УДК 616.9

**Р.А. ФАЙЗУЛЛИНА**
Казанский государственный медицинский университет

# Helicobacter pylori-инфекция и новые возможности ее эрадикации

**Файзуллина Резеда Абдулахатовна**
доктор медицинских наук, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета
420012, г. Казань, ул. Толстого, д. 4, тел.: (843) 236-71-72, e-mail: r868@mail.ru

*В статье изложены современные взгляды на принципы терапии хеликобактерной инфекции, резистентность возбудителя, применяемые препараты, их комбинации и эффективность для достижения ремиссии и снижения частоты рецидивирования.*

***Ключевые слова:*** *хеликобактерная инфекция, лечение, эффективность.*

**R.A. FAJZULLINA**

# Helicobacter pylori-infection and new opportunities of eradication

*In article modern view at principles therapy of helicobacter infection, resistency of the causative agent, applied preparations, their combinations and efficiency for achievement of remission and decrease in frequency of recurrences are stated.*

***Keywords:*** *helicobacter infection, treatment, efficiency.*

В современных условиях определенные изменения претерпевает течение гастроэнтерологических заболеваний. Это проявляется постепенным и незаметным началом, «омоложением» заболевания, упорным хроническим рецидивирующим течением, утратой сезонности обострений, появлением тяжелых осложнений [5, 6, 16]. Характерными в настоящее время являются высокая частота сочетанной, полиорганной патологии, нарастание аллергических заболеваний, синдрома хронической интоксикации, следствием чего является резистентность к традиционным методам лечения и трудность выбора препарата.

Наиболее распространенным среди хронических заболеваний органов пищеварения является патология желудка и двенадцатиперстной кишки (гастрит, гастродуоденит, язвенная болезнь). Ведущими факторами развития хронических воспалительных заболеваний гастродуоденальной области являются алиментарный, неврогенный, наследственный, иммунологический, аллергический. В последние 25 лет большинство отечественных и зарубежных гастроэнтерологов в развитии гастрита и язвенной болезни придают пилорическому хеликобактериозу [1, 2, 6, 8, 13].

В результате воздействия Helicobacter pylori (H. pylori, HP) нарушается местный иммунитет, разрушается микроэкологическая структура желудка и кишечника, замыкается порочный круг воспалительного процесса слизистой оболочки органов пищеварения [51].

Эпидемиологические исследования, проведенные в различных странах и представленные в литературе, свидетельствуют, что 75-100% случаев возникновения хронических гастритов, 70-80% — случаев язвенной болезни желудка, 80-100% — язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, 30-90% — неязвенной диспепсии обусловлены инфицированием H. pylori [8]. Уровень инфицированности хеликобактерной инфекцией среди детей 7-11 лет с заболеваниями верхних отделов ЖКТ по данным П.Л. Щербакова с соавт. [22] превышает 50% и составляет почти 80% у детей старшего школьного возраста. А.А. Корсунский [11] выявил распространенность этой инфекции у 60-70% детей. Н.И. Урсова [15] отмечает, что заражение H. pylori начинается в раннем детском возрасте, достигает 33,3% к 10 годам и 56,3% к 17 летнему возрасту.

Длительная персистенция H. pylori на слизистой оболочке желудка способствует атрофическим изменениям, появлению

кишечной метаплазии и как следствие канцерогенезу, что подтверждено аналогичными данными по распространенности H. pylori-ассоциированным случаям рака желудка (17-95%) и MALT-лимфом (35-100%) [3]. В 1994 году эксперты ВОЗ отнесли H. pylori к канцерогену I группы риска в отношении риска развития рака желудка.

Y. Hori, Y. Takeyama, M. Shinkai et al. (1999) показали, что H. pylori выделяет вакуолизирующий токсин, обладающий свойством ингибитора выработки ферментов поджелудочной железы. H. pylori снижает секрецию бикарбонатов слизистой оболочкой проксимального отдела двенадцатиперстной кишки, необходимых для нейтрализации кислого желудочного содержимого. В результате чрезмерно закисленная среда в просвете кишечника инактивирует панкреатические энзимы с последующим развитием вторичной панкреатической недостаточности. Нарушенное просветное кислотно-щелочное состояние усиливает также пептическое повреждение слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки и распространенность желудочной метаплазии.

H. pylori стимулирует как процессы кислотообразования, так и моторную активность желудка. H. pylori способен вызывать гиперсекрецию HCl, которая нормализуется после адекватной эрадикационной терапии. Одним из механизмов, приводящим к гиперсекреции HCl, является опосредованная воспалением гиперплазия G-клеток с последующей гипергастринемией и уменьшением плотности D-клеток. Важным патогенетическим моментом является увеличение плотности энтерохромаффинных клеток, возможно вызванное длительной гипергастринемией. При этом увеличивается продукция гистамина, что ведет к стойкой гиперхлоргидрии.

Эрадикационная терапия H. pylori-инфекции, особенно с включением макролидов, способна снижать перистальтическую активность и тем самым создавать условия для рефлюкса кислого содержимого желудка в пищевод и развитию воспалительных изменения слизистой оболочки.

