Е.А. Корниенко, Н.И. Паролова

Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия

Антибиотикорезистентность *Helicobacter pylori* у детей и выбор терапии

ПРИЧИНОЙ НЕДОСТАТОЧНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ МНОГИХ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЯВЛЯЕТСЯ ВОЗРАСТАЮЩАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К АНТИБИОТИКАМ *HELICOBACTER PYLORI (H. PYLORI)*, ЧТО ОБУСЛОВЛЕНО МУТАЦИЯМИ РАЗЛИЧНЫХ ЕГО ГЕНОВ. НАИБОЛЬШЕЕ ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИМЕЮТ МУТАЦИИ 23S рРНК, ЛЕЖАЩИЕ В ОСНОВЕ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К КЛАРИТРОМИЦИНУ. СОГЛАСНО МЕЖДУНАРОДНОМУ КОНСЕНСУСУ МААСТРИХТ-3, СХЕМА ЛЕЧЕНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИНГИБИТОРА ПРОТОННОЙ ПОМПЫ, КЛАРИТРОМИЦИНА И МЕТРОНИДАЗОЛА. РЕКОМЕНДОВАНА В КАЧЕСТВЕ ТЕРАПИИ 1-Й ЛИНИИ. В НАСТОЯЩЕЙ РАБОТЕ ПРОВЕДЕНА ОЦЕНКА РЕЗИСТЕНТНОСТИЮ *H. PYLORI* К КЛАРИТРОМИЦИНУ С ПОМОЩЬЮ ПЦР-ДИАГНОСТИКИ МУТАЦИИ 23S рРНК В БИОПТАТЕ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА И ЭФФЕКТИВНОСТИ СТАНДАРТНОЙ СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ В СРАВНЕНИИ СО СХЕМАМИ С ОДНИМ АНТИБИОТИКОМ — АМОКСИЦИЛЛИНОМ, ВИСМУТА ТРИКАЛИЯ ДИЦИТРАТОМ И ИНГИБИТОРОМ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ. ОБСЛЕДОВАНО 68 ДЕТЕЙ С *H. PYLORI*-АССОЦИИРОВАННЫМИ БОЛЕЗНЯМИ. ЧАСТОТА РЕЗИСТЕНТНОСТИ *H. PYLORI* К КЛАРИТРОМИЦИНУ СОСТАВИЛА 28%. СТАНДАРТНАЯ СХЕМА ЛЕЧЕНИЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬЮ 10 ДНЕЙ БЫЛА ЭФФЕКТИВНА У 14% БОЛЬНЫХ, СХЕМЫ С АМОКСИЦИЛЛИНОМ, ДЕ-НОЛОМ И ОМЕПРАЗОЛОМ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬЮ 7 ДНЕЙ — У 40%, ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬЮ 10 ДНЕЙ — У 75% ПАЦИЕНТОВ; ПРИ ЗАМЕНЕ ОМЕПРАЗОЛА НА ЭЗОМЕПРАЗОЛ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОТМЕЧАЛАСЬ У 83% БОЛЬНЫХ ПРИ ХОРОШЕЙ ПЕРЕНОСИМОСТИ ЛЕЧЕНИЯ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *HELICOBACTER PYLORI*, АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ, ЭРАДИКАЦИЯ.

Контактная информация:
Корниенко Елена Александровна,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой гастроэнтерологии
факультета повышения квалификации
и переподготовки врачей
Санкт-Петербургской государственной
педиатрической медицинской академии
Адрес: 194100, Санкт-Петербург,
ул. Литовская, д. 2,
тел. (812) 340-45-77
Статья поступила 24.07.2006 г.,
принята к печати 18.09.2006 г.

