

## Клинико-фармакологические аспекты резистентности к эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*

С. Ю. СЕРЕБРОВА, А. Б. ПРОКОФЬЕВ, Н. Н. ЕРЕМЕНКО, М. В. ЖУРАВЛЕВА, Т. А. АЛЕКСАНДРОВА

Научный центр экспертизы средств медицинского применения МЗ РФ, Москва

### Clinical and Pharmacological Aspects of Resistance to Eradication Therapy of *Helicobacter Pylori* Infection

S. YU. SEREBROVA, A. B. PROKOFIEV, N. N. EREMNKO, M. V. ZHURAVLEVA, T. A. ALEXANDROVA

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow

Несмотря на доказанную эффективность в отношении *Helicobacter pylori* лекарственных препаратов, включенных в современные схемы эрадикационной терапии, проблема роста резистентности к ним микроорганизма актуальна не только для различных регионов Российской Федерации, но и имеет интернациональный и даже межконтинентальный характер. Статья посвящена современным представлениям о факторах патогенности *H. pylori*, распространённости и механизмах развития его резистентности к широко используемым для эрадикации антибиотикам, противоречиям между современными клиническими рекомендациями и Инструкциями по медицинскому применению по возможности, длительности использования тех или иных лекарственных препаратов в антихеликобактерных схемах и режимам их дозирования.

**Ключевые слова:** *Helicobacter pylori*, резистентность, антибиотики, точечные мутации, метаболизм, лекарственные взаимодействия, Мaaстрхт V.

Despite the evidence of the effectiveness of modern medicines, which are included in modern schemes of eradication therapy, against *Helicobacter pylori*, the problem of growth of microorganism resistance to them is relevant not only for various regions of the Russian Federation; it also has an international and even intercontinental spread. The article presents modern information on *Helicobacter pylori* pathogenicity, the prevalence and development mechanisms of its resistance to antibiotics widely used for eradication, the contradictions in the information on indications, duration of use, anti-*Helicobacter pylori* treatment regimens and dosage in modern clinical guidelines and instructions for medical use.

**Keywords:** *Helicobacter pylori*, resistance, antibiotics, point mutations, metabolism, drug interactions, Maastricht V.

*Helicobacter pylori* является грамотрицательной неспорообразующей бактерией извитой формы, обитающей в слое слизи на поверхности желудка. Микроорганизм имеет 4–6 жгутиков на одном из концов, в неблагоприятных условиях формирует более устойчивые формы: функционально-активную почковидную, практически неподвижную гиперспирализированную и кокковую. Подвижности хеликобактера в слое слизи способствует муциназа, — фермент, деполимеризирующий гликопротеины муцина и снижающий вязкость среды. Наибольшее количество *H. pylori* определяется в межклеточных бороздках поверхностного эпителия желудка, что, в определённой степени, связывают с наибольшими здесь концентрациями мочевины и гемина.

Проникнув сквозь слой слизи, *H. pylori* прикрепляется к эпителиоцитам посредством S-подобного (S-like) и др. адгезинов. В адгезии микро-

организма также участвуют желудочные гликолипиды, сульфогалактозилцерамид, фосфотидилэтанолламин, ганглиотетраозилцерамид, рецепторы GM 3 и др. *H. pylori* проникает в межклеточные пространства, его сиалокислый гемагглютинирующий лектин и гепарин-связывающие белки взаимодействуют с сиалированными и сульфатированными гликоконъюгатами в воспалённых тканях и клетках иммунной системы, активируется тканевой плазминоген, образуется плазмин. *H. pylori* может проникать в вакуоли эпителиоцитов в результате взаимодействия актинов жгутиков с фаголизосомами. Этим объясняется частое персистирование инфекции, несмотря на повторные курсы эрадикации.

В адгезии *H. pylori* участвуют также антигены групп крови Lewis (Le) и H-антиген. Антиген Le-b экспрессируется на поверхности эпителия желудка у лиц с положительным секреторным статусом, а у лиц, им необладающих, экспрессируется преимущественно Le-a, но некоторое количество Le-b сохраняется. Адгезия за счёт взаимодействия лиганда с рецептором Le-b травматична для кле-

© Коллектив авторов, 2018

Адрес для корреспонденции: 127051 Москва Петровский б-р, д. 8, стр. 2 НЦЭСМП

ток: она приводит к разрушению микроворсинок и микрофиламентов, компенсаторной полимеризации актина апикальной мембраны, что способствует формированию адгезионного «пьедестала» с чашевидным ложем для бактерии, и усугубляет воздействие ферментов и токсинов на эпителиоцит.

