некоторых пациентов могут встречаться различные диспепсические расстройства, например отрыжка кислым, изжога, тошнота, запоры. Характерным симптомом является рвота кислым содержимым желудка, возникающая на пике болей и приносящая облегчение, из-за чего больные часто вызывают ее искусственно.

Типичным для ЯБ являются сезонность обострений (весна и осень), которая характеризуется усилением болей и диспепсических расстройств. Хотя в последние десятилетия, возможно, под влиянием проводимой терапии, понятие сезонности обострений стирается. В значительной степени это может быть связано с установленной возможностью смены штамма *H. pylori* на менее вирулентный после проводимой эрадикационной терапии [21].

Не следует забывать о возможности бессимптомного течения ЯБ, частота таких случаев может достигать 30 % [22].

Диагностика

Анамнез и физикальное обследование важны для обнаружения пациентов с высоким риском язвы, перфорации, кровотечения или злокачественных новообразований. Но, к сожалению, систематический обзор моделей, где используются факторы риска, анамнез и симптомы, показал, что они не позволяют достаточно точно провести различие между функциональной диспепсией и заболеванием. Поэтому стратегия «тестируй и лечи» *H. pylori* рекомендуется для пациентов с диспепсией, у которых нет симптомов тревоги [23, 24].

Американский колледж гастроэнтерологии (ACG) порекомендовал проводить тестирование на наличие *H. pylori* у пациентов с активной ЯБ или ЯБ в анамнезе, а также с симптомами диспепсии или желудочной MALT-лимфомой. Тестирование пациентов с ЯБ в анамнезе, у которых в настоящее время не наблюдаются симптомы, может снизить риск рецидива заболевания. Стратегия «тестируй и лечи» хорошо подходит для пациентов с диспепсией и невысоким риском появления рака желудка (возраст моложе 55 лет и отсутствие симптомов тревоги, таких как потеря веса, развивающаяся дисфагия, одинофагия, повторяющаяся рвота, семейный анамнез который отягощен раком желудочно-кишечного тракта у родственников или самого больного, желудочно-кишечного кровотечения брюшной полости, железодефицитной анемии или желтухи). Эндоскопия рекомендуется для пациентов в возрасте 55 лет и старше или людей с симптомами тревоги [25, 26].

- **Уреазный тест.** Для исследования выдыхаемой мочи необходимо принять мочевины, меченную нерадиоактивным изотопом углерода 13 или 14. Специфичность и чувствительность почти 100 %. Тестирование дыхания на мочевины является одним из возможных тестов на выздоровление и должно проводиться через 4–6 недель после эрадикационной терапии.

- **Моноклональные антитела.** Определение антигена *H. pylori* в кале с использованием моноклональных антител со специфичностью и чувствительностью также почти 100 %, если используется проверенный лабораторный моноклональный тест. Тест дешевле и не требует большого количества оборудования.
- **Серологические исследования.** Тестирование серологических антител выявляет иммуноглобулин G, специфичный к *H. pylori* в сыворотке, но он не способен отличить активную инфекцию от ранее перенесенной. Серологические тесты наиболее полезны при массовых обследованиях населения.
- **Эндоскопия и биопсия.** Рекомендуется для исключения рака и других серьезных причин у пациентов 55 лет или старше, или для людей с симптомами тревоги. У пациентов, которые не принимали ИПП в течение 1–2 недель после эндоскопии, быстрый уреазный тест, выполненный на образце биопсии, является точным и недорогим средством диагностики инфекции. Лицам, которые принимали эти препараты, потребуется гистология с тестированием на уреазу или без него.
- **Культуральная и полимеразная цепная реакция** позволяют проводить тестирование на чувствительность, но не всегда доступны для клинического использования во всех стационарах [27, 28, 29].

Лечение

В разделе «Лечение» Маастрихт V / Флорентийского консенсуса в положении № 1 говорится, что «резистентность *H. pylori* к антибиотикам растет в большинстве регионов мира» [30]. Эффективность эрадикационной тройной терапии в целом составляла 20 лет назад более 90 %, но в настоящее время снизилась до 70 % [31]. Отсюда следует жесткая формулировка в положении № 2: «Следует отказаться от стандартной кларитромицин-содержащей тройной терапии без предварительного определения резистентности, если таковая к кларитромицину в регионе превышает 15 %» [32]. В связи с большим темпом ростом антибиотикорезистентности *H. pylori* эксперты предложили ряд новых положений, которые предлагают алгоритмы выбора лечения, состав протоколов, дозировку лекарственных средств и действия практического врача.

