

¹ Московский
клинический научно-
практический центр
им. А.С. Логинова

² Российский
университет
медицины, Москва

³ Тверской
государственный
медицинский
университет

Резистентность *Helicobacter pylori* к антибиотикам и возможности оптимизации эрадикационной терапии

В.В. Полякова¹, Н.А. Бодунова, к.м.н.¹, Л.А. Цапкова, к.б.н.¹,
Д.С. Бордин, д.м.н., проф.^{1, 2, 3}

Адрес для переписки: Вера Васильевна Полякова, verapolykova@mail.ru

Для цитирования: Полякова В.В., Бодунова Н.А., Цапкова Л.А., Бордин Д.С. Резистентность *Helicobacter pylori* к антибиотикам и возможности оптимизации эрадикационной терапии. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (46): 36–44.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-46-36-44

Helicobacter pylori (*H. pylori*) во всех случаях вызывает хронический гастрит, на фоне которого может развиваться язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, а также рак желудка. Эрадикация *H. pylori* признана методом первичной профилактики рака желудка и предотвращения рецидивов язвенной болезни. Вместе с тем эффективность лечения инфекции *H. pylori* снижается в связи с формированием резистентности к антибиотикам. Всемирная организация здравоохранения признает устойчивость *H. pylori* к антибактериальным препаратам глобальной проблемой здравоохранения и определяет *H. pylori* как одну из бактерий, эрадикация которой представляет сложности из-за растущей резистентности. В обзоре представлены механизмы формирования резистентности *H. pylori* к антибиотикам и современные подходы к оптимизации эрадикационной терапии.

Ключевые слова: *H. pylori*, резистентность к антибиотикам, оптимизация эрадикационной терапии

Введение

Helicobacter pylori (*H. pylori*) является наиболее значимым этиологическим фактором хронического гастрита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) классифицировала *H. pylori* как канцероген I класса. Эксперты Международного агентства по изучению рака установили, что в 90% случаев причиной возникновения аденокарциномы желудка является *H. pylori* [1]. Эрадикация *H. pylori* признана методом первичной профилактики рака желудка.

Эффективность лечения инфекции *H. pylori* снижается в связи с формированием резистентности к антибиотикам. Эксперты ВОЗ признают устойчивость к антибактериальным препаратам глобальной проблемой здравоохранения и определяют *H. pylori* как одну из бактерий, эрадикация которой представляет сложности из-за растущей резистентности [2]. Во многих странах устойчивость *H. pylori* к ключевым

антибиотикам (кларитромицину и левофлоксацину) превзошла уровень в 15–20%. Порог резистентности $\geq 15\%$ обычно используется для выбора альтернативной эмпирической схемы лечения *H. pylori*. В течение последних 20 лет эффективность эрадикации в ходе терапии упала ниже должного уровня [3].

Принцип рационального использования антибиотиков подразумевает применение только тех препаратов, к которым бактерии чувствительны [4]. С развитием технологий молекулярное тестирование становится все более доступным методом исследования как для выявления *H. pylori*, так и для оценки чувствительности этой бактерии к антибиотикам. Одним из подходов к повышению успеха терапии является оценка чувствительности к антибиотикам до выбора схемы терапии первой линии. Доступность быстрого и недорогого молекулярного тестирования на устойчивость к противомикробным препаратам в медицинских учреждениях может изменить стратегию лечения. Данный подход способен сдвинуть парадигму в сторону персонализированной меди-

цины, в которой схемы лечения *H. pylori* могут быть адаптированы в соответствии с индивидуальными профилями чувствительности, а также с местными особенностями резистентности к антибиотикам.

Снижение эффективности схем эрадикационной терапии

Рост уровня устойчивости к антибиотикам снижает эффективность лечения бактериальных инфекций. Со временем *H. pylori* продемонстрировала способность адаптироваться к воздействию антибиотиков, что привело к неэффективности стандартных схем лечения. В свою очередь, широкое и неизбирательное использование антибиотиков ускорило эту тенденцию, способствуя отбору устойчивых штаммов [5]. Эксперты ВОЗ включили *H. pylori* в число 16 устойчивых к антибиотикам бактерий, представляющих наибольшую угрозу. С учетом тревожно высокого уровня устойчивости *H. pylori* к антибиотикам отмечена необходимость разработки и внедрения программы рационального использования антибиотиков в схемах эрадикационной терапии [6]. Кроме того, лечение антибиотиками не является селективным в отношении *H. pylori*, приводя к изменениям в микробиоте кишечника, снижая ее биоразнообразие, увеличивая риск исчезновения ключевых таксономических единиц и способствуя развитию различных заболеваний [7].

В клинических рекомендациях с целью канцеропревенции рекомендовано проводить эрадикацию *H. pylori* у всех инфицированных лиц, независимо от наличия симптомов, однако это подразумевает массовое использование антибиотиков. Результаты недавнего исследования длительностью наблюдения 26,5 лет явились убедительным доказательством того, что эрадикация *H. pylori* может обеспечить долгосрочную защиту от рака желудка в группах высокого риска [8]. Инфекция *H. pylori* связана с шестикратным повышением риска рака желудка [9]. Проспективное когортное исследование показало, что рак желудка развился у 2,9% инфицированных *H. pylori* через семь лет, но ни у одного из *H. pylori*-негативных лиц [10]. Метаанализ 2024 г., включивший 1748 статей из 111 стран, показал, что общая распространенность *H. pylori* у взрослых в мире снизилась с 52,6% (в период до 1990 г.) до 43,9% (в исследованиях 2015–2022 гг.), при этом заболеваемость раком желудка стала ниже во всех странах, где уменьшилась распространенность *H. pylori* [11]. Популяционная программа на островах Мацу доказала, что массовый скрининг и эрадикация *H. pylori* значительно снизили заболеваемость и смертность от рака желудка [12]. Опубликованные исследования предоставляют убедительные доказательства причинно-следственной связи *H. pylori* и рака желудка.

