

Лечение инфекции *Helicobacter pylori*: проблемы и перспективы

Ю.П.Успенский✉, Н.В.Барышникова, Ю.А.Фоминых

ГБОУ ВПО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П.Павлова Минздрава России. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8

В настоящее время существует ряд проблем, приводящих к снижению эффективности антихеликобактерной терапии. К основным причинам, способствующим уменьшению процента успешной эрадикации, относятся рост резистентности *Helicobacter pylori* к антибиотикам, побочные эффекты ингибиторов протонной помпы и антибактериальных препаратов, низкий комплаенс и нежелание пациента принимать антибиотики. Согласно современным стандартам способами оптимизации и повышения эффективности стандартной антихеликобактерной терапии являются использование высоких доз ингибиторов протонной помпы; увеличение сроков эрадикационной терапии; увеличение дозы традиционно используемых антибиотиков; 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); назначение последовательной эрадикационной терапии; включение в схемы эрадикационной терапии препаратов, способствующих повышению эффективности эрадикации *H. pylori* (пробиотики, иммуномодуляторы). 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. *L. reuteri* DSMZ 17648 – специально подобранный штамм лактобацилл, обладающий уникальной способностью специфично связываться с клетками *H. pylori* и образовывать коагрегаты, не влияя на другие бактерии и нормальную кишечную флору. Данное специфическое связывание снижает подвижность *Helicobacter*, а агрегаты патогенов перестают связываться со слизистой оболочкой желудочно-кишечного тракта и вымываются из желудка, что в результате приводит к уменьшению колонизации *H. pylori* в слизистой оболочке желудка, снижает риск развития гастрита и язвенной болезни. На основе *L. reuteri* был разработан новый препарат с уникальным антихеликобактерным действием Хелинорм® – инновационное антихеликобактерное средство из группы метабитиков.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, *Lactobacillus reuteri*, Хелинорм, повышение эффективности эрадикации, резистентность.

✉ uspenskiy65@mail.ru

Для цитирования: Успенский Ю.П., Барышникова Н.В., Фоминых Ю.А. Лечение инфекции *Helicobacter pylori*: проблемы и перспективы. *Consilium Medicum. Gastroenterologia*. (Прил.). 2015; 1: 8–17.

The treatment of *Helicobacter pylori*: problems and prospects

Yu.P.Uspenskiy✉, N.V.Baryshnikova, Yu.A.Fominykh

I.M.Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. L'va Tolstogo, d. 6/8

There are a number of problems, which can cause the antibiobacter therapy self-tapering action. The growth of *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics, side effects of proton pump inhibitors and antibacterial drugs, low compliance and patients' unwillingness to take antibiotics are the main reasons for the reduction of successful *Helicobacter pylori* eradication. According to the modern standards, the approach to optimize and to improve the effectiveness of standard antibiobacter therapy are the use of high doses of proton pump inhibitors; the incensement of the eradication therapy duration; the incensement of the doses of the traditional antibiotics; the antibiotic replacement, associated with *H. pylori* resistance; the replacement for the new antibiotic, or the drug without primary and microorganism acquired resistance (the use of new antibiotics, medication containing bismuth, nitrofurans); the prescription of the consistent eradication therapy; the inclusion of the drugs, improving the efficiency of *H. pylori* eradication during eradication therapy (probiotics, immunomodulators). The use of the drug based on the inactivated cells of the probiotic bacteria *Lactobacillus reuteri* DSMZ 17648 (Pylopass™), selected and biotechnologically processed is a very prospective method which can be used for the *H. pylori* eradication.

L. reuteri DSMZ 17648 is specially worked out strain of *Lactobacillus* species, possessing unique ability to bind *H. pylori* cells and to form co-aggregates, without binding other intestinal bacteria. This specific binding reduces the mobility of *Helicobacter pylori*, and pathogen aggregates stop binding mucous membrane of gastrointestinal tract and the reduction of colonization of gastric mucosa by *Helicobacter pylori* will help to lower the risk of gastritis and peptic ulcer disease. The new drug with unique antibiobacter effect – Helinorm®, based on *L. reuteri* is worked out and is belonged to metabiotic drugs.

Key words: *Helicobacter pylori*, *Lactobacillus reuteri*, Helinorm, increase the efficacy of eradication, resistance.

✉ uspenskiy65@mail.ru

For citation: Uspenskiy Yu.P., Baryshnikova N.V., Fominykh Yu.A. The treatment of *Helicobacter pylori*: problems and prospects. *Consilium Medicum. Gastroenterology*. (Suppl.). 2015; 1: 8–17.

Н*Helicobacter pylori* – один из наиболее «популярных» микроорганизмов, 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 (МАЛТ-лимфома, аденокарцинома). Установлено, что *H. pylori* выявляется приблизительно у 30–35% населения в детском возрасте и у 50–85% во взрослой популяции [1–5]. 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 (АБП).

Как известно, эрадикацию инфекции *H. pylori* принято считать в случае эффективности более 80%. Од-

нако 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 АБП.

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

Абсолютные показания для проведения эрадикационной терапии	Относительные показания для проведения эрадикационной терапии	Показания для проведения эрадикационной терапии при исключении всех других причин развития заболеваний
<ul style="list-style-type: none"> • Язвенная болезнь • MALT-лимфома • Атрофический гастрит • Состояние после резекции желудка по поводу рака желудка • Первая линия родства с большими раком желудка • Желание пациента (после полной консультации врача) 	<ul style="list-style-type: none"> • Функциональная диспепсия • Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь • НПВП-гастропатии 	<ul style="list-style-type: none"> • Железодефицитная анемия • Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура • В₁₂-дефицитная анемия
Примечание. НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.		

