

## ПРОБЛЕМЫ ОПТИМИЗАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИИ *HELICOBACTER PYLORI*

**Успенский Ю.П.<sup>1</sup>, Барышникова Н.В.<sup>1</sup>, Фоминых Ю.А.<sup>1</sup>,  
Рустамов М.Н.<sup>2</sup>, Сарсенбаева А.С.<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>*Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова,*

*г. Санкт-Петербург, Российская Федерация,*

<sup>2</sup>*УО «Белорусский государственный медицинский университет»,  
кафедра кардиологии и внутренних болезней,*

*г. Минск, Республика Беларусь,*

<sup>3</sup>*ГБОУ ВПО Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России,*

*г. Челябинск, Российская Федерация*

*Helicobacter pylori* – «популярный» микроорганизм, широко изучаемый учеными из многих стран и известный как микроб, попадание которого в организм человека приводит к развитию язвенной болезни и гастрита, может способствовать формированию новообразований желудка (MALT-лимфома, аденокарцинома). Установлено, что *H. pylori* выявляется приблизительно у 30-35% населения в детском возрасте и у 50-85% во взрослой популяции [1, 2, 3, 4, 5]. При наличии показаний к проведению эрадикационной терапии (абсолютных или относительных) (табл. 1) традиционно используются стандартные схемы лечения, в состав которых входят ингибиторы протонной помпы (ИПП) и антибактериальные препараты.

**Таблица 1** – Показания к проведению эрадикационной терапии [6]

Абсолютные показания для проведения эрадикационной терапии	Относительные показания для проведения эрадикационной терапии	Показания для проведения эрадикационной терапии при исключении всех других причин развития заболеваний
Язвенная болезнь MALT-лимфома Атрофический гастрит Состояние после резекции желудка по поводу рака желудка Первая линия родства с больными раком желудка Желание пациента (после полной консультации врача)	Функциональная диспепсия Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь НПВП-гастропатии	Иначе необъяснимая железодефицитная анемия Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура Витамин В <sub>12</sub> -дефицитная анемия

Как известно, эрадикацию инфекции *H. pylori* принято считать в случае эффективности более 80-90%. Однако существует ряд проблем, приводящих к снижению эффективности антихеликобактерной терапии. К основным причинам, способствующим уменьшению процента успешной эрадикации относятся:

1. Рост резистентности *H. pylori* к антибиотикам
2. Побочные эффекты ИПП и антибактериальных препаратов
3. Низкий комплаенс и нежелание пациента принимать антибиотики

### **Рост резистентности *H. pylori* к антибиотикам**

Отмечено, что повышение резистентности *H. pylori* к антибиотикам приводит к катастрофическому уменьшению эффективности эрадикации – с 80-90% до 30-

60% [7]. Одним из основных факторов, оказывающих негативное влияние на успех антихеликобактерной терапии является характерная для многих стран тенденция к росту резистентности микроорганизма к кларитромицину – важнейшему компоненту стандартной тройной схемы эрадикации первой линии, назначение которого рекомендуется в схемах эрадикационной терапии первой линии только при условии, что резистентность *H. pylori* к этому антибиотику в данном регионе не превышает 15-20% [8]. Суммируя результаты 20 европейских исследований, в которых проведена оценка результатов стандартной тройной терапии 1 линии, включавшей ингибитор протонной помпы (ИПП), амоксициллин и кларитромицин у 2751 пациента, можно заключить, что в случае чувствительности штаммов эрадикация достигается в среднем у 87,8%, а при устойчивости к кларитромицину – только у 18,3% пациентов [9], а по данным некоторых авторов, в условиях резистентности к кларитромицину процент эрадикации снижается даже до 14,3 [10]. В рекомендациях Четвертого Маастрихтского консенсуса определено, что для регионов с высокой и низкой резистентностью *H. pylori* к кларитромицину рекомендованы разные схемы терапии как первой, так и второй линии (табл. 2).

**Таблица 2** – Схемы, рекомендуемые для эрадикации *H. pylori* [6]

Антихеликобактерная терапия	Регионы с низкой устойчивостью <i>H. pylori</i> к кларитромицину	Регионы с высокой устойчивостью <i>H. pylori</i> к кларитромицину
Терапия первой линии	Схемы на основе кларитромицина, в качестве альтернативы схема на основе висмута (квадротерапия)	Схема на основе висмута (квадротерапия) или квадротерапия без висмута
Терапия второй линии	Схема на основе висмута (квадротерапия), если не использовалась в терапии первой линии или схема на основе левофлоксацина	Схема на основе левофлоксацина
Терапия третьей линии	Индивидуальный подбор препаратов после определения устойчивости микроорганизма к антибиотикам	

По материалам Международных семинаров, организуемых Европейской Группой по изучению *Helicobacter pylori*, преобладает общемировая, хотя и неоднородная в разных странах и на разных континентах, тенденция к росту резистентности штаммов микроорганизма к кларитромицину [11].

Резистентность *H. pylori* к антибиотикам в России также активно изучается. В большинстве отечественных исследований прослеживается тенденция к росту резистентности микроорганизма к кларитромицину, что согласуется с известными общемировыми данными [11, 12]. Существует ряд отечественных исследований, в которых получены данные о крайне низкой устойчивости *H. pylori* к макролидам и некоторым другим антибиотикам: 7,6% к эритромицину (10 из 133 штаммов), 3,8% - к метронидазолу (5 из 133 штаммов), 8,3% - к левофлоксацину (11 из 133 штаммов) [13].

Важной новой информацией для практикующих врачей Санкт-Петербурга и СЗФО являются данные, полученные группой исследователей под руководством проф. В.И. Симаненкова в ходе наблюдательного исследования в 2013-2014гг. с целью оценки чувствительности *H. pylori* к антибактериальным препаратам, рекомендованным для

использования в схемах эрадикации в г. Санкт-Петербурге. По результатам бактериологического анализа уровень резистентности *H. pylori* к амоксицилину составил 6,3%, кларитромицину – 25%, левофлоксацину – 27%, метронидазолу – 42,5% [12]. Полученные данные относят г. Санкт-Петербург к регионам с высокой устойчивостью *H. pylori* к кларитромицину, диктуя необходимость поиска новых эффективных схем эрадикации.