Существующие схемы лечения, представленные в международных и отечественных рекомендациях, в основном носят эмпирический характер. Их обязательным компонентом являются антибактериальные препараты и ингибиторы протонной помпы (ИПП).

По результатам консенсуса Маастрихт VI, впервые предложены две стратегии выбора эрадикационной терапии: эмпирическая и персонализированная. Эмпирическая базируется на данных о региональной резистентности *H. pylori* к антибиотикам, а также мониторинге эффективности схем в конкретном регионе [13]. Не рекомендуется повторное применение определенных антибиотиков. Метаанализ [14] показал более низкий уровень эрадикации (46%) *H. pylori* после повторной тройной терапии с кларитромицином. В Италии в период с 1996 по 2006 г. эффективность тройной терапии с кларитромицином снизилась с 90 до 51% [15].

Молекулярно-генетические технологии позволили сделать персонализированный выбор схемы эрадикации. Данный вопрос обсуждается уже на протяжении нескольких лет. Еще в 1997 г. В. Marshall опубликовал статью под названием «Будущее *H. pylori*-эрадикационной терапии: индивидуальная перспектива» [16]. Индивидуализированная терапия позволяет достигать лучших результатов благодаря персонализированному подбору эффективных антибактериальных препаратов. Следует отметить, что если в консенсусе Маастрихт V тестирование на чувствительность к антибиотикам рекомендовали после двух неудачных курсов терапии с подтвержденной приверженностью пациента [17], то согласно обновленным рекомендациям проведение теста на резистентность к кларитромицину следует проводить перед назначением схем тройной терапии, содержащих кларитромицин [18].

Предложено применение следующих молекулярных методов диагностики: ПЦР в реальном времени; секвенирование нового поколения (next generation sequencing (NGS)) для выявления мутаций *H. pylori*, связанных с резистентностью к кларитромицину, левофлоксацину, тетрациклину и рифабутину [19], что позволяет выбрать персонализированную схему лечения. Для молекулярного тестирования предлагается использовать биоптаты слизистой оболочки желудка, в т.ч. извлеченные из экспресс-тестов на быстрый уреазный тест [13]. Такой алгоритм дает возможность оценить наличие резистентности к антибиотикам как у ранее не получавших лечение пациентов, так и после неудачной эрадикации, что лежит в основе индивидуального выбора терапии. Кроме того, наличие доступных технологий выявления резистентности позволяет оценить распространенность резистентных штаммов в регионе. Эта информация чрезвычайно важна для формирования рекомендаций по эмпирическому выбору терапии.

Механизмы резистентности *H. pylori* к антибиотикам

Механизмы устойчивости *H. pylori* к антибиотикам включают структурные изменения в последовательности генов, что снижает активность препарата вследствие изменения мишеней лекарства и ингибирования внутриклеточной активации лекарства, влияние на механизмы оттока препарата, его ферментативную дезактивацию, а также образование

биопленок. Устойчивость *H. pylori* к антибиотикам возникает из-за мутаций, которые снижают сродство препарата к месту его связывания [20–22].

Существует два типа резистентности *H. pylori* к антибиотикам – первичная и вторичная. Первичная резистентность выявляется у пациентов, ранее не получавших эрадикационную терапию, тогда как вторичная или приобретенная – после неудачных попыток эрадикации.

Среди макролидов кларитромицин наиболее часто используется в схемах первой линии эрадикации *H. pylori*. Устойчивость *H. pylori* к кларитромицину чаще всего возникает из-за точечных мутаций в домене 23S рРНК [23]. Резистентность к кларитромицину обусловлена в основном заменами в гене 23S рРНК: A2142G, A2142C, A2143G, кодирующем пептидилтрансферазу в V домене гена, которая является основной мишенью макролидов [24, 25]. Точечные замены в этом регионе нарушают связывание макролидов с рибосомами бактериальной клетки, что приводит к формированию резистентности. У *H. pylori* две копии гена 23S рРНК, при наличии мутации хотя бы в одной из них бактерия считается резистентной к кларитромицину. По данным исследования, проведенного в Москве, наиболее частыми мутациями, отражающими резистентность к кларитромицину, оказались варианты 2143G и 2142G [26]. Устойчивость бактерии к антибиотику способствует неудаче эрадикации. Следует отметить, что кларитромицин не обладает прямым антихеликобактерным действием, однако данный антибиотик позволяет разрушать био пленки. У кларитромицин-резистентных штаммов *H. pylori* были найдены такие белки, как НорТ (BabB), HofC и OMP31, которые отсутствовали у кларитромицин-восприимчивых штаммов, механизм их связи с антибиотикорезистентностью пока не ясен [27, 28].

Резистентность, вызванная предшествующим использованием макролидов по любому поводу, у пациентов, которые никогда не получали эрадикационную терапию на основе кларитромицина, может рассматриваться как вторичная резистентность [29]. Несмотря на некоторые затруднения, важно получать информацию о предшествующем использовании антибиотиков из семейства макролидов [30], поскольку может возникнуть перекрестная резистентность. Критическая планка резистентности к кларитромицину, при которой он теряет свою эффективность в качестве мощного антибиотика в схеме лечения первой линии, составляет 15%. Если частота резистентности в конкретном регионе превышает 15%, тройная терапия, содержащая кларитромицин, без предварительного определения резистентности не должна назначаться.

Основной причиной резистентности к метронидазолу являются мутации в гене *rdxA*, кодирующем кислород-нечувствительную нитроредуктазу, и в гене *frxA*, кодирующем флавиноксидоредуктазу. Мутации в указанных генах снижают способность метронидазола восстанавливаться до активных форм (NO₂-

NO₂-), оказывающих повреждающее действие на структуру ДНК бактерии [24–26].