Прежде всего необходимо знать, что среди лекарственных средств (ЛС) с антибактериальной активностью есть те, к которым резистентность не формируется или наблюдается в редких случаях, например соли висмута, тетрациклин, амоксициллин. Антибиотиками, к которым часто наблюдается резистентность микроорганизма *H. pylori*, являются кларитромицин, фторхинолоны, а также нитроимидазолы (метронидазол, тинидазол, орнидазол). Эксперты смогли сформулировать ряд новых и уточнили несколько давно известных положений, касающихся эрадикационной терапии. Например, если в предыдущем Маастрихтском консенсусе граница высокой популяционной антибиотикорезистентности определялась как 15–20 %, в настоящее время этот предел составляет 15 % в соответствии с согласительными документами.

Необходимо учитывать индивидуальный анамнез применения антибактериальных препаратов, к которым может появиться антибиотикорезистентность инфекции. Если пациент по любым причинам, будь то бронхолегочная, урогенитальная патология и т.д., принимал какие-либо из антибиотиков, к которым возникает резистентность у *H. pylori*, следует отказаться от протокола эрадикации, включающего это ЛС. Учитывая перекрестную резистентность среди макролидов, нужно рекомендовать учет приема ЛС данной группы. Практически все новые варианты стандартных эрадикационных протоколов, которые называют оптимизированными, используют двойную дозу ингибиторов протонной помпы (ИПП) два раза в день, а длительность лечения продолжается от 10 дней до 2 недель.

Введены новые эрадикационные протоколы, осуществлены группировка и определение их места в лечении с учетом резистентности микроорганизма к ключевым лекарственным средствам. Разработан алгоритм применения данных протоколов с точной последовательностью применения схем лечения. Но современных рандомизированных клинических исследований по эрадикационной терапии недостаточно. В консенсусах большая часть положений об антихеликобактерном лечении имеют низкий либо очень низкий уровень доказательной базы и слабую рекомендацию. На сегодняшний день тройная терапия (ИПП – кларитромицин – амоксициллин) является единственным протоколом, утвержденным FDA (U. S. Food and Drug Administration – Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств министерства здравоохранения и социальных служб США), эрадикационным вариантом [33]. Продолжительность такой терапии с кларитромицином, по заключению экспертов, может составлять 2 недели.

В западных рекомендациях чаще используются стандартные схемы лечения, однако их продолжительность обычно дольше. В американских рекомендациях главной линией квадротерапии является новый протокол лечения LOAD (левофлоксацин 250 мг раз в день плюс омепразол 40 мг раз в день плюс Alinia [нитазоксанид, антипротозойное ЛС] 500 мг два раза в день плюс доксициклин 100 мг). В проведенном в США исследовании данный вариант лечения показал преимущество в частоте эрадикации: 89 и 90% при 7- и 10-дневной продолжительности лечения, когда 10-дневный курс тройной терапии с кларитромицином был эффективен в 73% случаев [34]. Таким образом, на сегодняшний день арсенал эрадикационных протоколов обширен. Но проблема заключается в правильном выборе схем лечения и последовательности их применения.

Не менее важным в эрадикационной терапии пациентов с хеликобактериозом является восстановление нормальной микрофлоры кишечника и предотвращение колонизации и роста патогенной микрофлоры, активизации сапрофитов. В данном ключе необходимо обратить внимание на такие препараты, как пребиотики, пробиотики и метабиотики [39].

Они оказывают безопасное и комплексное воздействие на состав микробиоты желудка, слизистый барьер, имеют иммуномодулирующее действие, могут стать новым эффективным направлением терапии хеликобактериоза и ЯБ [35].

Необходимым требованием для их эффективно-го действия в желудке являются кислотоустойчивость и способность конкурентного воздействия на *H. pylori*. Кислотоустойчивыми являются ряд штаммов, в частности *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus rhamnosus GG*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus gasser*. Пробиотики могут быть прямыми антагонистами действия *H. pylori*, кроме того, они конкурируют с микроорганизмом за питательные вещества и сайты адгезии, вырабатывают метаболиты, подавляющие его рост. Многие пробиотики вырабатывают бактериоцины – антибактериальные белки, которые ингибируют рост других микробов, в том числе *H. pylori*.

Короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), такие как уксусная, пропионовая, масляная и молочная, производимые пробиотиками в ходе расщепления углеводов, подавляют рост *H. pylori*. При этом количество молочной кислоты, выделяемое, например, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* и *Pediococcus*, прямо коррелирует с интенсивностью ингибирующего эффекта на *H. pylori* [35]. Это объясняется не только влиянием непосредственно на микроорганизм, но и на его уреазную активность. Вероятно, молочная кислота приводит к уменьшению эффекта локального защелачивания, способствующего выживанию *H. pylori* в желудке. Снижение pH окружающей *H. pylori* среды препятствует нормальному росту и выживанию микроба. В связи с этим микроорганизмы, активно продуцирующие молочную кислоту, например *Lactobacillus salivarius* и *Lactobacillus casei Shirota*, подавляют *H. pylori* и снижают активность воспаления в желудке, что было продемонстрировано в эксперименте на мышах [35]. Отмечено, что *Lactobacillus reuteri* уменьшают адгезию *H. pylori* к эпителиоцитам желудка, обладают антиоксидантной активностью, играют важную роль в стабилизации барьерной функции желудка и уменьшают воспаление слизистой оболочки [40].

В качестве примера, одним из актуальных пробиотических средств является Хелинорм (*Lactobacillus reuteri* DSMZ 17648) – современный метабиотик для борьбы с бактериями *H. pylori*. Особый штамм лактобактерий, который обладает специфическим антихеликобактерным действием, получил торговое наименование Pylopass™. Немецкие ученые выделили его в ходе подробного изучения 8 тысяч различных штаммов бактерий. Pylopass™ – это запатентованный компонент (торговая марка принадлежит компании Organobalance, Германия), содержащий высушенные распылением лактобациллы *Lactobacillus reuteri*. Именно он является активным веществом метабиотического средства Хелинорм. Особенность инактивированных клеток пробиотических бактерий *Lactobacillus reuteri* DSMZ 17648 (Pylopass™) состоит в том, что они распознают поверхностные рецепторы клеточной стенки *H. pylori* связываются с ними. Это специфическое связывание снижает подвижность *Helicobacter*, а агрегаты патогенов перестают связываться со слизистой ЖКТ и естественным образом выводятся из желудка, что в результате приводит к уменьшению колонизации *H. pylori* в слизистой оболочке желудка, снижая риск развития гастрита и ЯБ [41, 42].

В последние годы проводятся исследования эффективности *L. reuteri* при лечении НР-ассоциированных заболеваний как в качестве монотерапии, так и дополнительного компонента схем эрадикационной терапии. Изучается способность *L. reuteri* снижать степень обсеменения НР, уменьшать выраженность воспаления слизистой желудка, повышать эффективность и предотвращать нежелательные явления антихеликобактерной терапии.

Так, Н. Mehling и соавт. (2013) в ходе слепого плацебо-контролируемого исследования у лиц, инфицированных *H. pylori*, без клинических симптомов заболеваний показали, что на фоне приема высушенных клеток *L. reuteri* DSMZ 17648 (Pylopass™) происходило существенное снижение уровня колонизации желудка НР. Уровень обсемененности НР определялся с помощью ¹³С-уреазного дыхательного теста (¹³С-УДТ) до и через 14 дней приема препарата. Значительное снижение уровня обсемененности НР было выявлено в группе получавших *L. reuteri* DSMZ 17648 (Pylopass™) (ежедневная доза 2 × 10¹⁰ нежизнеспособных клеток в два приема – после завтрака и ужина), но не в группе плацебо. Ответ был значительно более выражен при высокой исходной степени обсемененности НР [43].