Открытие *H. pylori* и доказательство его ведущей роли в развитии большинства гастродуоденальных заболеваний кардинальным образом изменило подход к их лечению. Хронический гастрит, язвенная болезнь верхних отделов желудочно-кишечного тракта, лимфома желудка, ассоциированные с *H. pylori*, требуют проведения терапии, направленной на уничтожение микроба. В последние годы отмечено нарастание неудач при проведении 7-дневных тройных схем эрадикационной терапии [1–3]. Главной причиной их является формирование антибиотикорезистентности *H. pylori.* Это связано с точечными мутациями её различных генов (табл. 1). Так, резистентность к кларитромицину сочетается с изменением конфигурации рибосом вследствие точечной мутации в домене V 23S рРНК [4]. Причина резистентности к метронидазолу до сих пор окончательно не установлена. Очевидно, наиболее важна альтерация rdxA-гена. Однако возможно вовлечение и frxA-гена [5, 6]. Низкая чувствительность к амоксициллину возможна вследствие мутаций pbp1-гена, определяющего способность белков *H. pylori* связывать пенициллины [7]. Последняя наблюдается крайне редко, поэтому микроб сохраняет почти 100% чувствительность к амоксициллину. Плазмидная передача устойчивости β-лактамазы также не свойственна *H. pylori.*

Ye.A. Kornienko, N.I. Parolova

St. Petersburg State Pediatric Medical Academy

Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* among children and therapy selection

THE REASON FOR THE LOW THERAPY EFFICIENCY OF MANY GASTRO-DUODENAL DISEASES IS THE INCREASING RESISTANCE TO THE ANTIBIOTICS *HELICOBACTER PYLORI (H. PYLORI)*, WHICH IS CONDITIONED BY THE MUTATIONS OF ITS VARIOUS GENES. THE MOST PRACTICAL IMPORTANCE IS ATTRIBUTED TO THE 23S RRNA MUTATIONS, UNDERLYING RESISTANCE TO CLARITROMICIN. ACCORDING TO THE INTERNATIONAL CONSENSUS MAASTRICHT-3, THE SCHEME OF TREATMENT WITH THE INHIBITOR OF THE PROTON PUMP, CLARITROMICIN AND METRONIDASOL IS RECOMMENDED AS THE 1ST LINE THERAPY. THE PRESENT WORK ASSESSES THE RESISTANCE OF *H. PYLORI* TO CLARITROMICIN AIDED BY PCR-DIAGNOSTICS OF THE 23S RRNA MUTATION OF RNA IN THE BIOPSY MATERIAL OF THE MUCOUS COAT OF STOMACH AND STANDARD TREATMENT SCHEME EFFICIENCY IF COMPARED WITH THE ONE-ANTIBIOTIC SCHEME – AMOXICILLIN, BISMUTH AND INHIBITOR OF THE PROTON PUMP. 68 CHILDREN WITH *H. PYLORI* -ASSOCIATED DISEASES HAVE BEEN EXAMINED. THE FREQUENCY OF RESISTANCE OF *H. PYLORI* TO CLARITROMICIN MADE UP 28%. THE STANDARD 10-DAY LONG SCHEME OF TREATMENT WAS EFFICIENT AMONG 14% OF THE PATIENTS, THE 7-DAY LONG SCHEMES WITH AMOXICILLIN, BISMUTH AND OMEPRAZOLE WERE EFFICIENT AMONG 40% OF THE PATIENTS, THE 10-DAY LONG SCHEMES WITH AMOXICILLIN, BISMUTH AND OMEPRAZOLE WERE EFFICIENT AMONG 75% OF THE PATIENTS; WITH OMEPRAZOLE REPLACED BY ESOMEPRAZOLE THE EFFICIENCY WAS OBSERVED AMONG 83% OF THE PATIENTS ALONG WITH THE GOOD TREATMENT TOLERANCE.

KEY WORDS: *HELICOBACTER PYLORI*, ANTIBIOTIC RESISTANCE, ERADICATION.