Левифлоксацин – фторхинолон, механизм действия которого заключается во взаимодействии с ДНК-гиразой, кодируемой генами *gyrA* и *gyrB*. ДНК-гираза выполняет важную функцию: способствует расхождению нитей ДНК в процессе репликации. При воздействии левифлоксацина нарушается процесс синтеза ДНК и процесс репликации бактериальной клетки. У левифлоксацин-резистентных штаммов *H. pylori* были обнаружены мутации в кодонах 87, 88, 91, 97 гена *gyrA* и в позиции 463 гена *gyrB* [27].

Амоксициллин относится к группе бета-лактамаз, взаимодействует с пенициллин-связывающими белками и приводит к нарушению синтеза клеточной стенки и разрушению *H. pylori*. Мутации, которые могут нарушать механизм действия амоксициллина: *pbp1A*, *pbp2*, *pbp3*, *hefC*, *hopC* и *hofH*. Помимо этого, действие амоксициллина на *H. pylori* осложняется тем, что бактерия сама производит бета-лактамазы и благодаря эффлюксным насосам имеется сниженная проницаемость мембран для амоксициллина. Ингибитор эффлюксного насоса Phe-Arg-β-нафтиламид снижает минимальную ингибирующую концентрацию антибиотиков [26].

Антибиотики тетрациклинового ряда, в частности тетрациклин, разрушают связь кодона и антикодона на уровне субъединицы 30S рибосом, что делает невозможным синтез бактериального белка. Мутации в гене *TET-1 16S рРНК* обуславливают резистентность к тетрациклину. Наиболее частой является замена триплета AGA-GGA (926–928) [31].

Бактерицидное действие рифабутина реализуется вследствие его взаимодействия с ДНК-зависимой РНК-полимеразой и ингибированием процесса транскрипции бактериальной ДНК. Резистентность к рифабутину возникает благодаря мутации гена *rpoB*, кодирующего бета-субъединицы РНК-полимеразы [32]. Фуразолидон оказывает влияние на активность бактериальной оксидоредуктазы, которая приводит к остановке бактериального метаболизма. Мутации, ассоциированные с резистентностью к данному антибиотику, обнаружены в генах *rogD* и *oorD*, кодирующих интегральные ферредоксиноподобные субъединицы [33, 34].

Несмотря на то что на сегодня уже известны факторы, обеспечивающие приспособление *H. pylori* к антибиотикам, в частности: влияние эффлюксного насоса, проницаемость мембран, изменение белков внешней мембраны, мутации в генах (табл. 1), до сих пор остаются неясными молекулярные механизмы некоторых из них, а также остается открытым вопрос о назначении эффективной терапии в отношении *H. pylori* тем пациентам, у которых наблюдается антибиотикорезистентность в отношении нескольких препаратов.

Распространенность антибиотикорезистентности
Распространенность антибиотикорезистентности *H. pylori* в Российской Федерации изучена далеко

Таблица 1. Генетические маркеры резистентности *H. pylori* к антибиотикам

Антибиотик	Ген	Мутация
Кларитромицин	23s <i>pPHK</i>	A2142G, A2142G, A2143G, A2142C
Тетрациклин	16s <i>pPHK</i>	A260T (Asn87Ile), T261A, T261G (Asn87Lys), G271A (Asp91Asn), G271T (Asp91Gly)
Левифлоксацин	<i>gyrA</i>	Кодоны 87, 91
Метронидазол	<i>rdxA</i>	R16HC, M21R/T/V, C19Y, P51L, A67V, C87Y, C140Y, C184Y, G163D/S/V
Амоксициллин	<i>pbpla</i>	Ser414Arg/Asn

не во всех регионах. Опубликованные данные демонстрируют межрегиональные различия чувствительности *H. pylori* к основным компонентам схем. Значительное увеличение использования антибактериальных препаратов, прежде всего макролидов (азитромицина) и левифлоксацина, в 2020–2022 гг. в период пандемии COVID-19 привело к росту резистентности [35]. Недавно опубликованы данные исследования 203 пациентов с симптомами диспепсии, проходивших эзофагогастродуоденоскопию в 2019–2021 гг. в Казани. С помощью метода ПЦР *H. pylori* в биоптате была обнаружена в 47,78% случаев. Доля штаммов *H. pylori* с наличием мутаций, определяющих формирование резистентности к кларитромицину, составила 17,53%: вариант мутаций A2144G выявлен в 16 (16,49%) образцах, A2143G – в 1 (1,03%) из 97 образцов. Мутации гена устойчивости к левифлоксацину *gyrA* обнаружены в 12 (12,37%) из 97 образцов. У 2 (2,06%) штаммов *H. pylori* обнаружена двойная резистентность к кларитромицину и фторхинолонам [36]. По нашим данным, при исследовании 112 биоптатов от *H. pylori*-позитивных пациентов в Москве в 2022–2023 гг. (секвенирование методом Сэнгера) мутации гена устойчивости к кларитромицину 23S *pPHK* были обнаружены в 27 (24%) образцах (2143G – 74%, 2142G – 22%, 2142C – 4%), мутации гена устойчивости к левифлоксацину *gyrA* (261A в кодоне 87 и 271A в кодоне 91) – в 26 (23%) образцах, двойная резистентность выявлена в 16 (14%) образцах [27].

В настоящее время критерием эффективности лечения инфекции *H. pylori* должен являться такой режим, который обеспечивает по меньшей мере 90% излечения, в то время как рекомендованный оптимизированный режим должен стабильно достигать 95% показателей излечения [4]. Данные Европейского регистра по ведению инфекции *H. pylori* (Hp-EuReg) демонстрируют снижение эффективности стандартной тройной терапии с кларитромицином до 80% [38]. В период до пандемии эта терапия в России назначалась в 56% [39].