В Московском клиническом научно-практическом центре было проведено исследование эффективности и безопасности двух режимов 28-дневной монотерапии *L. reuteri* DSMZ 17648 (средство Хелинорм) у пациентов, инфицированных НР, но не имеющих абсолютных показаний для эрадикационной терапии. Больные первой группы (*n* = 29) получали Хелинорм по 200 мг раз в день с приемом пищи, больные второй группы (*n* = 29) – по 200 мг два раза в день. Уровень колонизации НР слизистой оболочки желудка оценивался по данным ¹³С-УДТ, который проводился до начала лечения, на 14-й день и по завершении приема *L. reuteri* DSMZ 17648. Степень и стадия гастрита оценивались по данным морфологического исследования по системе OLGA до начала и по завершении терапии. Было отмечено дозозависимое влияние *L. reuteri*: при приеме раз в день положительная динамика обсемененности НР отмечена в 56,5%, при двукратном – в 70,4% случаев. При двукратном приеме Хелинорма наблюдалось достоверное снижение среднего показателя обсемененности НР (12,2 ± 7,3%, после лечения – 7,9 ± 6,6%; *p* = 0,02). На фоне монотерапии отмечена положительная динамика проявлений диспепсии – как снижение доли больных с симптомами, так и уменьшение их интенсивности. Независимо от кратности приема, уменьшение степени воспаления по системе OLGA наблюдалось в 25,0–28,6% наблюдений [44].

Успенский Ю. П. и соавт. (2016) в ходе проспективного когортного открытого сравнительного рандомизированного исследования эффективности и безопасности использования средства Хелинорм, назначаемого с целью терапии пациентов с НР-ассоциированной ЯБ двенадцатиперстной кишки (ДПК), показали, что после курса эрадикационной терапии положительная клиническая динамика наблюдалась во всех наблюдаемых группах пациентов,

но при этом болевой синдром достоверно более эффективно элиминировался у пациентов группы, получавших исследуемый Хелинорм в дополнение к эрадикационной терапии. Также обратило на себя внимание отсутствие нежелательных явлений в группе исследуемого продукта Хелинорм, что позволяет сделать благоприятное заключение в отношении профиля его безопасности. Элиминация *H. pylori*, по данным обоих использованных тестов (гистологического и уреазного), была более эффективной в группе пациентов, принимавших Хелинорм (95 и 100% соответственно), при этом эндоскопическая динамика была сходной во всех группах наблюдения. Был сделан вывод, что прием средства Хелинорм вместе со стандартной эрадикационной терапией:

- повышает эффективность эрадикации *H. pylori* на 10%;
- оказывает положительное влияние на клиническую картину заболевания *Helicobacter pylori* – ассоциированной ЯБ ДПК и, в частности, способствует купированию абдоминального болевого синдрома;
- имеет хорошую переносимость и безопасность;
- улучшает показатели качества жизни, что свидетельствует о высокой медико-экономической эффективности данного подхода к лечению.

Таким образом, Хелинорм может быть рекомендован для применения у пациентов с *Helicobacter pylori* – ассоциированными заболеваниями. Рекомендуемая схема приема средства Хелинорм – по одной капсуле два раза в сутки в течение 28 дней на фоне эрадикационной терапии [45].

Лактобактерии являются важной составляющей нормальной микрофлоры пищеварительного и генитального тракта млекопитающих, они обладают разнообразными биологическими свойствами, а также активно участвуют в обменных и регуляторных процессах [14]. Средство Хелинорм может назначаться взрослым и детям старше 6 лет для комплексного лечения и профилактики заболеваний, связанных с хеликобактером [45].

Важным средством профилактики хеликобактериоза и связанных с ним заболеваний (хронического гастрита, ЯБ), а также лучшим способом канцеропревенции могла бы стать вакцина против *H. pylori*. Однако эффективной вакцины против *H. pylori* пока не создано, чему препятствуют его уникальная антигенная структура и генетическое разнообразие штаммов микроорганизма [36].

Модуляция иммунных реакций организма хозяина при воздействии *H. pylori* ведет к росту регуляторной пролиферации Т-клеток. В то же время существует возможность вызывать защитные иммунные реакции путем иммунизации различными антигенами *H. pylori* или их эпитопами в сочетании с адьювантом, что уже было продемонстрировано на мышинных моделях [37]. Не так давно появились новые нетоксичные адьюванты, состоящие из модифицированных бактериальных энтеротоксинов или наночастиц, которые могут повысить эффективность вакцины против *H. pylori* и способствовать ее внедрению в клиническую практику [38]. Создание и широкое внедрение вакцинации против *H. pylori* уже с детского

возраста может явиться настоящим прорывом в проблеме хеликобактериоза и заболеваний, этиологически связанных с ним.