Многочисленные данные свидетельствуют о том, что H. pylori-инфекция, как и любая другая, не ограничивается только местным воздействием на слизистую оболочку желудка, но способна проявить и системные эффекты (воспалительные, аутоиммунные, аллергические и др.), вызывая соответствующие реакции со стороны некоторых органов и систем. H. pylori может иметь отношение к развитию внегастральных патологических состояний: сосудистые заболевания (атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, синдром Рейно), аутоиммунные заболевания и синдромы (аутоиммунный тиреоидит, ревматоидный артрит, синдром Шегрена), заболевания крови (железодефицитная анемия, тромбоцитопеническая пурпура), различные кожные заболевания (атопический дерматит, красный плоский лишай, розовые угри, псориаз, эритродермия). Также имеются доказательства роли H. pylori в бесплодии, болезни Паркинсона, бронхиальной астме, бронхите, глаукоме, головной боли, мигрени, задержки физического развития у детей, пищевой аллергии, очаговой алопеции и др. [19, 21].

Предполагаемый механизм, лежащий в основе внегастральной патологии, ассоциированной с H. pylori, включает непосредственное воздействие бактерий: активируется воспалительный процесс наряду с высвобождением цитокинов и медиаторов воспаления и последующими системными эффектами; в конечном итоге это приводит к мимикрии между антигенами бактерии и хозяина. H. pylori запускает каскад иммунных реакций с увеличением количества интерлейкинов, лизосомальных энзимов, факторов некроза опухолей. Благодаря выработке ряда ферментов, H. pylori способен оказывать иммуносупрессивное воздействие, влиять на дифференцировку Т-лимфоцитов и ингибировать фагоцитарную активность [7, 47, 49]. Так, наличие общих свойств H. pylori с компонентами слизистой оболочки желудка позволяет идентифицировать данный микроб еще и как индуктор аутоиммунных реакций. Предполагается три возможных механизма, приводящих к заболеваниям, связанных с иммунными нарушениями:

- H. pylori взаимодействуют с тучными клетками, инициируя высвобождение медиаторов;
- H. pylori, вступая в качестве полноценных антигенов, вызывают аллергические реакции в организме хозяина;
- H. pylori снижают барьерную функцию кишечника, обусловливая поступление аллергенов в кровь (неполный гидролиз нутриентов).

При аллергических заболеваниях (в частности, атопическом дерматите) в результате сенсибилизации организма H. pylori происходит образование аномально высокого уровня Ig E. При взаимодействии аллергена с Ig E происходит активация тучных клеток с высвобождением медиаторов аллергии (триптазы, гистамина, фактора активации тромбоцитов, метаболитов арахидоновой кислоты), что приводит к повышению сосудистой проницаемости, отеку, гиперсекреции слизистых желез, стимуляции миграции эозинофилов и Th-2 клеток в кожу и слизистые оболочки. Доказана прямая корреляция между степенью инфицированности H. pylori и тяжестью дерматита. При высокой степени обсемененности H. pylori рецидивирующее течение атопического дерматита становится непрерывным, при отсутствии бактерий после проведенной эрадикации H. pylori тяжесть дерматита минимальна и больные с непрерывным течением заболевания не обнаруживаются.

Для поддержания своего существования H. pylori необходимо железо. Helicobacter pylori относится к тому вирулентному агенту, который поглощает и использует для своей жизнедеятельности значительное количество железа [27, 29, 37, 48, 50]. Helicobacter pylori так же, как и другие грамотрицательные бактерии, вступают в сложные конкурентные взаимоотношения за железо. Для этого используется синтезируемый им сидерофор фенолятного или гидроксоматного типа, в дальнейшем соединяется с ферратом сидерофилов с последующей экстракцией железа с поверхности клеток. Возможен непосредственный лизис клеток под воздействием продуцируемых HP уреазой и муциназой с извлечением железа макроорганизма (человека), переваривания гемоглобина и усвоения (ассимилирования) гема с образованием сидерофор, позволяющих извлекать железа макроорганизма.

L. Dhaenens et al. [32] сравнивали потребность в железе среди 4 разновидностей Helicobacter, персистирующих в слизистой оболочке желудка (H. pylori, H. felis, H. acinonyx, H. mustelae) и 5 разновидностями Helicobacter, колонизирующих кишечный тракт (H. fennelliae, H. cinaedi, H. muridarum, H. bilis, H. hepaticus). Выявлено, что желудочные виды Helicobacter, за исключением H. pylori, использующего железо из человеческого лактоферрина, получают железо для своей жизнедеятельности из гема и гемоглобина. Другие разновидности Helicobacter, выявляемые в кишечнике, способны использовать для своего роста достаточно широкий диапазон железных источников (бычий и человеческий лактоферрин, трансферрин, гем и гемоглобин). Обнаруженная у H. pylori способность использовать человеческий лактоферрин как источник железа определяет особую вирулентность геликобактерной инфекции [31].