Таблица. Генетические мутации, обусловливающие антибиотикорезистентность *Helicobacter pylori*

Антибиотики	Мутирующие гены
Макролиды	23S РНК
Метронидазол	rdxA, frxA
Фторхинолоны	gyrA
Рифампицин	rpoB
Амоксициллин	pbp-1A
Тетрациклин	16S РНК

В 1999–2002 гг. в Европе было проведено проспективное мультицентровое исследование, включавшее 16 педиатрических центров в 14 странах [8]. Всего было обследовано 1233 пациента, 41% которых были родом из Африки и Ближнего Востока. Исследовалась как первичная (до лечения), так и вторичная (после неэффективного лечения) резистентность. Первичная резистентность к кларитромицину выявлена у 20% детей, вторичная — у 42%. Первичная резистентность была статистически достоверно выше у детей до 6 лет, чем у подростков старше 12 лет и преобладала у жителей Южной Европы (в сравнении с Северной). Эти различия объясняются более частым назначением макролидов для лечения внежелудочных (в основном, респираторных заболеваний) в северо-европейских странах. В Восточной Европе отдельные исследования также показали высокую резистентность к кларитромицину у детей. Так, в Болгарии она составила 12,4%, а в Польше — 23,5% [9]. В России подобное исследование, проведённое в 2000 г. Л.В. Кудрявцевой, выявило резистентность к кларитромицину у 13% взрослых жителей Москвы [10]. Рядом исследований показана тенденция к росту устойчивости к кларитромицину. Так, в США и Канаде до 2000 г. она составляла 4%, а в 2004 г. — 11–12% [11]. Основной причиной этого является не столько предшествующая неэффективная эрадикационная терапия, сколько широкое использование макролидов при лечении других заболеваний. Поскольку дети чаще получают препараты этой группы, то и распространённость устойчивых штаммов *H. pylori* у них существенно выше, чем у взрослых. Так, исследование, проведённое в японских семьях, показало, что хотя члены одной семьи обычно заражены идентичными штаммами *H. pylori*, резистентность к кларитромицину выше у детей [12]. В целом, резистентность *H. pylori* к кларитромицину возрастает пропорционально его потреблению [13].

Все препараты группы макролидов характеризуются развитием перекрёстной резистентности штаммов *in vitro*. Однако не все макролиды в равной мере могут формировать таковую у *H. pylori in vivo*, поскольку это зависит от способности препарата накапливаться в слизистой желудка. Поскольку кларитромицин быстро достигает эффективной концентрации на поверхности слизистой оболочки желудка, после курса лечения 2/3 не уничтоженных штаммов *H. pylori* становятся резистентными к нему. Этого нельзя сказать об азитромицине — он имеет низкую эффективность эрадикации (62%), но вторичная резистентность развивается только в 23% случаев [14].

Резистентность *H. pylori* к метронидазолу варьирует от 20 до 40% в Европе и США, но она значительно выше в развивающихся странах (50–80%) [9]. За последнюю декаду XX века в Европе произошло нарастание резистентности к метронидазолу: в 1991 г. она составляла в среднем 27, 5%, а в 2000 г. — 33,1% [13, 15]. В России резистентность к метронидазолу выше, в 2001 г. в Москве и Петербурге она составила 55%, но в последние годы имеет тенденцию к снижению (42%) [10].

Частота антибиотикорезистентных штаммов *H. pylori* выше у больных с хроническим гастритом (16,7% к кларитромицину, 56,4% к метронидазолу), чем с язвенной болезнью (5,6% к кларитромицину, 19,8% к метронидазолу) [16]. Возможно, это связано с более высоким уровнем потребления антибиотиков у больных хроническим гастритом в целом. Не исключено также влияние особенностей токсигенности штаммов *H. pylori*. Так, при язвенной болезни почти все штаммы CagA-позитивны, в то время как при хроническом гастрите только две трети [17]. Как известно, токсигенные штаммы характеризуются более плотной адгезией к желудочному эпителию. Это, возможно, улучшает условия воздействия на них антибиотиков, повышает эффективность терапии и снижает необходимость назначения повторных курсов лечения. Нами показано ранее, что эффективность может объясняться также иммунологической недостаточностью у пациентов с нодулярным гастритом и у детей в возрасте до 7 лет [17].