Антихеликобактерная терапия	Регионы с низкой устойчивостью <i>H. pylori</i> к кларитромицину	Регионы с высокой устойчивостью <i>H. pylori</i> к кларитромицину
Терапия 1-й линии	Схемы на основе кларитромицина, в качестве альтернативы – схема на основе висмута (квадротерапия)	Схема на основе висмута (квадротерапия) или квадротерапия без висмута
Терапия 2-й линии	Схема на основе висмута (квадротерапия), если не использовалась в терапии 1-й линии, или схема на основе левофлоксацина	Схема на основе левофлоксацина
Терапия 3-й линии	Индивидуальный подбор препаратов после определения устойчивости микроорганизма к антибиотикам	Индивидуальный подбор препаратов после определения устойчивости микроорганизма к антибиотикам

тенденция к росту резистентности микроорганизма к кларитромицину – важнейшему компоненту стандартной тройной схемы эрадикации 1-й линии. Это нашло отражение еще в рекомендациях III Маастрихтского консенсуса, где четко прописано, что кларитромицин нужно использовать в схемах эрадикационной терапии 1-й 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-й линии, включившей 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 же IV Маастрихтского консенсуса определено, что для регионов с высокой и низкой резистентностью *H. pylori* к кларитромицину рекомендованы разные схемы терапии как 1-й, так и 2-й линии (табл. 2).

По материалам международных семинаров, организуемых Европейской группой по изучению *H. pylori*, преобладает общемировая, хотя и неоднородная в разных странах и на разных континентах тенденция к росту резистентности штаммов микроорганизма к кларитромицину (табл. 3).

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 (табл. 4).

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 Северо-Западного федерального округа являются данные, полученные группой исследователей под руководством профессора В.И.Симаненкова в ходе наблюдательного исследования в 2013–2014 гг. с целью оценки чувствительности *H. pylori* к АБП, рекомендованным для использования в схемах эрадикации в Санкт-Петербурге. По результатам бактериологического анализа уровень резистент-

ности *H. pylori* к амоксициллину составил 6,3%, кларитромицину – 25%, левофлоксацину – 27%, метронидазолу – 42,5% [12]. Полученные данные относят 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 метаанализов (проведен анализ 93 исследований с привлечением 10 178 пациентов) показали, что эффективность тройной терапии 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 1996–2005 гг. турецкими учеными под руководством А.Кадаяифси (2006 г.) была произведена оценка уровня эффективности эрадикации инфекции *H. pylori* среди пациентов после антихеликобактерной терапии, состоящей из ИПП и двух АБП (кларитромицин и амоксициллин). Длительность антихеликобактерной терапии составляла 7, 10 или 14 дней. Под наблюдением находились 3637 *H. pylori*-позитивных пациентов. Средний уровень эрадикации за 10-летний период (1996–2005 гг.) составил 68,8%. За период с 1996 по 2005 г. 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].

Профессор 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, кларитромициночувствительные штаммы *H. pylori* были выделены в 56,8% случаев, а кларитромицинорезистентные – в 43,2% случаев. Эрадикационная терапия была достоверно более эффективна у детей с кларитромициночувствительными штаммами: в 76,2% случаев удалось добиться эрадикации *H. pylori*. Напро-

Таблица 3. Резистентность <i>H. pylori</i> к кларитромицину в разных странах [11]				
Автор (страна)	Год издания	Метод	Число <i>H. pylori</i> -позитивных пациентов	Уровень резистентности, %
Европа				
K.Wolle и соавт. (Германия)	2004, 2006	Б	2820	1995 г. – 2,0 1999 г. – 2,7 2000 г. – 2,4 2003 г. – 2,9 2005 г. – 3,0
M.Kist и соавт. (Германия)	2005	Б	506	Первичная – 5,5 Вторичная – 50
J.García-Campos и соавт. (Испания)	2004	Б	104	У больных с язвенной болезнью – 11 У больных гастритом – 40
T.Alarcón и соавт. (Испания)	2005	Б	94 (дети)	2000–2001 гг. – 38,2 2002 г. – 51,4 2003–2005 гг. – 64
J.Díaz-Reganon Vilches и соавт. (Испания)	2006	Б	118	2002 г. – 56,25 2003 г. – 70,59 2004 г. – 55 2005 г. – 60,61
F.Köksal и соавт. (Турция)	2006	МГ	386	2002 г. – 14,9 2003 г. – 17,9 2004 г. – 18,1
M.Cirak и соавт. (Турция)	2007	МГ	482	2003 г. – 16,3 2004 г. – 26,6 2005 г. – 29,6 2006 г. – 42 2007 г. – 50
L.Engstrand и соавт. (Швеция)	2005	Б	336	1,5
R.Owen, S.Chisholm (Англия, Уэльс)	2005	Б	583 (Уэльс) 438 (Англия)	Уэльс – 8,6 Англия – 12,6
G.de'Angelis и соавт. (Италия)	2005	Б	56 (дети)	30
E.Rouault и соавт. (Франция)	2006	Б	417	31,8
G.Gosciniak и соавт. (Польша)	2006	Б	868 (дети)	1998 г. – 5,3 2004 г. – 29
V.Miendje Deyi и соавт. (Бельгия)	2007	МГ	8550 (взрослые); 1364 (дети)	1994–2005 гг. – 14,9
L.Kurcinskis и соавт. (Литва)	2010	Б	90 (взрослые); 48 (дети)	Взрослые – 3,3 Дети – 16,8
D.Rudzite и соавт. (Латвия)	2010	Б	146	2,7
M.Katicic и соавт. (Хорватия)	2010	Б	1240	1995–1997 гг. – 7,2 1998–2000 гг. – 10,5 2001–2003 гг. – 11 2004–2006 гг. – 10,9 2007–2010 гг. – 19,4
G.Gosciniak и соавт. (Польша)	2011	Б	50	24
G.Buzas и соавт. (Венгрия)	2011	Б	454	2005 г. – 21,4 2006 г. – 16,1 2007 г. – 21,7 2008 г. – 22,8 2009 г. – 18,0
T.Fasciana и соавт. (Италия)	2011	МГ	100	25
Азия				
F.Siavoshi и соавт. (Иран)	2004	Б	62	3,44
F.Siavoshi и соавт. (Иран)	2011	Б	35	14,28
V.Mahachai и соавт. (Таиланд)	2003	Б	315	19
V.Mahachai и соавт. (Таиланд)	2004	Б	470	23,18
V.Mahachai и соавт. (Таиланд)	2011	Б	374	Общая – 3 Пациенты старше 40 лет – 100 Пациенты моложе 40 лет – 0
S.Tumwasorn и соавт. (Таиланд)	2004	Б+МГ	71	43,66
I.Taneike, T.Yamamoto (Япония)	2003	МГ	88	68,8
H.Lee и соавт. (Северная Корея)	2004	Б+МГ	163	12,3
J.Kim и соавт. (Северная Корея)	2004	МГ	135	1994 г. – 2,8 2003 г. – 13,8
H.Jung и соавт. (Северная Корея)	2005	Б	122	Первичная – 13,8 Вторичная – 85,1
T.Daria и соавт. (Монголия)	2010	Б	83	25,9
K.Mehmood (Пакистан)	2011	Б+МГ	49	Б – 38 МГ – 40
Z.Song и соавт. (Китай)	2011	Б	562	37,8
D.Liu и соавт. (Китай, провинция Цзянси)	2011	Б	121	14,88
Америка				
C.Gonzalez и соавт. (Чили)	2006	Б	39	59
A.Tveit, M.Bruse и соавт. (Аляска)	2009	Б	531	2000–2008 гг. – 30
A.Trespalacios и соавт. (Колумбия)	2011	Б+МГ	259	2009 г. – 3,2 2010 г. – 5,8 2011 г. – 14
Примечание. Б – бактериологический метод, МГ – молекулярно-генетический метод.				

