

ИНГИБИТОРЫ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ: ПОЧЕМУ НЕ ВСЕГДА ЭФФЕКТИВНЫ?

И.В.Василевский

Белорусский государственный медицинский университет, г.Минск, Беларусь

(Опубликовано: Рациональная фармакотерапия «Золотая осень» : сборник материалов XVI международного научного конгресса. Санкт-Петербург 14–16 октября 2021 г. – СПб. : Изд-во СПбГЭУ, 2021. – С.34-37).

Цель работы. Ингибиторы протонной помпы (ИПП), как антисекреторные лекарственные средства (ЛС), широко используются для лечения кислотозависимых заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Актуальной проблемой остается терапия функциональной диспепсии (ФД), которая поражает около 40% населения в целом [1]. В литературе указывается на факт недостаточной эффективности ИПП при ФД. По данным метаанализа, в котором рассматривались различные методы лечения ФД, констатирована эффективность ИПП всего лишь у 7-10% пациентов [2]. Цель данного сообщения – анализ ряда публикаций по выяснению низкой терапевтической эффективности ИПП при функциональной диспепсии в отсутствие *H. pylori*.

Методы исследования. В работе приводятся важные для клинической практики сведения, касающиеся новых подходов изучения эффективности ИПП при функциональной диспепсии, представленные в основных информационных источниках, включая базы данных PubMed.

Результаты. В последнее время внимание исследователей приковано к факту взаимосвязи между использованием ИПП при гастродуоденальной патологии и роли состояния желудочного микробиома [3]. Микробиом кишечника человека представляет собой разнообразное сообщество микроорганизмов, которые предлагается рассматривать как отдельный человеческий орган [4]. В естественной более жесткой кислой среде желудка микробная нагрузка желудка намного меньше, чем в остальном желудочно-кишечном тракте. В частности, в желудке микробная нагрузка часто составляет 102–104 колониеобразующих единиц/мл бактерий, в то время как в толстой кишке бактериальная нагрузка составляет 1010–1012 колониеобразующих единиц/мл, т.е. в 10 раз выше [5]. Показано, что у здоровых лиц, отрицательных по *H. pylori*, в микробиоме желудка доминируют пять типов бактерий в следующем среднем количественном составе: Proteobacteria (37%), Firmicutes (22%), Bacteroidetes (28%), Actinobacteria (8%) и Fusobacteria (4%) [6]. Существующее бактериальное разнообразие органа играет решающую роль в его повседневной функции. Хотя бактериальное сообщество желудка разнообразно, определенные типы бактерий преобладают в составе у здоровых лиц на исходном уровне.

Кислотность желудочного сока играет решающую роль в фильтрации бактерий и предотвращении развития кишечных инфекций. Новые данные по результатам изучения характера микробиома в желудочно-кишечном тракте дали возможность углубить наши представления о микробном биоразнообразии в данной системе. Доказано, что гипохлоргидрия, вызванная применением ИПП способствует относительному распространению стрептококков за счет транслокации микроорганизмов из полости рта в более дистальные отделы пищеварительного тракта, и независимо от наличия или отсутствия *H. pylori* увеличение популяции стрептококка в желудке служит дополнительным провоспалительным фактором при развитии заболеваний гастродуоденальной системы, включая функциональную диспепсию, антральный гастрит, язвенную болезнь желудка [7]. Imhann F. et al. в метаанализе по результатам действия ИПП на микробиом кишечника (анализ образцов стула 211 пациентов, получавших ИПП в сравнении с пациентами, не получавших ИПП) констатируют тот факт, что у пациентов получавших ИПП, наблюдалось значительное увеличение количества следующих бактерий: стрептококков, энтерококков, стафилококков и потенциально патогенных штаммов *Escherichia coli*. Авторы заключают, что наблю-

даемые изменения в микробиоме кишечника были более выраженными при применении ИПП, чем изменения в микробиоме при использовании антибиотиков или других широко назначаемых лекарственных средств (например, НПВС). Таким образом, терапия с использованием ИПП может приводить к чрезмерному росту видов *Streptococcus* в микробиоме желудка и впоследствии способствовать развитию функциональной диспепсии или других заболеваний желудка [8].