Необходимо подчеркнуть также расхождение результатов разных методов оценки резистентности *H. pylori* к метронидазолу. Если в определении резистентности к кларитромицину достоверность диагностики мутации 23S РНК с помощью ПЦР или флюоресцентной гибридизации in situ не вызывает сомнений, то методы оценки резистентности к метронидазолу основаны на бактериологической диагностике (метод дисков, Е-тест) и до сих пор не стандартизованы. Возможно, именно этим объясняется частое расхождение результатов, полученных i*n vitro*, и эффективности терапии in vivo. Тем не менее, даже с учётом погрешностей в определении резистентности *H. pylori* к метронидазолу, можно сделать вывод о её высоком, среднем или низком уровне в популяции. Российские данные указывают на довольно высокую резистентность *H. pylori* к метронидазолу [10].

Антибиотикорезистентность *H. pylori* является главной причиной неэффективности терапии. Так, суммируя результаты 20 европейских исследований, в которых проведена оценка результатов стандартной тройной терапии 1 линии, включавшей ингибитор протонной помпы, амоксициллин и кларитромицин у 2751 пациента, можно заключить, что в случае чувствительности штаммов к антибиотикам, эрадикация достигается в среднем у 87,8% из них, а при устойчивости к кларитромицину — только у 18,3% [9]. Это 70% снижение эффективности лечения подчеркивает практическое значение резистентности *H. pylori* к кларитромицину. Показательны результаты «тройной» терапии, включавшей ингибитор протонной помпы, метронидазол и кларитромицин. В случае чувствительности *H. pylori* к обоим антибиотикам эрадикация достигалась у 97%, при резистентности к кларитромицину — у 50%, к метронидазолу — у 72,6% больных, к обоим антибиотикам — ни у одного пациента. Таким образом, устойчивость к кларитромицину приводит в любом сочетании к существенному снижению эффективности терапии. В то же время, резистентность к метронидазолу в меньшей степени отражается на результатах лечения, особенно при увеличении курса лечения до 10–14 дней [18]. На основании этих данных, сочетание кларитромицина и метронидазола было признано более эффективным, чем амоксициллина и кларитромицина на 1-й линии терапии, а продолжительность лечения было рекомендовано удлинить до 14 дней. Это легло в основу рекомендаций Маастрихт-3 (2005). Однако такое сочетание применимо лишь в популяциях с высокой чувствительностью к обоим антибиотикам. В случае резистентности к метронидазолу выше 40% и кларитроми-

цину выше 20% применение этих антибиотиков уже нецелесообразно [20].

Целью данной работы явилась оценка резистентности к кларитромицину у детей с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями и разработка схем эрадикации *H. pylori*, приемлемых для популяции с высокой антибиотикорезистентностью.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находились 68 пациентов в возрасте от 10 до 17 лет с хроническими заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта, ассоциированных с инфекцией *H. pylori*. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки диагностирована у 16 человек, хронический гастродуоденит — у 42. В исследование были включены лишь дети, не подвергавшиеся ранее антихеликобактерной терапии. Пациенты, лечившиеся в течение последних 3 мес антибактериальными препаратами по поводу других заболеваний, в исследование не включались.

С целью определения чувствительности *H. pylori* к кларитромицину использовали ПЦР в биоптате слизистой оболочки антрального отдела желудка для выявления точечной мутации 23S РНК. Исследование проводилось в лаборатории молекулярной генетики больницы № 31 Санкт-Петербурга.

В соответствии с выбранной схемой терапии, дети были разделены на 4 группы, идентичные по возрасту, полу и характеру гастродуоденальной патологии. В 1-ю группу включены дети, лечившиеся по схеме, рекомендованной консенсусом Маастрихт-3. Пациенты остальных групп лечились по схемам с одним антибиотиком — амоксициллином, к которому не отмечено резистентности *H. pylori,* но при этом терапевтические схемы в группах отличались по продолжительности (7 дней — во 2-й группе, в остальных — 10 дней) или по типу ингибитора протонной помпы (эзомепразол или омепразол). Ниже приведены схемы лечения пациентов различных групп.

