

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*elicobacter 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

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
<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.		

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 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.				

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 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 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 + рифаксимицин 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 нифуроксазид, 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

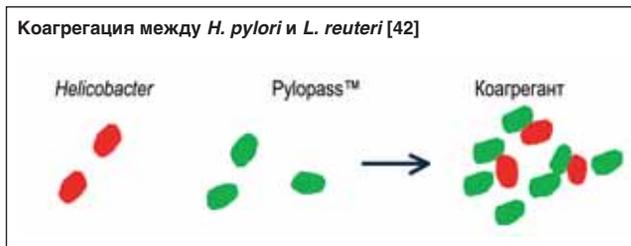
Одним из наиболее перспективных направлений оптимизации схем эрадикационной терапии является дополнительное использование в ее составе пробиотиков, возможность применения которых указана в общепринятых стандартах лечения инфекции *H. pylori*: IV Маастрихтское соглашение, Рекомендации Российской гастроэнтерологической 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 алергизации 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 ЕА. 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 patogenez, 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 АБ, Александрова ВА, Гончарова ЛБ, Ткаченко ЕИ. Диагностика, профилактика и лечение заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*-инфекцией: пособие для врачей. СПб., 2002. / Zhebrun AB, 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 ПЛ, Кашиников В.С., Корниенко ЕА. Лечение заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*. *Лечащий врач*. 2010; 7: 6–11. / Shcherbakov PL, Kasnikov VS, Kornienko EA. Lechenie zabolovaniy, assotsirovaniykh s *Helicobacter pylori*. *Lechasbcbii 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 A.N. Analiz mirovyykh dannyykh 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 ЕА, Пунин АА. Антибиотикорезистентность *H. pylori*: результаты микробиологического регионального исследования. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2011; 2: 37–42. / Dekhnich N.N., Kostyakova EA, Punin 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 ЕА, Суворов АН, Ткаченко ЕИ. 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 soavt. 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 АН, Барышникова Н.В. Инфекция *Helicobacter pylori* в клинической практике. СПб.: ИнформМед, 2011. / Uspenskii Yu.P., Suvorov AN, Baryshnikova N.V. 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 ЕИ. Протоколы по диагностике и лечению *H. pylori*-ассоциированных заболеваний. Учебно-методическое пособие. СПб., 2008. / Zakharova N.V., 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> / Standartny diagnostiki i lecheniia kislotozavisimykh i assotsirovaniykh s *Helicobacter pylori* zabolovaniy (Piatoe Moskovskoe soglasbenie). XIII s"ezd NOGR. 12 marta 2013 g. Sost. L.B.Lazebnik, E.I.Tkachenko, R.A.Abdulkhakov 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). M., 2008. [in Russian]
30. Farkas R, Pronai L, Tulassay Z, Selmeci 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. Evoliutsiia 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.Ivasbkin, 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. / Baryshnikova 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' zabolevaniy 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. Opredeliaiut 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