Таблица 4. Результаты исследований по оценке резистентности *H. pylori* в России [11, 12]

Город	Взрослые	Дети	Год	Метод	Авторы
Москва	19,3%	Н/д	2005	Бактериологический анализ	Л.В.Кудрявцева и соавт.
	15,8% (первичная – 5,3%, вторичная – 10,5%)	Н/д	2011	ПЦР	Л.Б.Лазебник и соавт.
Санкт-Петербург	Н/д	28%	2007	ПЦР	Е.А.Корниенко, Н.И.Паролова
	Н/д	39%	2008		
	40%	Н/д	2009	ПЦР	Ю.П.Успенский и соавт.
	7,8%	Н/д	2011	Бактериологический анализ	О.А.Саблин и соавт.
	36,7%	Н/д	2012	Бактериологический анализ	А.Б.Жебрун, А.В.Сварваль
	25%	Н/д	2014	Бактериологический анализ	В.И.Симаненков и соавт.
Казань	10–11,4%	Н/д	2011	ПЦР	Р.А.Абдулхаков, Э.Р.Абдузарова, С.Р.Абдулхаков и соавт.
Уфа	Н/д	18,47%	2010	ПЦР	А.А.Нижевич
Смоленск	7,6% (к эритромицину)	Н/д	2010	Бактериологический анализ	Н.Н.Дехнич, Е.А.Костякова, А.А.Пунин
Новосибирск	6%	Н/д	2012	ПЦР	М.Ф.Осипенко и соавт.

Примечание. Н/д – недостоверно, ПЦР – полимеразная цепная реакция.

тив, процент эрадикации у детей с кларитромицино-резистентным штаммом *H. pylori* был минимален и составил всего 12,5% [16].

Побочные эффекты ИПП и АБП

Побочные эффекты ИПП связаны с их кислотосупрессивным действием, так как 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, дипиридамол, флуконазол, тироксин, карбонат кальция, теофиллин 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 *C. difficile*-ассоциированного псевдомембранозного колита [17, 18], кандидозного поражения желудочно-кишечного тракта [19], пневмонии [20] и перелома шейки бедра [21].

Ограничивают использование стандартных схем лечения и разнообразные побочные эффекты АБП, такие как тошнота, рвота, ухудшение пищеварения, нарушение микрофлоры кишечника вплоть до развития антибиотикоассоциированной 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 комплаенс и нежелание пациента принимать антибиотики

В ряде случаев пациент неспособен соблюдать рекомендации врача и принимать все компоненты эрадикационной терапии так, как необходимо. Это связано с необходимостью одновременного приема большого количества лекарственных препаратов, а также 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 оболочки желудка *H. pylori*, которая, со-

гласно кумулятивному показателю Каплана–Мейера (Kaplan–Meier), возникает через 3 года – в 32±11% случаев, 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 ИПП.
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 АБП 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 *H. pylori* (пробиотики, иммуномодуляторы).

Использование высоких доз ИПП

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 [23].