Сейчас называется множество факторов патогенности *H.pylori*, активность которых может зависеть от полиморфизмов генов, их кодирующих: цитотоксичный *СagA* (способствует изменению цитоскелета эпителиальных клеток, формированию пьедестала адгезии *H.pylori*, стимулирует внутриклеточную сигнальную систему SHP-2, выработку провоспалительного IL-8, активирует рецептор эпителиального фактора роста (EGFR), регулирующий апоптоз, поддерживает воспаление, обладает мутагенными свойствами), *VacA* (вызывает вакуольную дегенерацию эпителиальных клеток, увеличивает проницаемость клеточных мембран для мелких молекул, регулирует трофические процессы микроорганизма, активирует процессы апоптоза), *IceA* (индуцирует контакт *H.pylori* с эпителием), *BabA* (обеспечивает адгезию микроорганизма к Le-b антигенам), *НорQ*, *Oip A*, *AhpC*, *НарA* и другие цитотоксичные белки. Мембранные белки OMP (outer membrane proteins), — *BabA*, *BabB*, *BabC*, *НРО227*, *OipA*, *AlpA*, *AlpB*, *SabA* — обеспечивают адгезию и лучшую адаптацию микроорганизма в желудке хозяина. Изучаются также механизмы участия *H.pylori* в метилировании генов-супрессоров опухольного роста.

Кислая среда желудка — сама по себе неблагоприятный фактор среды обитания. Поэтому наиболее часто *H.pylori* обнаруживается там, где процессы ощелачивания бикарбонатами преобладают над процессами секреции соляной кислоты, т.е. в антральном отделе желудка и в двенадцатиперстной кишке на участках слизистой оболочки, подвергшихся желудочной метаплазии. *H.pylori*, кроме того, может укрываться от повреждающих факторов в вакуолях эпителиоцитов. В желудке нового хозяина *H.pylori* адаптируется и противодействует иммунным механизмам элиминации благодаря мимикрии и генетической изменчивости как следствия интеграции генетического материала других штаммов *H.pylori*, обитавших там ранее. Кроме того, *H.pylori* не только взаимодействует с Lewis-антигенами, но и сам их экспрессирует, создавая различные липополисахаридные формы, имитирующие таковые Lewis-антигенов хозяина и позволяющие избежать элиминации микроорганизма. *H.pylori* производит, в зависимости от pH среды, две формы Lewis-антигена: Le-Y в нейтральной среде и Le-X в кислой [1, 2].

Наиболее авторитетным с научной точки зрения консолидирующим документом, касающим-

ся диагностики инфекции *H.pylori* и принципов выбора схемы антихеликобактерной терапии, является Маастрихтский консенсус V [3]. В эрадикационные схемы облигатно включаются ингибиторы протонной помпы в двойных суточных дозах (непредусмотренных Инструкциями по медицинскому применению, утверждённых в Российской Федерации) и препараты, обладающие антихеликобактерной активностью (препараты висмута, амоксициллин, кларитромицин, метронидазол, тетрациклин, левофлоксацин, рифабутин, фуразолидон), причём на их выбор влияет, во-первых, доказанная эффективность и сравнительная безопасность, во-вторых (если оценка возможна), отсутствие резистентности *H.pylori* к избираемому препарату у индивидуума и низкая резистентность в популяции данного региона ( $\leq 15\%$  для кларитромицина;  $\leq 40\%$  для метронидазола и  $\leq 15\%$  для обоих препаратов). Кларитромицин и метронидазол являются эффективными и безопасными препаратами, но быстрый рост резистентности к ним в общемировом масштабе заставляет не столько изменить выбор антибактериальных средств, сколько уменьшать использование указанных препаратов по иным показаниям, off-label и при самолечении.

Уровни резистентности к антибактериальным средствам у *H.pylori* различны в разных регионах. Для исследователей имеют значение, прежде всего, показатели устойчивости микроорганизма в своих и соседних странах. Но с перспективной точки зрения важны аналогичные сведения из стран Африки, в которых принципиально иные социально-экономические условия, и антибиотики могут применяться по другим показаниям, что вызывает иную динамику частот резистентности к тем же препаратам. Эти данные позволят расширить представления о причинно-следственных связях между количеством случаев использования антибиотиков и уровнем/скоростью развития резистентности.

Устойчивость *H.pylori* к метронидазолу составляет от 31% до 53% в Европе и Южной Америке, от 64 до 80% в Иране и Саудовской Аравии [1, 4–6], и примерно 75,8% в Африке [1]. Причиной высокой резистентности в Африке, например, является частое использование этого препарата в лечении эндемических заболеваний, вызываемых бактериями и простейшими. При этом используемые низкие дозы метронидазола не способны обеспечить эрадикацию *H.pylori*, но увеличивают риск развития у микроорганизма резистентности [7, 8].

Устойчивость *H.pylori* к кларитромицину составляет в Северной Америке 30,8%, в Европе около 42,3%. В Африке распространенность резистентности неоднородна: от 0 — в Гамбии, Кении и Эфиопии до 100% — в Египте и Нигерии; в среднем, ре-

зистентность составляет 29,2% [2]. В странах Ближнего Востока устойчивость *H.pylori* к метронидазолу составляет 0—8% [6, 9]. По уточнённым данным за 2011—2017 годы резистентность *H.pylori* к кларитромицину составляла 73% в Китае, 58% — в Индии, 37% — в Южной Корее, 45% — в Иране, 28% — в Болгарии, 50% — в Португалии, 72% — в Италии, 16% — в Соединённых Штатах Америки [10].

Резистентность *H.pylori* к амоксицилину составляет от 0,35% в Европе, 2% — в Северной Америке, 6,6% — в Южной Америке, 23,6% — в Азии, до 72,6% — в Африке, где он является дешёвым и доступным препаратом как в городах, так и в сельской местности, и им повсеместно злоупотребляют [11].