Таким образом, разнообразие полученных результатов подчеркивает факт существенных региональных особенностей резистентности микроорганизма *H. pylori* и невозможность экстраполировать результаты отдельно взятого региона на всю Россию.

Актуальной является оценка эффективности эрадикационной терапии в условиях резистентности микроорганизма к кларитромицину. Так, результаты одного из обширных мета-анализов (проведен анализ 93 исследований с привлечением 10178 пациентов) показали, что эффективность тройной терапия для эрадикации инфекции *H. pylori* в условиях резистентности микроорганизма к кларитромицину снижается в среднем до 50% [14].

Интересным и крайне важным научным исследованием был ретроспективный эпидемиологический анализ, проведенный в Турции. За период 1996-2005гг. турецкими учеными под руководством А. Kadaııfci (2006) была произведена оценка уровня эффективности эрадикации инфекции *H. pylori* среди пациентов после антихеликобактерной терапии, состоящей из ингибитора протонной помпы, двух антибактериальных препаратов (кларитромицин и амоксицилин). Длительность антихеликобактерной терапии составляла 7, 10 или 14 дней. Под наблюдением находились 3637 *H. pylori*-позитивных пациентов. Средний уровень эрадикации за десятилетний период (1996-2005) составил 68,8%. За период с 1996 по 2005 год эффективность эрадикации была 79,4%, 83,7%, 81,8%, 81,8%, 75,1%, 61,3%, 65,6%, 65,1%, 55,3% и 61,1% соответственно. Таким образом, данный ретроспективный анализ свидетельствовал о прогрессирующем снижении эрадикационной эффективности антихеликобактерной терапии, содержащей в составе кларитромицин [15].

Проф. Е.А. Корниенко и соавт. провели анализ зависимости эффективности эрадикационной терапии от чувствительности штамма *H. pylori* к кларитромицину у детей. Суммарно по всем группам больных, в эрадикационную схему которых были включены макролиды, кларитромицин-чувствительные штаммы *H. pylori* были выделены в 56,8% случаев, а кларитромицин-резистентные – в 43,2% случаев. Эрадикационная терапия была достоверно более эффективна у детей с кларитромицин-чувствительными штаммами: в 76,2% случаев удалось добиться эрадикации *H. pylori*. Напротив, процент эрадикации у детей с кларитромицин-резистентным штаммом *H. pylori* был минимален и составил всего 12,5% [16].

#### **Побочные эффекты ИПП и антибактериальных препаратов**

Побочные эффекты ИПП связаны с их кислотосупрессивным действием, т.к. в условиях гипо- и ахлоргидрии существует риск развития мальабсорбции железа, кальция, цинка; непредсказуемо изменяется абсорбция ряда лекарственных препаратов при пероральном приеме (фармакокинетика лекарств базируется на нормальных значениях кислотности в желудке): препараты железа, дипиридамола, флюконазол, тироксин, карбонат кальция, теofilлин и др.; повышается риск развития инфекций желудочно-кишечного тракта и дыхательной системы; желудок колонизируют микроорганизмы из орофарингеальной области и кишечника; повышается риск появления онкологических заболеваний (некоторые из микроорганизмов, не инактивирующихся в желудке в условиях гипо- и ахлоргидрии, могут вырабатывать канцерогены). В результате длительное применение ИПП может быть фактором

риска развития диареи, вызванной *Clostridium difficile* и внебольничного *Clostridium difficile* ассоциированного псевдомембранозного колита [17, 18]; риском развития кандидозного поражения ЖКТ [19]; риском развития пневмонии [20] и перелома шейки бедра [21].

Ограничивают использование стандартных схем лечения и разнообразные побочные эффекты антибактериальных препаратов, такие как тошнота, рвота, ухудшение пищеварения, нарушение микрофлоры кишечника вплоть до развития антибиотико-ассоциированной диареи, возможность развития осложнений со стороны печени и почек (изменение лабораторных показателей работы печени и почек), что особенно характерно для пациентов пожилого возраста с тяжелым коморбидным фоном заболеваний, развитие аллергических реакций вплоть до формирования поливалентной аллергии, головная боль, изменение вкуса и др.

#### **Низкий комплайенс и нежелание пациента принимать антибиотики**

В ряде случаев пациент не способен соблюдать рекомендации врача и принимать все компоненты эрадикационной терапии так, как необходимо. Это связано с необходимостью одновременного приема большого количества лекарственных препаратов, а также с нежеланием больного принимать антибиотики из-за риска развития побочных эффектов, наличия аллергических реакций в анамнезе.

Отдельной проблемой является вопрос реинфекции, когда после успешной эрадикации *H. pylori* в течение ближайших лет чаще всего вновь наблюдается инвазия слизистой желудка *H. pylori*, которая, согласно кумулятивному показателю Каплана-Мейера (Kaplan-Meier), составляет через 3 года – 32±11 %, 5 лет – 82-87%, 7 лет – 90,9% [22].