Четырехкомпонентный режим с тетрациклином, метронидазолом и висмутом традиционно назначали в качестве терапии второй линии после неудачи эрадикационной терапии первой линии, но в европейских консенсусных рекомендациях 2017 г. было предложено использовать его в качестве терапии первой линии в регионах с высокой резистентностью к кларитромицину [17]. Другие схемы, которые использовали в некоторых странах, например в Италии, такие как последовательное лечение с амокси-

циллином, кларитромицином и тинидазолом, показали хорошие результаты у ранее не получавших лечения пациентов, но снизились на 8% (с 95 до 87%), когда они были устойчивы к кларитромицину [40]. По данным Hp-EuReg, в настоящее время все трехкомпонентные режимы терапии (тройная терапия с кларитромицином или без него, последовательное лечение с кларитромицином и тинидазолом, а также гибридные методы лечения с кларитромицином) не достигают уровня 90% эрадикации [41]. Среди 627 пациентов, ранее не получавших лечение *H. pylori*, но с резистентностью к кларитромицину, показатели эрадикации снизились до 75% при применении классической тройной терапии первой линии. Несмотря на известную резистентность к кларитромицину, наиболее часто используемой была последовательная схема, включающая в себя кларитромицин, однако эффективность лечения была ниже 90%, за исключением четырехкомпонентной терапии (при добавлении висмута), при которой уровень эрадикации составил 90%. Наиболее эффективными схемами, независимо от резистентности, были схема с использованием трехкомпонентного препарата Пилера (висмут, тетрациклин, метронидазол), с применением которой эффективность лечения превысила 91%, и тройная терапия, усиленная висмутом, обеспечивающая оптимальные показатели излечения даже при наличии бактериальной резистентности к кларитромицину [38].

Принимая во внимание снижение эффективности эрадикационной терапии в условиях роста антибиотикорезистентности, консенсус Маастрихт VI рекомендует индивидуальный выбор схемы терапии по возможности с учетом резистентности *H. pylori* к антибиотикам или выбор схемы эмпирической терапии на основе информации о резистентности к кларитромицину в регионе (< 15% или > 15%) либо на основе мониторинга эффективности схем в регионе [13, 42].

Способы повышения эффективности схем эрадикационной терапии

Российская гастроэнтерологическая ассоциация в качестве эмпирической терапии первой линии рекомендует использование трех 14-дневных четырехкомпонентных схем эрадикации с сохранением должной эффективности (табл. 2) [3]. Такие факторы, как количество антибиотиков, продолжительность лечения, дозы ИПП, добавление пробиотических штаммов, препаратов висмута, ребамипида и комплаенс, признаны влияющими на эффективность лечения.

Таблица 2. Эрадикационная терапия первой линии в России

Стандартная тройная терапия – ИПП (в стандартной дозе два раза в сутки), кларитромицин (500 мг два раза в сутки) и амоксициллин (1000 мг два раза в сутки), усиленная висмута трикалия дицитратом (120 мг четыре раза в день или 240 мг два раза в день) – 14 дней
Классическая четырехкомпонентная терапия с висмутом трикалия дицитратом (120 мг четыре раза в сутки) в сочетании с ИПП (в стандартной дозе два раза в сутки), тетрациклином (500 мг четыре раза в сутки) и метронидазолом (500 мг три раза в сутки) – 14 дней
Квадротерапия без препаратов висмута, которая включает стандартную тройную терапию (ИПП в стандартной дозе два раза в сутки), амоксициллин (в дозе 1000 мг два раза в сутки), кларитромицин (500 мг два раза в сутки), усиленную метронидазолом (500 мг три раза в сутки) – 14 дней

Европейский регистр Hp-EuReg продемонстрировал уровень успеха эрадикации 88% при стандартной терапии без висмута и 94%, когда висмут добавляли к 14-дневному стандартному режиму [43]. Классическая тройная терапия без висмута обеспечила эрадикацию в 88% случаев при чувствительности к кларитромицину и в 45% при наличии резистентности к этому антибиотику [44]. В ретроспективном исследовании D.B. Kim и соавт. при добавлении висмута к двухнедельному стандартному тройному режиму у пациентов с резистентностью к кларитромицину успех эрадикации достигал 77,1% [45].

Роль висмута трикалия дицитрата в схемах эрадикационной терапии

С учетом отсутствия принципиально новых препаратов для лечения инфекции *H. pylori*, важно оптимизировать уже существующие схемы эрадикации. Многообещающие результаты при добавлении висмута трикалия дицитрата к тройной терапии были отмечены в рекомендациях научного общества гастроэнтерологов России [46]. Наиболее важным для эрадикации *H. pylori* является его бактерицидный эффект [47]. Субцитрат висмута повышает экспрессию генов, участвующих в росте и метаболизме *H. pylori*, и препятствует проникновению протонов, предотвращая таким образом снижение бактериального цитоплазматического pH. Предполагается, что эти механизмы делают антибиотики более эффективными [48]. Висмут ингибирует рост *H. pylori* посредством следующих механизмов: подавляет белки вирулентности *CagA* и *VacA*, нарушает образование жгутиков, ингибирует антиоксидантные ферменты. Разнообразные метаболические пути, связанные с ростом и трансляцией РНК у *H. pylori*, были разрушены висмутом. Висмут ингибирует подвижность, факторы вирулентности *CagA* и *VacA*, систему антиоксидантной защиты и многие важные пути, связанные с ростом бактерий, включая метаболизм и трансляцию нуклеотидов и аминокислот у *H. pylori* [49]. Одним из механизмов антибактериального эффекта является воздействие соединений висмута на ферменты металло-бета-лактамазы, которые участвуют в развитии антибиотикорезистентности к бета-лактамам антибиотикам. Соединения висмута необратимо ингибируют различные типы металло-бета-лактамаз через механизм вытеснения ионов цинка, что приводит к высвобождению его кофакторов [50]. Таким образом, эффективность квадротерапии во многом определяется наличием препарата висмута,

который обеспечивает преодоление резистентности *H. pylori* к антибиотикам. Четырехкомпонентный режим, содержащий висмут, приводит к успешной эрадикации более чем в 90% и эффективен в случаях устойчивости к кларитромицину или метронидазолу [51]. Преимущество висмута заключается в том, что он действует синергично с антибиотиками и к нему не развивается резистентность *H. pylori* независимо от продолжительности или повторного использования препарата. Препарат снижает частоту развития побочных эффектов, особенно антибиотик-ассоциированную диарею, что повышает комплаентность пациентов [52].