Итак, существует взаимосвязь между бактериальным разрастанием видов *Streptococcus* в желудке и возникновением функциональной диспепсии у пациентов. Каков же возможный механизм данного феномена? Оказывается, что определенные виды *Streptococcus* вырабатывают природную кислоту. Senadheera D. et al. при изучении механизма продукции кислоты и кислотной выживаемости у *Streptococcus mutans* продемонстрировали, что эти виды бактерий обладают ключевыми белками, участвующими в производстве кислоты. Авторы указывают, что хотя эти исследования проводились для понимания роли видов *Streptococcus* в производстве кислоты в полости рта, можно считать, что изучаемые бактерии сохраняют свою способность продуцировать кислоту и действуют аналогичным образом в желудке [9].

Важные результаты изучения роли *Streptococcus* в поддержании кислотозависимых заболеваний и снижении при этом эффекта от использования таких антисекреторных ЛС, как ИПП, получены Snäll J. et al. В частности, указанные авторы, изучая бактериальную активацию нейтрофилов показали, что штаммы *Streptococcus* индуцировали значительно более высокое высвобождение гепарин-связывающего белка (ГСБ) и богатого цистеином адипоцитокина – резистина (Р). Гепарин-связывающий белок имеет отношение к иммуностимулирующей активности, а резистин характеризуется как значимая провоспалительная молекула, индуцирующая воспалительные состояния слизистой желудочно-кишечного тракта [10].

Выводы. Хотя терапия ИПП является терапией первой линии у пациентов с функциональной диспепсией при отсутствии *H. pylori*, она может быть неэффективной и даже ухудшить состояние пациентов. Рассматриваются несколько механизмов, согласно которым терапия ИПП создает благоприятную среду для роста микробов в желудке, в частности видов *Streptococcus*. В свете сказанного следует учитывать гипотезу кислотно-пепсинового нарушения пищеварения. Суть этой гипотезы состоит в том, что обычно процесс опорожнения желудка от твердых веществ включает пептический гидролиз. Однако при снижении уровня кислоты в желудке за счет использования ИПП указанный гидролитический процесс нарушается из-за дезактивации пепсина, что увеличивает время опорожнения желудка. С задержкой опорожнения желудка терапия ИПП может внести свой вклад к избыточному бактериальному росту и активации микробной флоры, в частности – *Streptococcus*, что является потенциальной причиной сохранения воспалительного процесса и соответственно клиники заболевания [3].

Библиографический список

1. Ford A.C., Moayyedi P. Dyspepsia // *Curr Opin Gastroenterol.*, 2013. - 29(6).- P.662–668.
2. Lacy B.E. et al. Current treatment options and management of functional dyspepsia // *Aliment Pharmacol Ther.*, 2012. - 36(1).- P.3–15.
3. Jagdish D.R., Kilgore W.R. The Relationship Between Functional Dyspepsia, PPI Therapy, and the Gastric Microbiome // *Kans J Med.*, 2021.- 14.- P.136–140.
4. Sgambato D. et al. Gut microbiota and gastric disease // *Minerva Gastroenterol Dietol.*, 2017. - 63(4). - P.345–354.
5. Ianiro G., Molina-Infante J., Gasbarrini A. Gastric microbiota // *Helicobacter*, 2015. -20 (Suppl 1). - P.68–71.
6. Li X.X. et al. Bacterial microbiota profiling in gastritis without *Helicobacter pylori* infection or non-steroidal anti-inflammatory drug use // *PLoS One.*, 2009. - 4(11). - e7985.
7. Minalyan A. et al. The Gastric and Intestinal Microbiome: Role of Proton Pump Inhibitors // *Curr Gastroenterol Rep.*, 2017. - 19(8). - P.42.

8. Imhann F. et al. Proton pump inhibitors affect the gut microbiome // *Gut*, 2016. - 65(5). - P.740–748.
9. Senadheera D. et al. Inactivation of VicK affects acid production and acid survival of *Streptococcus mutans* // *J Bacteriol.*, 2009. - 191(20). - P.6415–6424.
10. Snäll J. et al. Differential neutrophil responses to bacterial stimuli: Streptococcal strains are potent inducers of heparin-binding protein and resistin-release // *Sci Rep.*, 2016. – 6. - 21288.