Увеличение сроков эрадикационной терапии

Данный вариант увеличения эффективности эрадикационной терапии является самым распространенным, так как 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 IV Маастрихтского консенсуса об оптимальности продолжительности лечения пациентов с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями, повышает эффективность эрадикации на 5% по сравнению с 7-дневной 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) [24]. Ученые из Хорватии при сравнении эффективности 7, 10 и 14-дневных схем эрадикационной терапии установили, что в слу-

чае 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 метаанализа оценки эффективности 2-недельной и 1-недельной эрадикационной терапии за рубежом подтверждено, что удлинение сроков лечения способствует достижению лучших показателей эрадикации [25]. Российские ученые также подтверждают необходимость удлинения сроков антихеликобактерной терапии, так как стандартная 7-дневная трехкомпонентная схема на сегодняшний день не обладает достаточной эффективностью [26].

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 I до III 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 [26].

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 значительно увеличить процент успешной эрадикации.

Использование новых антибиотиков

В ряде исследований установлено, что терапия левофлоксацином является эффективной в эрадикации *H. pylori* [27]. В большинстве исследований оценивается эффективность схемы с левофлоксацином (ИПП, амоксициллин 1000 мг, левофлоксацин 500 мг 2 раза в день 10–14 дней) в качестве терапии 1, 2 и даже 3-й линии.

К сожалению, в некоторых странах накапливаются данные, что при использовании левофлоксацина в схемах антихеликобактерной терапии прогрессивно возрастает резистентность *H. pylori* к фторхинолонам. Так, устойчивость микроорганизма к фторхинолонам в Японии составляла 15% в 2004 г.; в Бельгии – 16,8% в 2006 г.; в Германии она увеличилась с 11,2% в 2003 г. до 22,1% в 2005 г.; во Франции – с 3% в 1999 г. до 15% в 2004 г. и на Тайване – с 2,8 до 11,8% в период с 1998 по 2003 г. [23]. Эти данные существенно ограничивают дальнейшее использование левофлоксацина 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 [23]. Согласно Российским рекомендациям (V Московское соглашение Научного общества гастроэнтерологов России), разработанным на основе Маастрихтского консенсуса, джозамицин рекомендован к использованию в схемах антихеликобактерной терапии 1-й линии в дозе 1000 мг 2 раза в день [28].

В последнее время в схемах эрадикации также используется рифабутин, традиционно применяющийся для лечения туберкулеза [27]. Рекомендуется схема: ИПП, амоксициллин 1000 мг, рифабутин 150 мг 2 раза в день 10–14 дней. В зарубежных источниках гово-

рится о его назначении в схемах терапии 2 и даже 3-й линии в качестве препарата спасения [23]. Эффективность данной схемы, по данным зарубежных авторов, составляет 79–95% в случае назначения терапии 2-й линии и 61–68% – при терапии 3-й линии [23]. Однако частое развитие побочных эффектов приема рифабутина (например, миелотоксичность с преимущественным развитием тромбоцитопении или нарушением зрения) ограничивает его назначение [27]. Кроме того, широкое использование рифабутина может привести к увеличению числа рифабутинорезистентных 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 высокоэффективными [23].

В России существует практика успешного использования рифаксимицина в схемах эрадикационной терапии 2-й 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% [23].

Использование препаратов висмута

В связи с нарастающей устойчивостью *H. pylori* к кларитромицину и другим антибиотикам, а также с наличием риска развития резистентности к новым АБП, используемым в лечении хеликобактериоза, в схемы терапии 1-й линии все чаще включают препараты висмута, первичная и вторичная резистентность *H. pylori* к которым отсутствует [29]. В Московском соглашении препараты висмута (висмута трикалия дицитрат) рекомендованы к использованию в схемах эрадикационной терапии как 1, так и 2-й линии [28]. 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 [28].

Использование нитрофуранов

Нитрофураны зарекомендовали себя как высокоэффективные лекарственные средства в эрадикационных схемах [23]. В 2007 г. на международной конференции в Стамбуле, посвященной вопросам эрадикации *H. pylori*, было заявлено, что препараты нитрофуранового ряда должны стать одним из основных компонентов антихеликобактерной терапии [23]. Как правило, их назначают при резистентности *H. pylori* к метронидазолу и препаратам его группы. Частота распространности среди населения устойчивых к нитрофуранам штаммов *H. pylori* невелика и по данным последних исследований составляет 0–9%: 0% – Q.Sun и соавт., 2010 г.; 1,3% – L.Boyanova и соавт., 2008 г.; 9% – M.Rafecy и соавт., 2007 г.; 4,8% – F.Wang и соавт., 2007 г.; 0% – G.Fallahi и соавт., 2007 г.; 0% – F.Sivoshi и соавт., 2006 г. [23].

Схемы с применением фуразолидона были введены в рекомендации Китайским обществом гастроэнтерологов на основании большого опыта применения препарата в Китае [31]. 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 использование 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 4 раза в день. Описанные качества фуразолидона снижают комплаентность всей

Вариант терапии	Продолжительность лечения	Эффекты и причины выбора лечения
Презэрадикационная пробиотическая	3–4 нед до начала эрадикации	Реализация иммуномодулирующего действия и повышение предсказуемости положительного эффекта эрадикации
Козэрадикационная пробиотическая	Одновременно (10–14 дней) с эрадикационной терапией	Повышение эффективности эрадикации и уменьшение риска развития побочных эффектов
Постэрадикационная пробиотическая	3–4 нед после проведения эрадикации	Восстановление симбионтной микрофлоры кишечника и уменьшение вероятности реинвазии (реколонизации) <i>H. pylori</i>

схемы лечения, что влечет за собой снижение эффективности проводимой эрадикации.

Есть работы, в которых в качестве средства эрадикации в составе комплексной терапии используется нифуроказид, эффективность схем с которым составляет 72–81,5% [23].

