

Факторы ответа хозяина на инфекцию *Helicobacter pylori*

М.А. Ливзан
ГОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия Росздрава»,
курс гастроэнтерологии последипломного образования

Более половины взрослого населения в мире инфицировано *Helicobacter pylori* (HP) с формированием в слизистой оболочке желудка хронического воспаления. Феномен воспаления в слизистой оболочке желудка не только универсален для всех клинических форм, ассоциированных с хеликобактерной инфекцией, но и специфичен, поскольку такой вид диффузного воспаления в данной экологической нише не способен вызвать ни один другой возбудитель. В свою очередь характер течения воспаления в слизистой оболочке желудка и его топография определяют вероятность формирования клинически значимых исходов инфицирования (рис. 1). Цель данной публикации – осветить факторы ответа хозяина и их участие в формировании клинически значимых исходов инфицирования HP.

Макроорганизм реагирует в отношении HP факторами местного и системного иммунного ответа [7]. Наиболее детального рассмотрения заслуживает локальный ответ, поскольку именно здесь разворачиваются все события как первичной реакции в ответ на антигены возбудителя, так и последующие, влекущие за собой вероятность развития клинически значимых исходов взаимодействия инфекта и его хозяина.

Местный иммунный ответ реализуется на неспецифическом и специфическом уровнях.

Неспецифический (инантный, наивный, реликтовый) иммунитет – наиболее древний и консервативный механизм защиты от патогенов, представляет собой ранний ответ со стороны хозяина [1].

HP – «стажированный» микроорганизм, взаимодействующий с человеком на протяжении тысячелетий, имеет специфичную нишу колонизации: бактерия фиксируется только на желудочном эпителии, включая участки желудочной метаплазии двенадцатиперстной кишки или гетеротопии в толстой кишке [8]. При попадании в макроорганизм HP контактирует с толл-подобными рецепторами (toll-like receptors – TLR) слизистых оболочек пищеварительного тракта. Эпи-

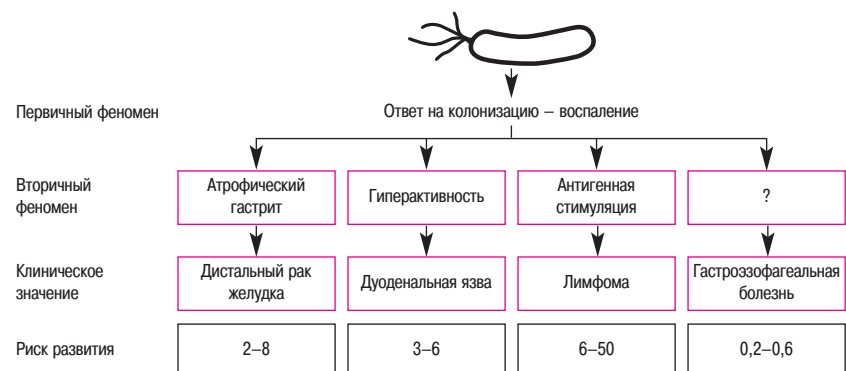
телиоциты желудка экспрессируют TLR 2, 4, 5 и 9-го типов, которые, соответственно, взаимодействуют с липопротеинами, липополисахаридами и флагеллинами бактерии [14]. Активация TLR влияет на секрецию цитокинов мукоцитами, воздействуя, таким образом, на дальнейший процессинг и презентацию антигенов инфекта клеткам хозяина [11]. Как в биологическом, так и в клиническом аспекте важно, что липопротеин HP в 500–1000 раз менее агрессивен, чем липопротеины *S. typhimurium*. Кроме того, липопротеины HP имеют более низкую аффинность к липопротеинсвязывающим рецепторам, и как следствие инфект не вызывает выраженной активации неспецифического иммунного ответа [10].