Заключение

Таким образом, предлагаемые мировым медицинским научным сообществом схемы эрадикационной терапии хеликобактериоза в сочетании с ИПП заменили короткие или длительные курсы антисекреторных препаратов с позиции предпочтительности терапии у большинства пациентов с ЯБ. В медицинской практике накоплен значительный опыт использования эрадикационной терапии при ЯБ, и в настоящее время она, как правило, назначается эмпирически.

В странах с высоким уровнем устойчивости к кларитромицину в терапии первой линии в качестве эмпирического лечения чаще рекомендуется квадротерапия на основе висмута, если тестирование чувствительности к противомикробным препаратам невозможно. В терапии второй линии, как и при эмпирическом лечении, если тестирование чувствительности к противомикробным препаратам невозможно, рекомендуется квадротерапия, которая не использовалась в качестве лечения первой линии. Также возможна тройная терапия, сочетающая ИПП с амоксициллином и левофлоксацином. Такие препараты, как рифабутин и фуразолидон, должны быть пока зарезервированы на дальнейшую перспективу.

Повышается потребность в иных лекарственных средствах, помимо антибиотиков, которые обладают высокой активностью в отношении *H. pylori* и удобны для приема, быстро купируют симптомы, имея незначительные побочные эффекты. Нет сомнений в том, что пре- и пробиотики займут последнее место в комплексной терапии заболеваний, связанных с инфекцией *H. pylori* [36]. Очевидно, что не за горами и создание действенной вакцины против *H. pylori*.