Устойчивость *H.pylori* к тетрациклину составляет в Японии 0,01%, в Индии — 53,8%, в Африке — 49,8% [12]. В Европе, Северной и Южной Америках резистентность составляет, соответственно, 1,15%, 0 и 0 [4]. При этом высокий уровень резистентности в некоторых странах Азии и Африки объясняется широким применением препарата при лечении пневмоний, акне и инфекций, передающихся половым путём [13].

Показатель резистентности к фторхинолонам, наблюдаемый в Африке (16,2%) [14], приближается к таковому в Южной Америке (21%), Азии (25,3%) и Северной Америке (19%), но выше, чем в Европе (14,2%). Устойчивость к рифабутину составляет в Европе 1%, в Азии — 12,45% и не описана для остальных регионов. Резистентность к фуразолидону равна 0 в Северной Америке и 23% — в Азии [4].

Суммируя результаты российских исследований, можно сказать, что средний уровень резистентности штаммов *H.pylori*, выявленных в различных регионах за последние 10 лет, к кларитромицину составил 8,3%, к метронидазолу — 35,8%. То есть, уровень резистентности *H.pylori* к кларитромицину и метронидазолу в целом в стране низкий. Распространённость штаммов *H.pylori* с двойной устойчивостью к кларитромицину и метронидазолу низкая — в среднем 3,3% [15—19]. Однако в Москве резистентность *H.pylori* к кларитромицину с 1996 по 2005 год выросла с 0 до 19,3%, в Санкт-Петербурге с 2001 по 2012 год — с 13,3 до 36,7%. В исследовании, проведённом в 2014 г в г. Санкт-Петербург, оказалось, что резистентность к метронидазолу наблюдается у 42,5% штаммов *H.pylori*, к левофлоксацину — у 27,1%, к кларитромицину — у 25,0%, к амоксицилину — у 6,3%, к тетрациклину — у 0. Полирезистентность (нечувствительность к 3 и более антибиотикам) была выявлена у 11,1% штаммов [19].

Если не рассматривать фактор незначительной проницаемости среды обитания *H.pylori* и его изменённых форм для многих антибиотиков, т.е. проблему, вполне решаемую выбором конкретных антибактериальных препаратов и повышен-

ных их доз, причины резистентности *H.pylori* могут быть как генетически-обусловленными, так и ятрогенными. Если первые, облигатные, указывают на необходимость отказаться от препарата, эффективность которого от них зависит, то вторые — при адекватной оценке их значимости указывают, каким образом можно своими действиями не провоцировать утрату чувствительности *H.pylori* к тому или иному антибиотику.

Генетически обусловленными факторами резистентности микроорганизма чаще являются точечные мутации различных генов *H.pylori*.

Важным генетическим фактором макроорганизма, снижающим эффективность современных антихеликобактерных схем, является полиморфизм гена фермента CYP2C19, метаболизирующего ингибиторы протонной помпы с образованием неактивных метаболитов при первичном и последующих прохождениях через печень. Дело в том, что антибиотики эффективно действуют на активно размножающиеся микроорганизмы, а при высокой интенсивности кислотопродукции скорость репродукции *H.pylori* недостаточна для эффективной эрадикации. Так, показано, что продуцирующий аммиак *H.pylori* начинает активно размножаться при повышении среды  $pH \geq 4$  [20]. Применяя ингибиторы протонной помпы в определённых суточных дозах, мы рассчитываем на высокий уровень ощелачивания внутрижелудочного содержимого, то есть на синергизм лекарственных препаратов разных фармакологических групп в отношении патогена. Скорость образования неактивных метаболитов нормальная у носителей аллелей дикого типа (CYP2C19\*1) в гомозиготном состоянии и медленная у носителей мутантных аллелей CYP2C19\*2 и CYP2C19\*3 в различных вариантах генотипа, и у таких больных эффективная кислотосупрессия достигается при строгом выполнении существующих рекомендаций, но у ультрабыстрых метаболизаторов (CYP2C19\*17/\*17) интенсивное образование неактивных метаболитов ведёт к значительному снижению биодоступности ингибиторов протонной помпы и невозможности оптимизации репродуктивной функции микроорганизма, необходимой для эффективного воздействия на него антибиотиков [21]. Фармакогенетическая группа Нидерландов, например, для ультрабыстрых метаболизаторов рекомендовала повысить точную дозу эзомепразола в эрадикационной схеме на 50—100% [22].

Ятрогенными факторами резистентности являются: частое применение антибиотиков, иногда при отсутствии показаний, низкая комплаентность у пациентов, короткие сроки эрадикационной терапии, наличие антибиотиков в сельскохозяйственной продукции, применение некачественных антибиотиков, антисекреторных препаратов (или их использование в низких дозах),

выбор антибиотика без учёта индивидуальной чувствительности к нему *H.pylori* у пациента (требуются дорогостоящие исследования, рутинно не выполняющиеся) или уровня резистентности микроорганизма в популяции данного региона, лекарственные взаимодействия.