Взаимодействие HP с организмом хозяина осуществляется посредством и других рецепторных контактов. Так, ген *babA*, кодирующий внешние мембранные белки HP, обуславливает адгезию бактерии путем связывания с антигеном эпителиальной клетки, так называемым льюис-антигеном (Lewis). Помимо этого, субъединица В уреазы HP способна связываться с рецептором CD74, который экспрессируется на мембране эпителиоцитов слизистой оболочки желудка, с последующей стимуляцией выработки и высвобождения интерлейкина-8 (ИЛ-8) [18]. В свою очередь секретированный эпителиоцитами ИЛ-8 является мощным хемоаттрактан-

том по отношению к нейтрофильным лейкоцитам. Привлечение нейтрофилов в собственную пластинку слизистой оболочки желудка связано и с ответом хозяина на водорастворимый белок, который секретируется инфектом в ответ на снижение pH среды. Ген, кодирующий синтез белка (*parA*), присутствующий во всех штаммах бактерии, что и определяет характерную для инфицирования HP инфильтрацию слизистой оболочки желудка полиморфно-ядерными лейкоцитами [9].

Отдельного описания заслуживает мукозальный ответ на один из важнейших генов «островка патогенности» инфекта – ген *сagA* (рис. 2). Ни в одном другом виде рода *Helicobacter* и вообще ни в какой больше бактерии не обнаружен гомолог гена *сagA*, поэтому полагают, что *сagA* является специфическим геном, возникшим в связи с обитанием HP в желудке человека. *СagA*-протеин содержит радикалы тирозина, которые в эпителиальной клетке подвергаются фосфорилированию. Результатом этого фосфорилирования являются многочисленные эффекты, имеющие существенное патогенетическое значение: новый продукт транскрипции вызывает выработку мукоцитами ИЛ-8, активацию пролиферации и апоптоза, изменение цитоскелета эпителиальной клетки, делающее ее более удобной для адгезии бактерий [30]. Внутриклеточный пептидогликан, переданный

Рис. 1. Воспаление в слизистой оболочке желудка, индуцированное HP, и риск развития клинически значимых исходов инфицирования [31].



в цитоплазму мукоцита через CagA-опосредованный контакт между НР и эпителиальной клеткой, также играет существенную роль в активации неспецифического ответа. В распознавании бактериальных пептидогликанов участвуют два члена семейства протеинов: Nod1 (также известный как CARD4) и Nod2 (CARD15) в виде внутриклеточного (Nod1) и внеклеточного (Nod2) рецепторов для грамотрицательных бактерий. Внутриклеточный пептидогликан, переданный НР, распознается Nod1 с дальнейшей активацией провоспалительного ответа посредством активации ядерного фактора каппа В (NF- κ B) [24].

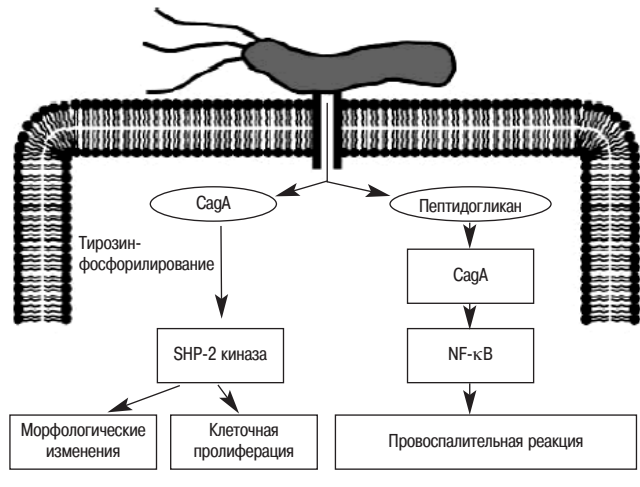
Итак, распознавание антигенов НР в большей части опосредовано толл-подобными рецепторами (рис. 3). Взаимодействие НР с хозяином на уровне неспецифического (иннатного) местного иммунного ответа сопровождается активацией выработки провоспалительных цитокинов. Продукция ИЛ-8 ассоциирована с привлечением нейтрофильных лейкоцитов (полиморфно-ядерных лейкоцитов – PMNs), которые могут фагоцитировать опсонизированные бактерии НР с образованием активных соединений кислорода (ROI) и азота (RNI) [5]. Активация тучных клеток приводит к их дегрануляции и выработке провоспалительных цитокинов и хемокинов. Следовательно, воспаление в слизистой оболочке, ассоциированное с инфильтрацией нейтрофильными лейкоцитами, сопровождается повышением проницаемости эпителия для антигенов инфекта.