У H. pylori-позитивных больных имеется более низкий уровень сывороточного ферритина и железа по сравнению с H. pylori-негативными больными [29, 30], причем у больных с атрофическим гастритом, ассоциированным с HP-инфекцией, данные показатели «железного» статуса были наиболее низкими [27]. Наличие на слизистой оболочке желудка H. pylori способствует развитию железодефицитной анемии у взрослых

и детей [24-26]. Наличие H. pylori-инфекции в сочетании с железодефицитной анемией чаще сопровождается поражением всей слизистой оболочки желудка и развитием пангастрита [27]. Проводимая пероральная ферротерапия восстанавливает и поддерживает нормальный уровень железа, однако после ее прекращения анемия вновь возвращается. M. Konno et al. [39] доказал, что традиционно используемая коррекция дефицита железа и возникшей железодефицитной анемии при хеликобактерной инфекции оказывается неоправданной. C. Hershko, A. Lahad, D. Kereth [36] считают, что железодефицитная анемия благоприятно влияет на уничтожение H. pylori.

Введение избыточного количества железа (как с пищей, так и с лекарственными препаратами) влияет на тяжесть инфекционного процесса, снижает общую резистентность макроорганизма. Присутствие экзогенного железа приводит к усилению размножения H. pylori. Поэтому в лечении больных с железодефицитной анемией, ассоциированной с H. pylori, рекомендовано использовать эрадикационную терапию с включением ингибитора протонной помпы и 2-х антибактериальных препаратов в течение 2-х недель [35, 39] без дополнительного приема препаратов железа.

Проведение контрольного исследования больным, получивших ингибитор протонной помпы в сочетании с двумя антибактериальными препаратами, в отдаленные сроки наблюдения (между 27 и 50 месяцами после эрадикационной терапии) не выявляло признаков анемии [39]. M. Kostaki, S. Fessatou, T. Karpathios [40] показали эффективность ферротерапии у детей с хроническим гастритом, ассоциированным с H. pylori без признаков эзофагогастроинтестинального кровотечения, только после антигеликобактерной терапии.

С учетом этого Маастрихтским консенсусом-3 (2005) рекомендовано в случаях необъяснимой железодефицитной анемии у лиц, инфицированных H. pylori, проведение антихеликобактерной терапии, направленной на полное уничтожение H. pylori.

Таким образом, современный этап изучения H. pylori-ассоциированных заболеваний диктует необходимость обязательной эрадикационной терапии, так как применение только симптоматической терапии с помощью антацидов, цитопротекторов, прокинетиков приводит к санации от H. pylori лишь в 37%. Полная эрадикация этой инфекции ведет к излечению H.pylori-ассоциированных гастритов.

В 80-е гг. XX века в качестве препарата, обеспечивающего уничтожение H. pylori, использовался коллоидный висмут трикалия дицитрат («Де-нол») изолированно в виде монотерапии в течение 14-28 дней с эффектом эрадикации не более 14% или в сочетании с ампициллином (двойная терапия) (эффективность достигала 70-80%) [20].

Выбор препаратов висмута был связан с тем, что они использовались и были высоко эффективными при различных желудочно-кишечных нарушениях с конца XVIII столетия. Однако далеко не каждый препарат висмута был активен в отношении H. pylori. Несмотря на то, что для висмута трикалия дицитрата минимальная ингибирующая концентрация в отношении H. pylori наименьшая, именно эта соль растворима в воде и оптимальна для терапии соответствующих поражений слизистой желудка. Переходу водного раствора солей висмута в коллоидный способствует соединение цитрата с гидроокисью висмута с образованием молекулярных комплексов различной структуры и размеров. Другие соли, не являющиеся комплексными, чтобы стать дисперсными и тем самым получить возможность проявить антибактериальную активность, должны быть подготовлены с помощью сильных кислот или щелочей и воздействия ультразвуком.

Висмут трикалия дицитрат приводит к изменению структуры и разрушению микроба, ослабляет действие ферментов H. pylori, что способствует повышению эффективности воздействия защитных сил самого организма на бактерию. Антихеликобактерные свойства висмут трикалия дицитрата обеспечиваются за счет снижения адгезии H. pylori к клеткам эпителия; ослабления действия ферментов H. pylori, таких как уреаза, каталаза, липаза, разрушения бактериальной стенки за счет образования комплексов-депозитов на бактериальной стенке и в периплазматическом пространстве [9, 20]. В кислой среде желудка коллоидный субцитрат висмута образовывает защитную пленку, предохраняя слизистую от агрессивного действия желудочного сока. Висмут трикалия дицитрат снижает активность пепсина и пепсиногена за счет взаимодействия при низком значении pH отрицательно заряженных солей висмута с положительно заряженными группами пепсина, что приводит к инактивации фермента. За счет своей коллоидной структуры висмут трикалия дицитрат непосредственно соединяется как с клетками эпителия, так и с молекулами белка в зонах некроза, изолируя дно язвы от пищеварительного кислотно-пепсинового фактора [12, 22]. Препараты висмута стимулируют секрецию гидрокарбонатов, образует комплексы со слизью, создавая барьер для диффузии соляной кислоты.