Развитие резистентности *H.pylori* к антибиотикам в определённой степени зависит от экономических условий в государстве. Так, в развивающихся странах наблюдается низкая резистентность к кларитромицину, так как, в отличие от доступного амоксициллина, он в здесь просто не производится. С другой стороны, применение кларитромицина и резистентность к нему *H.pylori* в Японии с 1993 по 2000 гг. увеличились в 4 раза [14]. Но в Нидерландах на фоне роста потребления кларитромицина резистентность к нему *H.pylori* низкая. Вероятно, это связано с политикой рационального использования антибактериальных средств, и, несмотря на рост количества назначений кларитромицина, оно (как и других антибиотиков) здесь самое низкое среди стран Европейского Союза.

Существует несколько механизмов формирования приобретённой резистентности к кларитромицину [2, 23]:

- модификация мишени (метилование рибосом, мутации в рРНК, мутации в рибосомальных белках L4, L16, L22);
- активное выведение антибиотика из бактерии;
- ферментативная инактивация.

Основной причиной формирования резистентности являются точечные хромосомные мутации, приводящих к замене нуклеотидов в различных участках 23S рРНК [2]. Наиболее часто формируют резистентность к макролидам мутации в регионе пептидилтрансферазы домена V гена 23S рРНК, приводящие к нарушению связывания антибиотика с мишенью. Наиболее распространённые точечные мутации — A2143G (69,8%) и A2142G (11,7%), которыми обусловлены более 80% случаев резистентности к кларитромицину. Другие мутации, такие как A2142C, A2115G, G2141A, T2717C, A2115G, G2141A и A2142T, встречаются реже [4, 21]. В качестве вероятных причин развития резистентности *H.pylori* к кларитромицину называют также T2182C, C2611A, C2147G, G1939A, T1942C, C2195T (обнаруживается совместно с A2143G), A2144T, T2269G, T2221C, C2695G, T1944C, T2190C (обнаруживается совместно с A2143G+T2182C), C2195T, A2223G [2].

Большинство исследователей придерживается мнения, что точечные мутации возникают у ранее чувствительных микроорганизмов, а не вследствие обмена генетическим материалом между штаммами [2]. Причём, поскольку мутагенез запускается уже при первом контакте *H.pylori*

с кларитромицином, резистентные штаммы формируются, вероятно, ещё в детском возрасте, когда ещё нет гастроэнтерологических проблем, но кларитромицин часто назначается в связи с заболеваниями верхних дыхательных путей. В большинстве случаев ген с одной и той же точечной мутацией обнаруживается в гомозиготном состоянии. Редкая распространённость гетерогенности штамма отражает высокую эффективность ДНК-рекомбинации, когда мутация в одной переходит на вторую спираль 23S рРНК, что приводит к развитию резистентности высокого уровня к кларитромицину. Другой возможный механизм развития резистентности к кларитромицину — изменения функциональной активности системы эффлюксных насосов микроорганизма. Сейчас описано, по меньшей мере, 4 генных кластера эффлюксных насосов у *H.pylori*, и возможно, они выполняют синергичную с описанными точечными мутациями функцию в формировании нечувствительности микроорганизма к макролиду. У одного и того же пациента может быть несколько штаммов с разной чувствительностью к кларитромицину, у одного и того же штамма *H.pylori* может быть несколько мутаций, ассоциированных с резистентностью к данному макролиду [10].

По какой-то причине показатели резистентности *H.pylori* выше у женщин, чем у мужчин, а также выше при неязвенной диспепсии, чем при язвенной болезни [14].

Следует помнить, что кларитромицин — самый кислотонестойчивый антибиотик, применяемый при эрадикации инфекции *H.pylori*: он нестабилен в кислой среде желудка при pH<4; при pH=2 период его полураспада составляет 1,3±0,05 ч [24]. Поэтому ингибиторы протонной помпы применяются не только с целью повышения репродуктивной активности микроорганизма, делающей его более доступным действию антибиотиков, но и с целью предотвратить снижение абсорбции и эффективности кларитромицина. Ингибитор протонной помпы, приобретаемый пациентом в сомнительных источниках (интернет-аптека, например), может оказаться фальсификатом, невзаимозаменяемым препаратом или препаратом с кишечнорастворимой оболочкой низкого качества. Обеспечиваемые такими ингибиторами протонной помпы низкие уровни защелачивания внутрижелудочного содержимого не позволяют развиваться должной антихеликобактерной активности кларитромицина [24].

Кларитромицин — субстрат CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7, CYP2C19 и фермента-переносчика Р-гликопротеина (<https://www.drugbank.ca/drugs/DB01211>), поэтому вероятные полиморфные варианты генов метаболических энзимов, увеличивающие скорость биотрансформации, и гена указанного транспортера ABCB1 (MDR1), повышающие его экспрессию, могут участвовать в развитии

резистентности к кларитромицину. Сейчас наиболее полно описано влияние генетического полиморфизма CYP2C19 на результаты эрадикации с применением схемы, содержащей кларитромицин, но основной акцент делается на влияние полиморфизма на биодоступность ингибиторов протонной помпы — тоже субстратов CYP2C19, но не макролида.