К основным способам оптимизации и повышения эффективности стандартной антихеликобактерной терапии относятся [23]:

1. Использование высоких доз ингибиторов протонной помпы.
2. Увеличение сроков эрадикационной терапии.
3. Увеличение дозы традиционно используемых антибиотиков.
4. Замена антибиотика, к которому существует высокая резистентность *H. pylori* в регионе, на новый антибактериальный препарат или препарат, к которому отсутствует первичная и не формируется приобретенная резистентность микроорганизма (использование новых антибиотиков, препаратов висмута, нитрофуранов).
5. Назначение последовательной эрадикационной терапии.
6. Включение в схемы эрадикационной терапии препаратов, способствующих повышению эффективности эрадикации *Helicobacter pylori* (пробиотики, иммуномодуляторы)

Использование высоких доз ингибиторов протонной помпы

Повышение дозы ИПП увеличивает концентрацию препарата в крови и, следовательно, усиливает антисекреторный эффект. При использовании высоких доз препаратов данной группы в схемах эрадикации серьезные побочные эффекты не успевают возникнуть в связи с коротким курсом приема препаратов. Однако увеличение дозы антисекреторных препаратов не всегда оптимально с точки зрения соотношения цена/качество и не уменьшает частоту развития осложнений язвенной болезни – например, кровотечения [24].

#### **Увеличение сроков эрадикационной терапии**

Данный вариант увеличения эффективности эрадикационной терапии является самым распространенным, т.к. одобрен стандартами и, следовательно, обеспечивает юридическую безопасность врача при возникновении конфликта с пациентом в случае неэффективности лечения или возникновения побочных эффектов. Так, пролонгирование

курса антихеликобактерной терапии до 10-14 дней согласно постулатам Четвертого Маастрихтского консенсуса об оптимальной продолжительности лечения пациентов с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями повышает эффективность эрадикации на 5% по сравнению с семидневной схемой лечения [6]. Итальянские исследователи показали, что 14-дневная терапия с использованием комбинации ИПП, амоксициллин, кларитромицин достоверно эффективнее, чем такая же 7-дневная схема (70% и 57% соответственно) [25]. Ученые из Хорватии при сравнении эффективности 7-, 10- и 14-дневных схем эрадикационной терапии установили, что в случае использования комбинации ИПП, амоксициллин, кларитромицин эффективность эрадикации выше 80% имела место только при длительности терапии 10 и 14 дней, а в случае использования схемы ИПП, амоксициллин, метронидазол – только при 14-дневном лечении [23].

При проведении мета-анализа оценки эффективности 2-недельной и 1-недельной эрадикационной терапии за рубежом подтверждено, что удлинение сроков лечения способствует достижению лучших показателей эрадикации [26]. Российские ученые также подтверждают необходимость удлинения сроков антихеликобактерной терапии, т.к. стандартная семидневная трехкомпонентная схема на сегодняшний день не обладает достаточной эффективностью [27].

#### **Увеличение дозы традиционно используемых антибиотиков**

Динамику поиска способов повышения эффективности эрадикации *H. pylori* за счет увеличения дозы антибиотиков можно проследить по Российским рекомендациям, разработанным с учетом положений Маастрихтских консенсусов. В период времени, прошедший от Первого до Третьего Маастрихтского консенсуса увеличивались дозы метронидазола с 400 мг 2 раза в день до 500 мг 3 раза в день, амоксициллина с 500 мг 3 раза в день до 1000 мг 2 раза в день, кларитромицина с 250 мг 2 раза в день до 500 мг 2 раза в день [8]. В работах российских ученых также показано, что увеличение дозы антибиотиков в стандартной тройной терапии существенно повышает эффективность лечения [27].

Отрицательным моментом является то, что данный способ повышения эффективности лечения хеликобактериоза может спровоцировать развитие осложнений, в особенности дисбиоза кишечника (дозозависимое влияние антибиотиков на состояние кишечной микрофлоры). Следует заметить, что увеличение дозы препарата, к которому уже возникла устойчивость микроорганизма, не позволяет значимо увеличить процент успешной эрадикации.

#### **Использование новых антибиотиков**

В ряде исследований установлено, что терапия **левофлорксацином** является эффективной в эрадикации *H. pylori* [28]. В большинстве исследований оценивается эффективность схемы с левофлорксацином (ИПП, амоксициллин 1000 мг, левофлорксацин 500 мг 2 раза в день 10-14 дней) в качестве терапии первой, второй и даже третьей линии.

К сожалению, в некоторых странах накапливаются данные, что при использовании левофлорксацина в схемах антихеликобактерной терапии прогрессивно возрастает резистентность *H. pylori* к фторхинолонам. Так, устойчивость микроорганизма к фторхинолонам в Японии составляла 15% в 2004 году; в Бельгии – 16,8% в 2006 году; в Германии увеличилась с 11,2% в 2003 году до 22,1% в 2005 году; во Франции – с 3% в 1999 году до 15% в 2004 году и в Тайване – с 2,8% до 11,8% в период с 1998 по 2003 годы [29]. Эти данные существенно ограничивают дальнейшее использование левофлорксацина в схемах эрадикации.

Получены данные о высокой эффективности схем антихеликобактерной терапии с использованием антибиотиков из группы макролидов: **азитромицина** и **джозамицина**. По данным ряда авторов, при использовании азитромицина эрадикация *H. pylori*

достигается в 78% - 86,3% случаев, джозамицина - в 85,6% случаев [29]. Согласно Российским рекомендациям (Пятое Московское соглашение Научного Общества Gastroэнтерологов России), разработанным на основе Маастрихтского консенсуса, джозамицин рекомендован к использованию в схемах антихеликобактерной терапии первой линии в дозе 1000 мг 2 раза в день (см. глава лечение) [30].

В последнее время в схемах эрадикации также используется **рифабутин**, традиционно применяющийся для лечения туберкулеза [28]. Рекомендуется схема: ИПП, амоксициллин 1000 мг, рифабутин 150 мг 2 раза в день 10-14 дней. В зарубежных источниках говорится о его назначении в схемах терапии второй и даже третьей линии в качестве препарата спасения [29]. Эффективность данной схемы, по данным зарубежных авторов, составляет 79%-95% в случае назначения терапии второй линии и 61%-68% при терапии третьей линии [29]. Однако, частое развитие побочных эффектов приема рифабутина (например, миелотоксичность с преимущественным развитием тромбоцитопении или нарушение зрения) ограничивает его назначение [28]. Кроме того, широкое использование рифабутина может привести к увеличению числа рифабутин-резистентных штаммов *Mycobacterium tuberculosis*, что существенно осложнит лечение больных туберкулезом. В связи с большим количеством лиц, страдающих туберкулезом в России, использование рифабутина в схемах эрадикации в нашей стране должно осуществляться по строгим показаниям только при отсутствии других вариантов лечения. Кроме того, по данным некоторых авторов, схемы, содержащие рифабутин, не являются высоко эффективными [29].

