

Проблема растущей резистентности микроорганизмов к антибактериальной терапии и перспективы эрадикации *Helicobacter pylori*

Я. С. Циммерман

Пермская государственная медицинская академия им. Е. А. Вагнера, Пермь, Россия

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Helicobacter pylori, антибактериальная терапия, антибиотикорезистентность, лечение, побочные эффекты

Науке известны десятки тысяч бактерий; кроме того, существует еще значительное количество неизвестных. Огромное количество видов бактерий сосуществует с макроорганизмом по принципу мутуализма (взаимной пользы) или комменсализма (компромисс; commensal — соотрапезник). Безусловно-патогенных для человека бактерий установлено несколько сотен [32].

Впервые антибиотики стали применять для борьбы с бактериальной инфекцией в середине XX века. Их создание (это очевидно) стало благом для человечества, позволив сохранить здоровье и жизнь многим миллионам людей.

Вместе с тем антибиотики и другие антибактериальные препараты (АБП) одновременно с уничтожением (эрадикацией) болезнетворных бактерий ликвидируют и эндосимбионтную микрофлору, необходимую для нормальной жизнедеятельности организма человека. При этом созданный в процессе эволюции и естественного отбора нормобиоценоз, занимающий в макроорганизме определенные экологические ниши (биотопы), оказался под угрозой уничтожения [45].

Опасность утраты эндосимбионтных бактерий под влиянием повсеместного, часто бесконтрольного и необоснованного применения АБП с широким спектром антибактериальной активности заключается в постепенном исчезновении биологически целесообразных симбиозов макроорганизма с бактериями. А это неизбежно влечет за собой снижение синтеза естественных иммуностимуляторов и, следовательно, обуславливает неполноценность иммунной системы и, в конечном счете, развитие иммунодефицитных состояний.

Следует также учитывать существование эволюционно-экологического антагонизма между бактериями и вирусами, благодаря которому между человеком и вирусами образуется «буферное звено», состоящее из эндосимбионтных бактерий, которое препятствует непосредственному контакту макроорганизма с вирусами. Бактерии обладают способностью сдерживать активность вирусов за счет образования ими нуклеолитических энзимов (ДНКазы и РНКазы), растворяющих вирусную нуклеиновую кислоту. При уничтожении эндосимбионтных бактерий АБП это «буферное звено» исчезает, что обуславливает возможность непосредственного контакта человека и вируса и распространения вирусных инфекций [45].

Одной из наиболее насущных проблем современной антибактериальной терапии стала ежегодно

растущая устойчивость (резистентность) болезнетворных бактерий к применяемым для их эрадикации АБП. Это привело к постепенной убыли эффективных АБП и глобальному распространению антибиотикорезистентности [35].

Последствием распространения болезнетворных бактерий, резистентных к АБП, стал неуклонный рост числа заболеваний бактериальной природы, которые еще недавно успешно лечились. Так, резко возросла летальность при сепсисе (до 70%), при туберкулезе и пневмониях, поскольку их возбудители приобрели резистентность к применяемым для их эрадикации АБП [45].

Бесконтрольное и необоснованное применение антибиотиков, которое, по данным ВОЗ, достигло 50% в стационарах и 70% в поликлиниках, нарушило хрупкое равновесие между человеком и колонизирующими его организм эндосимбионтными бактериями, где стали встречаться вирусы, микоплазмы, хламидии, L-формы бактерий [45, 46]. Фактически произошло радикальное изменение традиционной микрофлоры человека, а привычный для него микромир трансформировался в чуждый человеку и враждебный ему мир бактерий-мутантов и вирусов [46]. Не случайно в последнее время все чаще стали появляться публикации, озаглавленные: «Антибиотики как угроза» [11].