Сильными индукторами CYP3A4, стимулирующими метаболизм кларитромицина с образованием неактивных метаболитов и, таким образом, снижающих его биодоступность, являются вемурафениб, карбамазепин, невирапин, примидон, рифабутин, рифампицин, топирамат, фенитоин, фенобарбитал, энзалутамид (<https://www.drugbank.ca/categories/DBCAT002649>). Доказанным индуктором CYP3A5 и CYP3A7 является эфавиренз (<https://www.drugbank.ca/categories/DBCAT003900>, <https://www.drugbank.ca/categories/DBCAT003899>). Сильными индукторами Р-гликопротеина являются карбамазепин и рифампицин (<https://www.drugbank.ca/categories/DBCAT002666>). Индуцируют как CYP3A4, так и Р-гликопротеин лекарственные препараты и активно употребляемые населением травяные сборы, БАД и т.д., производящиеся на основе сырья Зверобоя продырявленного (<https://www.drugbank.ca/drugs/DB01323>), а также витамины [33]. Сама инфекция *H. pylori* — причина повышенной экспрессии Р-гликопротеина, что может рассматриваться как защитный механизм от действия цитотоксических веществ, выделяемых бактерией [25].

Называют несколько механизмов развития резистентности *H. pylori* к метронидазолу: снижение проницаемости бактерии и повышение эффлюкса для нитроимидазолов, индукция ферментов системы репарации ДНК, увеличение абсорбции кислорода, блокада энзимов, участвующих в биотрансформации метронидазола в бактериальной клетке [4]. Основной причиной развития резистентности к метронидазолу называют возникновение точечной мутации гена *rdx* (*RdxA*), кодирующего кислород-нечувствительную НАДФН-нитроредуктазу [26, 27]. Такой же причиной считают мутацию *FxhA* [1].

Метронидазол является субстратом CYP2C9, CYP3A4, для которых генетические полиморфизмы, определяющие быстрый тип метаболизма, не рассматриваются (<https://www.drugbank.ca/drugs/DB00916>). Однако при совместном применении с индукторами CYP2C9 (бозентан, дексаметазон, карбамазепин, нифедипин, примидон, ритонавир, рифампицин, фенитоин, фенобарбитал, циклофосфамид) или индукторами CYP3A4 (см. выше) (<https://www.drugbank.ca/categories/DBCAT002637>, <https://www.drugbank.ca/categories/DBCAT001245>) биодоступность метронидазола может снижаться.

Резистентность к амоксициллину у *H. pylori*, в целом, встречается редко, за исключением стран

Африки, что было описано выше. У небольшого количества резистентных штаммов была обнаружена мутация в гене *rbp1A*. Так же говорят о возможности участия повышенной интенсивности работы эффлюкс-помп и замены серина на аргинин в пенициллин-связывающем белке в развитии резистентности [4, 26]. Устойчивость к амоксициллину чаще выражается в возрастании минимальной подавляющей концентрации препарата (МПК) с 0,03 до мг/л до 0,25—0,5 мг/л [28].

Амоксициллин является субстратом CYP2C19, поэтому обусловленная генетически высокая скорость метаболизма (генотип CYP2C19\*17/\*17), равно как и применение индукторов CYP2C19 (см. выше) могут снижать биодоступность амоксициллина (<https://www.drugbank.ca/drugs/DB01060>). Что касается кислотонестойчивости препарата, она имеется, но скорость полураспада препарата в сильнокислой среде намного превышает время его пребывания в желудке. Однако этот факт не снижает необходимости применять качественные блокаторы кислотопродукции в эрадикационных схемах.

Тетрациклины действуют на синтез белка, связываясь с 30S субъединицей рибосом. Резистентность к тетрациклину связывают с изменением нуклеотидного триплета AGA-926 на 928 g → (стрелка вправо) TTC, сходного с изменением в позиции 965 g → (стрелка вправо) 967, что приводит к модификации мишени для связывания тетрациклинов — петли h1. Одиночная или двойная мутация в этих позициях приводят к формированию промежуточных значений МПК. Необходимость наличия трёх замен нуклеотидных оснований объясняет сравнительно редкую встречаемость резистентности *H. pylori* к тетрациклину [28].

Тетрациклин — субстрат CYP3A4, и применение его индукторов (см. выше) может привести к снижению биодоступности тетрациклина (<https://www.drugbank.ca/drugs/DB00759>).

Мишенью фторхинолонов является субъединица А ДНК-гиразы, кодируемая геном *gugA*, ответственная за суперспирализацию ДНК. Резистентность *H. pylori* связывают с изменениями нуклеотидных последовательностей в этом гене в позиции 87 или 91 [28].

Левоефлоксацин — субстрат Р-гликопротеина, и применение его индукторов (см. выше) может привести к снижению биодоступности препарата (<https://www.drugbank.ca/drugs/DB01137>).

Рифамицины ингибируют субъединицу В ДНК-зависимой РНК-полимеразы, кодируемой геном *groB*. Описаны мутации этого гена в позициях 149, 524, 525, 585, которые могут вызывать резистентность к рифабутину, но она практически не встречается в связи с ограниченным использованием препарата при эрадикационной терапии [28].