На сегодняшний день из препаратов нитрофуранового ряда оптимальным препаратом выбора для лечения хеликобактериоза является нифурател – синтетический АБП широкого спектра действия, включенный в стандарты лечения хеликобактериоза в схемы терапии 1 и 2-й линии [23, 28]. Дополнительным положительным свойством препарата являются оптимизирующее влияние на микробиоту кишечника, подавление роста условно-патогенной микрофлоры при бифидо- и лактогенном эффектах [23].

Последовательная эрадикационная терапия

Последовательная эрадикационная терапия считается основной альтернативой классической тройной терапии [32]. 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 10-дневный курс лечения делится на 2 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 неясны. Вероятно, назначение амоксициллина приводит к ослаблению клеточной стенки бактерий, что препятствует образованию каналов, блокирующих действие кларитромицина и вызывающих резистентность бактерий к нему, и способствует развитию максимально выраженного фармакологического эффекта антибиотиков, принимаемых во II фазу. Одной из причин более высокой эффективности последовательной терапии может являться прием пациентами дополнительного АБП (тинидазол или метронидазол) [32]. Обращает на себя внимание, что, по данным ряда авторов, эффективность последовательной терапии не зависит от свойств микроба (саgA+-статус, бактериальная нагрузка) и хозяина (сопутствующие заболевания, курение и др.) [33].

Использование пробиотиков

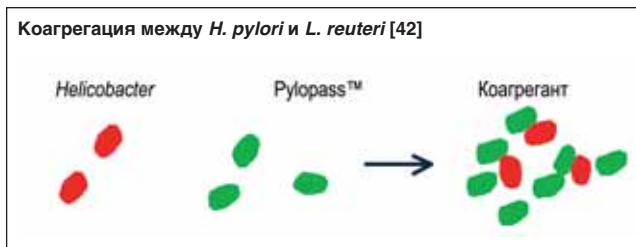
Одним из наиболее перспективных направлений оптимизации схем эрадикационной терапии является дополнительное использование в ее составе пробиотиков, возможность применения которых указана в общепринятых стандартах лечения инфекции *H. pylori*: IV Маастрихтское соглашение, Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению *H. pylori* у взрослых, 2013 г., V Московское соглашение – Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *H. pylori* заболеваний, 2013 г. [6, 28, 34].

Использование разных 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, колисодержащие и состоящие из споровых бактерий и сахаромисет (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, антибиотикоассоциированная диарея), повышает эффективность эрадикации микроба за счет прямого антагонистического влияния на *H. pylori* и повышения иммунного ответа организма человека [23, 35, 36].

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 большим 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].

По данным профессора Ю.П.Успенского (2010 г.), пробиотическую терапию следует начинать за 3–4 нед 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 (коэрадикационная пробиотическая терапия); далее в течение 3–4 нед



после проведения эрадикации с целью восстановления симбионтной микрофлоры кишечника и уменьшения вероятности реинвазии (реколонизации) *H. pylori* (постэрадикационная пробиотическая терапия). Рекомендуемый вариант соотношения пробиотической и антихеликобактерной терапии представлен в табл. 5.

Основные положения назначения пробиотиков пациентам с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями (Ю.П.Успенский, 2011) [23]:

1. Пробиотическая терапия не является компонентом эрадикационной терапии, следовательно, ее использование у больных, которым показана эрадикация, не может быть ограничено рамками принятых консенсусов, стандартов и рекомендаций.
2. В отличие от агрессивной и небезопасной стандартной эрадикационной терапии, длительность назначения которой не превышает 7–10–14 дней, длительность пробиотической терапии не регламентируется жесткими временными рамками.
3. При назначении пробиотической терапии больным, нуждающимся в эрадикации, нет необходимости опасаться побочных эффектов лекарственных взаимодействий пробиотиков с другими препаратами и кумуляции пробиотиков в организме.
4. Основными целями использования пробиотической терапии при проведении эрадикации являются:
 - протективное действие по отношению к собственной симбионтной микрофлоре на фоне использования антибиотиков (терапия прикрытия);
 - усиление антихеликобактерного эффекта эрадикационной терапии (адьювантная терапия).

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, 37–39]. 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 [23]. Другими авторами были получены данные, что использование пробиотика на основе *Lactobacillus acidophilus* приводило к эрадикации у 6 из 14 пациентов [40]. Эти цифры являются достаточно высокими, особенно если вспомнить, что к АБП у *H. pylori* развивается устойчивость.

Согласно нашим данным, использование монотерапии пробиотиками рекомендуется при указании в анамнезе на аллергические реакции к антибиотикам, входящим в состав эрадикационных схем, или при категорическом нежелании пациента принимать антибиотики, может назначаться лицам, инфицированным *H. pylori* без клинических проявлений хеликобактериоза, членам семей пациентов, инфицированных *H. pylori*. Длительность монотерапии пробиотиками должна быть не менее месяца. По нашим данным, монотерапия синбиотиками обеспечивает достижение уровня успешной эрадикации *H. pylori* (39 и 41%), до-

стоверно превышающего процент спонтанной эрадикации (3–5%). Назначение пробиотиков в качестве монотерапии может быть рекомендовано как альтернативный способ лечения хронического гастродуоденита, ассоциированного с *H. pylori*, в особенности при непереносимости компонентов стандартной антихеликобактерной терапии.

Результаты последних исследований в области изучения влияния нормальной микрофлоры на организм человека показали, что не просто инновационным, а крайне актуальным является использование не пробиотиков на основе живых микроорганизмов, а метабиотиков – препаратов на основе продуктов метаболизма или структурных компонентов пробиотических микроорганизмов [41].

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. *L. reuteri* DSMZ 17648 – специально подобранный штамм лактобацилл, обладающий уникальной способностью специфично связываться с клетками *H. pylori* и образовывать коагреганты (см. рисунок), не влияя на другие бактерии и нормальную кишечную флору. Данное специфическое связывание снижает подвижность *Helicobacter*, а агрегаты патогенов перестают связываться со слизистой оболочкой 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 [42].