Причины роста антибиотикорезистентности

Среди главных причин распространения резистентности болезнетворных бактерий к АБП называют:

- неправильный выбор и применение АБП (например, назначение антибиотика с широким спектром действия в тех случаях, когда следовало бы назначить АБП с узким спектром действия;
 - эмпирическую антибактериальную терапию с использованием неадекватных доз и/или необоснованное сокращение или удлинение курса лечения антибиотиками;
 - фактическое отсутствие в последнее время разработок принципиально новых групп (классов) АБП [38];
 - распространение полирезистентности болезнетворных бактерий вследствие выработки ими β-лактамаз [26].
- Указывают также на ряд дополнительных причин:
- применение АБП с профилактической целью, что приводит к селекции резистентных штаммов микроорганизмов [1];
 - самостоятельное приобретение населением

АБП и самолечение при различных заболеваниях без консультации врача (в 33,2% случаев);

– отсутствие у многих врачей специальных знаний о рациональном применении АБП;

– применение АБП при вирусных инфекциях (гриппе, острой респираторной вирусной инфекции и др.), при которых они неэффективны;

– легкость возникновения у бактерий генных мутаций: приспособляемость одноклеточных микроорганизмов фактически беспредельна [17, 45];

– распространенность среди людей врожденных и особенно приобретенных (вторичных) иммунодефицитных состояний, способствующих развитию антибиотикорезистентности у бактерий [6];

– несоблюдение пациентами протокола лечения [2]: чем проще протокол лечения, тем выше приверженность пациента к его соблюдению [23];

– использование антибиотиков в сельском хозяйстве (например, при выращивании скота: в 50% случаев) [28].

Большинство исследователей признают, что антибиотикорезистентность достигла уже критического уровня и имеет тенденцию к дальнейшему распространению, в т. ч. на новые АБП. — она стала глобальной проблемой [28]. Особую опасность представляет полирезистентность бактерий к АБП [2].

Основным критерием роста резистентности бактерий к АБП служат не столько клинические данные, сколько минимальная подавляющая концентрация и режим дозирования АБП: доза препарата и продолжительность курса лечения [4, 12]. Эрадикация микроорганизмов становится эффективной только тогда, когда доза АБП превышает минимальную подавляющую концентрацию в 2–3 раза. В этих условиях вероятность киллинга (уничтожения) бактерии очень велика [4].

Еще один важный фактор эффективности АБП — наличие у него постантибиотического (персистирующего) действия. Этот показатель определяется временем, в течение которого отсутствует рост бактерий после отмены АБП [4].

Изучены механизмы развития резистентности бактерий к АБП, ведущими из которых являются:

– снижение или утрата бактериями способности к связыванию с конкретным АБП при сохранении ими функциональной активности;

– инактивация АБП;

– активное выведение АБП из микробной клетки (эфлюкс);

– нарушение проницаемости внешних структур микробной клетки [31].

Краткая характеристика некоторых групп (классов) антибактериальных препаратов

Макролидные антибиотики (klarитромицин, азитромицин, рокситромицин и др.) используются с 1952 г. (эритромицин). Отличаются высокой биодоступностью (30–65%), длительным периодом полувыведения, способностью легко проникать в ткани (особенно азитромицин). Оказывают прямое противовоспалительное действие, преимущественно бактериостатическое действие на грамположительные кокки (стрептококки, стафилококки) и на внутриклеточные микроорганизмы (легионеллы, микоплазмы, хламидии). Klarитромицин характеризуется высокой активностью в отношении инфекции *Helicobacter pylori* (HP), кислотоустойчивостью, высокой концентрацией в тканях, длительным периодом полувыведения ($T_{1/2}$ составляющим 3–7 ч) и

хорошей переносимостью. Доза: 500 мг 2 раза в сутки; курс 7–10 дней [18, 23, 33, 36]. Азитромицин отличается высокой биодоступностью (40%), высоким содержанием в тканях, длительным периодом полувыведения ($T_{1/2}$ до 55 ч), что позволяет назначать его 1 раз в сутки и использовать короткие курсы лечения (1–5 дней): дает продолжительный постантибиотический эффект (5–7 дней после отмены); хорошо переносится; активен в отношении HP. Доза: 500 мг 1 раз в сутки в течение 3 дней [23, 33, 36, 67, 71].