**Лекарственные формы амоксициллина, кларитромицина, метронидазола, висмута трикалия дицитрата, левофлоксацина, рифабутина, зарегистрированные в РФ**

Название лекарственной формы	Наличие информации о <i>H. pylori</i> в спектре действия утверждённой Инструкции по медицинскому применению	Наличие показания к применению в отношении эрадикации <i>H. pylori</i> в утверждённой Инструкции по медицинскому применению	Длительность применения, согласно утверждённой Инструкции по медицинскому применению
<b>Амоксициллин</b>			
Таблетки диспергируемые 125, 250, 500, 1000 мг	Присутствует	Возможно применение у детей до 1 года и взрослых	7 дней
Капсулы 250, 500 мг, Таблетки 250, 500 мг, Таблетки, покрытые плёночной оболочкой 500, 1000 мг	Присутствует	Возможно применение у детей с 3 лет и взрослых	7 дней
<b>Кларитромицин</b>			
Таблетки, покрытые плёночной оболочкой 250, 500 мг	Присутствует с 12 лет и взрослых	Возможно применение у детей 7–14 дней	
Гранулы для приготовления суспензии для приёма внутрь, Порошок для приготовления суспензии для приёма внутрь, Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, Таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой, Таблетки с пролонгированным высвобождением покрытые плёночной оболочкой	Присутствует	Отсутствует	—
<b>Метронидазол</b>			
Таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 250, 500 мг	Присутствует	Возможно применение у детей с 6 лет и взрослых	Длительность не указана
Суппозитории вагинальные 500 мг	Присутствует	Отсутствует в Показаниях	—
<b>Висмута трикалия дицитрат</b>			
Таблетки, покрытые оболочкой, 120 мг	Присутствует	Возможно применение у детей с 4 лет и взрослых	4–8 недель
<b>Левофлоксацин</b>			
Таблетки, покрытые плёночной оболочкой 250, 500 мг, 750 мг Раствор для инфузий 5 мг/мл	Присутствует	Отсутствует в Показаниях	—
<b>Рифабутин</b>			
Капсулы 150 мг	Отсутствует	Отсутствует	—

Рифабутин является субстратом CYP3A4, CYP1A2, и применение их индукторов может привести к снижению биодоступности рифабутин. Индукторы CYP3A4 — см. выше; индукторы CYP1A2: карбамазепин, монтелукаст, примидон, рифампицин (возможность одновременного применения с рифабутином сомнительна), фенитоин, фенобарбитал (<https://www.drugbank.ca/categories/DVSCAT000614>).

Нитрофураны, являющиеся акцепторами кислорода, нарушают клеточное дыхание бактерий и ингибируют синтез нуклеиновых кислот. Идентифицировано 6 мутаций в генах *rodD* и *oorD*, с которыми ассоциируют резистентность *H. pylori* к фуразолидону [28].

Сведений о метаболизме фуразолидона с помощью изоферментов цитохрома P450, так же как об энзимном транспорте препарата каким-либо из известных переносчиков, не найдено (<https://www.drugbank.ca/drugs/DB00614>).

Практикующему доктору трудно, а порой и невозможно предотвратить резистентность *H. pylori*, вызванную генетически-обусловленными и, частично, ятрогенными факторами. Однако при назначении ингибиторов протонной помпы и препаратов, обладающих антибактериальной активностью лучше иметь в виду ряд мало учитываемых факторов.

Во-первых, лучше назначать взаимозаменяемые препараты. Оценка взаимозаменяемости регламентируется в Российской Федерации Статьей 27.1. «Порядок определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения» Федерального закона от 12.04.2010г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» в ред. Федерального закона от 22.12.2014 г. № 429-ФЗ. Данный законодательный акт предлагает достаточно широкую трактовку критериев взаимозаменяемости, но при этом множество лекарственных препаратов при-

зано невзаимозаменяемыми. В случае возникновения правовых коллизий даже при возникшей в детстве резистентности к кларитромицину персистирующего у пациента *H. pylori* доктору будет сложно объяснить, почему он назначил невзаимозаменяемый кларитромицин. Сведения о взаимозаменяемости можно получить на портале Государственного реестра лекарственных средств (<https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=>).

Во-вторых, некоторые положения Рекомендаций «Маастрихт V» подлежат обсуждению, так как они не согласуются с утверждёнными Инструкциями по медицинскому применению лекарственных препаратов. Так, рекомендованная схема квадротерапии с препаратами висмута или без них предполагает 14-дневный курс лечения. Однако продолжительность применения амоксициллина по показанию «Эрадикация *Helicobacter pylori*», согласно Инструкции, ограничена семью днями (таблица).

Следует обратить внимание и на отсутствие упоминания *H. pylori* в показаниях Инструкций по медицинскому применению препаратов левофлоксацина и риабутина, таким образом, их назначение по Рекомендациям «Маастрихт V», является off-label в Российской Федерации и в странах со строгими регуляторными требованиями, например, в США (FDA) и Великобритании [29–32].

При назначении антибактериального препарата следует обращать внимание на лекарственную форму. В таблице перечислены лекарственные формы препаратов амоксициллина, кларитромицина, метронидазола, висмута трикалия дигидрата, левофлоксацина и риабутина, по данным Государственного реестра лекарственных средств Минздрава РФ на июнь 2018 г. Несмотря на присутствие в спектре действия кларитроми-

цина *H. pylori*, что указано во всех Инструкциях по медицинскому применению для всех зарегистрированных лекарственных форм препарата, показание «Эрадикация *Helicobacter pylori*» есть только у таблеток, покрытых плёночной оболочкой.