В России существует практика успешного использования **рифаксими́на** в схемах эрадикационной терапии второй линии в дозе 400 мг 2 раза в день. Итальянские ученые при использовании 7-дневной схемы ИПП, кларитромицин, рифаксимин в лечении 24 больных получили процент эффективной эрадикации – 58% [29].

#### **Использование препаратов висмута**

В связи с нарастающей устойчивостью *H. pylori* к кларитромицину и другим антибиотикам, а также с наличием риска развития резистентности к новым антибактериальным препаратам, используемым в лечении хеликобактериоза, в схемы терапии первой линии все чаще включают препараты висмута, первичная и вторичная резистентность *H. pylori* к которым отсутствует, и при использовании которых не проявляются такие побочные эффекты, как антибиотико-ассоциированная диарея и дисбиоз кишечника. Более того, получены данные о том, что висмута трикалия дицитрат обладает свойствами кишечного антисептика и оказывает благоприятное влияние на состояние кишечной эндоэкологии [31]. Пятым Московским соглашением препараты висмута (висмута трикалия дицитрат) рекомендованы к использованию в схемах эрадикационной терапии как первой, так и второй линии [30]. При этом обращает на себя внимание, что в ряде случаев у пожилых людей считается возможным использование двойной терапии (ИПП и висмута трикалия дицитрат) или монотерапии висмута трикалия дицитратом [30].

Кроме того, цитопротективные свойства препаратов висмута обеспечивают эффективную защиту клеток слизистой оболочки желудка от повреждающего действия продуктов воспаления с целью профилактики прогрессирования гастрита, в том числе постэрадикационного [32].

#### **Использование нитрофуранов**

Нитрофураны зарекомендовали себя как высокоэффективные лекарственные средства в эрадикационных схемах [33]. В 2007 году на международной конференции в Стамбуле, посвященной вопросам эрадикации *H. pylori*, было заявлено, что препараты нитрофуранового ряда должны стать одним из основных компонентов антихеликобактерной терапии [33]. Как правило, их назначают при резистентности *H.*

pylori к метронидазолу и препаратам его группы. Частота распространенности среди населения устойчивых к нитрофуранам штаммов *H. pylori* невелика и по данным последних исследований составляет 0-9%: 0% - Sun Q.J. et al, 2010; 1,3% - Boyanova L. et al, 2008; 9% - Rafeey M. et al, 2007; 4,8% - Wang F. et al, 2007; 0% - Fallahi G.H. et al, 2007; 0% - Siavoshi F. et al, 2006 [33].

Схемы с применением фуразолидона были введены в рекомендации Китайским обществом гастроэнтерологов на основании большого опыта применения препарата в Китае [34]. Однако применение этого препарата имеет ряд ограничений. Одним из существенных недостатков фуразолидона являются его побочные эффекты, связанные с проявлениями гепато-, нейро- и гематотоксичности, которые привели к снятию с производства данного препарата и его запрету на использования в клинической практике. Кроме того, фуразолидон способен подавлять рост сапрофитной флоры кишечника, и имеет крайне неудовлетворительные органолептические свойства (горечь во рту, тошнота). Учитывая фармакокинетику препарата, для достижения оптимальной концентрации препарата в организме его нужно принимать четыре раза в день. Выше описанные качества фуразолидона снижают комплаентность всей схемы лечения, что влечет за собой снижение эффективности, проводимой эрадикации.

Есть работы, в которых в качестве средства эрадикации в составе комплексной терапии используется нифуроксазид, эффективность схем с которым составляет 72-81,5% [33].

На сегодняшний день из препаратов нитрофуранового ряда оптимальным препаратом выбора для лечения хеликобактериоза является нифурател - **синтетический антибактериальный препарат широкого спектра действия**, включенный в стандарты лечения хеликобактериоза в схемы терапии первой и второй линии [30, 33]. Дополнительным положительным свойством препарата являются оптимизирующее влияние на микробиоту кишечника, подавление роста условно-патогенной микрофлоры при бифидо- и лактогенном эффектах [33].

#### **Последовательная эрадикационная терапия**

Последовательная эрадикационная терапия считается основной альтернативой классической тройной терапии [35]. Основная цель этого варианта лечения – преодоление возрастающей устойчивости *H. pylori* к кларитромицину. Следовательно, эта концепция в лечении хеликобактериоза может быть признана новым стандартом, особенно в странах и регионах с высокой резистентностью микроорганизма к кларитромицину. При назначении последовательной терапии десятидневный курс лечения делится на два этапа: первые 5 дней пациент получает ИПП и амоксициллин в стандартных рекомендованных дозах, в последующие 5 дней пациент продолжает принимать ИПП, но проводится замена антибиотика с амоксициллина на кларитромицин с дополнительным назначением тинидазола или метронидазола. В составе последовательной терапии возможно также использование препаратов висмута. Точные механизмы высокой эффективности последовательной терапии пока не ясны. Вероятно, назначение амоксициллина приводит к «ослаблению» клеточной стенки бактерий, что препятствует образованию каналов, блокирующих действие кларитромицина и вызывающих резистентность бактерии к нему, и способствует развитию максимально выраженного фармакологического эффекта антибиотиков, принимаемых во вторую фазу. Одной из причин более высокой эффективности последовательной терапии работы, может являться приём пациентами дополнительного антибактериального препарата (тинидазол или метронидазол) [35]. Обращает на себя внимание, что по данным ряда авторов, эффективность последовательной терапии не зависит от свойств микроба (*cagA*+статус, бактериальная нагрузка) и хозяина (сопутствующие заболевания, курение и др.) [36].