Соли висмута увеличивают синтез простагландинов в стенке желудка, повышают секрецию слизи и ионов бикарбоната, тем самым оказывая антисекреторный эффект. Кроме того, под действием субцитрата висмута улучшается кровоснабжение желудка и двенадцатиперстной кишки, подавляется продукция цитокинов клетками воспалительного инфильтрата, обеспечивается реконструкция экстрацеллюлярного матрикса и поноценный ангиогенез, оказывается репаративный эффект на слизистую оболочку.

При использовании «Де-Нола» замедляются процессы всасывания некоторых антибиотиков. Так, при одновременном применении «Де-Нол» уменьшает абсорбцию антибиотиков группы тетрациклина, способствуя тем самым повышению их концентрации в желудочном содержимом. В исследованиях как in vitro, так и in vivo, было показано, что «Де-Нол» обладает синергизмом с другими антибиотиками в отношении H. pylori. Благодаря этому свойству, он стал непременным компонентом антихеликобактерной терапии, а его сочетание с двумя антибиотиками и поныне называют «классической тройной терапией».

Однако после кратковременного успеха монотерапии возникла необходимость поиска новых препаратов и схем лечения, так как H. pylori быстро сформировал резистентность и проявил механизмы защиты в виде уреазной активности. Выявленный факт благоприятного влияние на жизнедеятельность H. pylori повышенной кислотности желудочного сока и снижения активности антибактериальных препаратов потребовал назначения антисекреторных препаратов (H2-гистаминоблокаторов, ингибиторов протонной помпы) и поиска кислотоустойчивых, высокоэффективных в отношении данного микроба антибиотиков.

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) применяются во всех схемах эрадикационной терапии (тройной или квадротерапии). Это обусловлено тем, что в условиях пониженной кислотности желудочного сока повышается активность антибактериальных препаратов, ухудшается среда для жизнедеятельности H. pylori. Кроме того, ИПП сами обладают антихеликобактерной активностью in vitro.

Включение антисекреторных и антибактериальных препаратов в схемы эрадикации H. pylori позволило повысить эффективность терапии. Поэтому в начале 90-х годов эрадикационная терапия сократилась с 14-28 дней до 7-14 дней и стала включать одновременное назначение препарата висмута или ИПП, метронидазола и амоксициллина (тройная терапия) с эффектом эрадикации 80%.

Выбор метронидазола для эрадикации был обусловлен свойством препарата повреждать ДНК бактерий, ингибировать их репликацию и возможностью использования вне зависимости от pH среды желудка [34-36]. Однако, высокий уровень резистентности к метронидазолу в Европе и США (20-40%), развивающихся странах (50-80%) и России (55% с постепенным снижением в последние годы до 42%) ограничивает его использование в эрадикационных схемах.

Амоксициллин, относящийся к группе β-лактамных антибиотиков, нарушает синтез гликопротеидов в стенке бактерий, обладает бактерицидным эффектом в отношении H. pylori, который существенно возрастает в нейтральной среде. По данным Л.В. Кудрявцевой, в конце 90-х годов резистентность в амиксициллину практически отсутствовала [12], по другим же данным, уровень резистентности H. pylori к данному антибиотику в России составляет 11%.

Процент успешной эрадикации при использовании схемы «амоксициллин — метронидазол — «Де-нол»» составлял 43%. Замена в этой схеме метронидазола на фуразолидон приводила к повышению эрадикации до 76%.

В дальнейшем результаты поиска оптимальной эрадикационной терапии были обобщены и сформулированы в виде рекомендаций — так называемый «Маастрихтский консенсус», принятый в Маастрихте (Нидерланды) в 1996 году. Уже к 2000 году стала очевидной необходимость пересмотра рекомендаций 1996 года и в 2000 году появляется «Маастрихт–2». В настоящее время действующими являются рекомендации 2005 г. («Маастрихтский консенсус–3» или «Маастрихт–3»).

Согласно «Маастрихтскому соглашению–2», предлагается терапия «первой линии» (first-line therapy), а в случае неудачного лечения хеликобактерной инфекции терапию «второй линии» (second-line therapy). Такая рекомендация присутствует и в «Маастрихте-3». Сохраняются и рекомендации относительно состава лекарственных схем с некоторыми дополнительными пояснениями. Для «первой линии» — трехкомпонентная схема, включающая ингибитор протонной помпы, кларитромицин и амоксициллин (или метронидазол). Включение антибиотика из группы макролидов в схемы эрадикации связано с действием кларитромицина на блокаду синтеза белка на рибосомальном уровне в бактериальных клетках. Он относится к кислотоустойчивым антибиотикам с максимальным дозозависимым бактерицидным эффектом в отношении H. pylori. Эффективность схемы «ингибитор протонной помпы — кларитромицин — амоксициллин» составляла 81-91%, замена амоксициллина на метронидазол или фуразолидон обеспечивала санацию от H. pylori, соответственно, в 85% и 82% случаев [1].