1-я группа: (25 пациентов): эзомепразол — в дозировке 40 мг 2 раза в день, кларитромицин — 0,5 г 2 раза в день, метронидазол — 0,5 г 2 раза в день. Продолжительность лечения — 10 дней. 2-я группа: (10 пациентов): омепразол — 20 мг 2 раза в день, висмута трикалия дицитрат (Де-Нол, Астеллас Фарма) — 120 мг 4 раза в день, амоксициллин — 1,0 г 2 раза в день. Продолжительность — 7 дней. 3-я группа: (23 пациента): омепразол — 20 мг 2 раза в день, висмута трикалия дицитрат — 120 мг 4 раза в день, амоксициллин — 1,0 г 2 раза в день. Продолжительность терапии 10 дней. 4-я группа: (10 пациентов): эзомепразол — 40 мг 2 раза в день, висмута трикалия дицитрат — 120 мг 4 раза в день, амоксициллин — 1,0 г 2 раза в день. Продолжительность лечения 10 дней.

Для установления диагноза использовали стандартные методы обследования: ФЭГДС с биопсией из области тела и антрального отдела желудка, гистологическое исследование биоптатов. Для диагностики *H. pylori*, наряду с гистологическим исследованием, применяли быстрый уреазный тест (Хелпил-тест®), дыхательный Хелик-тест® ООО «АМА». Обследование с использованием всех вышеперечисленных методов проводилось до начала терапии и спустя 6 нед после её завершения.

Для оценки антисекреторной эффективности ингибиторов протонной помпы проводили суточную pH-метрию с помощью аппарата «Гастроскан-24» на пятые сутки терапии. Для оценки переносимости препаратов использовали анкеты с ежедневным внесением данных об объективных и субъективных симптомах у каждого пациента.

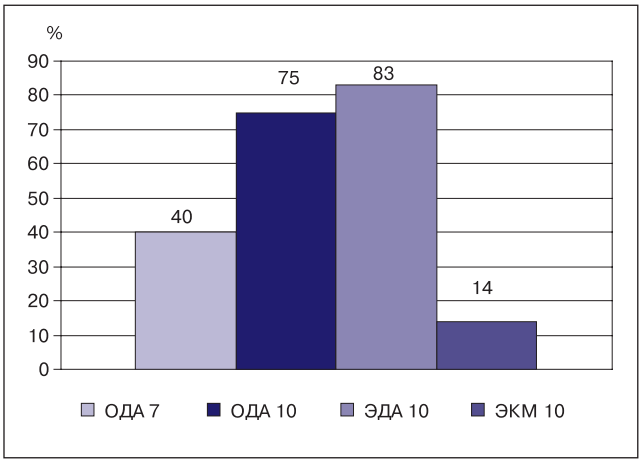
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При определении чувствительности *H. pylori* к кларитромицину из 68 обследованных пациентов точечные мутации 23S РНК обнаружены у 19 детей, что составило 28%. Данные суточного мониторинга pH, проведённого на 5-й день приёма ингибиторов протонной помпы показали, что средняя pH в теле желудка на фоне приёма омепразола составила 4,88, а на фоне приёма эзомепразола — 5,9. Анализ субъективных и объективных симптомов показал, что стандартная схема лечения, рекомендованная Маастрихт-3 (ингибитор протонной помпы + кларитромицин + метронидазол), у 59,5% детей сопровождалась побочными реакциями: в виде усиления болей в животе (17%), диареи (7%), тошноты (23,5%) и рвоты (12%). Схема лечения одним антибиотиком, независимо от продолжительности (7 или 10 дней) и выбора ингибитора протонной помпы (омепразол или эзомепразол), хорошо переносилась детьми и лишь у 10–11% сопровождалась незначительной тошнотой. Болевой синдром был купирован несколько быстрее у пациентов 2–4-й групп (в среднем на 3-й день), чем в 1-й группе (на 4–5-й день).

Контрольное исследование через 6 нед показало, что у детей 1-й группы, лечившихся по стандартной схеме, эрадикация была достигнута лишь в 14%. Пациенты 2-й группы, получавшие один антибиотик в течение 7 дней, имели более высокий, но также недостаточный показатель эрадикации — 40%. При увеличении продолжительности терапии до 10 дней (3-я группа) эрадикация достигалась в 75%. Замена омепразола на эзомепразол в этой схеме (4-я группа) позволила увеличить эффективность лечения и достичь эрадикации в 83% (рис.).