Список литературы / References

1. Chey WD, Wong BC. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol*. 2017; 102: 1808–1825. DOI: 10.1111/ajg.1572–0241.2007.01393.x.
2. Talebi Bezin Abadi A. *Helicobacter pylori* treatment: New perspectives using current experience. *J Glob Antimicrob Resist*. 2017; 8: 123–130. DOI: 10.1016/j.jgar.2016.11.008.
3. Yamaoka Y. Pathogenesis of *Helicobacter pylori*-Related Gastrointestinal Diseases from Molecular Epidemiological Studies. *Gastroenterol Res Pract*. 2012; 2012: 371503. DOI: 10.1155/2012/371503.
4. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V / Florence Consensus Report. *Gut* 2017; 66 (1): 6–30. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312288.
5. Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, Fischbach L, Gisbert JP, Hunt RH, et al. The Toronto consensus for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults. *Gastroenterology* 2016; 151 (1): 51–69. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.04.006.
6. Graham D, Laine L, Toronto H. *pylori* Consensus Recommendations in Context. *Gastroenterology* 2016; 151 (1): 9–12. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.04.006.
7. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *Am J Gastroenterol*. 2017; 112 (2): 212–239. DOI: 10.1038/ajg.2016.563.
8. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut* 2015; 64: 1353–67. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309252.
9. Stanghellini V, Chan FK, Hasler WL, Malagelada JR, Suzuki H, Tack J, et al. Gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2016; 150: 1380–1392. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.011.
10. Moayyedi PM, Lacy BE, Andrews CN, Enns RA, Howden CW, Vakil N. American College of Gastroenterology and Canadian Association of Gastroenterology guidelines on the management of dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 988–1013. DOI: 10.1038/ajg.2017.154.
11. Pimanov S.I., Makarenko E.V. Optimized Eradication Protocols: Recommendations of The American Gastroenterologist Board, Maastricht V/Florentine and Toronto Consensus. *Medical Council*. 2017; (15): 10–17. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-15-10-17>.
12. Cheng YJ, Nie XY, Chen XM, Lin XX, Tang K, Zeng WT, Mei WY et al. The Role of Macrolide Antibiotics in Increasing Cardiovascular Risk. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 2173–84. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.09.029.
13. Basso D, Plebani M, Kusters JG. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2010; 15 Suppl 1: 14–20. DOI: 10.1111/j.1523-5378.2010.00781.x.
14. Abadi AT, Kusters JG. Management of *Helicobacter pylori* infections. *BMC Gastroenterol*. 2016; 16: 94. DOI: 10.1186/s12876-016-0496-2.
15. Marcus EA, Scott DR. Gastric Colonization by *H. pylori*. Springer: 2016. pp. 23–34. DOI: 10.1007/978-981-287-706-2_2.
16. Fischer F, Robbe-Saule M, Turlin E, Mancuso F, Michel V, Richaud P et al. Characterization in *Helicobacter pylori* of a Nickel Transporter Essential for Colonization That Was Acquired during Evolution by Gastric *Helicobacter* Species. *PLoS Pathog*. 2016; 12: e1006018. DOI: 10.1371/journal.ppat.1006018.
17. Wen Y, Marcus EA, Matrubutham U, Gleeson MA, Scott DR, Sachs G. Acid-adaptive genes of *Helicobacter pylori*. *Infect Immun*. 2013; 71: 5921–5939. DOI: 10.1128/iai.71.10.5921-5939.2003.
18. Robinson K, Letley DP, Kaneko K. The Human Stomach in Health and Disease: Infection Strategies by *Helicobacter pylori*. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2017; 400: 1–26. DOI: 10.1007/978-3-319-50520-6_1.
19. Israel DA, Peek RM. The role of persistence in *Helicobacter pylori* pathogenesis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2016; 22: 3–7. DOI: 10.1097/O1.mog.0000194790.51714.f0.
20. van Vliet AH. Use of pan-genome analysis for the identification of lineage-specific genes of *Helicobacter pylori*. *FEMS Microbiol Lett*. 2017; 364. DOI: 10.1093/femsle/fnw296.
21. Голубкина Е. В., Сорокин В. М., Левитан Б. Н., Умерова А. Р., Камнева Н. В. Эрадикация, сохранение штамма, смена штамма – исходы антихеликобактерной терапии. Антибиотики и химиотерапия. 2021; 66: 3–4: 18–26. DOI: 10.24411/10235-2990-2021-66-3-4-18-26.
22. Golubkina E. V., Sorokin V. M., Levitan B. N., Umerova A. R., Kamneva N. V. Eradication, preservation of the strain, change of the strain are the outcomes of anti-*Helicobacter pylori* therapy. *Antibiotics and chemotherapy*. 2021; 66: 3–4: 18–26. DOI: 10.24411/10235-2990-2021-66-3-4-18-26.
23. Sachs G, Wen Y, Scott DR. Gastric infection by *Helicobacter pylori*. *Curr Gastroenterol* 2019; 01: 455–461. DOI: 10.1007/s11894-009-0070-y.
24. Bauerfeind P, Garner R, Dunn BE, Mobley HL. Synthesis and activity of *Helicobacter pylori* urease and catalase at low pH. *Gut*. 2017; 40: 25–30. DOI: 10.1136/gut.40.1.25.
25. Stingl K, De Reuse H. Staying alive over-dosed: how does *Helicobacter pylori* control urease activity. *Int J Med Microbiol*. 2015; 295: 307–315. DOI: 10.1016/j.ijmm.2005.06.006.
26. Huang JY, Goers Sweeney E, Guillemin K, Amieva MR. Multiple Acid Sensors Control *Helicobacter pylori* Colonization of the Stomach. *PLoS Pathog*. 2017; 13: e1006118. DOI: 10.1371/journal.ppat.1006118.
27. Kao CY, Sheu BS, Wu JJ. *Helicobacter pylori* infection: An overview of bacterial virulence factors and pathogenesis. *Biomed J*. 2016; 39: 14–23. DOI: 10.1371/journal.ppat.1006118.
28. Marcus EA, Sachs G, Wen Y, Scott DR. Phosphorylation-dependent and Phosphorylation-independent Regulation of *Helicobacter pylori* Acid Acclimation by the ArsRS Two-component System. *Helicobacter*. 2016; 21: 69–81. DOI: 10.1111/hel.12235.
29. Servetas SL, Carpenter BM, Haley KP, Gilbreath JJ, Gaddy JA, Merrell DS. Characterization of Key *Helicobacter pylori* Regulators Identifies a Role for ArsRS in Biofilm Formation. *J Bacteriol*. 2016; 198: 2536–2548. DOI: 10.1128/JB.00324-16.29.
30. Carpenter BM, West AL, Gancz H, Servetas SL, Pich OQ, Gilbreath JJ et al. Cross-talk between the HpArsRS two-component system and HpNikR is necessary for maximal activation of urease transcription. *Front Microbiol*. 2015; 6: 558. DOI: 10.3389/fmicb.2015.00558.
31. Scott DR, Marcus EA, Wen Y, Oh J, Sachs G. Gene expression in vivo shows that *Helicobacter pylori* colonizes an acidic niche on the gastric surface. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017; 104: 7235–7240. DOI: 10.1073/pnas.1702300104.
32. Makarenko AV, Pimanov SI. Eradication Rate After Randomized Treatment in a Population with High Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection. *Helicobacter* 2015; 10: 535.
33. Минушкин О. Н., Зверков И. В., Баркалова Ю. В. Опыт проведения эрадикационного лечения (последовательная схема) язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Медицинский алфавит 2016; 34 (297): 50–52. Режим доступа: https://elibrary.ru/download/elibrary_29426433_85854775.pdf
34. Minushkin O. N., Zverkov I. V., Barkalova Yu. B. Experience of eradication treatment (sequential scheme) of duodenal ulcer. *Medical Alphabet* 2016; 34 (297): 50–52. Access mode: https://elibrary.ru/download/elibrary_29426433_85854775.pdf
35. Минушкин О. Н., Осокина А. П., Шулепова А. Г. и др. Отдаленные результаты успешной эрадикации *Helicobacter pylori* у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2012. № 1. С. 123–126. Режим доступа: https://elibrary.ru/download/elibrary_18845838_88012215.pdf
36. Minushkin O. N., Osokina A. P., Shuleshova A. G. et al. Long-term results of successful eradication of *Helicobacter pylori* in patients with duodenal ulcer. *Kremlin Medicine. Clinical Bulletin*. 2012. No. 1. P. 123–126. Access mode: https://elibrary.ru/download/elibrary_18845838_88012215.pdf
37. Минушкин О. Н., Зверков И. В., Володин Д. В., Иванова О. И. Оценка эффективности новой комбинации препаратов в эрадикационной терапии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Медицинский совет. 2015. № 13. С. 46–49. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/8704>
38. Minushkin O. N., Zverkov I. V., Volodin D. V., Ivanova O. I. Evaluation of the effectiveness of a new combination of drugs in eradication therapy of duodenal ulcer. *Medical Advice*. 2015. No. 13. P. 46–49. Access mode: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/8704>
39. Корниенко Е. А., Паролова Н. И. Микробиота желудка и возможности пробиотиков в эрадикации *H. pylori*. Фарматека. 2017. № 13. С. 22–29.
40. E. A. Kornienko, N. I. Parolova Microbiota of the stomach and the potential of probiotics in the eradication of *H. pylori*. *Pharmateca*. 2017. No. 13. P. 22–29.