В азиатской популяции оценивали эффективность тройной терапии, усиленной висмутом, у пациентов как с резистентностью к кларитромицину, так и без нее. В результате, несмотря на резистентность *H. pylori* к кларитромицину, эффективность 14-дневной терапии у пациентов группы с добавлением висмута составила 84,6%, а у пациентов группы без резистентности эффективность терапии достигла уровня 100% [53]. По данным Европейского регистра Hp-EuReg, эффективность тройной терапии у ранее не леченных пациентов с резистентностью *H. pylori* к кларитромицину составила 75%, при добавлении к ним висмута эффективность достигла 90% [38]. Эти исследования свидетельствуют о возможности преодоления резистентности к макролидам при добавлении в схемы эрадикации висмута.

Роль пробиотиков в схемах эрадикационной терапии

В консенсусе Маастрихт VI отмечено, что пробиотики могут оказывать благотворное влияние на эрадикацию *H. pylori* вследствие уменьшения побочных эффектов, связанных с антибиотиками. При этом только некоторые пробиотики эффективно снижают побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, вызванные эрадикационной терапией. В метаанализах рандомизированных контролируемых исследований по оценке эффективности пробиотиков в повышении успешности эрадикационной терапии *H. pylori* продемонстрированы в целом положительные результаты, но при анализе подгрупп положительные результаты были получены только для конкретных штаммов, включая различные штаммы *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp. и *S. boulardii* [13]. В рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) 2022 г. отмечена возможность назначения штаммоспеци-

фичных пробиотиков, доказавших свою эффективность в снижении частоты нежелательных явлений, в т.ч. антибиотик-ассоциированной диареи [3]. Одним из таких пробиотиков с доказанной эффективностью является штамм *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 [54].

В представленном на Digestive Disease Week (DDW2024) метаанализе, включавшем 95 РКИ с участием 13 829 пациентов, было показано, что добавление пробиотиков к стандартному лечению было связано с более высокой частотой эрадикации *H. pylori*: intention-to-treat (ИТТ) отношение шансов (ОШ) = 1,62 (95%-ный доверительный интервал (95% ДИ): 1,41–1,87; $p < 0,0001$), per protocol (PP) ОШ = 1,60 (95% ДИ: от 1,34 до 1,91; $p < 0,0001$). У пациентов, получавших пробиотики, было отмечено значительно меньшее количество побочных эффектов: боль в животе (относительный риск (ОР) = 0,68; 95% ДИ: от 0,54 до 0,86), неприятный вкус (ОР = 0,64; 95% ДИ: от 0,53 до 0,78), диарея (ОР = 0,49; 95% ДИ: от 0,40 до 0,61), вздутие в эпигастральной области (ОР = 0,76; 95% ДИ: от 0,65 до 0,88), головная боль/головное головокружение (ОР = 0,46; 95% ДИ: от 0,29 до 0,74), тошнота/рвота (ОР = 0,69; 95% ДИ: от 0,56 до 0,83). Эти преимущества были выявлены для ограниченного количества штаммов, включая *Bifidobacterium longum*, некоторые *Lactobacillus* и *Saccharomyces boulardii* [55].

Стоит отметить, что добавление *S. boulardii* CNCM I-745 к препаратам эрадикационной терапии снижает количество генов устойчивости к антибиотикам (линкозамидам, тетрациклам, MLS-V и некоторым генам в классе бета-лактамов) [56].

Роль степени подавления кислотопродукции в схемах эрадикационной терапии

Согласно рекомендациям консенсуса Маастрихт VI, при выборе тройной терапии клиницисты должны отдавать предпочтение ИПП, метаболизм которых не зависит от генетических особенностей макроорганизма. Кроме того, впервые сформулировано заключение об эффективности нового класса антисекреторных средств – калий-конкурентных ИПП (P-CAB). Указано, что препараты этого класса в комбинации с традиционными ИПП или не уступают им в тройной терапии первой и второй линии и имеют преимущество у пациентов с инфекцией, устойчивой к антибиотикам [13]. В качестве меры по повышению эффективности эрадикационной терапии РГА рекомендует назначение более современного ИПП (рабепразола и эзомепразола) или выбор высокой дозы ИПП [3]. Преимущество удвоенных доз ИПП подтверждено в недавно опубликованной работе по материалам Европейского регистра Hp-EuReg [57].

Роль ребамипида в схемах эрадикационной терапии

Преимущества добавления ребамипида к схемам эрадикации активно изучаются [58]. Основными механизмами действия ребамипида являются ин-

дукция синтеза простагландинов в слизистой оболочке желудка, нейтрализация продуктов окислительного стресса и ингибирование активации нейтрофилов [59]. Следует отметить, что ребамипид ингибирует адгезию *H. pylori* к эпителиальным клеткам слизистой оболочки желудка и снижает активацию продукции NF-κB и интерлейкина (ИЛ) 8, индуцированную *H. pylori* [60].