Для терапии «второй линии» предлагается четырехкомпонентная схема, включающая препарат солей висмута, ингибитор протонной помпы, тетрациклин и метронидазол. Данная схема может быть использована в качестве альтернативной схемы «первой линии». Если по какой-либо причине невозможно применение висмутсодержащей схемы, то в качестве альтернативной терапии «второй линии» может быть использована комбинация, включающая ингибитор протонной помпы, амоксициллин или тетрациклин и метронидазол. Эти схемы терапии являются наиболее распространенными в мире. Однако в середине 90-х годов такая схема эрадикации вновь снижала свою эффективность с рецидивами хеликобактериоза в течение нескольких месяцев после ее завершения. Рост неудач при проведении антихеликобактерной терапии объясняли формированием антибиотикорезистентности H. pylori в результате точечных мутаций различных генов [9]. Так, резистентность к кларитромицину связана с изменением конфигурации рибосом вследствие точечной мутации в домене V 23S rРНК [43]. Причина резистентности к метронидазолу до сих пор окончательно не установлена. Очевидно, наиболее важна альтерация rdxA-гена, но может быть вовлечение frxA-гена [42, 44]. Низкая чувствительность к амоксициллину возможна вследствие мутаций pbp1-гена, определяющего способность белков H. pylori связывать пенициллины [37].

Достижение эффективной эрадикации становится все более трудной задачей. В России у пациентов с неэффективностью предшествующей терапии в качестве альтернативы успешно рассматривалась нитрофуран-содержащая терапия, включающая фуразолидон или нифуротель. Терапевтические режимы с применением фуразолидона были внедрены в рекомендации Китайским обществом гастроэнтерологов на основании большого опыта применения препарата в Китае [41]. Имелись сообщения о применении препарата в Южной Америке, США и в 2007 году он рекомендован для использования на 15-й Европейской гастроэнтерологической недели в Париже.

Антимикробный спектр действия нитрофуранов включает микроорганизмы, имеющие значение в патологии гнойно-воспалительных процессов и кишечных инфекций. Исходя из величин минимальных подавляющих и бактерицидных концентраций, по степени активности in vitro в отношении чувствительных видов микроорганизмов нитрофураны уступают фторхинолонам и антибиотикам широкого спектра. Имеются различия в степени активности отдельных нитрофуранов. Фурагин характеризуется наибольшей активностью в отношении грамположительных аэробных бактерий и клостридий и нашел свое использовании в санации инфекций мочевых путей. Фуразолидон оказался высокоэффективным в отношении грамотрицательных аэробов и H. pylori, нифурател — грамположительных и грамотрицательных аэробных бактерий, простейших, грибов и H. pylori.

Однако в детской гастроэнтерологии имеются определенные ограничения в спектре возможных антибактериальных препаратов для успешной эрадикации HP. Так, в педиатрии в схемах антихеликобактерной терапии из-за мутагенного эффекта, его значительной токсичности фурозолидон не столь популярен. Поэтому в качестве препарата выбора из группы нитрофуранов для детей с хроническими заболеваниями гастродуоденальной области, ассоциированной с HP, в состав антихеликобактерной терапии были предложены нифурател, а с 2007 года после проведенной успешной апробации в различных городах РФ в составе эрадикационных схем и нифуроксазид (табл. 1), зарегистрированный под торговым названием «Энтерофурил». В терапевтических дозах препарат оказывает бактериостатическое, а в высоких дозах — бактерицидное действие, увеличивая поглотительную способность ретикулоэндотелиальной системы и усиливая фагоцитоз. Нифуроксазид избирательно подавляет жизнедеятельность микробов. Это действие определяется строгой специфичностью по отношению к возбудителям инфекционного заболевания. Эффективен в отношении Streptococcus pyogenes, Staphylococcus pyogenes, Clostridium, Escherichia coli, Salmonella, Shigella, Klebsiella, Enterobacter, Vibrio cholerae, Campylobacter, Edwarsiella, Citrobacter, Yersinia.

Механизм нарушения жизнедеятельности микроорганизмов нифуроксазидом связан с нарушением клеточного дыхания микробной клетки, что приводит к торможению роста и размножения бактерий. Кроме того, под действием этого препарата происходит ингибирование синтеза ДНК в клетках бактерий и активности некоторых бактериальных ферментов. В процессе трансформации препарата образуются прометаболиты, оказывающие повреждающее действие на клетки бактерий. При приеме внутрь препарат практически не абсорбируется из ЖКТ, его антибактериальные свойства проявляются исключительно в просвете ЖКТ. Капсулированная форма нифуроксазида не растворима в верхнем отделе пищеварительного тракта — же-