## Использование пробиотиков

Одним из наиболее перспективных направлений оптимизации схем эрадикационной терапии является дополнительное использование в ее составе пробиотиков, возможность применения которых указана в общепринятых стандартах лечения инфекции *H. pylori*: Четвертое Маастрихтское соглашение, Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению *H. pylori* у взрослых, 2013, Пятое Московское соглашение – Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний, 2013 г. [6, 30, 37].

Использование различных пробиотиков в качестве компонентов эрадикационной терапии получает все более широкое распространение. Как известно, классифицирование пробиотиков основывается на количестве микроорганизмов, входящих в препарат, их родовой принадлежности или наличии дополнительных компонентов в составе препарата. Пробиотики подразделяют на монокомпонентные (монопобиотики), монокомпонентные сорбированные, поликомпонентные (полипробиотики), комбинированные (синбиотики); по составу – на бифидосодержащие, лактосодержащие, колизосодержащие и состоящие из споровых бактерий и сахаромицет (самоэлиминирующиеся антагонисты). Наиболее перспективным считается использование в качестве дополнительных средств эрадикационной терапии как *Lactobacilli spp.*, так и *Bifidobacteria spp.*, которые выделяют бактериоцины, способные ингибировать рост *H. pylori* и нарушать адгезию микроба к эпителиальным клеткам желудка. Последние исследования показали, что дополнительное к стандартной эрадикационной терапии назначение пробиотических штаммов *Saccharomyces boulardii*, *Bacillus subtilis*, *Enterococcus faecium* и *Streptococcus faecium* улучшает комплаентность, снижает частоту и выраженность побочных эффектов (дисбиоз кишечника, антибиотик-ассоциированная диарея), повышает эффективность эрадикации микроба за счет прямого антагонистического влияния на *H. pylori* и повышения иммунного ответа организма человека [23, 38].

Препараты с пробиотическим действием, кроме коррекции дисбиотических изменений кишечной микрофлоры, обеспечивают ряд дополнительных положительных эффектов: метаболические (положительное влияние на обменные процессы, нормализация липидограммы, уровня сахара крови и др.), иммунологические (улучшение показателей гуморального и клеточного иммунитета, снижение аллергизации организма), а также оказывают воздействие на *H. pylori* в желудке за счет прямого антагонистического влияния и стимуляции местной иммунологической защиты (укрепление слизистого защитного барьера и снижение выраженности воспаления слизистой оболочки желудка) [23]. Таким образом, можно говорить о сверхсуммарном положительном эффекте пробиотических препаратов. Было установлено, что назначение больным с заболеваниями, ассоциированными с *H. pylori*, пробиотиков (на основе бифидобактерий, лактобацилл, культуры сенной палочки и др.) обладает протективным действием по отношению к состоянию микрофлоры кишечника и антагонистическим действием в отношении грибов рода *Candida*, снижает побочные эффекты антибактериальной терапии, в том числе предупреждает развитие антибиотикоассоциированной диареи, способствует наступлению более быстрой клинико-эндоскопической ремиссии заболевания и повышению эффективности эрадикации *H. pylori* за счет прямого антагонистического влияния на *H. pylori* и повышения иммунного ответа организма человека [23].

Поданным проф. Ю.П. Успенского (2010) пробиотическую терапию следует назначать за 3-4 недели до проведения эрадикации для реализации иммуномодулирующего действия и повышения предсказуемости положительного эффекта эрадикации (преэрадикационная пробиотическая терапия); одновременно с эрадикационной

терапией в течение 10 дней для повышения эффективности эрадикации и уменьшения риска развития побочных эффектов (ко-эрадикационная пробиотическая терапия); далее в течение 3-4 недель после проведения эрадикации с целью восстановления симбионтной микрофлоры кишечника и уменьшение вероятности реинвазии (реколонизации) *H. pylori* (постэрадикационная пробиотическая терапия) [39].

#### Монотерапия пробиотиками

Данный способ лечения *H. pylori*-ассоциированных заболеваний может быть рекомендован пациентам с хроническим гастродуоденитом и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки вне обострения, а также пациентам, инфицированным низкопатогенными штаммами микроорганизма или с непереносимостью антибиотиков. Существует ряд как российских, так и зарубежных исследований, подтверждающих эффективность пробиотиков в качестве монотерапии для эрадикации *H. pylori* [23, 40, 41, 42]. Так, при использовании в качестве монотерапии пробиотика на основе молочнокислых бактерий у больных с хроническим гастродуоденитом, ассоциированным с *H. pylori*, в стадии обострения эрадикация была достигнута в 48% случаев [40]. Другими авторами были получены данные, что использование пробиотика на основе *L. acidophilus* приводило к эрадикации у 6 из 14 пациентов [43]. Эти цифры являются достаточно высокими, особенно, если вспомнить, что к антибактериальным препаратам у *H. pylori* развивается устойчивость.

Результаты последних исследований показали, что не просто инновационным, а крайне актуальным является использование не пробиотиков на основе живых микроорганизмов, а использование метабиотиков - препаратов на основе продуктов метаболизма или структурных компонентов пробиотических микроорганизмов [44].

Крайне перспективным в качестве способа элиминации *H. pylori* из организма человека является использование препарата на основе инактивированных клеток пробиотических бактерий *Lactobacillus reuteri* DSMZ 17648 (Pylopass™), выделенных и переработанных биотехнологическим путем. *Lactobacillus reuteri* DSMZ 17648 – специально подобранный штамм лактобацилл, обладающий уникальной способностью специфично связываться с клетками *H. pylori* и образовывать коагреганты (рис. 1), не влияя на другие бактерии и на нормальную кишечную флору. Данное специфическое связывание снижает подвижность *Helicobacter*, а агрегаты патогенов перестают связываться со слизистой желудочно-кишечного тракта и «вымываются» из желудка, что в результате приводит к уменьшению колонизации *H. pylori* в слизистой оболочке желудка, снижая риск развития гастрита и язвенной болезни [45].