Эрадикация *H. pylori* является основой лечения наиболее тяжёлых форм гастродуоденальной патологии у детей. Длительные катамнестические наблюдения подтверждают уменьшение частоты обострений язвенной болезни, возможность обратного развития начальных атрофических изменений после успешной эрадикации *H. pylori* [17, 21]. Своевременная антихеликобактерная терапия, проведённая в детском возрасте, может уменьшить риск развития рака желудка и в дальнейшем [22]. Вместе с тем, неудовлетворительные практические результаты классических эрадикационных схем, высокий уровень антибиотикорезистентности *H. pylori* в России заставляют проводить повторные курсы лечения, требуя ещё более агрессивной терапии. В соответствии с Международными рекомендациями

Рис. Эффективность схем эрадикации:
ОДА 7 — омепразол + Де-Нол + амоксициллин 7 дней;
ОДА 10 — омепразол + Де-Нол + амоксициллин 10 дней;
ЭДА 10 — эзомепразол + Де-Нол + амоксициллин 10 дней;
ЭКМ 10 — эзомепразол + кларитромицин + метронидазол 10 дней



Маастрихт-3 (2005), оптимальной схемой 1-й линии может быть лечение, включающее ингибитор протонной помпы, кларитромицин и метронидазол продолжительностью 14 дней. Однако эта схема может быть реализована только при условии популяционной резистентности в регионе не превышающей 40% к метронидазолу и 15% к кларитромицину. В России резистентность *H. pylori* к метронидазолу достигла критического порога (42%). Резистентность к кларитромицину была до недавнего времени изучена только у взрослых и у них она казалась допустимой — 13%. Наше исследование, хотя и ограниченное по численности, показало значительно более высокий показатель резистентности у детей — 28%, что превышает допустимый порог. Следовательно, рекомендуемая Маастрихтом-3 терапия 1-й линии в условиях России мало приемлема, и наше исследование это подтвердило — эрадикация была достигнута лишь у 14% больных. К тому же, схема с использованием кларитромицина и метронидазола плохо переносится детьми и не может быть рекомендована в детской отечественной практике.

Среди основных антибиотиков, используемых для терапии *H. pylori*-ассоциированных заболеваний, только амоксициллин не вызывает сомнения в эффективности. Мы ограничились одним антибиотиком, к которому сохраняется чувствительность *H. pylori* — амоксициллином, в сочетании с наиболее эффективным препаратом висмута — висмута трикалия дицитратом, обладающим синергизмом с антибиотиками и одновременным цитопротективным действием. Возможность этого препарата действовать на кокковые и внутриклеточные формы *H. pylori* (отличные от антибиотиков точки приложения) и отсутствие резистентности к нему представлялись нам более оптимальными, чем поиск новых сочетаний антибиотиков.

Эффективное подавление желудочной секреции также является залогом успешной эрадикационной терапии. Многие антибиотики разрушаются в кислой среде желудка (в частности, амоксициллин действует только при pH выше 4). Поэтому правильный выбор антисекреторного препарата может повышать результативность лечения. Среди всех ингибиторов протонной помпы наиболее изучен омепразол. Накоплен достаточно большой опыт его использования в педиатрической практике, в том числе у детей раннего возраста. Большинство клинических и фармакокинетических исследований, проведённых у детей, показало, что для достижения антисекреторного эффекта в течение 24 ч оптимальна доза омепразола в 1 мг/кг в сут. Недавно появившийся левовращающий изомер омепразола эзомепразол отличается более медленным выведением и, как следствие, более продолжительным подавлением желудочной секреции. Препарат широко апробирован у взрослых. При изучении его фармакокинетики у детей показано, что, начиная с 3-месячного возраста, она не отличается от таковой у взрослых. Поэтому эзомепразол, также как омепразол, был официально рекомендован ESPGHAN для лечения кислотозависимых заболеваний у детей старше 3 мес. При этом его эквивалентная доза в два раза выше, чем доза омепразола. Проведённая нами оценка антисекреторного действия омепразола и эзомепразола в эквивалентных дозах показала эффективность и безопасность обоих препаратов у детей. При этом более высокие значения внутрижелудочного pH на фоне приёма эзомепразола (5,9 против 4,88) сопровождались повышением эффективности схемы эрадикации при прочих равных условиях (83% против 75%).