Таким образом, неспецифический иммунный ответ в отношении НР относится к наиболее ранним реакциям, обеспечивает первичное распознавание инфекта и создает условия для реализации специфического иммунного ответа [32].

Во время специфического (адаптивного, современного) иммунного ответа активируются разные подгруппы Т-клеток. Эти клетки участвуют в мукозальной защите и помогают отличать патогенные бактерии от комменсалов. Наивные Т-клетки экспрессируют CD4-рецепторы и могут дифференцироваться в разные функциональные подтипы (рис. 4) [19].

Активация CD4+ Т-клеток нуждается во взаимодействии с клетками, экспрессирующими молекулы II класса большого комплекса гистосовместимости, относящихся к антигенпрезентирующим клеткам (АПК). Условно АПК включают в себя макрофаги, В-клетки и дендритные клетки. Роль этих клеток заключается в обработке чужеродных антигенов и презентации их в качестве пептидов, связанных с рецепторами комплекса гистосовместимости II класса Т-клеткам. Эффективная активация Т-клеток требует и соответствующей стимуляции, и соответствующего окружения. Семейство молекул B7 обеспечивает передачу сигналов, необходимых как для стимуляции, так и для подавления Т-клеточной активации. Сцепление CD28 с CD80 (B7-1) и CD86 (B7-2) стимулирует и поддерживает Т-клеточный ответ, тогда как сцепление CTLA-4 с тем же лигандом подавляет Т-клеточный ответ [12]. Слизистая оболочка желудка инфицированных лиц содержит достаточный пул популяции макрофагов, продуцирующих оксид азота, ИЛ-6, ИЛ-1 β , фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), ИЛ-12, что способствует формированию Th1-ответа. Также в меньшем количестве присутствуют и дендритные клетки, которые реагируют на взаимодействие с НР продукцией ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12 и повышенным уровнем экспрессии CD80, CD83, CD86 и HLA-DR [25]. Стимуляция Th2-клеток происходит преимущественно экстрацеллюлярными патогенами, а Th1 – внутриклеточными. Поскольку НР относится к неинвазивным бактериям, ожидаемым со стороны макроорганизма должен быть ответ Th2-типа. Парадоксально, что НР индуцирует мукозальный ответ со стороны Т-клеток преимущественно с Th1-фенотипом. Этот поляризованный

Рис. 2. Факторы ответа хозяина в ответ на Cag-антиген НР



Th1-ответ, являющийся по сути «дефектным» по отношению к внеклеточному возбудителю, создает благоприятные условия для персистенции инфекта [21].

Проблема презентации персистирующего антигена заключается в том, что происходит активация пула так называемых непрофессиональных АПК, к которым можно отнести и мукоциты слизистой оболочки желудка, экспрессирующие на клеточной поверхности DR-антигены [2]. «Непрофессиональные АПК» не обеспечивают полноценного процессинга НР-антигенов вследствие предполагаемой aberrантности молекул HLA класса II. В результате полноценная антиген-специфическая реакция не реализуется, а эффект взаимодействия «непрофессиональных АПК» и Т-клеток в присутствии провоспалительных цитокинов сводится к поддержанию *in situ* мононуклеарного воспалительного инфильтрата. Другим эффектом взаимодействия «непрофессиональной АПК» и лимфоцита является развитие аутоиммунных реакций.

Инфильтрация слизистой оболочки мононуклеарными вслед за нейтрофилами отражает хронизацию воспаления и специфический местный иммунный ответ (рис. 5). Следует отметить, что инфильтрация при НР-ассоциированном воспалении может быть не только диффузной, но и сопровождаться формированием лимфоидных фолликулов, которые становятся «поставщиками» клеток, включенных в реализацию локального иммунного ответа. При формировании мест-

Рис. 3. Иннатный иммунный ответ в отношении НР [4].