36. Mladenova I. Clinical Relevance of *Helicobacter pylori* Infection. *Journal of Clinical Medicine*. 2021, 10, 3473. <https://doi.org/10.3390/jcm10163473>
37. Sufton P.; Boag J. M. Status of vaccine research and development for *Helicobacter pylori*. *Vaccine* 2019, 37, 7295–7299. DOI: 10.1016/j.vaccine.2018.01.001.
38. Lehours P.; Ferrero R. L. Review: *Helicobacter*: Inflammation, immunology, and vaccines. *Helicobacter*. 2019, 24, e12644. DOI: 10.1111/hel.12644.
39. Ивашкин В. Т., Маев И. В., Лапина Т. Л., Шептулин А. А. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. *РЖГГК*. 2012. № 1. С. 87–89.
Ivashkin V. T., Maev I. V., Lapina T. L., Sheptulin A. A. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults. *RZHGGK*. 2012. No. 1. P. 87–89.
40. Delgado S, Leite AM, Ruas-Madiedo P, Mayo B. Probiotic and technological properties of *Lactobacillus* spp. Strains from the human stomach in the search for potential candidates against gastric microbial dysbiosis. *Front Microbiol*. 2015; 5: 766.
41. Успенский Ю. П., Барышников Н. В., Фоминых Ю. А. Лечение инфекции *Helicobacter pylori*: проблемы и перспективы. *Consilium Medicum*. Гастроэнтерология. 2015. № 1. С. 8–17.
Uspensky Yu. P., Baryshnikov N. V., Fominykh Yu. A. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: the problems and prospects. *Consilium Medicum*. Gastroenterology. 2015. No. 1. P. 8–17.
42. Holz C., Busjahn A., Mehling H. et al. Significant Reduction in *Helicobacter pylori* Load in Humans with Non-viable *Lactobacillus reuteri* DSM17648: A Pilot Study. 2015. Vol. 7 (2). P. 91–100.
43. Mehling H., Busjahn A. Non-Viable *Lactobacillus reuteri* DSM17648 (Pylopass™) as a New Approach to *Helicobacter pylori* Control in Humans. *Nutrients* 2013; 5: 3062–3073.
44. Бордин Д. С., Войнован И. Н., Хомерики С. Г., Янова О. Б., Ким В. А., Быстровская Е. В., Шилин К. В. Эффективность и безопасность *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 у инфицированных *Helicobacter pylori*. *Лечащий врач*. 2016; 5: 106–110.
Bordin D. S., Vainovan I. N., Khomeriki S. G., Yanova O. B., Kim V. A., Bystrovskaya E. V., Shilin K. V. Efficacy and safety of *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 in *Helicobacter pylori* infected. *Therapist*. 2016; 5: 106–110.
45. Успенский Ю. П. и соавт. Эволюция в эрадикационной терапии HP-ассоциированных заболеваний. Выход за рамки стандартов? *PMЖ* 2016. № 17. С. 1144–1152.
Uspensky Yu. P. et al. Evolution in eradication therapy for HP-associated diseases. Going beyond standards? *RMJ* 2016. No. 17. P. 1144–1152.