В процессе принятия решения о назначении антибактериального препарата врач должен, прежде всего, руководствоваться предписаниями официально утверждённых Инструкций по медицинскому применению лекарственных препаратов, используя для этого официальную информацию, размещённую на портале Государственного реестра лекарственных средств (<https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=>). Предписания Консенсуса «Маастрихт V» носят лишь рекомендательный характер, и их правовой статус не подкреплён законодательно.

## Заключение

Используя клинико-фармакологические подходы к анализу данных о механизмах развития и текущих уровнях резистентности *H. pylori* к антибактериальным препаратам, можно оптимизировать рекомендации по повышению эффективности эрадикационной терапии, но подходы к её выбору должны быть основаны не только на изменяющейся чувствительности к тому или иному антибактериальному препарату, но и, в первую очередь, на требованиях утверждённых в РФ Инструкций по медицинскому применению лекарственных препаратов.

Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00023-18-02 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590049-0).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Jaka H., Rhee J.A., Östlund L. et al. The magnitude of antibiotic resistance to *Helicobacter pylori* in Africa and identified mutations which confer resistance to antibiotics: systematic review and metaanalysis. BMC Infect Dis 2018; 18: 193.
2. Саблин О.А., Ильчишина Т.А. Проблема резистентности *Helicobacter pylori* к кларитромицину. Гастроэнтерология (приложение Consilium medicum). — 2009. — № 2. — С. 4–8. / Sablin O.A., Ilchishina T.A. Problema rezistentnosti *Helicobacter pylori* k klaritromitsinu. Gastroenterologiya (prilozhenie Consilium medicum). 2009; 2: 4–8.
3. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. Gut 2016; 0: 1–25.
4. Ghotaslou R., Leylabadlo H.E., Asl Y.M. Prevalence of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*: a recent literature review. World J Methodol 2015; 5 (3): 164–174.
5. Khademi F., Poursina F., Hosseini E. et al. *Helicobacter pylori* in Iran: a systematic review on the antibiotic resistance. Iran J Basic Med Sci 2015; 18 (1): 2.
6. Hunt R., Xiao S., Megraud F. et al. *Helicobacter pylori* in developing countries. World gastroenterology organisation global guideline. J Gastroenterol Liver Dis 2011; 20 (3): 299–304.
7. Glupczynski Y., Megraud F., Lopez-Brea M., Andersen L. European multicenter survey of in vitro antimicrobial resistance in *Helicobacter pylori*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2001; 20 (11): 820–823.
8. Frenck R.W., Clemens J. *Helicobacter* in the developing world. Microbes Infect 2003; 5 (8): 705–713.

9. Megraud F. *H. pylori* antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing. Gut 2004; 53 (9): 1374–1384.
10. Abadi T.B. Resistance to clarithromycin and gastroenterologist's persistence roles in nomination for *Helicobacter pylori* as high priority pathogen by World Health Organization. World J Gastroenterol 2017; 23 (35): 6379–6384.
11. Gebeyehu E., Bantie L., Azage M. Inappropriate use of antibiotics and its associated factors among urban and rural communities of Bahir Dar city administration, Northwest Ethiopia. PLoS One 2015; 10 (9): e0138179.
12. Giorgio F., Principi M., De Francesco V. et al. Primary clarithromycin resistance to *Helicobacter pylori*: is this the main reason for triple therapy failure. World J Gastrointest Pathophysiol 2013; 4 (3): 43–46.
13. Organization W.H. Guidelines for the management of sexually transmitted infections. Geneva: WHO; 2001. In: WHO/HIV/AIDS/2001, 01. 2008. Available from <http://www.who.int/hiv/pub/sti/en/STIGuidelines2003.pdf>. Accessed 20 July 2006.
14. De Francesco V., Giorgio F., Hassan C. et al. Worldwide *H. pylori* Antibiotic Resistance: a Systematic Review. J Gastrointest Liver Dis 2010; 19 (4): 409–414.
15. Поздеев О.К., Морозова Л.Г., Поздеева А.О. и др. Мониторинг первичной антибиотикорезистентности штаммов *Helicobacter pylori*, выделенных в Республике Татарстан в 2008–2013 гг. Клин микробиол антимикроб химиотер. — 2016. — № 2. — С. 146–151. / Pozdeev O.K., Morozova L.G., Pozdeeva A.O. i dr. Monitoring pervichnoy antibiotikorezistentnosti shtamov *Helicobacter pylori*, vydelenykh v Respublike Tatarstan v 2008–2013 gg. Klin mikrobiol antimikrob khimioter 2016; (2): 146–151. [in Russian]
16. Дехнич Н.Н., Костякова Е.А., Пунин А.А. и др. Антибиотикорезистентность *H. pylori*: результаты микробиологического регионально-