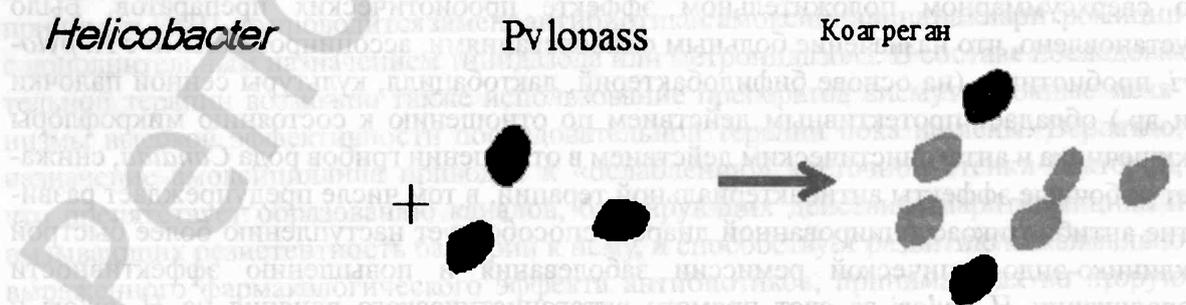


Рисунок 1 – Ко-агрегация между *H.pylori* and *L.reuteri* [45]

На основе *L. reuteri* был разработан новый препарат с уникальным антихеликобактерным действием Хелинорм – инновационное безрецептурное антихеликобактерное средство из группы метабиотиков.

Исследования эффективности Хелинора показали, что имеет место снижение уровня *H. pylori* после двухнедельного курса приема Хелинора по данным дыхательного уреазного теста (UBT) [46]. В качестве критерия оценки эффективности элиминации *H. pylori* использовался мочевиный дыхательный тест (МДТ): нагрузка *H. pylori* после 2 недель приема Pylopass™. Установлено, что на фоне приема плацебо отмечено изменение МДТ на 3% по сравнению с исходным, а при использовании Pylopass - на 16% изменение МДТ, по сравнению с исходным [46]. Российский исследования также продемонстрировали достаточно высокую эффективность Хелинора [47].

Таким образом, использование Хелинора является перспективным у *H. pylori*-инфицированных лиц. Следует отметить, что актуальной является разработка новых подходов по безопасному и эффективному лечению лиц, которым невозможно провести стандартную эрадикационную терапию: это важно для лиц с указанием в анамнезе на непереносимость антибиотиков, развитие поливалентной аллергии; пожилых пациентов, имеющих поражение печени и почек; пациентов, инфицированных полирезистентными штаммами *H. pylori* и т.п.); членов семей *H. pylori*-инфицированных пациентов; *H. pylori*-позитивных лиц, не имеющих клинических симптомов поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Во всех этих случаях назначение Хелинора может являться разумной альтернативной антибиотикотерапии.

Препарат Хелинорм может быть рекомендован:

В комплексе со стандартной эрадикационной терапией

- В качестве подготовки к проведению эрадикационной терапии 3-4 недели
- Одновременно с эрадикационной терапией 10-14 дней
- После проведения эрадикационной терапии 3-4 недели

В качестве монотерапии

- При выявлении *H. pylori* у людей с диспепсией в отсутствие «симптомов тревоги» (болевого синдром, язвенные или эрозивные дефекты, агрессивные штаммы *H. pylori*, язвенная болезнь в анамнезе, неблагоприятная наследственность и т.д.), при хроническом неатрофическом гастрите и функциональной диспепсии;
- при реинфекции *H. Pylori*;
- при неудачных курсах стандартной эрадикационной терапии;
- при случайном выявлении *H. pylori* у практически здоровых людей;
- для превентивной терапии в межрецидивный период, в том числе с целью профилактики реинфекции;
- при полирезистентности *H. Pylori*;
- для семейной профилактики хеликобактериоза;
- для профилактики стрессовых язв (операции, ожоги, травмы);
- для профилактики рака желудка.

**Роль генетических особенностей *H. pylori***

Необходимо отметить, что только у небольшого числа *H. pylori*-инфицированных людей (менее 10-20%) развиваются *H. pylori*-ассоциированные заболевания [48]. Это наблюдение объясняется тем, что популяция *H. pylori* обладает высокой гетерогенна, а ее штаммы значительно отличаются по вирулентности, следовательно, не все из них способны вызвать клинические проявления заболеваний [49]. Уже в 90-х годах говорили о разных штаммах *H. pylori*, отличающихся по своему геному и выделяли «ульцерогенные» (вырабатывают цитотоксины, ассоциированы с язвенной болезнью, активным гастритом) и «неульцерогенные» (не вырабатывают цитотоксины,

ассоциированы с простым гастритом) штаммы микроорганизма [50, 51]. На сегодняшний день при подборе вариантов лечения такой важный фактор как генетические особенности штаммов *H. pylori* учитывается не всегда. При этом следует заметить, что в случае инфицирования пациента низковирулентными штаммами также возможно использование монотерапии пробиотиками или Хелинорма в качестве альтернативы антибиотикам и ИПП.

В заключении следует заметить, что на сегодняшний день с учетом генетических и региональных особенностей возбудителя подходы к эрадикационной терапии не могут быть догматическими. Инновационным и перспективным подходом к профилактике и лечению хеликобактериоза является использование метабиотика Хелинорм как высокобезопасного и эффективного препарата для уменьшения степени обсемененности *H. pylori* слизистой оболочки желудка.