На основе *L. reuteri* был разработан новый препарат с уникальным антихеликобактерным действием Хелинорм® – инновационное антихеликобактерное средство из группы метабиотиков. Pylopass™ (торговая марка Lonza Ltd., Швейцария) – это субстанция, которая входит в состав Хелинорм®, содержит специфический штамм *L. reuteri* DSMZ 17648.

Исследования эффективности Pylopass™ показали, что имеет место снижение уровня *H. pylori* после 2-недельного курса приема Pylopass™ по данным дыхательного уреазного теста. В качестве критерия оценки эффективности элиминации *H. pylori* использовался мочевиновый дыхательный тест: нагрузка *H. pylori* после 2 нед приема Pylopass™. Установлено, что на фоне приема плацебо отмечено изменение мочевинового дыхательного теста на 3% по сравнению с исходным, а при использовании Pylopass™ – на 16% по сравнению с исходным [43].

Таким образом, использование Хелинорм® 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 Хелинорм® может являться разумной альтернативной антибиотикотерапией.

Роль генетических особенностей *H. pylori*

Необходимо отметить, что только у небольшого числа *H. pylori*-инфицированных людей (менее 10–20%) развиваются *H. pylori*-ассоциированные заболевания [44]. Это наблюдение объясняется тем, что популяция *H. pylori* высокогетерогенна, а ее штаммы значительно отличаются по вирулентности, следовательно, не все из них способны вызвать клинические проявления заболеваний [45]. Уже в 1990-х годах говорили о разных штаммах *H. pylori*, отличающихся по своему геному, и выделяли «язвенногенные» (вырабатывают цитотоксины, ас-

соцированы с язвенной болезнью, активным гастритом) и «неульцерогенные» (не вырабатывают цитотоксины, ассоциированы с простым гастритом) штаммы микроорганизма [46, 47]. 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 Хелинорм® в качестве альтернативы антибиотикам и ИПП.