**Таблица 1**
**Эффективность применения нитрофуранов при H. pylori-инфекции (по данным различных авторов)**

| Авторы | Схема терапии | Эффективность эрадикации HP |
|---|---|---|
| Щербаков П.Л., Вартапетова Е.Е. и др. (2005) | «Де-нол»+фуразолидон+амоксициллин — « - + кларитромицин — « - + рокситромицин | 82 % 75 % 77% |
| Machado RS, da Silva MR, Viriato A.(2008) | Furazolidone + tetracycline + omeprazole | 89,7% |
| Kawakami E, Machado RS, Ogata SK et al. (2006) | Omeprazole + clarithromycin + furazolidone | 84,8% |
| Frota LC, da Cunha Mdo P, Luz CR et al. (2005) | Tetracycline + furazolidone + lansoprazole | 88,4% |
| Кривцова Л.А. (2000) | «Де-нол»+ макмирор + амоксициллин | 92% |
| Щербаков П.Л. (2001) | «Де-нол» + кларитромицин + макмирор | 91% |
| Нижевич А.А. (2001) | «Де-нол» + макмирор + флемоксин (амоксициллин) | 96% |
| Щербаков П.Л. (2004) | «Де-нол» + рабепразол + амоксициллин + макмирор | 100% |
| Нижевич А.А., Щербаков П.Л., Хасанов Р.Ш. и др. (2005) | «Де-нол» + омепразол + амоксициллин + макмирор | 89,2% |

лудке и двенадцатиперстной кишке, а проявляет свою фармакологическую активность только в кишечнике и поэтому основным показанием его являются кишечные инфекции и дисбактериоз кишечника. Жидкая же форма препарата, выпускаемая в виде суспензии, напротив, начинает воздействовать на патоген, в том числе H. pylori, уже в желудке. Это свойство нифуроксазида было учтено в разработке и апробации новых схем лечения хронических заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки у детей, ассоциированных с H. pylori.

Несмотря на достигнутые успехи в эрадикации H. pylori, появление резистентных штаммов микроба диктует необходимость поиска новых препаратов и схем лечения. Перспективными препаратами для эрадикации H. pylori в последнее время считают антибиотики из группы кетолидов, оксазолидинонов и новых фторхинолонов.

P. Michetti показал, что некоторые штаммы пробиотиков, особенно лактобактерий, в условиях in vitro проявляют антагонистическую активность в отношении H. pylori [45]. Экспериментальные данные на животных, инфицированных H. pylori, показали способность лактобактерий подавлять рост патогена, снижать степень бактериальной колонизации и активность воспалительного процесса в слизистой желудка. Лакто- и бифидобактерии продемонстрировали способность угнетать рост H. pylori, включая кларитромицин-резистентные штаммы, за счет выделения бактериоцинов или продукции органических кислот, блокировать их адгезию к эпителиальным клеткам слизистой желудка [17, 18].

Johnson et al. продемонстрировали активность разных штаммов молочнокислых бактерий против H. pylori, выделенных из биоптатов желудка, и у разных штаммов L. reuteri [38]. В условиях in vitro Lactobacillus acidophilus подавляли активность H. pylori у больных с пептической язвой. L. casei, L. acidophilus, L. bulgaricus, культивированные в специально изготовленном йогуртном продукте, проявляют выраженные ингибиторные эффекты [17]. Этот эффект может быть результатом выработки молочной кислоты [28]. В работе Michetti et al. подтверждено устойчивое снижение показателей уреазного дыхательного теста с меченым атомом углерода (13C-UBT) под влиянием штаммов Lactobacillus у человека [45].

Возможные механизмы противомикробного эффекта пробиотиков включают стимуляцию роста защитной кислотопродуцирующей флоры, индукцию лимфатической пролиферации, модуляцию неспецифического и специфического иммунного ответа на патогены, а также усиление специфических реакций Ig A [33].

С учетом этих данных J. Sykora et al. было проведено проспективное рандомизированное двойное слепое исследование эффективности применения ферментированного молочного продукта («Актимель»), содержащего пробиотический штамм L. casei DN-114 001, в комплексе с традиционными схемами эрадикации H. pylori (омепразол + амоксициллин + кларитромицин в течение 7 дней); в качестве контроля оценивалась эффективность эрадикации с помощью тройной терапии + плацебо [17]. Было установлено, что полная эрадикация H. pylori после окончании лечения достигнута у 87,6% больных основной группы и у 57,4% больных после стандартной терапии без добавления пробиотиков.

Под влиянием пробиотиков снижалась частота побочных эффектов эрадикационной терапии. В исследовании с участием 334 детей, больных гастритом и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, ассоциированных с HP-инфекцией, показана эффективность пробиотика «Линекс». Оказалось, что в группе, получавшей «Линекс», побочные эффекты антихеликобактерной терапии наблюдались у 6% пациентов, против 14% в группе, не получавшей пробиотик [18].

Таким образом, для эффективной борьбы с Helicobacter pylori, включая резистентные штаммы, показана адекватная терапия, к которой данный микроорганизм был бы чувствителен. Необходимо учитывать семейный анамнез по заболеваниям верхнего отдела пищеварительного тракта, факт более раннего приема препаратов, входящих в схемы эрадикационной терапии, при других заболеваниях. Для лечения заболеваний, ассоциированных с хеликобактериозом, и преодолении резистентности этого микроорганизма к антибиотикам, показана такая терапия, включающая в свой состав высокоактивные препараты, позволяющие добиться эрадикации не менее, чем у 80-90% пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов АА., Щербаков П.Л. Детская гастроэнтерология: проблемы и задачи на современном этапе. Вопросы современной педиатрии 2007; 6: 5: 5–14.