Метаанализ шести РКИ (611 пациентов) показал повышение эффективности эрадикационной терапии при включении ребамипида (73,3 в сравнении с 61,4%). Отношение шансов успешной эрадикации при назначении ребамипида составило 1,74 (95% ДИ 1,19–2,53), частота развития побочных эффектов в обеих группах не отличалась (ОШ 0,69; 95% ДИ 0,376–1,300; $p = 0,329$) [61]. Результаты метаанализа 11 РКИ, проведенных в Японии, Южной Корее и России, подтвердили преимущества добавления ребамипида в состав эрадикационной терапии (82,72 в сравнении с 73,99%), отношение шансов успешной эрадикации 1,753 (95% ДИ 1,312–2,343; $p < 0,001$) [62]. Метаанализ исследований, проведенных в России (в группах с ребамипидом – 273, в группах без ребамипида – 258), продемонстрировал обобщенную эффективность схем эрадикации с ребамипидом – 90,4% (95% ДИ: 86,3–93,6), без ребамипида – 81,6% (95% ДИ: 76,5–86,1). Добавление ребамипида в схемы эрадикации повышает эффективность лечения – отношение шансов 2,162 (95% ДИ: 1,268–3,685; $p = 0,005$). В группах пациентов, принимавших ребамипид, отмечено снижение частоты побочных явлений – отношение шансов 0,569 (95% ДИ 0,333–0,970; $p = 0,038$) [63]. По данным Европейского регистра Hp-EuReg, включение ребамипида в схемы эрадикации в качестве пятого компонента (стандартная тройная терапия + висмута трикалия дицитрат + ребамипид) значительно повышает эффективность терапии, приближая ее к 98,9% [64].

Заключение

В связи с растущей распространенностью устойчивых к антибиотикам штаммов *H. pylori* необходимы изменения подхода к лечению. Чрезмерное и неправильное использование антибиотиков способствует появлению устойчивых к ним штаммов *H. pylori*, что, в свою очередь, приводит к неудачам эрадикации и необходимости повторного приема антибактериальных препаратов. Для оптимизации протоколов, используемых в лечении инфекции *H. pylori*, следует принять во внимание местные особенности устойчивости к антибиотикам (если они известны), предыдущий прием пациентом определенных антибиотиков (прежде всего макролидов по любому поводу), внедрить локальный мониторинг эффективности эмпирических режимов терапии. Полученные к настоящему времени данные свидетельствуют о том, что эмпирические 14-дневные режимы терапии с добавлением висмута и ребамипида к стандартной тройной терапии приемлемы

в качестве схемы лечения первой линии даже у пациентов со штаммами *H. pylori*, устойчивыми к кларитромицину.

Рост резистентности *H. pylori* к антибактериальным препаратам обуславливает необходимость разработки новой стратегии лечения, подразумевающей возможность определения чувствительности

H. pylori до его назначения. Доступность быстрого и недорогого молекулярно-генетического тестирования на устойчивость к противомикробным препаратам в медицинских учреждениях может обеспечить выбор индивидуального лечения, а также мониторинг локальной резистентности *H. pylori* к антибиотикам. ●

Литература

1. De Martel C., Georges D., Bray F., et al. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Glob. Health.* 2020; 8 (2): e180–e190.
2. Устойчивость к противомикробным препаратам: ускорение национальных и глобальных мер реагирования. Стратегические и оперативные приоритеты ВОЗ в области борьбы с лекарственно устойчивыми бактериальными инфекциями в секторе здравоохранения на период 2025–2035 гг. https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB154/B154_13-ru.pdf.
3. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., Маев И.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии по диагностике и лечению *H. pylori* у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2022; 32 (6): 72–93.
4. Graham D.Y., Liou J.M. Primer for Development of guidelines for *Helicobacter pylori* therapy using antimicrobial stewardship. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2022; 20 (5): 973–983.e1.
5. Yang E.H., Chen W.Y., Chiang H.C., et al. 10-Day versus 14-day bismuth quadruple therapy for first-line eradication of *Helicobacter pylori* infection: a randomised, open-label, non-inferiority trial. *EClinicalMedicine.* 2024; 70: 102529.
6. Dang B.N., Graham D.Y. *Helicobacter pylori* infection and antibiotic resistance: a WHO high priority? *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2017; 14 (7): 383–384.
7. Fonseca D.R., Chitas R., Parreira P., Martins M.C.L. How to manage *Helicobacter pylori* infection beyond antibiotics: The bioengineering quest. *Applied Materials Today.* 2024; 37: 102123.
8. Salvatori S., Marafini I., Laudisi F., et al. *Helicobacter pylori* and Gastric Cancer: Pathogenetic Mechanisms. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24 (3): 2895.
9. Helicobacter and Cancer Collaborative Group. Gastric cancer and *Helicobacter pylori*: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. *Gut.* 2001; 49 (3): 347–353.
10. Uemura N., Okamoto S., Yamamoto S., et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345 (11): 784–789.
11. Chen Y.C., Malfertheiner P., Yu H.T., et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection and incidence of gastric cancer between 1980 and 2022. *Gastroenterology.* 2024; 166 (4): 605–619.
12. Chiang T.H., Chang W.J., Chen S.L., et al. Mass eradication of *Helicobacter pylori* to reduce gastric cancer incidence and mortality: a long-term cohort study on Matsu Islands. *Gut.* 2021; 70 (2): 243–250.
13. Malfertheiner P., Megraud F., Rokkas T., et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut.* 2022; gutjnl-2022-327745.
14. Graham D.Y. Illusions regarding *Helicobacter pylori* clinical trials and treatment guidelines. *Gut.* 2017; 66 (12): 2043–2046.
15. Tursi A., Elisei W., Giorgetti G., et al. Decreasing efficacy of the standard seven-day triple therapy containing amoxicillin and clarithromycin in curing *Helicobacter pylori* infection in clinical setting in Italy: a 10-year follow-up study. *Panminerva Med.* 2014; 56 (1): 57–61.
16. Marshall B.J. The future of *Helicobacter pylori* eradication: a personal perspective. *Aliment Pharmacol. Ther.* 1997; 11 Suppl. 1: 109–115.
17. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht VI/Florence Consensus Report. *Gut.* 2017; 66 (1): 6–30.
18. Бордин Д.С., Ливзан М.А., Осипенко М.Ф. и др. Ключевые положения консенсуса Маастрихт VI. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2022; 205 (9): 5–21.
19. Medakina I., Tsapkova L., Polyakova V., et al. *Helicobacter pylori* antibiotic resistance: molecular basis and diagnostic methods. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24 (11): 9433.
20. García-Ortiz M.V., Marsin S., Arana M.E., et al. Unexpected role for *Helicobacter pylori* DNA polymerase I as a source of genetic variability. *PLoS Genet.* 2011; 7 (6): e1002152.
21. Hofreuter D., Odenbreit S., Haas R. Natural transformation competence in *Helicobacter pylori* is mediated by the basic components of a type IV secretion system. *Mol. Microbiol.* 2001; 41 (2): 379–391.