#### Литература:

1. Циммерман, Я.С. Проблемы антигеликобактерной терапии язвенной болезни и других гастродуоденальных заболеваний, ее эффективность и последствия / Я.С. Циммерман // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2001. – №2, прил. 13. – С. 106-108.
2. Everhart, J.E. Recent developments in the epidemiology of *Helicobacter pylori* / J.E. Everhart // Gastroenterol. Clin. North. Am. – 2000. – Vol. 29. – P.559-578.
3. Корниенко, Е. А. Инфекция *Helicobacter pylori* у детей / Е. А. Корниенко // 2011. – С. 20-25.
4. Graham D.Y. *Helicobacter pylori* infection / D.Y. Graham, L. Fischbach // N Engl J Med. – 2010. – Vol. 5; 363(6). – P. 595-596.
5. Барышникова, Н.В. Дисбиоз кишечника и инфекция *Helicobacter pylori*. Особенности патогенеза, клиники и лечения (монография) // Н.В. Барышникова // LAP Lambert Academic Publishing. – 2011. – С. 10-13.
6. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht IV/ Florence Consensus Report / P. Malfertheiner [et al.] // Gut. – 2012. – Vol. 61. – P. 646-664.
7. Диагностика, профилактика и лечение заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori* инфекцией: пособие для врачей / Ф.Б. Жебрун [и др.]. – СПб., 2002. – 44 с.
8. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report / P. Malfertheiner [et al.] // Gut. – 2007. – Vol. 56. – P. 772-778.
9. Megraud, F. *Helicobacter pylori* and antibiotic resistance / F. Megraud // Gut. – 2007. – Vol. 56. – P. 1502-1507.
10. Щербаков, П.Л. Лечение заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori* / П.Л. Щербаков, В.С. Кашиников, Е.А. Корниенко // Лечащий врач. – 2010. – №7. – С. 6-11.
11. Успенский, Ю.П. Анализ мировых данных по резистентности *Helicobacter pylori* к кларитромицину / Ю.П. Успенский, Н.В. Барышникова, А.Н. Суворов // Вестник практического врача. – 2012. – № 1. – С. 20-27.
12. Efficacy of modified high dose acidosuppressing triple therapy with bismuth substrate as first-line therapy to eradicate *H. pylori* in Russia population [poster] / V. Simanenkov [et al.] // On European *Helicobacter* Study Group XXVIIth International Workshop on *Helicobacter* & Microbiota in Inflammation & Cancer. – Rome, Italy, 12.10.2014.
13. Дехнич, Н.Н. Антибиотикорезистентность *H.pylori*: результаты микробиологического регионального исследования / Н.Н. Дехнич, Е.А. Костякова, А.А. Пунин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2011. – № 2. – С. 37-42.
14. Fischbach, L. Meta-analysis: effect of antibiotic resistance on treatments for *H. pylori* / L. Fischbach // Aliment Pharmacol Ther. – 2007. – Vol. 26, №3. – P. 343-357.
15. Eradication of *Helicobacter pylori* with triple therapy: an epidemiologic analysis of

trends in Turkey over 10 years / A. Kadayifci [et al.] // Clin Ther. – 2006. – Vol. 28, №11. – P. 1960-1966.

16. Критический рост резистентности *Helicobacter pylori* к кларитромицину в педиатрической и взрослой гастроэнтерологической практике / Е.А.Корниенко [и др.] // Справочник поликлинического врача. – 2010. – № 12. – С. 54-56.

17. *Helicobacter pylori* / S.Dial [et al.] // Journ. of Hospital Infection 2003. – Vol.54. – P. 243-245.

18. *Helicobacter pylori* / R.Cunningham [et al.] // 2003. – P. 254-268.

19. Cat, T.B. *H.Pylori* infection / T.B. Cat // The Annals of Pharmacotherapy: 2008. –Vol. 42, № 2. – P.185-191.

20. Risk of community-acquired pneumonia and use gastric acid-suppressive drugs / R. Laheij [et al.] // JAMA. – 2004. – 292. – P. 1955-1960.

21. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture / Y. Yang [et al.] // JAMA. – 2006. – Vol.296. – P. 2947-2953.

22. Циммерман, Я.С. Проблема растущей резистентности микроорганизмов к антибактериальной терапии и перспективы эрадикации *Helicobacter pylori*-инфекции / Я.С. Циммерман // В кн.: Нерешенные и спорные проблемы современной гастроэнтерологии. – М.: МЕДпресс-информ, 2013. С.147-166.

23. Успенский, Ю.П. Инфекция *Helicobacter pylori* в клинической практике. / Ю.П.Успенский, А.Н. Суворов, Н.В. Барышникова. – СПб, ИнформМед, 2011. – С. 497-537.

24. Успенский, Ю.П. Инфекция *Helicobacter pylori* в клинической практике. / Ю.П. Успенский, А.Н. Суворов, Н.В. Барышникова. – СПб, ИнформМед, 2011. – С. 497-506.

25. 2-week triple therapy for *Helicobacter pylori* infection is better than 1-week in clinical practice: a large prospective single-center randomized study / P.Paoluzi [et al.] // *Helicobacter*. – 2006. – Vol. 11. – P. 562–568.

26. A meta-analysis of short versus long therapy with a proton pump inhibitor, clarithromycin and either metronidazole or amoxicillin for treating *Helicobacter pylori* infection / X.Calvet [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2000. – Vol. 14. – P. 603–609.

27. Захарова, Н.В. Протоколы по диагностике и лечению *H. pylori*-ассоциированных заболеваний: Учебно-методическое пособие / В.И. Симаненков, Е.И. Ткаченко, Н.В. Захарова. – Изд-во СПб, 2008. – 32 с.

28. Di Mario, F. «Rescue» therapies for the management of *Helicobacter pylori* infection / F.Di Mario, L.G.Cavallaro, C.Scarpignato // *Dig Dis.* – 2006. – Vol. 24, №1-2. – P. 113-130.