2. Вавилов А.М., Вавилова В.П., Ильина Н.А., Нечаева И.А. Распространенность Helicobacter pylori-инфекции у подростков и возможности повышения эффективности ее лечения. Вопросы современной педиатрии 2007; 6: 5: 53–56.

3. Васильев Ю.В. Лимфома желудка и Helicobacter pylori. Гастроэнтерология 2002; 4.

4. Грацианская А.Н. Лечение болезней желудочно-кишечного тракта, связанных с хеликобактероной инфекцией у детей. Педиатрическая фармакология 2003; 1: 3: 69–73.

5. Ивлева Н.А., Сабирова З.Ф. Роль факторов риска в формировании хронических заболеваний органов пищеварения у детей. Гиг. и сан. 2000; 5: 5–7.

6. Ипатов Ю.П., Комарова Л.Г., Переслегина И.А., Шабунина Е.М. Ключи к проблеме гастроэнтерологических заболеваний у детей. Н.Новгород., 1997. 218 с.

7. Кононов А.В. Местный иммунный ответ на инфекцию Helicobacter pylori. Материалы 7-й сессии Российской группы по изучению H. pylori. 1998. С. 14–19

8. Корниенко Е.А. Клиника, диагностика и лечение Helicobacter pylori-ассоциированных гастродуоденальных заболеваний у детей: автореф. дисс. …докт., 1999, 32 с.

9. Корниенко Е.А., Паролова Н.И. Антибиотикорезистентность Helicobacter pylori у детей и выбор терапии. Вопросы современной педиатрии 2006; 5: 5.

10. Корниенко Е.А., Паролова Н.И., Нажиганов О.Н. и др. Оптимизация эрадикационной терапии в условиях высокой антибиотикорезистентности Helicobacter pylori. Детская гастроэнтерология 2006; 4: 10–13.

11. Корсунский А.А. Профилактика и превентивная гастроэнтерология детского возраста как один из путей снижения заболеваемости детей и взрослых (лекция для врачей). М., 1999. 65 с.

12. Кудрявцева Л.В., Исаков В.А., Иванников И.О. и др. Резистентность Helicobacter pylori к метронидазолу, кларитромицину и амиксициллину в Москве, Санкт-Петербурге и Абакане в 2001. Педиатрия 2002: 2: 61–63.

13. Нижевич А.А., Щербаков П.Л., Сатаев В.У. и др. Эрадикация Helicobacter pylori у детей после неудачной попытки первичной терапии: преимущества использования нифурателя перед фуразолидоном в четырехкомпонентной схеме. Международный журнал терапии в гастроэнтерологии и гепатологии 2005; 22: 9: 881–887.

14. Сичинава И.В., Горелов А.В., Новикова А.В., Ратникова М.А. Возрастные особенности воспалительной реакции и местного иммунитета у детей с хроническим гастритом, ассоциированным с H.pylori-инфекцией. Вопросы практической педиатрии 2009; 4: 5: 14–17.

15. Урсова Н.И. Хеликобактерная инфекция у детей: Проблема, Анализ обощенных данных. М., 2009. 78 с.

16. Урсова Н.И., Римарчук Г.В., Щеплягина Л.А., Абакумова Л.Я. Особенности гастродуоденальной патологии у детей, проживающих в условиях комбинированного экологического неблагополучия. Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. 2001; 11: 5: 107.

17. Усенко Д.В. Эффективность кисломолочного продукта, содержащего Lactobacillus casei DN-114 001, при H. pylori-инфекции у детей. Лечащий врач 2007; 7: 89–90.

18. Ушкалова Е.А.Комбинированные пробиотики в гастроэнтерологии. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга 2008; 2-3: 25–30.

19. Фадеенко Г.Д. Helicobacter pylori и внегастральные проявления. Український терапевтичний журнал 2004; 2: 95–99.

20. Цветкова Л.Н. Лечение язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у детей: автореф. дис. … д-ра мед. наук. М., 1993. 42 с.

21. Циммерман Я.С. Helicobacter pylori — инфекция: внежелудочные эффекты и заболевания (критический анализ). Клиническая медицина 2006; 4: 63–67.

22. Щербаков П.Л., Потапов А.С., Дублина Е.С. и др. Схемы эрадикации штаммов Helicobacter pylori, резистентных к метронидазолу у детей. Вопросы современной педиатрии 2007; 6: 5: 100–104.

23. Яковенко А.В., Григорьев П.Я., Яковенко Э.П. и др. Цитопротекторы в терапии заболеваний желудка. Оптимальный подход к выбору препарата. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2006; 2.

24. Annibale B., Capurso G., Delle Fave G. The stomach and iron deficiency anaemia: a forgotten link. Dig Liver Dis. 2003; 35(4):288–95.

25. Annibale B., Capurso G., Martino G., Grossi C., Delle Fave G. Iron deficiency anaemia and Helicobacter pylori infection. Int J Antimicrob Agents. 2000; 16(4): 515–9.

26. Ashorn M., Ruuska T., Makipernaa A. Helicobacter pylori and iron deficiency anaemia in children. Scand J Gastroenterol. 2001; 36(7): 701–5.