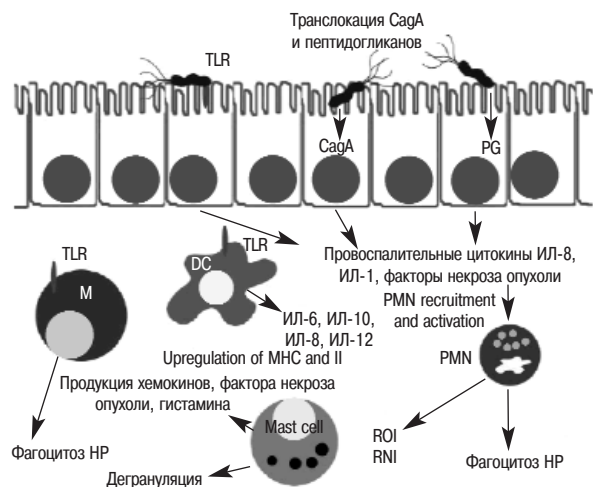
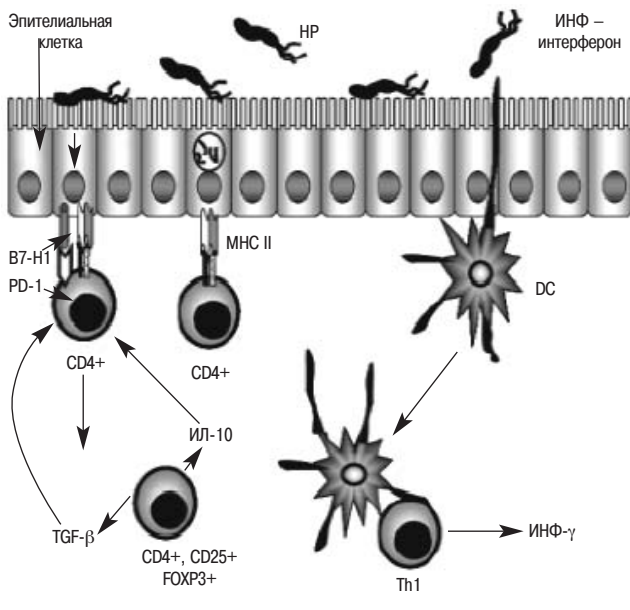


Рис. 4. Регуляция CD4⁺-клеток при инфицировании НР.

ного иммунного ответа лимфоидные фолликулы поставляют в собственную пластинку слизистой оболочки желудка Т- и В-лимфоциты, которые под воздействием антигенов НР и сигналов от Т-лимфоцитов дают начало клонам плазматических клеток, которые синтезируют антитела разных классов к антигенам инфекта [29]. Клетки, продуцирующие специфичные в отношении НР антитела – IgM и IgA, определяются в слизистой оболочке желудка инфицированных, а IgA с секреторным компонентом выявляется в желудочном соке. Число IgM- и IgA-продуцирующих клеток в биоптатах слизистой оболочки антрального отдела желудка в 40–50 раз больше, чем среди неинфицированных. Тем не менее продукция антител не завершается эрадикацией бактерии. Вероятно, желудочная слизь является защитной для инфекта нишей. Изменчивость генома НР, мимикрия по отношению к Lewis-антигенам и антигенам протонной помпы [23] сопровождается образованием аутоантител среди 20–30% инфицированных, что приводит к более быстрому развитию гипо- и ахлогидрии, связанной с повреждением клеток желудка [15].

Практически у всех инфицированных НР определяются специфические антитела по отношению к антигенам инфекта (мембранным протеинам, флагеллину,

уреазе, липополисахаридам, адгезинам) и в сыворотке крови (*системный иммунный ответ*). Уже через 4 нед после инфицирования в сыворотке определяются специфические антитела, относящиеся к IgM, а в последующем, при хронизации инфекции, в сыворотке выявляются антитела, относящиеся к IgA и IgG [3]. Следует отметить, что титр антител не имеет статистически достоверных различий между лицами с бессимптомным течением инфекционного процесса и НР-ассоциированными заболеваниями.