29. Успенский, Ю.П. Инфекция *Helicobacter pylori* в клинической практике / Ю.П.Успенский, А.Н.Суворов, Н.В.Барышникова. – СПб, ИнформМед, 2011. – С. 510-511.

30. Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (Пятые Московские соглашения) / XIII съезд НОГР. 12 марта 2013 г. Составители: Л.Б. Лазебник, Е.И. Ткаченко, Р.А. Абдулхаков, Д.С. Бордин, В.Б. Гриневич, О.Н. Минушкин, В.Д. Пасечников, В.Г. Радченко, М.Н. Рустамов, Р.Г. Сайфутдинов, А.А. Самсонов, А.С. Сарсенбаева, С.И. Ситкин, Б.Д. Старостин, Э.П. Яковенко и др. [электронный ресурс]. URL: <http://www.gastroscan.ru/literature/authors/7006> (дата обращения 16.03.2015)

31. Парфенов, А.И. Синдром раздраженного кишечника. /А.И. Парфенов, И.Н. Ручкина. – М., 2008. – 34 с.

32. Relationship between eradication of *Helicobacter pylori* and gastric mucosal superoxide dismutase activity / R. Farkas [et al.] // *Anticancer Res.* – 2005. – Vol. 25. – P. 4763–4767.

33. Успенский, Ю.П. Инфекция *Helicobacter pylori* в клинической практике. / Ю.П. Успенский, А.Н. Суворов, Н.В. Барышникова. – СПб, ИнформМед, 2011. – С. 519-523.

34. Захарова, Н.В. Эволюция взглядов на проблему эрадикации *Helicobacter pylori* / Н.В. Захарова // *Consilium medicum*. – 2004. – Т.6, № 2. – С. 9-11.
35. Vakil, N. Sequential therapy for *Helicobacter pylori*: time to consider making the switch? / N.Vakil, D.Vaira // *JAMA*. – 2008. – Vol. 17. – P. 300.
36. O'Connor, A. Treatment of *Helicobacter pylori* Infection / A. O'Connor, J. Gisbert, C. O'Morain // *Helicobacter*. – 2009. – Vol. 14, suppl. 1. – P. 46-51.
37. Рекомендации Российской Гастроэнтерологической Ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых: Комитет по подготовке проекта рекомендаций: /В.Т.Ивашкин, И.В.Маев, Т.Л.Лапина [и др.]// Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2012. –Т.22. – №1. – С.87-89.
38. Szajewska, H. Meta-analysis: the effects of *Saccharomyces boulardii* supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during treatment / H.Szajewska, A.Horvath, A.Piwowarczyk // *Aliment Pharmacol Ther* – 2010. – Vol. 32. – P. 1069-1079.
39. Успенский, Ю.П. Инфекция *Helicobacter pylori* в клинической практике. / Ю.П. Успенский, А.Н. Суворов, Н.В. Барышникова. – СПб, ИнформМед, 2011. – С. 531-533.
40. Козлова, Д.И. Состояние кишечного микробиоценоза и течение *H. pylori*-ассоциированного гастрита в условиях эрадикационной и синбиотической терапии. / Д.И. Козлова // Автореф. дисс. канд. мед. наук. – СПб, 2004. – 21 с.
41. Барышникова, Н.В. Клинико-микробиологическая характеристика микробиоценоза кишечника и коррекция его нарушений у больных хроническим гастродуоденитом, ассоциированным с *Helicobacter pylori* / Н.В. Барышникова // Автореф. дис. канд. мед. наук. – СПб., 2006. – 24 с.
42. Суворов, А.Н. *H. Pylori* как возбудитель заболеваний желудочно-кишечного тракта. Генетика патогенности. Возможность эрадикации с использованием пробиотиков / А.Н. Суворов, В.И. Симаненков. – СПб, 2006. – 12 с.
43. Probiotics and *Helicobacter pylori* eradication. / F. Canducci [et al.] // *Digestive and Liver Diseases: official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. – 2002. – Vol. 34, suppl. 2. – P. S81-S83.
44. Shenderov, B.A. Metabiotics: novel idea or natural development of probiotic conception / B.A. Shenderov // *Microb Ecol Health Dis*. – 2013. – Vol. 24 [электронный ресурс]. URL: <http://dx.doi.org/10.3402/mehd.v24i0.20399> (дата обращения 16.03.2015)
45. Specific co-aggregation of *Helicobacter pylori* and *Lactobacillus reuteri* / C.Holz [et al.] // *DSM 17648 under gastric conditions in vitro*, 2012.
46. Mehling, H. Non-Viable *Lactobacillus reuteri* / H.Mehling, A.Busjahn // *DSMZ 17648 (Pylopass™) as a New Approach to Helicobacter pylori Control in Humans* // *Nutrients*, – 2013. – Vol. 5. – P. 3062-3073.
47. Роль пробиотиков в лечении заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori* / Д.С. Бордин [и др.] // *Врач*. 2015. – № 3. – С. 23–27.
48. Hocker, M. *Helicobacter pylori* virulence factors – one part of a big picture / M. Hocker, P. Hohenberger // *Lancet*. – 2003. – Vol. 362, №9391. – P. 1231-1233.
49. Чуков С.З., Пасечников В.Д. Определяют ли факторы вирулентности *H. pylori* характер гастродуоденальной патологии? / С.З.Чуков, В.Д.Пасечников // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2001. –№ 2. – С. 74-81.
50. Cytotoxin production by *Campylobacter pylori* strains isolated from patients with peptic ulcer and from patients with gastritis only / N.Figura [et al.] // *J. Clin. Microbiol*. – 1989. – Vol. 27. – P. 225-226.
51. Yoshimura, H. *H. pylori* strains from duodenal ulcer patients differ at the genomic level from those from patients with simple gastritis / H.H. Yoshimura, D.G. Evans, D.Y. Graham // *Rev. Esp. Enf. Digest*. – 1990. – Vol. 78, suppl. 1. – P.6-11.