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

Литература/References

1. Циммерман Я.С. Проблемы антигеликобактерной терапии язвенной болезни и других гастроудоденальных заболеваний, ее эффективность и последствия. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2001; 2 (Прил. 13): 106–8. / Tsimmerman Ia.S. Problemy anti-gelikobakternoi terapii iazvennoi bolezni i drugikh gastroduodenal'nykh zabolovaniy, ee effektivnost' i posledstviya. Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2001; 2 (Pril. 13): 106–8. [in Russian]
2. Everhart JE. Recent developments in the epidemiology of Helicobacter pylori. Gastroenterol Clin North Am 2000; 29: 559–78.
3. Корниенко Е.А. Инфекция Helicobacter pylori у детей. 2011; с. 20–5. / Kornienko EA. Infektsiia Helicobacter pylori u detei. 2011; s. 20–5. [in Russian]
4. Graham DY, Fischbach L. Helicobacter pylori infection. N Engl J Med 2010; 363 (6): 595–60.
5. Барышникова Н.В. Дисбиоз кишечника и инфекция Helicobacter pylori. Особенности патогенеза, клиники и лечения (монография). LAP Lambert Academic Publishing, 2011; с. 10–3. / Baryshnikova N.V. Disbioz kishechnika i infektsiia Helicobacter pylori. Osobennosti patogeneza, kliniki i lecheniia (monografiia). LAP Lambert Academic Publishing, 2011; s. 10–3. [in Russian]
6. Malfertbeiner P, Megraud F, O'Morain C et al. Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht IV. Florence Consensus Report. Gut 2012; 61: 646–64.
7. Жебрун А.В., Александрова В.А., Гончарова Л.Б., Ткаченко Е.И. Диагностика, профилактика и лечение заболеваний, ассоциированных с Helicobacter pylori-инфекцией: пособие для врачей. СПб., 2002. / Zhebrun AV, Aleksandrova VA, Goncharova LB, Tkachenko EI. Diagnostika, profilaktika i lechenie zabolovaniy, assotsirovaniykh s Helicobacter pylori-infektsiei: posobie dlia vrachei. SPb., 2002. [in Russian]
8. Malfertbeiner P, Megraud F, O'Morain C et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. Gut 2007; 56: 772–8.
9. Megraud F. Helicobacter pylori and antibiotic resistance. Gut 2007; 56: 1502–7.
10. Щербakov П.Л., Кашиников В.С., Корниенко Е.А. Лечение заболеваний, ассоциированных с Helicobacter pylori. Лечащий врач. 2010; 7: 6–11. / Shcherbakov PL, Kasnikov VS, Kornienko EA. Lechenie zabolovaniy, assotsirovaniykh s Helicobacter pylori. Lechasbchi vrach. 2010; 7: 6–11. [in Russian]
11. Успенский Ю.П., Барышникова Н.В., Суворов А.Н. Анализ мировых данных по резистентности Helicobacter pylori к кларитромицину. Вестн. практ. врача. 2012; 1: 20–7. / Uspenskii Yu.P., Baryshnikova N.V., Suvorov AN. Analiz mirovyykh dannykh po rezistentnosti Helicobacter pylori k klaritromitsinu. Vestn. prakt. vracha. 2012; 1: 20–7. [in Russian]
12. Simanenkova V, Zakharova N, Zhebrun A et al. Efficacy of modified high dose acid-suppressing triple therapy with bismuth substrate as first-line therapy to eradicate H. pylori in Russia population [poster]. On European Helicobacter Study Group XXVIIIth International Workshop on Helicobacter & Microbiota in Inflammation & Cancer. Rome, Italy, 12.10.2014.
13. Дехнич Н.Н., Костякова Е.А., Пунин А.А. Антибиотикорезистентность H. pylori: результаты микробиологического регионального исследования. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2011; 2: 37–42. / Dekhnich NN, Kostyakova EA, Pulin AA. Antibiotikorezistentnost' H. pylori: rezul'taty mikrobiologicheskogo regional'nogo issledovaniia. Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2011; 2: 37–42. [in Russian]
14. Fischbach L, Evans EL. Meta-analysis: effect of antibiotic resistance on treatments for H. pylori. Aliment Pharmacol Ther 2007; 26 (3): 343–57.
15. Kadayifci A, Buyukbatipoglu H, Cemil Savas M, Simsek I. Eradication of Helicobacter pylori with triple therapy: an epidemiologic analysis of trends in Turkey over 10 years. Clin Ther 2006; 28 (11): 1960–6.
16. Корниенко Е.А., Суворов А.Н., Ткаченко Е.И. и др. Критический рост резистентности Helicobacter pylori к кларитромицину в педиатрической и взрослой гастроэнтерологической практике. Справ. поликлин. врача. 2010; 12: 54–6. / Kornienko EA, Suvorov AN, Tkachenko EI i dr. Kriticheskii rost rezistentnosti Helicobacter pylori k klaritromitsinu v pediatricheskoi i vzrosloi gastroenterologicheskoi praktike. Sprav. poliklin. vracha. 2010; 12: 54–6. [in Russian]
17. Dial S, Delaney C, Schneider V, Suissa S. J Hosp Infect 2003; 54: 243–5.
18. Cunningham R, Dale B, Undy B, Gaunt N. 2003.
19. Cat TB et al. Potential influence of antisecretory therapy on the development of Candida-associated intraabdominal infection. Ann Pharmacother 2008; 42 (2): 185–91.
20. Labelij R, Stukenboom M, Nassing R et al. Risk of community-acquired pneumonia and use gastric acid-suppressive drugs. JAMA 2004; 292: 1955–60.
21. Yang Y, Lewis J, Epstein S, Metz D. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. JAMA 2006; 296: 2947–53.
22. Циммерман Я.С. Проблема растущей резистентности микроорганизмов к антибактериальной терапии и перспективы эрадикации Helicobacter pylori-инфекции. В кн.: Нерешенные и спорные проблемы современной гастроэнтерологии. М.: МЕДпресс-информ, 2013; с. 147–66. / Tsimmerman Ia.S. Problema rastushchei rezistentnosti mikroorganizmov k antibakterial'noi terapii i perspektivy eradikatsii Helicobacter pylori-infektsii. V kn.: Neresbennye i spornye problemy sovremennoi gastroenterologii. M.: MEDpress-inform, 2013; s. 147–66. [in Russian]
23. Успенский Ю.П., Суворов А.Н., Барышникова Н.В. Инфекция Helicobacter pylori в клинической практике. СПб.: ИнформМед, 2011. / Uspenskii Yu.P., Suvorov AN, Baryshnikova NV. Infektsiia Helicobacter pylori v klinicheskoi praktike. SPb.: InformMed, 2011. [in Russian]
24. Paoluzi P, Iacopini F, Crispino P et al. 2-week triple therapy for Helicobacter pylori infection is better than 1-week in clinical practice: a large prospective single-center randomized study. Helicobacter 2006; 11: 562–8.
25. Calvet X, Garcia N, Lopez T et al. A meta-analysis of short versus long therapy with a proton pump inhibitor, clarithromycin and either metronidazole or amoxicillin for treating Helicobacter pylori infection. Aliment Pharmacol Ther 2000; 14: 603–9.
26. Захарова Н.В., Симаненков В.И., Ткаченко Е.И. Протоколы по диагностике и лечению H. pylori-ассоциированных заболеваний. Учебно-методическое пособие. СПб., 2008. / Zakharova NV, Simanenkova VI, Tkachenko EI. Protokoly po diagnostike i lecheniiu H. pylori-assotsirovaniykh zabolovaniy. Uchebno-metodicheskoe posobie. SPb., 2008. [in Russian]
27. Di Mario F, Cavallaro LG, Scarpignato C. 'Rescue' therapies for the management of Helicobacter pylori infection. Dig Dis 2006; 24 (1–2): 113–30.
28. Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с Helicobacter pylori заболеваний (Пятое Московское соглашение). XIII съезд НОГР. 12 марта 2013 г. Сост. Л.Б.Лазебник, Е.И.Ткаченко, Р.А.Абдулхаков и др. <http://www.gastroscan.ru/literature/authors/7006> / Standarty diagnostiki i lecheniia kislotozavisimykh i assotsirovaniykh s Helicobacter pylori zabolovaniy (Piatoe Moskovskoe soglasbenie). XIII s"ezd NOGR. 12 marta 2013 g. Sost. LB.Lazebnik, EI.Tkachenko, RAAbdulkhakov i dr. <http://www.gastroscan.ru/literature/authors/7006> [in Russian]

29. Парфенов АИ, Ручкина ИИ. Синдром раздраженного кишечника (рекомендации для практических врачей). М., 2008. / Parfenov AI, Ruchkina IN. *Sindrom razdrabennogo kishchelnika (rekomentatsii dlia prakticheskikh vrachei)*. М., 2008. [in Russian]
30. Farkas R, Pronai L, Tulassay Z, Selmecli L. Relationship between eradication of *Helicobacter pylori* and gastric mucosal superoxide dismutase activity. *Anticancer Res* 2005; 25: 4763–7.
31. Захарова НВ. Эволюция взглядов на проблему эрадикации *Helicobacter pylori*. *Consilium Medicum*. 2004; 6 (2): 9–11. / Zakharova NV. *Evolutsiia vzgliadov na problemu eradikatsii Helicobacter pylori*. *Consilium Medicum*. 2004; 6 (2): 9–11. [in Russian]
32. Vakil N, Vaira D. Sequential therapy for *Helicobacter pylori*: time to consider making the switch? *JAMA* 2008; 17: 300.
33. O'Connor A, Gisbert J, O'Morain C. Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *Helicobacter* 2009; 14 (Suppl. 1): 46–51.
34. 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.Латина и др. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2012; 22 (1): 87–9. / *Rekomendatsii Rossiiskoi gastroenterologicheskoi assotsiatsii po diagnostike i lecheniiu infektsii Helicobacter pylori u vzroslykh*. Komitet po podgotovke projekta rekomendatsii: VT.Ivashkin, IV.Maev, TL.Lapina i dr. *Ros. zburn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2012; 22 (1): 87–9. [in Russian]
35. Szajewska H, Horvath A, Pivowarczyk A. Meta-analysis: the effects of *Saccharomyces boulardii* supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 1069–79.
36. Успенский Ю.П., Захаренко С.М., Фоминых Ю.А. Перспективы использования мультивидовых пробиотиков для профилактики развития антибиотик-ассоциированной диареи. *Эксперим. и клин. гастроэнтерология*. 2013; 2: 54–64. / *Uspenskiy Yu.P., Zakharenko S.M., Fominykh Yu.A. Perspektivy ispol'zovaniia multividovykh probiotikov dlia profilaktiki razvitiia antibiotik-assotsirovannoi diarei*. *Ekspirim. i klin. gastroenterologii*. 2013; 2: 54–64. [in Russian]
37. Козлова Д.И. Состояние кишечного микробиоценоза и течение *H. pylori*-ассоциированного гастрита в условиях эрадикационной и симбиотической терапии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2004. / *Kozlova DI. Sostoianie kishchnogo mikrobiotsenoza i techenie H. pylori-assotsirovannogo gastrita v usloviakh eradikatsionnoi i simbioticheskoi terapii*: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. SPb., 2004. [in Russian]
38. Барышникова Н.В. Клинико-микробиологическая характеристика микробиоценоза кишечника и коррекция его нарушений у больных хроническим гастродуоденитом, ассоциированным с *Helicobacter pylori*. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2006. / *Barysnikova NV. Kliniko-mikrobiologicheskaiia kharakteristika mikrobiotsenoza kishchelnika i korrektsiia ego narushenii u bol'nykh kbronicheskim gastroduodenitom, assotsirovannym s Helicobacter pylori*. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. SPb., 2006. [in Russian]
39. Суворов А.Н., Симаненков В.И. *H. pylori* как возбудитель заболеваний желудочно-кишечного тракта. Генетика патогенности. Возможность эрадикации с использованием пробиотиков (лекции для врачей). СПб., 2006. / *Suvorov AN, Simanenkov VI. H. pylori kak vozбудitel' zabolevanii zheludochno-kishchnogo trakta. Genetika patogennosti. Vozmozhnost' eradikatsii s ispol'zovaniem probiotikov (lektzii dlia vrachei)*. SPb., 2006. [in Russian]
40. Canducci F, Cremonini F, Armuzzi A et al. Probiotics and *Helicobacter pylori* eradication. *Dig Liver Diseases* 2002; 34 (Suppl. 2): S81–S83.
41. Shenderov BA. Metabiotics: novel idea or natural development of probiotic conception. *Microb Ecol Health Dis* 2013; 24. <http://dx.doi.org/10.3402/mehd.v24i0.20399>
42. Holz C, Arya S, Boettner M et al. Specific co-aggregation of *Helicobacter pylori* and *Lactobacillus reuteri* DSM 17648 under gastric conditions in vitro, 2012.
43. Mebling H, Busjahn A. Non-Viable *Lactobacillus reuteri* DSMZ 17648 (Pylopass™) as a New Approach to *Helicobacter pylori* Control in Humans. *Nutrients* 2013; 5: 3062–73.
44. Hocker M, Hobenberger P. *Helicobacter pylori* virulence factors – one part of a big picture. *Lancet* 2003; 362 (9391): 1231–3.
45. Чуков С.З., Пасечников В.Д. Определяют ли факторы вирулентности *H. pylori* характер гастродуоденальной патологии? *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2001; 2: 74–81. / *Chukov SZ, Pasechnikov VD. Opredeliat li faktory virulentnosti H. pylori kharakter gastroduodenal'noi patologii?* *Ros. zburn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2001; 2: 74–81. [in Russian]
46. Figura N, Guglielmetti P, Rossolini A et al. Cytotoxin production by *Campylobacter pylori* strains isolated from patients with peptic ulcer and from patients with gastritis only. *J Clin Microbiol* 1989; 27: 225–6.
47. Yoshimura HH, Evans DG, Grabam DY. *H. pylori* strains from duodenal ulcer patients differ at the genomic level from those from patients with simple gastritis. *Rev Esp Enf Digest* 1990; 78 (Suppl. 1); 6.

Сведения об авторах

Успенский Юрий Павлович – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних болезней стоматологического факультета ГБОУ ВПО Первый СПбГМУ им. И.П.Павлова. E-mail: uspenskiy65@mail.ru

Барышникова Наталья Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних болезней стоматологического факультета ГБОУ ВПО Первый СПбГМУ им. И.П.Павлова

Фоминых Юлия Александровна – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних болезней стоматологического факультета ГБОУ ВПО Первый СПбГМУ им. И.П.Павлова