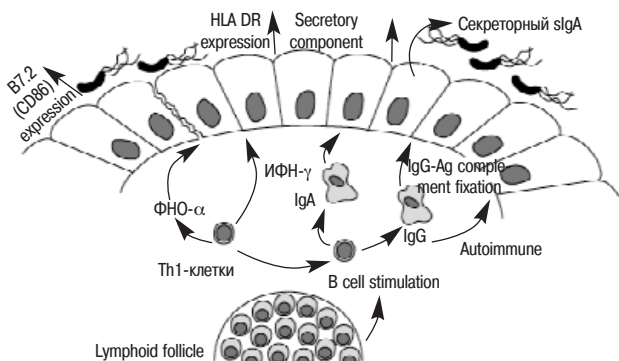
Индucedированное НР воспаление в слизистой оболочке желудка ассоциировано с изменением кислотной продукции и активности процессов клеточного обновления.

У подавляющего большинства инфицированных наблюдается гипергастринемия разной степени выраженности, обусловленная прежде всего гиперстимуляцией G-клеток цитокинами, которые выделяются клетками воспалительного инфильтрата собственной пластинки слизистой оболочки. Доказано также, что не только цитокины, но и непосредственный контакт мононуклеаров с G-клетками способен стимулировать секрецию гастрин. Кроме того, при непосредственном контакте бактерий с эпителиоцитами в последних увеличивается содержание ядерного фактора транскрипции NF-κB, который среди прочих эффектов приводит к увеличению продукции гастрин. В свою очередь гастрин, кроме регуляции секреции желудочного сока, непосредственно стимулирует рост НР. Помимо этого, ИЛ-8, секретируемый эпителиоцитами под действием НР, тормозит активность D-клеток, приводя к снижению концентрации соматостатина. Крайне важными являются данные, свидетельствующие о том, что содержание иммунореактивных G- и D-клеток в слизистой оболочке желудка не зависит от степени колонизации НР, но коррелирует со степенью воспалительных изменений, а также топографией гастрита. Антрум-гастрит сопровождается стимуляцией G-клеток и подавлением D-клеток. В теле желудка воспаления еще нет, поэтому депрессивное влияние ИЛ-1β на париетальные клетки отсутствует. Гиперхлоргидрия приводит к забросу кислого содержимого в двенадцатиперстную кишку, что вызывает желудочную метаплазию, заселение НР и изъязвление. Отсюда и обозначение антрум-гастрита как «язвенный». При перемещении НР в тело желудка, возникающее по мере истощения париетальных клеток и повышения pH в просвете антрального отдела, паракринные влияния цитокинов Th1-лимфоцитов и макрофагов – ИЛ-1β, интерферона-γ (ИФН-γ) – оказывают ингибирующее влияние на париетальные и энтерохромафинные клетки, что ассоциировано с гипо-, а затем и ахлогидрией [26].

Другим феноменом, ассоциированным с воспалением, является повреждение мукоцитов. Привлеченные вследствие инфицирования НР нейтрофилы способны синтезировать активные формы кислорода и соединения азота, являющиеся мощными окислителями. «Окислительный взрыв» с активацией перекисного окисления липидов, окислением белка и окислением ДНК сопровождается повреждением ДНК эпителиоцитов.

Воспаление в слизистой оболочке желудка обуславливает и нарушение процессов клеточного обновления. Воспалительные медиаторы: ИФН-α, ФНО-α и другие цитокины – увеличивают апоптоз, вызванный НР. Активированные хеликобактером макрофаги стимулируют апоптоз Т-лимфоцитов и естественных киллеров (NK) благодаря активации кислородных радикалов под действием цекропиноподобного пептида, вырабатываемого НР. Помимо этого, активация апоптоза осуществляется посредством и прямого влияния факторов НР: уреазы, вакуолизирующего цитотоксина, СаgA, липополисахарида и других бактериальных продуктов. X.Fan и соавт. (2007 г.) показали стимуляцию апоптоза

Рис. 5. Специфический иммунный ответ по отношению к НР в слизистой оболочке желудка.