27. Baysoy G., Ertem D., Ademoglu E., Kotiloglu E., Keskin S., Pehlivanoglu E. Gastric histopathology, iron status and iron deficiency anemia in children with Helicobacter pylori infection. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2004; 38(2):1 46–51.

28. Canducci F., Cremonini F., Armuzzi A. et al. Probiotics and Helicobacter pylori eradication. Dig. Liver. Dis. 2002; 34: 81–83.

29. Capurso G., Lahner E., Marcheggiano A., Caruana P., Carnuccio A., Bordi C., Delle Fave G., Annibale B. Involvement of the corporal mucosa and related changes in gastric acid secretion characterize patients with iron deficiency anaemia associated with Helicobacter pylori infection. Aliment Pharmacol Ther. 2001; 15(11):1753–61.

30. Ciacci C., Sabbatini F., Cavallaro R., Castiglione F., Di Bella S., Iovino P., Palumbo A., Tortora R., Amoruso D., Mazzacca G. Helicobacter pylori impairs iron absorption in infected individuals. Dig Liver Dis. 2004; 36(7): 455–60.

31. Dhaenens L., Szczebara F., Husson M.O. Identification, characterization, and immunogenicity of the lactoferrin-binding protein from Helicobacter pylori. Infect Immun. 1997; 65(2): 514–8.

32. Dhaenens L., Szczebara F., Van Nieuwenhuyse S., Husson M.O. Comparison of iron uptake in different Helicobacter species. Res Microbiol. 1999; 150(7): 475–81.

33. Erickson K. L., Hubbard N. E. Probiotic immunomodulation in health and disease. J. Nutr. 2000; 130: 403–09.

34. Gotteland M., Brunser O., Cruchet S. Systematic Review: Are Probiotics Useful in Controlling Gastric Colonization by Helicobacter pylori? Aliment. Pharmacol. Ther. 2006; 23: 8: 1077–1086.

35. Hacihanefioglu A., Edebali F., Celebi A., Karakaya T., Senturk O., Hulagu S. Improvement of complete blood count in patients with iron deficiency anemia and Helicobacter pylori infection after the eradication of Helicobacter pylori. Hepatogastroenterology 2004;51(55):313–5.

36. Hershko C., Hoffbrand A.V., Keret D., Souroujon M., Maschler I., Monselise Y., Lahad A. Role of autoimmune gastritis, Helicobacter pylori and celiac disease in refractory or unexplained iron deficiency anemia. Haematologica. 2005; 90(5): 585–95.

37. Ishihara M. Studies on lipoperoxide of normal pregnant women and of patients with of pregnancy. Clin. Chim. Acta. 1978; 84: 1-2: 1-9.

38. Johnson C., Jimson H., Roos S. Anti Helicobacter pylori activity among lactic acid bacteria isolated from gastric biopsies and strains of Lactobacillus reuteri. Helicobacter. 2003; 8:473.

39. Konno M., Muraoka S., Takahashi M., Imai T. Iron-deficiency anemia associated with Helicobacter pylori gastritis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2000; 31(1): 52–6.

40. Kostaki M., Fessatou S., Karpathios T. Refractory iron-deficiency anaemia due to silent Helicobacter pylori gastritis in children. Eur J Pediatr. 2003; 162(3): 177–9.

41. Machado R.S., da Silva M.R., Viriato A. Furazolidone, tetracycline and omeprazole: a low-cost alternative for Helicobacter pylori eradication in children. J Pediatr (Rio J) 2008; 84(2): 160–5

42. 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: 137–144.

43. Megraud F. Helicobacter pylori and macrolides. In:Schonfeld W., Kirst H.A. macrolide antibiotics. Berlin, Berkhauser Verlag, 2002, p.243-260.

44. Mendz G.L., Megraud F. Is the molecular basis of metronidazole resistance in microaerophilic organisms understood? Trends Microbiol.,2002, v.10, p.370.

45. Michetti P. Lactobacilli for the management of Helicobacter pylori. Nutrition 2001; 17: 268–269.

46. 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; 8: 394.

47. Percival A.L., Nielsen R., Blom J. In vitro survival of Helicobacter pylori in polymorphnuclear lymphocytes. Rev.Esp.Enf.Digest–1990; 78: 62.

48. Roviello F., Fotia G., Marrelli D., De Stefano A., Macchiarelli R., Pinto E. Iron deficiency anemia after subtotal gastrectomy for gastric cancer. Hepatogastroenterology. 2004; 51(59): 1510–4.

49. Sobola G.M., Grabtree J.E., Dixon M.F. et al. Acute Helicobacter pylori infection clinical features local and sistematic immune response, gastric juice ascorbic acid concentration. Gut.1991; 32: 1415–1418.

50. Toyonaga A., Okamatsu H., Sasaki K., Kimura H., Saito T., Shimizu S., Fukuizumi K., Tsuruta O., Tanikawa K., Sata M. Epidemiological study on food intake and Helicobacter pylori infection. Kurume Med J. 2000; 47(1):25–30.

51. Veres G., Pehlivanoglu E. Helicobacter pylori infectiontrics in pediatrics. Helicobacter 2007, 12 (S.1): 38–44.