22. Stingl K., Müller S., Scheidgen-Kleyboldt G., et al. Composite system mediates two-step DNA uptake into *Helicobacter pylori*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2010; 107 (3): 1184–1189.
23. Tshibangu-Kabamba E., Yamaoka Y. *Helicobacter pylori* infection and antibiotic resistance – from biology to clinical implications. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2021; 18 (9): 613–629.
24. Li Y., Lv T., He C., et al. Evaluation of multiplex ARMS-PCR for detection of *Helicobacter pylori* mutations conferring resistance to clarithromycin and levofloxacin. Gut Pathog. 2020; 12: 35.
25. Ziver-Sarp T., Yuksel-Mayda P., Saribas S., et al. Point mutations at gyrA and gyrB genes of levofloxacin resistant *Helicobacter pylori* strains and dual resistance with clarithromycin. Clin Lab. 2021; 67 (10).
26. Bodunova N., Tsapkova L., Polyakova V., et al. Genetic markers of *Helicobacter pylori* resistance to clarithromycin and levofloxacin in Moscow, Russia. Current Issues in Molecular Biology. 2024; 46 (7): 6665–6674.
27. Gong M., Han Y., Wang X., et al. Effect of temperature on metronidazole resistance in *Helicobacter pylori*. Front Microbiol. 2021; 12: 681911.
28. Marais A., Bilardi C., Cantet F., et al. Characterization of the genes rdxA and frxA involved in metronidazole resistance in *Helicobacter pylori*. Res. Microbiol. 2003; 154 (2): 137–144.
29. Kwon Y.M., Kim S.J., Lee J.G., Lee S.P. Effects of prior antibiotic use on clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori*. Helicobacter. 2023; 28 (3): e12974.
30. Kocsmár É., Buzás G.M., Szirtes I., et al. Primary and secondary clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori* and mathematical modeling of the role of macrolides. Nat. Commun. 2021; 12 (1): 2255.
31. Tran T.T., Nguyen A.T., Quach D.T., et al. Emergence of amoxicillin resistance and identification of novel mutations of the pbp1A gene in *Helicobacter pylori* in Vietnam. BMC Microbiol. 2022; 22 (1): 41.
32. Contreras M., Benejat L., Mujica H., et al. Real-time PCR detection of a 16S rRNA single mutation of *Helicobacter pylori* isolates associated with reduced susceptibility and resistance to tetracycline in the gastroesophageal mucosa of individual hosts. J. Med. Microbiol. 2019; 68 (9): 1287–1291.
33. Resina E., Gisbert J.P. Rescue Therapy with Furazolidone in Patients with at Least Five Eradication Treatment Failures and Multi-Resistant *H. pylori* infection. Antibiotics (Basel). 2021; 10 (9): 1028.
34. Iannone A., Giorgio F., Russo F., et al. New fecal test for non-invasive *Helicobacter pylori* detection: A diagnostic accuracy study. World J. Gastroenterol. 2018; 24 (27): 3021–3029.
35. Захаренков И.А., Рачина С.А., Козлов Р.С., Белькова Ю.А. Потребление системных антибиотиков в России в 2017–2021 гг.: основные тенденции. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2022; 24 (3): 220–225.
36. Куприянова Е.А., Абдулхаков С.Р., Исмаилова Р.К. и др. Распространенность мутаций, определяющих формирование резистентности *Helicobacter pylori* к антибактериальным препаратам, в городе Казани. Терапевтический архив. 2024; 96 (8): 739–743.
37. Graham D.Y., Liou J.M. Primer for development of guidelines for *Helicobacter pylori* therapy using antimicrobial stewardship. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2022; 20: 973–983.e1
38. Bujanda L., Nyssen O.P., Ramos J., et al. Effectiveness of *Helicobacter pylori* treatments according to antibiotic resistance. Am. J. Gastroenterol. 2024; 119 (4): 646–654.
39. Nyssen O.P., Vaira D., Tepes B., et al. Room for improvement in the treatment of *Helicobacter pylori* infection: lessons from the european registry on *H. pylori* management (Hp-EuReg). J. Clin. Gastroenterol. 2022; 56 (2): e98–e108.
40. Gatta L., Scarpignato C., Fiorini G., et al. Impact of primary antibiotic resistance on the effectiveness of sequential therapy for *Helicobacter pylori* infection: lessons from a 5-year study on a large number of strains. Aliment. Pharmacol. Ther. 2018; 47 (9): 1261–1269.
41. Nyssen O.P., Bordin D., Tepes B., et al. European registry on *Helicobacter pylori* management (Hp-EuReg): patterns and trends in first-line empirical eradication prescription and outcomes of 5 years and 21 533 patients. Gut. 2021; 70 (1): 40–54.
42. Бордин Д.С., Ливзан М.А. Консенсус Маастрихт VI опубликован: что нового? Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (22): 72–84.
43. McNicholl A.G., Bordin D.S., Lucendo A., et al. Combination of bismuth and standard triple therapy eradicates *Helicobacter pylori* infection in more than 90% of patients. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2020; 18 (1): 89–98.
44. Horie R., Handa O., Ando T., et al. *Helicobacter pylori* eradication therapy outcome according to clarithromycin susceptibility testing in Japan. Helicobacter. 2020; 25 (4): e12698.
45. Kim Y.J., Chung W.C., Kim D.B. Efficacy of bismuth added to standard triple therapy as the first-line eradication regimen for *Helicobacter pylori* infection. Helicobacter. 2021; 26 (3): e12792.
46. Лазебник Л.Б., Ткаченко Е.И., Абдулганиева Д.И. и др. VI Национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (VI Московские соглашения). Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017; 02 (138): 3–21.
47. Dore M.P., Lu H., Graham D.Y. Role of bismuth in improving *Helicobacter pylori* eradication with triple therapy. Gut. 2016; 65 (5): 870–878.
48. Marcus E.A., Sachs G., Scott D.R. Colloidal bismuth subcitrate impedes proton entry into *Helicobacter pylori* and increases the efficacy of growth-dependent antibiotics. Aliment. Pharmacol. Ther. 2015; 42 (7): 922–933.