в желудочных эпителиальных клетках после присоединения НР к молекулам II класса HLA [18]. Индукция апоптоза при этом зависела от уровня экспрессии молекул эпителиоцитами и блокировалась антителами к антигенам II класса HLA. Клетки, дефицитные по экспрессии молекул II класса HLA, были невосприимчивы к апоптозу, индуцированному НР. Адгезия бактерий к эпителиальным клеткам также стимулирует полимеризацию актина и фосфорилирование клеточных белков, что может рефлексировать сигнальные механизмы, ведущие к запрограммированной смерти клетки [20].

Длительное перманентное повреждение желудочно-эпителия вследствие воспаления, вызванного инфекцией НР, изменяет процессы клеточного обновления. При хеликобактерном гастрите на эпителиоцитах резко увеличена экспрессия рецепторов к эпидермальному фактору роста, а этот механизм является универсальным и одним из самых мощных для стимуляции пролиферации. На фоне усиления пролиферации закономерно активируются и процессы апоптоза, поскольку при гиперпролиферации появляется больше незрелых клеток, которые быстрее повреждаются и поэтому элиминируются естественным биологическим путем – с помощью апоптоза [13].

Подводя итоги изложенному, следует отметить, что воспаление в слизистой оболочке желудка вследствие взаимодействия НР и хозяина сопровождается изменением кислотной продукции, активацией процессов перекисного окисления липидов с повреждением мукоцитов, а также изменением процессов клеточного обновления [6].

Рассматривая воспаление в слизистой оболочке желудка и ассоциированные с ним феномены в аспекте факторов хозяина, нельзя не упомянуть и о генетически детерминированном характере иммунного ответа (см. таблицу).

Лучше всего в этом отношении изучен полиморфизм генов, ИЛ-1 β , антагониста рецептора к ИЛ-1 β (ИЛ-1RN), ФНО- α и ИЛ-10 [28]. В частности, показано, что ИЛ-1 β -31 T/T-генотип ассоциирован с более тяжелым исходом НР-воспаления, значительным повреждением париетальных клеток, гипохлоргидрией и раком желудка, чем генотипы C/C и C/T. Оценка полиморфизма кодирующей части генов и их промоторов, ассоциированных с высоким риском развития дистального рака кишечника типа для выделения групп риска инфицированных пациентов, становится возможной уже не столько в аспекте научных исследований, сколько при формировании программ скрининга и профилактики рака желудка.

Совместная эволюция микроба и его хозяина предполагает ряд взаимных приспособлений. Персистенция микроба требует равновесия в активности сигналов как со стороны микро-, так и макроорганизма [27].

Если микробная популяция включает в себя несколько разных штаммов, усилениями со стороны хозяина происходит селекция определенных штаммов, наиболее полно подходящих к типу ответа хозяина [4].

Для клинициста знание влияния факторов ответа хозяина важно как в аспекте диагностики НР-ассоциированных заболеваний и их прогноза, так и лечебной тактики. Согласно одному из положений Маастрихтского консенсуса (2005 г.) [22] наиболее эффективная стратегия профилактики рака желудка – эрадикация в группе риска до формирования клинически значимых исходов.

Таким образом, НР в целом для человека как вида не является ни «новой угрозой», ни «старым другом», а риск развития клинически значимых исходов инфицирования определяется результирующей взаимодействий факторов патогенности бактерии, ответа макроорганизма и условий внешней среды.