Статья поступила / Received 10.12.21

Получена после рецензирования / Revised 23.12.21

Принята в печать / Accepted 24.12.21

Сведения об авторах

Левитан Болеслав Наумович, д.м.н., проф., зав. кафедрой факультетской терапии¹. E-mail: boleev@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6725-8290

Скворцов Всеволод Владимирович, д.м.н., доцент кафедры внутренних болезней². E-mail: vskvortsov1@ya.ru. ORCID: 0000-0002-2164-3537

Самохвалова Полина Денисовна, студентка IV курса лечебного факультета². E-mail: samokhvalova-polina00@list.ru. ORCID: 0000-0001-6426-2446

¹ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Астрахань

²ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград

Автор для переписки: Левитан Болеслав Наумович. E-mail: boleev@mail.ru.

Для цитирования: Левитан Б. Н., Скворцов В. В., Самохвалова П. Д. Современные подходы в лечении хеликобактериоза у больных язвенной болезнью. *Медицинский алфавит*. 2021; (40): 7–13 <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-40-7-13>.

About authors

Levitan Boleslav N., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Faculty Therapy¹. E-mail: boleev@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6725-8290.

Skvortsov Vsevolod V., DM Sci (habil.), associate professor at Dept of Internal Diseases². E-mail: vskvortsov1@ya.ru. ORCID: 0000-0002-2164-3537

Samokhvalova Polina D., 4th year student of Faculty of General Medicine². E-mail: samokhvalova-polina00@list.ru. ORCID: 0000-0001-6426-2446

¹Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

²Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Corresponding author: Levitan Boleslav N. E-mail: boleev@mail.ru.

For citation: Levitan B. N., Skvortsov V. V., Samokhvalova P. D. Modern approaches in treatment of helicobacteriosis in patients with peptic ulcer. *Medical alphabet*. 2021; (40): 7–13. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-40-7-13>



Приглашаем вас принять участие в XI Международном форуме кардиологов и терапевтов, который состоится 22–24 марта 2022 г. в Москве (онлайн-режим).

Тематика форума

- Совершенствование организации помощи кардиологическим и терапевтическим больным
- Неотложная и скорая помощь при сердечно-сосудистых и других соматических заболеваниях
- Новые медицинские технологии в диагностике, лечении и реабилитации кардиологических больных
- Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний
- Интервенционная кардиология и хирургические методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний
- Коморбидные заболевания (состояния) в практике врача терапевта: особенности диагностики, лечения, профилактики.
- Надвигающиеся эпидемии: ожирение, сахарный диабет и другие эндокринные заболевания
- Хронические легочные заболевания в терапевтической практике
- Заболевания почек
- Желудочно-кишечные патологии
- Психосоматические и неврологические расстройства в практике терапевта
- Системные заболевания соединительной ткани
- Семейная медицина
- Сестринское дело в клинике внутренних болезней

Научная программа форума включает лекции, пленарные заседания, научные симпозиумы, секционные заседания, и школы для практикующих врачей с участием российских и международных экспертов. По традиции, в рамках форума будет организован симпозиум молодых ученых, в котором могут принять участие лица в возрасте до 35 лет.

Информация о Международном форуме кардиологов и терапевтов доступна на официальном сайте форума www.cardioprogress.ru.