Сравнительное исследование эффективности в зависимости от длительности лечения подтвердило, что 7-дневная терапия не достаточна для успешной эрадикации

Де-Нол®

висмута трикалия дицитрат

На защите каждой клетки

- образует защитный слой на пораженных участках слизистой оболочки[1]
- восстанавливает нарушенные процессы регенерации слизистой оболочки желудка и 12-перстной кишки[2]
- предотвращает все возможные патогенетические механизмы повреждения клетки[3]

Литература

1. Slomiany B. L., Nishikawa H., Bhski J., Slomiany A. Colloidal bismuth subcitrate inhibits peptic degradation of gastric mucosa-epidermal grown factor in vitro. In: Amer. J. Gastroenterol, 1990, V. 85, pp. 390–393.
2. Олейник А. И., Доценко Н. Я. Применение препаратов висмута в лечении заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки, Сучасна гастроентерологія, №1 (11), 2003.
3. Яковенко Э.П.,материалы симпозиума "Гастропротекция как базисная терапия эрозивно-язвенных гастропатий", Москва, октябрь 2005 г.

Номер и дата регистрации Де-Нол: П № 012626/01 от 27.01.2006.

astellas
Свет, ведущий к жизни
Создана слиянием компаний Яманучи и Фуджисава

Астеллас Фарма Юроп Б.В. Московское представительство,
Россия, 109147, Москва, Марксистская ул., 16
тел.: (495) 737 07 55, факс: (495) 737 07 53

H. pylori, однако и 14-дневный курс, как рекомендует Маастрихт-3, может быть излишне продолжительным. 10-дневная тройная терапия с одним антибиотиком, включавшая ингибитор протонной помпы + висмута трикалия дицитрат + амоксициллин оказалась результативной в 75–83%.

Таким образом, тщательный подбор каждого компонента эрадикационной схемы является залогом её эффективности. В условиях высокой резистентности *H. pylori* к метронидазолу и кларитромицину у детей в России может быть использована схема лечения с одним антибиотиком, включающая амоксициллин, висмута трикалия дицитрат и ингибитор протонной помпы, предпочтительно эзомепразол. Оптимальная продолжительность лечения составляет 10 дней. Схема хорошо переносится, удобна в использовании, так как предусматривает двукратный приём препаратов, и является примером усиления эффективности терапии при одновременном снижении её агрессивности.