Литература

1. Ивашкин В.Т. Основные понятия и положения фундаментальной иммунологии. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2008; 4: 4–13.
2. Кононов А.В. Воспаление как основа *Helicobacter pylori*-ассоциированных болезней: от гастрита – до рака желудка. *Труды II съезда Российского общества патологоанатомов.* М, 2006; с. 229–31.
3. Akbiani AA. The role of type-specific antibodies in colonization and infection by *Helicobacter pylori*. *Curr Opin Infect Dis* 2005; 18 (3): 223–7.
4. Algood HM, Cover TL. *Helicobacter pylori* persistence: an overview of interactions between *H. pylori* and host immune defenses. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19 (4): 597–613.
5. Allen LA, Beecher BR, Lynch JT. *Helicobacter pylori* disrupts NADPH oxidase targeting in human neutrophils to induce extracellular superoxide release. *J Immunol* 2005; 174: 3658–67.
6. Amieva MR, El-Omar EM. Host-bacterial interactions in *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology* 2008; 134 (1): 306–23.
7. Beswick EJ, Suarez G, Reyes VE. *H. pylori* and host interactions that influence pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2006; 12 (35): 5599–605.
8. Blaser MJ, Atherton JC. *Helicobacter pylori* persistence: biology and disease. *J Clin Invest* 2004; 113: 321–33.
9. Evans DJ et al. Characterization of a *Helicobacter pylori* neutrophil-activating protein. *Infect Immun* 1995; 63 (6): 2213–20.
10. El-Omar EM. The importance of interleukin 1beta in *Helicobacter pylori* associated disease. *Gut* 2001; 48 (6): 743–7.
11. Schmausser B et al. Expression and subcellular distribution of toll-like receptors TLR4, TLR5 and TLR9 on the gastric epithelium in *Helicobacter pylori* infection. *Clin Exp Immunol* 2004; 136: 521–6.
12. Archimandritis A et al. Expression of HLA-DR, costimulatory molecules B7-1, B7-2, intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and Fas ligand (FasL) on gastric epithelial cells in *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology* 2004; 126: 1000–10.

Генетический полиморфизм иммунного ответа на инфицирование НР

Продукт гена	Мутация	Влияние
ДИЛ-1 β ИЛ-1RA	ИЛ1 β -511 T/T, ИЛ1 β -31 C/C ИЛ-1RN*2	Увеличивается риск атрофии и рака желудка Снижает экспрессию рецепторов антагониста ИЛ-1, что увеличивает активность ИЛ-1
ФНО- α ИЛ-8 ИЛ-10 MPO	ФНО- α -308A/A ИЛ-8-251A/A ИЛ-8-251A/T ATA/GCC MPO-463A	Увеличивается риск атрофии, формирования язвы, и рака желудка Активация нейтрофильных лейкоцитов, более высокий риск формирования язвы, рака Ассоциация с более высоким риском развития рака желудка Меньший уровень экспрессии миелопероксидазы, меньший риск персистенции инфекции
CD14 TLR4	CD14*-159T TLR4*Asp299Gly	Повышение уровня экспрессии CD14, а также вероятности инфицирования НР Снижение уровня инантного иммунного ответа, ассоциация с развитием MALT-лимфомы
FUT2 FUT3	FUT2 secretor (Se) FUT3 le/le	Полиморфизм флукозилтрансфераз влияет на синтез Lewis-антигенов, ассоциирован с более высоким уровнем персистенции НР