- го исследования. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. — 2011. — Т. 21. — № 2. — С. 37–42. / *Dekhnich N.N., Kostyakova E.A., Punin A.A. i dr.* Antibiotikorezistentnost' *H.pylori*: rezul'taty mikrobiologicheskogo regional'nogo issledovaniya. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2011; 21 (2): 37–42. [in Russian]
17. *Дехнич Н.Н., Иванчик Н.В., Козлов Р.С. и др.* Чувствительность штаммов *H.pylori* к антимикробным препаратам в г. Смоленске в 2015–2016 гг. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. — 2016. — № 6. — С. 24–31. / *Dekhnich N.N., Ivanchik N.V., Kozlov R.S. i dr.* Chuvstvitel'nost' shtammov *H.pylori* k antimikrobnym preparatam v g. Smolenske v 2015–2016 gg. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2016; 6: 24–31. [in Russian]
  18. *Саблин О.А., Михайлов Н.В., Юрин М.В. и др.* Первичная резистентность *Helicobacter pylori* к антибиотикам в Санкт-Петербурге. Экспер клин фармакол. — 2012. № 8. — С. 18–23. / *Sablin O.A., Mikhaylov N.V., Yurin M.V. i dr.* Pervichnaya rezistentnost' *Helicobacter pylori* k antibiotikam v Sankt-Peterburge. Ekspert klin farmakol 2012; 8: 18–23. [in Russian]
  19. *Симаненков В.И., Захарова Н.В., Жебрун А.Б. и др.* Резистентность *Helicobacter pylori* к антимикробным препаратам по результатам бактериологического тестирования. Леч врач. — 2015. — № 4. — С. 91–95. / *Simanekov V.I., Zakharova N.V., Zhebrun A.B. i dr.* Rezistentnost' *Helicobacter pylori* k antimikrobnym preparatam po rezul'tatam bakteriologicheskogo testirovaniya. Lech vrach 2015; (4): 91–95. [in Russian]
  20. *Sachs G.* Gastric Infection by *Helicobacter pylori*. Curr Gastroenterol Rep 2011; 13 (6): 540–546.
  21. *Peng X., Song Zh., He L. et al.* Gastric Juice-Based Real-Time PCR for Tailored *Helicobacter Pylori* Treatment: A Practical Approach. International J Med Sci 2017; 14 (6): 595–601.
  22. *Dean L.* Esomeprazole Therapy and CYP2C19 Genotype. Med Gen Sum 2012; Last Update: March 8, 2016. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK100896/>
  23. *Leclercq R., Courvalin P.* Resistance to macrolides and related antibiotics in *Streptococcus pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother 2002; 9: 2727–2734.
  24. *Erah P.O., Goddard A.F., Barrett D.A. et al.* The stability of amoxicillin, clarithromycin and metronidazole in gastric juice: relevance to the treatment of *Helicobacter pylori* infection. J Antimicrob Chemother 1997; 39: 5–12.
  25. *Денисенко Н.П.* Оптимизация фармакотерапии больных с язвенной болезнью на основе фармакогенетического тестирования — Дисс канд мед наук. — М.: 2018. / *Denisenko N.P.* Optimizatsiya farmakoterapii bol'nykh s yazvennoy boleznyu na osnove farmakogeneticheskogo testirovaniya — Diss kand med nauk. M.: 2018. [in Russian]
  26. *Iwamoto J.* Expressions of urokinase-type plasminogen activator, its receptor and plasminogen activator inhibitor-1 in gastric cancer cells and effects of *Helicobacter pylori*. Scand J Gastroenterol 2005; 40 (7): 783–793.
  27. *Kato S., Fujimura Sh., Udagawa H. et al.* Antibiotic Resistance of *Helicobacter pylori* Strains in Japanese Children. Clin Microbiol 2002; 649–653.
  28. *Исаева Г.Ш.* Резистентность *H.pylori* к антибактериальным препаратам и методы ее определения. Клинико-микробиологический журнал. — 2010. — Т. 12. — № 1. — С. 57–66. / *Isaeva G.SH.* Rezistentnost' *H.pylori* k antibakterial'nym preparatam i metody ee opredeleniya. Klin mikrobiol antimikrob khimioter 2010; 12 (1): 57–66. [in Russian]
  29. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/020634s068,020635s074,021721s0351bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/020634s068,020635s074,021721s0351bl.pdf)
  30. <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/spcpil/documents/spcpil/con1487312104892.pdf>
  31. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2015/050689s0221bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/050689s0221bl.pdf)
  32. <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/spcpil/documents/spcpil/con1459313514484.pdf>
  33. *Ших Е.В., Махова А.А., Шумянцева В.В., Демидова О.А.* Фармакологическая регуляция активности изоферментов цитохромов P450 3A4 и P450 2C9 витаминами и природными соединениями. Вестник НЦЭСМП. — 2016. — № 4. — С. 42–47. / *Shikh E.V., Makhova A.A., Shumyantseva V.V., Demidova O.A.* Farmakologicheskaya regulyatsiya aktivnosti izofermentov tsitokhromov P450 3A4 i P450 2C9 vitaminami i prirodnyimi soedineniyami. Vestniki NTSESMP 2016; 4: 42–47. [in Russian]

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

*Сереброва Светлана Юрьевна* — д. м. н., главный научный сотрудник Центра клинической фармакологии ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва

*Прокофьев Алексей Борисович* — д. м. н., профессор, директор Центра клинической фармакологии ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва

*Еременко Наталья Николаевна* — эксперт I категории Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России

*Журавлева Марина Владимировна* — д. м. н., профессор, зам. директора Центра клинической фармакологии ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва

*Александрова Татьяна Александровна* — к. м. н., старший научный сотрудник Центра клинической фармакологии ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва