

Факторы микро- и макроорганизма, влияющие на эффективность антихеликобактерной терапии

Д.Н.Андреев, Ю.А.Кучерявый

ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава РФ

Введение

На сегодняшний день инфекция *Helicobacter pylori* считается важнейшим этиопатогенетическим фактором развития хронического гастрита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, MALT-лимфомы, а также аденокарциномы желудка. Помимо этого, за последние десятилетия появился ряд исследований, демонстрирующих возможную прямую или опосредованную ассоциацию инфекции *H. pylori* с развитием идиопатической железодефицитной анемии, а также идиопатической тромбоцитопенической пурпуры [1].

С момента принятия первых рекомендаций по лечению инфекции *H. pylori* Национальными институтами здоровья США прошло почти 20 лет. С тех пор антихеликобактерная терапия (АХТ), включающая в себя комбинацию антибактериальных препаратов (АБП) в сочетании с антисекреторным средством, рассматривается как безальтернативная основа лечения *H. pylori*-ассоциированных заболеваний [1, 2]. Однако современный этап клинического применения АХТ характеризуется рядом негативных тенденций и в первую очередь снижением эффективности классической тройной схемы эрадикационной терапии [1, 3, 4]. Если в середине 1990-х годов эффективность данной схемы АХТ составляла 90%, то в настоящее время во многих регионах мира она редко превышает 60% [4]. В свою очередь, даже применение схем 2-й линии АХТ, а также альтернативных не дает 100% уверенности в эффективности лечения. Так почему же схемы АХТ, гарантирующие стабильно максимальный уровень эрадикации микроорганизма, отсутствуют в принципе?

Исследованиями последних десятилетий было показано, что на эффективность АХТ может оказывать влияние целый ряд гетерогенных факторов (см. таблицу), которые в целом можно разделить на две основные группы: факторы микроорганизма (бактерия) и факторы макроорганизма (пациента). При этом в клинической практике нередки случаи, когда у одного пациента имеется сочетание сразу нескольких независимых факторов, существенно снижающих эффективность проводимой АХТ [5].

Факторы микроорганизма

Резистентность к АБП. На настоящий момент резистентность *H. pylori* к АБП рассматривается как главный фактор, негативно влияющий на эффективность разных схем АХТ [1, 4–6]. Главной причиной столь драматического роста антибиотикорезистентности *H. pylori* можно считать бесконтрольный и подчас необоснованный прием антибактериальных средств в популяции [4].

Согласно литературным данным распространенность устойчивых штаммов *H. pylori* растет во всем мире [1, 3–5, 7]. В настоящее время спектр резистентности *H. pylori* охватывает фактически все препараты, используемые в целях эрадикации микроорганизма. При этом среди антибиотиков, применяемых в схемах 1-й линии АХТ, наиболее остро стоит проблема резистентности к метронидазолу и кларитромицину, в то время как устойчивость к амоксициллину и тетрациклину

остается на довольно низком уровне [5, 7]. Так, согласно систематическому обзору V.De Francesco и соавт. (2010 г.) в общемировой популяции отмечаются следующие показатели резистентности *H. pylori* к основным антибиотикам, применяемым в схемах эрадикационной терапии [7]:

- кларитромицин – 17,2% (95% доверительный интервал – ДИ 16,5–17,9);
- метронидазол – 26,7% (95% ДИ 25,2–28,1);
- амоксициллин – 11,2% (95% ДИ 9,6–12,7);
- левофлоксацин – 16,2% (95% ДИ 14,4–18);
- тетрациклин – 5,9% (95% ДИ 4,7–7,1);
- рифабутин – 1,4% (95% ДИ 0,81–9);
- полирезистентность – 9,6% (95% ДИ 8,5–10,7).

К сожалению, в России на текущий момент отсутствуют конкретные данные федерального уровня касательно антибиотикорезистентности *H. pylori*. Ориентируясь на доступные литературные данные в этом направлении, можно сделать вывод, что показатель резистентности *H. pylori* к кларитромицину в России, по обобщенным данным, приближается к рубежу в 20%, а резистентность к метронидазолу уже давно превышает 50% [1, 3, 8].

Стоит отметить, что в настоящий момент большинством исследователей отмечено, что резистентность к кларитромицину имеет более высокую клиническую значимость по сравнению с резистентностью к метронидазолу [2, 5, 6]. Этот факт находит свое отражение в консенсусе Маастрихт IV, рекомендующем дифференцированный подход к назначению схем АХТ в зависимости от показателя кларитромициновой резистентности в популяции [9]. Подтверждением этой позиции являются результаты метаанализа L.Fischbach, E.Evans (2007 г.), включившего 93 исследования. Так, в случае резистентности *H. pylori* к кларитромицину эффективность тройной терапии (ингибитор протонной помпы – ИПП + кларитромицин + амоксициллин) снижается на 66,2% (95% ДИ 58,2–74,2). В свою очередь, эффективность тройной терапии с метронидазолом (ИПП + кларитромицин + метронидазол) уменьшается на 35,4% (95% ДИ 25,4–45,4) при резистентности к кларитромицину и лишь на 18,7% (95% ДИ 13,4–24,0) в случае резистентности к метронидазолу [10].

Высокая бактериальная нагрузка. Некоторые исследования показали, что высокая бактериальная нагрузка является существенным фактором риска неэффективности стандартных схем АХТ [11]. Во многом это может быть определено более высокой вероятностью присутствия на момент начала антибактериальной терапии резистентных штаммов [5].

Одним из широко применяемых методов определения бактериальной нагрузки является ¹³C-уреазный дыхательный тест (УДТ). Считается, что значение Δ, превышающее 35% по сравнению с исходным (Δ over baseline, DOB) при проведении УДТ, может указывать на высокий риск неудачи АХТ [5]. Тем не менее стоит отметить, что в некоторых исследованиях не было установлено достоверной корреляционной связи между показателями УДТ и терапевтическим исходом [12].

Низкая вирулентность штамма бактерии. Существуют данные, свидетельствующие, что некоторые факторы вирулентности *H. pylori* могут опосредовать чувствительность бактерий к антибактериальной терапии. Некоторые исследования показали, что высоковирулентные CagA-положительные штаммы *H. pylori* являются более восприимчивыми к антибиотикам по сравнению с CagA-отрицательными штаммами. Кроме того, присутствие аллеля VacA s1m1 также увеличивает чувствительность бактерии по сравнению с аллелем VacA s2m2 [13]. Такая вариабельность чувствительности микроорганизма к антибиотикам может быть опосредована более активным делением CagA-положительных и VacA s1m1-штаммов бактерий.

Реактивация кокковых форм *H. pylori* в спиралевидные. Кокковые формы *H. pylori* рассматриваются как естественный эволюционный этап спиралевидных *H. pylori*. Трансформация бактерий в кокковую форму может происходить при неблагоприятных воздействиях факторов окружающей среды (рН, температура), а также при нерациональном применении антибиотиков [1, 5]. Кокковые формы *H. pylori* утрачивают ферментативную активность и способность к делению, тем самым создаются благоприятные условия для их сохранения в просвете кишечника, а также во внешней среде, откуда они могут передаваться человеку фекально-оральным путем [14]. В желудке происходит реактивация кокковых форм в активные спиралевидные формы с последующей колонизацией слизистой оболочки органа. Главным образом клиническое значение кокковых форм обусловлено их невосприимчивостью к АБП, которые действуют только на активно делящиеся микроорганизмы [15].

Факторы макроорганизма (пациента)

Низкий комплаенс пациента. Несоблюдение пациентом правил приема АХТ является нередкой причиной неэффективности лечения [4, 5, 8, 16]. К сожалению, данная проблема является достаточно актуальной для российского контингента пациентов.

Еще 20 лет назад D.Graham и соавт. продемонстрировали, что пациенты с хорошим комплаенсом имеют более высокую эффективность АХТ (96%) по сравнению с пациентами с низким комплаенсом (69%) [17]. При этом главной причиной снижения комплаенса является развитие побочных эффектов на фоне применения АХТ. Актуальность этой проблемы определена не только тем, что все схемы АХТ первой линии включают сразу два АБП в высоких дозах, но и длительностью самого курса лечения, который может составлять до 14 дней [16].

Частота побочных эффектов при использовании различных схем АХТ весьма вариабельна. По данным зарубежных авторов в исследованиях, где назначалась 7-дневная схема АХТ, частота побочных проявлений достигала 41%, а у 3–10% больных служила причиной отмены лечения [18]. В свою очередь, пролонгация курса АХТ до 10–14 дней, как правило, сопровождается развитием побочных проявлений в более чем половине случаев [5].

Таким образом, профессионализм врача, его способность к убеждению пациента, строительству довери-

тельных отношений имеет фундаментальное значение в контексте терапевтического успеха АХТ.

Гиперсекреция соляной кислоты. Как известно, активность различных антибиотиков *in vitro* значительно уменьшается или полностью нивелируется в условиях *in vivo* при очень низких значениях рН желудочного сока. Во многом этот факт объясняет необходимость включения ИПП в схемы АХТ. В то же время, мы сегодня знаем, что *H. pylori* находится в нереплицирующемся, но жизнеспособном состоянии (т.е. становятся фенотипически резистентной), когда окружающая его среда имеет рН от 3 до 6 [19]. Повышение рН выше 6 дает бактериям возможность перейти в репликативное состояние, когда они становятся чувствительными к амоксициллину и кларитромицину. При таких же значениях рН отмечается наибольшая устойчивость (максимальный период полураспада) амоксициллина и кларитромицина. В пользу указанных выше наблюдений следует отнести и 5,4% преимущество в эффективности АХТ у лиц с нормацидностью на момент начала приема эрадикационной схемы относительно пациентов лиц с исходно избыточным кислотообразованием [20]. Таким образом, пациенты, страдающие заболеваниями, ассоциированными с гиперсекрецией соляной кислоты (синдром Золлингера–Эллисона, идиопатическая гиперсекреция соляной кислоты, системный мастоцитоз), как правило, имеют более низкую эффективность стандартных схем эрадикационной терапии [5, 21, 22].

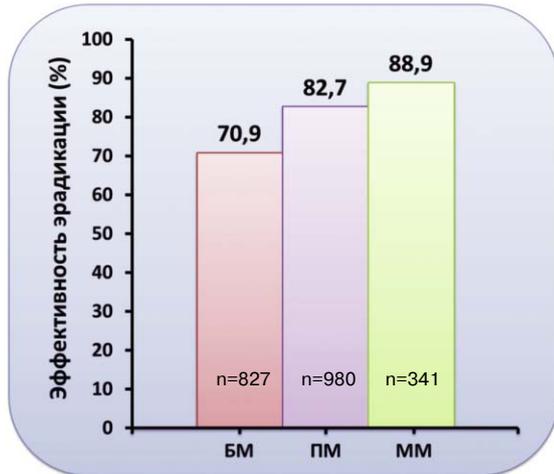
Полиморфизм гена CYP2C19. С учетом значимости ИПП в схемах АХТ принципиальным вопросом являются фенотипические отличия в метаболизме данного класса препаратов. Основным путем метаболизма ИПП является энзимная система цитохрома P-450 в печени, с участием двух ее изоформ – CYP2C19 (преимущественно) и CYP3A4 [23]. Скорость метаболизма, а соответственно и эффективность ИПП в первую очередь детерминирована полиморфизмом гена, кодирующего изоформу CYP2C19 [23, 24]. В зависимости от типов мутаций CYP2C19 популяцию можно подразделить на три фенотипические группы [25]:

1. «быстрые» метаболизаторы (гомозиготы, нет мутаций):
 - wt/wt (CYP2C19*1/*1);
2. «промежуточные» метаболизаторы (гетерозиготы, мутация в одной аллели):
 - wt/m1 (CYP2C19*1/*2);
 - wt/m2 (CYP2C19*1/*3);
3. «медленные» метаболизаторы (мутация в обеих аллелях):
 - m1/m1 (CYP2C19*2/*2);
 - m1/m2 (CYP2C19*2/*3);
 - m2/m2 (CYP2C19*3/*3).

Пациенты с фенотипом «быстрых» метаболизаторов осуществляют быстрый метаболизм ИПП, а следовательно антисекреторный эффект от приема ИПП у них имеет меньшую выраженность, чем у пациентов с фенотипами «промежуточных» и «медленных» метаболизаторов [23, 25]. В контексте АХТ разница в антисекреторном эффекте может определить более низкий уровень эрадикации *H. pylori* у «быстрых» метаболизаторов [4, 5, 24, 25]. Так, в метаанализе S.Padol и соавт. (2006 г.) была про-

Факторы микроорганизма	Факторы макроорганизма
Резистентность к АБП	Низкий комплаенс пациента
Высокая бактериальная нагрузка	Гиперсекреция соляной кислоты
Низкая вирулентность штамма (CagA-отрицательные, VacA s2m2)	Полиморфизм гена CYP2C19
Реактивация кокковых форм <i>H. pylori</i> в спиралевидные	Полиморфизм гена IL-1β
	Полиморфизм гена MDR1
	Избыточная масса тела/ожирение
	Сахарный диабет
	Курение

Рис. 1. Влияние различных фенотипов CYP2C19 на эффективность АХТ [26].



Примечание. БМ – «быстрые» метаболизаторы, ПМ – «промежуточные» метаболизаторы, ММ – «медленные» метаболизаторы.

Рис. 2. Влияние полиморфизма гена IL-1β-511 на эффективность АХТ [29].

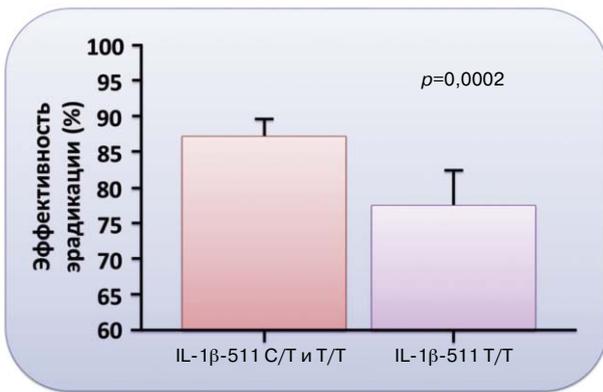
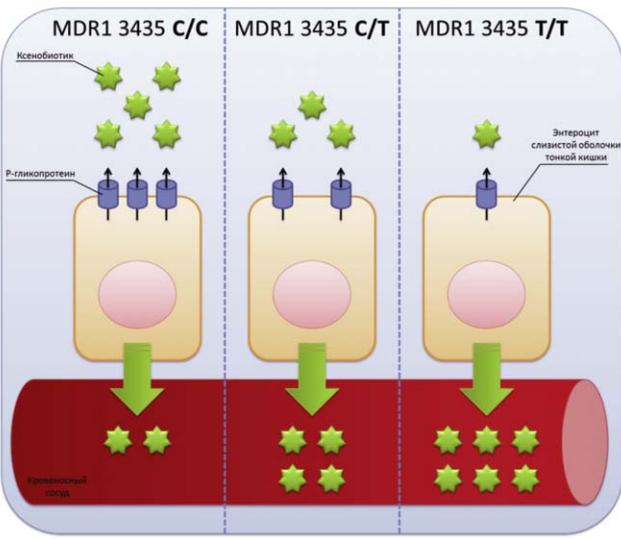


Рис. 3. Влияние экспрессии Р-гп на абсорбцию ксенобиотиков в зависимости от полиморфизма гена MDR1 3435 [32].



демонстрирована более высокая эффективность АХТ у пациентов с фенотипами «медленных» (88,9%) и «промежуточных» (82,7%) метаболизаторов по сравнению с «быстрыми» (70,9%) (рис. 1) [26].

Поскольку молекулярно-генетические исследования малодоступны практикующему врачу в клинической

практике, заподозрить «быстрых» метаболизаторов можно, ориентируясь на сохранение болевого абдоминального синдрома на 3–4-е сутки от начала терапии ИПП, а также медленную эндоскопическую динамику при эпителизации эрозий и рубцевании язвенных дефектов у пациента. В свою очередь недостаточность антисекреторного эффекта от проводимой терапии ИПП можно верифицировать методом 24-часовой внутривнежелудочной рН-метрии.

Применение двойных доз ИПП у «быстрых» метаболизаторов не всегда позволяет рассчитывать на терапевтический успех [5]. В этой связи перспективно использовать представителей ИПП, которые отличаются минимальной зависимостью от фенотипически-детерминированных вариантов печеночного метаболизма: рабепразол и эзомепразол. Рабепразол преимущественно метаболизируется неэнзиматическим путем, за счет чего менее зависим от полиморфизма гена CYP2C19 [23, 25]. Эзомепразол является S-энантиомером омепразола, это свойство в рамках феномена стереоселективности обуславливает его более медленную биотрансформацию системой цитохрома P-450 в отличие от рацемата (омепразола) [23].

Полиморфизм гена IL-1β. Интерес к провоспалительному цитокину IL-1β в контексте эффективности АХТ обусловлен широкой вариабельностью биологической активности данного цитокина и в первую очередь его способностью ингибировать продукцию соляной кислоты париетальными клетками желудка. К сегодняшнему дню известно, что IL-1β является одним из самых сильных среди известных ингибиторов кислотной продукции [27].

Таким образом, полиморфизм гена IL-1β может детерминировать различный антисекреторный эффект данного цитокина. В настоящий момент наиболее изучен биаллельный полиморфизм IL-1β в позиции –511, который представляется заменой цитозина на тимин (С→Т). Доказано, что полиморфные варианты гена IL-1β являются высокопродуцирующими IL-1β [27]. У лиц, гомо- (Т/Т) или гетеро- (С/Т) зиготных по высокопродуцирующему аллелю IL-1β, продуцируется в 4 и 2 раза соответственно больше этого цитокина, чем у лиц, гомозиготных по немутантному аллелю (С/С) этого гена [27, 28].

Проведенные к настоящему времени исследования зарубежных авторов констатируют, что полиморфизм гена IL-1β-511 существенно влияет на эффективность АХТ: при наличии Т-аллеля процент эрадикации выше. Так, согласно обзору M.Sugimoto и соавт. (2009 г.) эффективность АХТ при генотипе IL-1β-511 C/C составляет 77,4% (95% ДИ 71,9–92,3), что значительно ниже по сравнению с генотипами C/T и T/T (87,2%; 95% ДИ 84,5–89,5, $p=0,0002$) (рис. 2) [29]. Аналогичные результаты были продемонстрированы в нашем исследовании, проведенном в смешанной популяции пациентов Москвы и Московской области [30].

Полиморфизм гена MDR1. Как известно, на абсорбцию многих пероральных лекарств может влиять полиспецифичный АТФ-зависимый эффлюксный транспортер – Р-гликопротеин (Р-гп). Последний, осуществляя эффлюкс ксенобиотиков из цитозоля через плазматическую мембрану в межклеточное пространство, является важным компонентом гомеостаза клетки. ИПП являются субстратом Р-гп, ввиду чего активность последнего может влиять на эффективность антисекреторной терапии, а, следовательно, успешность АХТ [31].

Экспрессия и функциональная активность Р-гп определяется полиморфизмом гена MDR1 (ABCB1), который кодирует данный белок. Наиболее изученной вариацией данного гена является однонуклеотидный полиморфизм в позиции 3435 экзона 26 [31, 32]. Считается, что генотипы MDR1 3435 C/T и C/C характери-

зуются высоким и умеренным уровнем экспрессии Р-гп на апикальном полюсе мембран энтероцитов кишечника. В свою очередь генотип MDR1 3435 T/T ассоциирован с низким уровнем экспрессии Р-гп, что обуславливает более высокий уровень абсорбции лекарственного вещества в системный кровоток по сравнению с генотипами С/Т и С/С (рис. 3) [32].

Исследований, посвященных оценке влияния полиморфизма гена MDR1 на эффективность АХТ, не так много. В работе V.Gawronska-Szklarze и соавт. (2005 г.) генотип MDR1 3435 T/T был ассоциирован с более высоким уровнем эрадикации *H. pylori*, чем генотип С/С [33]. Однако в исследовании T.Furata и соавт. (2007 г.) были получены противоположные результаты. Так, генотип MDR1 3435 T/T характеризовался более низкой частотой эрадикации *H. pylori* (67%), по сравнению с генотипами С/Т (81%) и С/С (82%) [34]. Скорее всего, гетерогенность полученных результатов может быть обусловлена различным влиянием полиморфизма гена MDR1 на фармакокинетику лекарственных средств у европеоидов и азиатов [34]. Кроме того, нельзя исключать, что на экспрессию Р-гп могут влиять параллельные одонуклеотидные полиморфизмы в других локусах гена MDR1.

Избыточная масса тела/ожирение. В исследовании M.Abdullahi и соавт. (2008 г.) была выявлена достоверная ассоциация между низкой эффективностью АХТ и избыточной массой тела или ожирением у пациентов без сахарного диабета. Так, эффективность АХТ у этой категории больных составила 55,0% по сравнению с 85,4% у лиц с индексом массы тела менее 25 кг/м² (отношение шансов – ОШ 4,77; 95% ДИ 1,64–13,87, $p < 0,005$) [35]. Механизмы влияния избыточной массы тела и ожирения на эффективность АХТ являются темой для дискуссий, скорее всего, подобные взаимосвязи могут быть объяснены изменением параметров фармакокинетики (увеличение объема распределения) лекарственных средств и в первую очередь антибиотиков.

Сахарный диабет. В ряде исследований было выявлено негативное влияние сопутствующего сахарного диабета (как типа 1, так и типа 2) на эффективность АХТ. Так, в сравнении с контрольными группами эффективность АХТ у этой категории больных, как правило, на 30% ниже [36, 37]. Вероятнее всего, это обусловлено диабетической ангиопатией слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта, приводящей к нарушению абсорбции АБП. Помимо этого, пациенты с сахарным диабетом более склонны к бактериальным инфекциям, а, следовательно, чаще применяют антибиотики, провоцируя формирование резистентных штаммов *H. pylori* [37].

Курение. Накопленные данные свидетельствуют, что курение негативно влияет на эффективность АХТ [38, 39]. В частности в метаанализе T.Suzuki и соавт. (2006 г.) было продемонстрировано, что эффективность АХТ на 8,4% выше (95% ДИ 3,3–13,5%, $p < 0,01$) у некурящих лиц. В свою очередь ОШ неудачи АХТ у курильщиков составило 1,95 (95% ДИ 1,55–2,45, $p < 0,01$) [39].

Истинная причина снижения эффективности АХТ у этой категории пациентов неизвестна. Считается, что курение может приводить к снижению желудочного кровотока и секреции слизи, тем самым снижая доставку антибиотиков в слизистую оболочку желудка [5]. Другим возможным объяснением негативного влияния курения на эффективность АХТ может являться тот факт, что курение приводит к гиперсекреции соляной кислоты, которая, в свою очередь, снижает показатели активности и стабильности антибиотиков.

Заключение

Таким образом, эффективность АХТ зависит от достаточно широкого спектра гетерогенных причин. Без-

условно, главным фактором, влияющим на эффективность назначенного лечения, можно назвать рост антибиотикорезистентности *H. pylori* к основным препаратам, используемым в схемах АХТ первой линии. С учетом того, что молекулярно-генетические исследования малодоступны практикующему врачу, приоритетными задачами клинициста для обеспечения оптимального уровня эффективности АХТ у индивидуального пациента являются достижение высокой compliance лечения в сочетании с корректным назначением АХТ. Помимо этого, целесообразно выявлять пациентов, входящих в группу риска неудачи АХТ: курящие пациенты, больные с избыточной массой тела, сопутствующим сахарным диабетом и заболеваниями, ассоциированными с гиперсекрецией соляной кислоты. Для достижения наивысшей эффективности АХТ у этих категорий пациентов оправдана тактика максимальной оптимизации лечения: пролонгация протокола АХТ до 14 дней, использование двойных доз ИПП, а также более передовых представителей ИПП (рабепразол, эзомепразол) и добавление препарата висмута в схему лечения.

Литература

1. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. и др. Клиническое значение инфекции *Helicobacter pylori*. Клиническая медицина. 2013; 8: 4–12.
2. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. и др. Современные аспекты диагностики и лечения инфекции *Helicobacter pylori* (по материалам консенсуса Маастрихт IV, Флоренция, 2010). Медицинский совет. 2012; 8: 10–9.
3. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Н.Г., Андреев Д.Н. Важные практические результаты и современные тенденции в изучении заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2012; 4: 17–26.
4. Gasparetto M, Pescarin M, Guariso G. *Helicobacter pylori* Eradication Therapy: Current Availabilities. ISRN Gastroenterol 2012; 2012: 186734.
5. De Francesco V, Ierardi E, Hassan C, Zullo A. *Helicobacter pylori* therapy: Present and future. World J Gastrointest Pharmacol Ther 2012; 3 (4): 68–73.
6. Grabam DY, Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance. Gut 2010; 59 (8): 1143–53.
7. De Francesco V, Giorgio F, Hassan C et al. Worldwide *H. pylori* antibiotic resistance: a systematic review. J Gastrointest Liver Dis 2010; 19 (4): 409–14.
8. Цуканов В.В., Амельчугова О.С., Буторин Н.Н. и др. Современные аспекты эрадикации *Helicobacter pylori*. Тер. архив. 2013; 2: 73–5.
9. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C et al. European *Helicobacter* Study Group. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. Gut 2012; 61 (7): 646–64.
10. Fischbach L, Evans EL. Meta-analysis: the effect of antibiotic resistance status on the efficacy of triple and quadruple first-line therapies for *Helicobacter pylori*. Aliment Pharmacol Ther 2007; 26 (3): 343–57.
11. Lai YC, Yang JC, Huang SH. Pre-treatment urea breath test results predict the efficacy of *Helicobacter pylori* eradication therapy in patients with active duodenal ulcers. World J Gastroenterol 2004; 10: 991–4.
12. De Francesco V, Zullo A, Perna F et al. *Helicobacter pylori* antibiotic resistance and [13C]urea breath test values. J Med Microbiol 2010; 59 (Pt 5): 588–91.
13. van Doorn LJ, Schneeberger PM, Nouban N et al. Importance of *Helicobacter pylori* *cagA* and *vacA* status for the efficacy of antibiotic treatment. Gut 2000; 46: 321–6.
14. Кудрявцева Л.В., Щербаков П.Л., Иваников И.О., Говорун В.М. *Helicobacter pylori*-инфекция: современные аспекты диагностики и терапии. Пособие для врачей. М., 2004.
15. Kusters JG, Gerrits MM, Van Strijp JA, Vandenbroucke-Grauls CM. Coccoid forms of *Helicobacter pylori* are the morphologic manifestation of cell death. Infect Immun 1997; 65: 3672–9.
16. O'Connor JP, Taneike I, O'Morain C. Improving compliance with *Helicobacter pylori* eradication therapy: when and how? Therap Adv Gastroenterol 2009; 2 (5): 273–9.
17. Grabam DY, Lew GM, Malaty HM et al. Factors influencing the eradication of *Helicobacter pylori* with triple therapy. Gastroenterology 1992; 102: 493–6.

18. Hudson N, Brydon WG, Eastwood MA et al. Successful *H. pylori* eradication incorporating a one-week antibiotic regimen. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9: 47–50.
19. Scott D, Weeks D, Melchers K, Sachs G. The life and death of *Helicobacter pylori*. *Gut* 1998; 43 (Suppl. 1): S56–60.
20. Chang CS, Yang CY, Wong FN et al. The effect of intragastric acidity on *Helicobacter pylori* eradication with bismuth-metronidazole-amoxicillin. *Hepato-gastroenterology* 1999; 46 (28): 2713–7.
21. Hirschowitz BI, Haber MM. *Helicobacter pylori* effects on gastritis, gastrin and enterochromaffin-like cells in Zollinger-Ellison syndrome and non-Zollinger-Ellison syndrome acid hypersecretors treated long-term with lansoprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 87–103.
22. Кучерявый ЮА, Баркалова ЕВ. Двойные дозы ингибиторов протонной помпы – путь повышения эффективности тройной антихеликобактерной терапии первой линии. *Лечебное дело*. 2012; 1: 36–42.
23. Маев ИВ, Андреев ДН, Дичева ДЕ, Гончаренко АЮ. Фармакотерапевтические аспекты применения ингибиторов протонной помпы. *Медицинский вестник МВД*. 2013; 3: 9–14.
24. Маев ИВ, Кучерявый ЮА, Момыналиев КТ и др. Полиморфизм гена CYP2C19 и эффективность антихеликобактериотерапии у больных язвенной болезнью. *Фарматека*. 2008; 13: 98–102.
25. Кучерявый ЮА. Влияние полиморфизма гена CYP2C19 на эффективность эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2009; 4: 128–32.
26. Padol S, Yuan Y, Thabane M et al. The effect of CYP2C19 polymorphisms on *H. pylori* eradication rate in dual and triple first-line PPI therapies: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101 (7): 1467–75.
27. Маев ИВ, Кучерявый ЮА, Оганесян ТС. Аллельный полиморфизм интерлейкина-1бета при хеликобактериозе. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2008; 5: 4–11.
28. Hwang IR, Kodama T, Kikuchi S et al. Effect of interleukin 1 polymorphisms on gastric mucosal interleukin 1beta production in *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology* 2002; 123: 1793–803.
29. Sugimoto M, Furuta T, Yamaoka Y. Influence of inflammatory cytokine polymorphisms on eradication rates of *Helicobacter pylori*. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24 (11): 1725–32.
30. Маев ИВ, Момыналиев КТ, Говорун ВМ, Кучерявый ЮА и др. Эффективность эрадикации *Helicobacter pylori* у больных язвенной болезнью в зависимости от полиморфизма гена IL-1b-511. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2008; 6: 27–32.
31. Pauli-Magnus C, Rekersbrink S, Klotz U, Fromm MF. Interaction of omeprazole, lansoprazole and pantoprazole with P-glycoprotein. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2001; 364: 551–7.
32. Siegmund W, Ludwig K, Giessmann T et al. The effects of the human MDR1 genotype on the expression of duodenal P-glycoprotein and disposition of the probe drug talinolol. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72: 572–83.
33. Gawronska-Szklarz B, Wrzesniewska J, Starzynska T et al. Effect of CYP2C19 and MDR1 polymorphisms on cure rate in patients with acid-related disorders with *Helicobacter pylori* infection. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61: 375–9.
34. Furuta T, Sugimoto M, Shiraishi N et al. Effect of MDR1 C3435T polymorphism on cure rates of *Helicobacter pylori* infection by triple therapy with lansoprazole, amoxicillin and clarithromycin in relation to CYP2C19 genotypes and 23S rRNA genotypes of *H. pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26 (5): 693–703.
35. Abdullabi M, Annibale B, Capocaccia D et al. The eradication of *Helicobacter pylori* is affected by body mass index (BMI). *Obes Surg* 2008; 18 (11): 1450–4.
36. Gasbarrini A, Ojetti V, Pitocco D et al. Efficacy of different *Helicobacter pylori* eradication regimens in patients affected by insulin-dependent diabetes mellitus. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35 (3): 260–3.
37. Sargın M, Uygun-Bayramicli O, Sargın H et al. Type 2 diabetes mellitus affects eradication rate of *Helicobacter pylori*. *World J Gastroenterol* 2003; 9 (5): 1126–8.
38. Suzuki T, Matsuo K, Sawaki A et al. Influence of smoking and CYP2C19 genotypes on *H. pylori* eradication success. *Epidemiol Infect* 2007; 135 (1): 171–6.
39. Suzuki T, Matsuo K, Ito H et al. Smoking increases the treatment failure for *Helicobacter pylori* eradication. *Am J Med* 2006; 119: 217–24.

Как лечить инфекцию *Helicobacter pylori* сегодня, актуальна ли классическая тройная терапия с кларитромицином?

А.А. Самсонов

Кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава РФ

Инфекция *Helicobacter pylori* считается важнейшим этиопатогенетическим звеном развития хронического гастрита (тип В), дуоденита (гастро-дуоденита), язвенной болезни (ЯБ) желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), MALT-лимфомы и некардиального рака желудка [1–3].

Актуальность поднятого вопроса стоит довольно остро, что продиктовано статистическими данными. Так, на начало XXI в. инфекция *H. pylori* относится к наиболее распространенным хроническим инфекциям человека и встречается у 80–90% жителей развивающихся стран Азии и Африки, у 40–70% жителей Восточной Европы, Южной Америки и у 25–30% населения развитых стран Европы и Северной Америки [4].

С целью содействия междисциплинарным исследованиям патогенеза *H. pylori*-ассоциированных заболеваний в 1987 г. была основана Европейская группа по изучению инфекции *H. pylori* – European *Helicobacter pylori* Study Group (EHSG) [5, 6]. С тех пор под патрона-

жем EHSG был организован ряд согласительных конференций с участием ведущих экспертов, в рамках которых на основе стандартов доказательной медицины вырабатывались подходы к диагностике и лечению *H. pylori*-ассоциированных заболеваний, были разработаны следующие рекомендации: Маастрихт II (2000 г.), Маастрихт III (2005 г.) и, наконец, последний пересмотр Маастрихт IV (2010 г.) [5–7].

Рекомендации консенсуса Маастрихт III

Особенно актуальными всегда стояли аспекты эрадикационной терапии *H. pylori*. В соответствии с рекомендациями консенсуса Маастрихт III в качестве эрадикационной терапии 1-й линии регламентировалась тройная терапия, включающая ингибитор протонной помпы (ИПП), кларитромицин (Кларид[®]) и амоксициллин (Флемоксин Солютаб), при условии, что в регионе первичная резистентность к кларитромицину не превышает 20%. В соответствии с новым консенсу-