- cobacter pylori gastritis; influence of H. pylori eradication. Clin Exp Immunol 2000; 119: 464–71.*
13. Fox JG, Wang TC. Inflammation, atrophy, and gastric cancer. *J Clin Invest* 2007; 117 (1): 60–1.
 14. Backbed F et al. Gastric mucosal recognition of *Helicobacter pylori* is independent of Toll-like receptor 4. *J Infect Dis* 2003; 187: 829–36.
 15. D'Elia MM et al. *Helicobacter pylori* and gastric autoimmunity. *Microbes Infect* 2004; 6 (15): 1395–401.
 16. Torok AM et al. *Helicobacter pylori* Induces Interleukin-8 Secretion by Toll-Like Receptor 2- and Toll-Like Receptor. *Infect Immun* 2005; 73 (3): 1523–31.
 17. Fan X et al. *Helicobacter pylori* urease binds to class II MHC on gastric epithelial cells and induces their apoptosis. *J Immunol* 2000; 165: 1918–24.
 18. Beswick EJ et al. *Helicobacter pylori*-induced IL-8 production by gastric epithelial cells up-regulates CD74 expression. *J Immunol* 2005; 175: 171–6.
 19. Lundgren AC et al. *Helicobacter pylori*-specific CD4+ T cells home to and accumulate in the human *Helicobacter pylori*-infected gastric mucosa. *Infect Immun* 2005; 73: 5612–9.
 20. Kusters JG, van Vliet AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19 (3): 449–90.
 21. Bamford KB et al. Lymphocytes in the human gastric mucosa during *Helicobacter pylori* infection have a T helper cell 1 phenotype. *Gastroenterology* 1998; 114: 482–92.
 22. Malfertheiner P, Malfertheiner P, Mégraud F, O'Morain C. Guidelines for the Management of *Helicobacter pylori* Infection Summary of the Maastricht-3 2005 Consensus Report. *Business briefing: European gastroenterology review* 2005; p. 59–60.
 23. Amedei A et al. Molecular mimicry between *Helicobacter pylori* antigens and H+K+-adenosine triphosphatase in human gastric autoimmunity. *J Exp Med* 2003; 198 (8): 1147–56.
 24. Viala J et al. Nod1 responds to peptidoglycan delivered by the *Helicobacter pylori* cag pathogenicity island. *Nat Immunol* 2004; 5: 1166–74.
 25. O'Keefe J, Moran AP. Conventional, Regulatory, and Unconventional T Cells in the Immunologic Response to *Helicobacter pylori*. Blackwell Publishing Ltd, *Helicobacter* 2008; 13: 1–19.
 26. Peek R, Crabtree JE. *Helicobacter* infection and gastric neoplasia. *J Pathol* 2006; 208 (2): 233–48.
 27. Peek RM. Events at the Host-Microbial Interface of the Gastrointestinal Tract. The pathogenesis of *Helicobacter pylori* persistence. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 289 (1): 8–12.
 28. Peca AS. Genetic factors determining the host response to *Helicobacter pylori*. *World J Gastroenterol* 2000; 6 (5): 624–5.
 29. Suarez G, Reyes VE, Beswick EJ. Immune response to *H. pylori*. *World J Gastroenterol* 2006; 12 (35): 5593–8.
 30. Blaser MJ. The biology of cag in the *Helicobacter pylori*-human interaction. *Gastroenterology* 2005; 128: 1512–5.
 31. Tytgat GNJ. Ulcers and gastritis endoscopy 2000; 32 (2).
 32. Velin D, Michetti P. Immunology of *Helicobacter pylori* infection. *Digestion* 2006; 73: 116–23.

Значение кларитромицина в эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*

Т.Л. Лапина

Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х.Василенко Первого МГМУ им. И.М.Сеченова

Заболевания, ассоциированные с инфекцией *Helicobacter pylori*, широко распространены. В качестве показаний к лечению этой инфекции выступают язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, атрофический гастрит, функциональная диспепсия, гастропатия, индуцированная нестероидными противовоспалительными препаратами, и другие болезни и состояния. Поэтому эрадикационная терапия *H. pylori* чрезвычайно востребована в практике терапевтов, гастроэнтерологов и врачей других специальностей.

В качестве основной схемы в итоговом докладе Третьей согласительной конференции по диагностике и лечению инфекции *H. pylori* (Маастрихт-3, 2005 г.) представлена трехкомпонентная терапия, включающая ингибитор протонной помпы (ИПП), кларитроми-

цин и амоксициллин (или метронидазол) [1]. Эффективность и безопасность «тройной» терапии продемонстрированы в многочисленных исследованиях во всем мире, проанализированы в метаанализах и систематических обзорах. Обширная фактологическая база обеспечила тройной схеме ключевое место в международных согласительных документах, посвященных проблеме хеликобактерной инфекции. Стандартные дозы ИПП (2 раза в сутки), обеспечивающих кислото-супрессивный эффект, комбинируют с кларитромицином (500 мг 2 раза в сутки) и амоксициллином (1000 мг 2 раза в сутки) или метронидазолом (500 мг 2 раза в сутки). Таким образом, обязательным антибактериальным компонентом служит макролидный антибиотик кларитромицин.

Таблица 1. Динамика резистентности к метронидазолу и кларитромицину штаммов *H. pylori*, выделенных от взрослых лиц в Москве в 1996–2001 гг. (Л.В.Кудрявцева и соавт., 2004)

Резистентные штаммы, %	Годы наблюдения					
	1996	1997	1998	1999	2000	2001
К метронидазолу	36	42	56	54	56	55
К кларитромицину	0	8	14	17	16,6	13,8