ВЫВОДЫ

У детей Санкт-Петербурга первичная резистентность *H. pylori* к кларитромицину составляет примерно 28%. Схема лечения 1-й линии, рекомендованная Международным консенсусом Маастрихт-3 (2005) (ингибитор протонной помпы + кларитромицин + метронидазол), имеет низкую эффективность и плохую переносимость у детей, проживающих на территории Российской Федерации. Оптимальная продолжительность эрадикационной схемы составляет 10 дней. Эзомепразол в дозе 2 мг/кг/с хорошо переносится, в большей мере подавляет желудочную секрецию (чем омепразол) и повышает эффективность эрадикационной терапии. Включение в схему висмута трикалия дицитрата (Де-Нол, Астеллас Фарма) на 1-й линии терапии повышает её результативность. Схема лечения с одним антибиотиком — амоксициллином в сочетании с ингибитором протонной помпы и висмута трикалия дицитратом продолжительностью 10 дней обеспечивает высокую эффективность и хорошую переносимость.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lara L.F., Cisneros G., Gurney M. et al. One-day quadruple therapy compared with 7-day triple therapy for Helicobacter pylori infection // Arch. Intern. Med. — 2003. — V. 163. — P. 2079–2084.
2. Veldhuyzen van Zanten S., Chiba N., Barkun A. et al. A randomized trial comparing seven-day therapy for eradication of Helicobacter pylori // Can. J. Gastroenteriol. — 2003. — V. 17. — P. 533–538.
3. McLoughlin R., Racz I., O'Morain C. Therapy of Helicobacter pylori // Helicobacter. — V. 9, Suppl. 1. — P. 42–48.
4. Megraud F. Helicobacter pylori and macrolides. In:Schonfeld W., Kirst H.A. macrolide antibiotics. — Berlin, Berkhauser Verlag, 2002. — P. 243–260.
5. Mendz G.L., Megraud F. Is the molecular basis of metronidazole resistance in microaerophilic organisms understood? — Trends Microbiol., 2002. — V. 10. — 370 p.
6. 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. — V. 154. — P. 137–144.
7. Pelerito A., Oleastro M., Labigne A. et al. Analysis of Helicobacter pylori's penicillin-binding proteins natural polymorphism, therapeutical targets of the family of β-lactam antibiotics // Helicobacter. — 2003. — V. 8. — 394 p.
8. Koletzko S., Antos D., Richy F. et al. Antibiotic resistance of Helicobacter pylori strains obtained from children living in Europe: results of a prospective multicenter study from 1999–2002 // J. Ped. Gastroentrol. Nutr. — 2004 . — V. 39, Suppl. 1. — 252 p.
9. Megraud F.H. pylori antibiotic resistance: prevalence, impotance and advances in testing // Gut. — 2004. — V. 53, № 9. — P. 1374–1384.
10. Кудрявцева Л.В., Исаков В.А., Иваников И.О. и др. Резистентность H. pylori к метронидазолу, кларитромицину и амоксициллину в Москве, Санкт-Петербурге и Абакане в 2001 г. // Педиатрия. — 2002. — № 2 (приложение). — С. 61–63.
11. Fallone C.A. Epidemiology of the antibiotic resistance of Helicobacter pylori // Can. J. Gastroenterol. — 2004. — V. 14. — P. 879–882.
12. Taneike I., Goshi S., Tamura Y. et al. Emergence of claritromycin-resistant Helicobacter pylori with a high prevalence in children compared with their parents // Helicobacter. — 2002. — V. 7. — P. 297–305.
13. Glupczynski Y., Megroud F., Lopez-Brea M. et al. European multicenter survey of in vitro antimicrobial resistance in Helicobacter pylori // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. — 2000. — V. 11. — P. 820–823.
14. Heep M., Kist M., Strobel S., et al. Secondary resistance among 554 isolates of Helicobacter pylori after failure of therapy // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. — 2000. — V. 19. — P. 538–541.
15. European study group on antibiotic susceptibility of Helicobacter pylori. Results of multicentre European survey in 1991 of metronidazole resistance in Helicobacter pylori // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. — 1992. — V. 9. — P. 777–781.
16. Kist M., Glocker E., Wolf B. et al. ResiNet-A nationwide German sentinel study on development and risk factors of antimicrobial resistance in Helicobacter pylori // Helicobacter. — 2003. — V. 8. — 465 p.
17. Корниенко Е.А. Клиника, диагностика и лечение Helicobacter pylori-асоциированных гастродуоденальных заболеваний у детей: Автореф. дис. … докт. мед. наук. — 1999. — 32 с.
18. Lerand F., Moum B., Ragnhildstveit E. et al.Simplified 10-day bismuth triple therapy for cure of Hrelicobacter pylori infection: experience from clinical practice in a population wiyh a high frequency of metronidazole resistance // Am. J. Gastroenterol. — 1998. — V. 93. — P. 212–216.
19. Корниенко Е.А., Клочко О.Г. Выбор ингибиторов протонной помпы при лечении детей // Вопросы детской диетологии. — 2004. — Т. 2, № 1. — С. 48–49.
20. Исаков В.А., Домарадский И.В. Хеликобактериоз. — М., Медпрактика-М, 2003. — 412 с.
21. Mera R., Fontham E.T.H., Bravo L.E. et al. Longterm follow up of patients treated for Helicobacter pylori-infection // Gut. — 2005. — V. 54. — P. 1536–1540.
22. Falls G., Steininger H., Kranzlein J. et al. Antigastric autoantibodies in Helicobacter pylori infection // Gut. — 1997. — V. 41. — P. 619–623.