49. Rosário J.D.S., Moreira F.H., Rosa L.H.F., et al. Biological activities of bismuth compounds: an overview of the new findings and the old challenges not yet overcome. *Molecules*. 2023; 28 (15): 5921.
50. Pérez-Aisa Á., Nyssen O.P., Keco-Huerga A., et al. Bismuth quadruple three-in-one single capsule three times a day increases effectiveness compared with the usual four times a day schedule: results from the European Registry on *Helicobacter pylori* Management (Hp-EuReg). *Gut*. 2023; 72 (11): 2031–2038.
51. Bang C.S., Lim H., Jeong H.M., et al. Amoxicillin or tetracycline in bismuth-containing quadruple therapy as first-line treatment for *Helicobacter pylori* infection. *Gut Microbes*. 2020; 11 (5): 1314–1323.
52. Бордин Д.С., Мареева Д.В., Токмулина Р.А. и др. Как повысить эффективность эрадикационной терапии в России. Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. 2018; 3: 8–12.
53. Sun Q., Liang X., Zheng Q., et al. High efficacy of 14-day triple therapy-based, bismuth-containing quadruple therapy for initial *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter*. 2010; 15 (3): 233–238.
54. Ивашкин В.Т., Ульянин А.И., Маев И.В. и др. Современные подходы к проведению эрадикационной терапии *H. pylori* у взрослых (обзор литературы и резолюция Экспертного совета). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022; 32 (6): 7–19.
55. Tanashat M., Jaber F., Abouzid M., et al. Sa1376 Efficacy of probiotics regimens for helicobacter eradication: a systematic review, pair-wise and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Gastroenterology*. 2024; 166 (5): S435–S436.
56. Cifuentes S.G., Prado M.B., Fornasini M., et al. *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 supplementation modifies the fecal resistome during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Helicobacter*. 2022; 27 (2): e12870.
57. Pabón-Carrasco M., Keco-Huerga A., Castro-Fernández M., et al. Role of proton pump inhibitors dosage and duration in *Helicobacter pylori* eradication treatment: Results from the European Registry on *H. pylori* management. *United European Gastroenterol. J*. 2024; 12 (1): 122–138.
58. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и др. *H. pylori*-ассоциированный, постэрадикационный и нехеликобактерный гастриты: алгоритм диагностики и лечения (обзор литературы и резолюция Совета экспертов Российской гастроэнтерологической ассоциации). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024; 34 (3): 7–23.
59. Naito Y., Yoshikawa T. Rebamipide: a gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2010; 4 (3): 261–270.
60. Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н. и др. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021; 20 (1): 2758.
61. Nishizawa T., Nishizawa Y., Yahagi N., et al. Effect of supplementation with rebamipide for *Helicobacter pylori* eradication therapy: a systematic review and meta-analysis. *J. Gastroenterol. Hepatol*. 2014; 29 (4): 20–24.
62. Andreev D.N., Maev I.V., Dicheva D.T. Efficiency of the inclusion of rebamipide in the eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection: meta-analysis of randomized controlled studies. *J. Clin. Med*. 2019; 8 (9): 1498.
63. Andreev D.N., Maev I.V., Bordin D.S., et al. Effectiveness of Rebamipide as a part of the *Helicobacter pylori* eradication therapy in Russia: a meta-analysis of controlled trials. *Consilium Medicum*. 2022; 24 (5): 333–338.
64. Bordin D.S., Abdulkhakov S.R., Andreev D.N., et al. Effectiveness of rebamipide-containing first-line empirical eradication therapy in Russia: results from the European registry of *Helicobacter pylori* management (Hp-EuReg). *Microb. Health. Dis*. 2024; 6: e1023.

***Helicobacter Pylori* Resistance to Antibiotics and Possibilities for Optimization of Eradication Therapy**

V.V. Polyakova¹, N.A. Bodunova, PhD¹, L.A. Tsapkova, PhD¹, D.S. Bordin, PhD, Prof.^{1, 2, 3}

¹ A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

² Russian University of Medicine, Moscow

³ Tver State Medical University

Contact person: Vera V. Polyakova, verapolykova@mail.ru

Helicobacter pylori (*H. pylori*) in all cases causes chronic gastritis, against the background of which gastric ulcer and duodenal ulcer, and gastric cancer may develop. Eradication of *H. pylori* is recognized as a method of primary prevention of gastric cancer and prevention of relapses of peptic ulcer. At the same time, the effectiveness of treatment of *H. pylori* infection is reduced due to the formation of resistance to antibiotics. WHO recognizes resistance to antibacterial drugs as a global health problem, and defines *H. pylori* as one of the bacteria, the eradication of which is difficult due to growing resistance. The review presents the mechanisms of formation of resistance of *H. pylori* to antibiotics and modern approaches to optimization of eradication therapy.

Keywords: *H. pylori*, resistance to antibiotics, optimization of eradication therapy