Фторхинолоны (левофлоксацин, ципрофлоксацин, норфлоксацин и др.). Препараты активны при стрептококковой (*Streptococcus pyogenes*, *S. viridans*) и стафилококковой (*Staphylococcus aureus* и др.) инфекции, при инфицировании *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli* и др.). Действуют и на грамотрицательную микрофлору (*Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus* и др.). Оказывают бактерицидное действие, вызывая концентрационно-зависимую гибель бактерий, дают умеренный постантибиотический эффект; хорошо переносятся; длительно циркулируют в крови, превышая минимальную подавляющую концентрацию в течение суток; легко проникают в ткани. Биодоступность достигает 100%, $T_{1/2}$ составляет 6–8 ч. Левифлоксацин активен в отношении HP, обладает благоприятным профилем безопасности [23, 36, 50, 67, 84].

Производные нитроимидазола (метронидазол, тинидазол и др.). Отличаются высокой активностью против анаэробов и HP (в комбинации с klarитромицином), *Clostridium difficile*, *Peptostreptococcus*, *Bacteroides* и протозойной инвазии (лямблии, амебы и др.). Биодоступность достигает 80%. $T_{1/2}$ составляет 6–8 ч. Доза: 500 мг 2–3 раза в сутки; курс лечения 7–14 дней [36, 54, 64].

Производные нитрофурана (фуразолидон, нифуроксазид или нифурател и др.). Обладают широким спектром антибактериальной и антипаразитарной активности, в т. ч. в отношении штаммов бактерий, устойчивых к антибиотикам; к ним очень редко развивается резистентность микрофлоры, в т. ч. HP. Вместе с тем у нитрофурановых производных довольно высока частота побочных эффектов. Фуразолидон действует преимущественно на грамотрицательные бактерии, а также на лямблии и т. п. Нифуроксазид (эрсесфурил, нифурател) эффективен и в отношении ряда грамположительных бактерий, не всасывается в желудочно-кишечном тракте. Эффективен при HP-инфекции (как и фуразолидон). Дозы: фуразолидон по 100 мг 3–4 раза в сутки, нифуроксазид по 200 мг 3–4 раза в сутки; курс лечения 7–10 дней [19, 24, 37, 72].

Карбапенемы (имипенем, меропенем, эртапенем). Их часто именуют препаратами выбора или резерва. Эта группа β -лактамов антибиотиков с широким спектром антибактериальной активности (грамотрицательные и грамположительные бактерии, анаэробы и др., в частности *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* и др.), способных к продукции β -лактамаз (ESBL — Extended Spectrum Beta-Lactamase). Известны 4 группы β -лактамаз; их гены входят в состав интегронов, локализованных на хромосомах или в плазмидах. Основным механизмом резистентности этих бактерий к β -лактамовым антибиотикам является продукция ими β -лактамаз, однако к карбапенемам у них резистентность не вырабатывается.

В настоящее время используют следующие карбапенемы: меропенем или циластатин и имипенем и новый препарат этой группы — эртапенем: они обеспечивают предсказуемое подавление жизнедеятельности разнообразных бактерий. Эффективность меропенема и

имипенем сопоставима. Новый препарат эртапенем отличается более высокой активностью при полимикробных инфекциях брюшной полости и более длительным периодом полувыведения. В трудных случаях рекомендуется комбинация карбапенемов с аминогликозидами (тобрамицин). Дозы: имипенем назначают внутривенно капельно по 500–1000 мг 3 раза в сутки в 100 мл 5% глюкозы или внутримышечно по 500–750 мг 2 раза в сутки, меропенем вводят внутривенно капельно в течение 30 мин по 500–1000 мг 3 раза в сутки, эртапенем назначают по 1000 мг 1 раз в сутки в виде инфузии [3, 74, 76, 80].

В связи с растущим распространением устойчивости микроорганизмов к антибактериальной терапии карбапенемы считают «последней линией (бастионом) обороны». Пока неизвестны антибиотики, способные заменить карбапенемы [3, 4, 38, 74, 76, 80].

При лечении инфекций, возбудителями которых являются *Enterococcus faecalis* и *E. faecium*, рекомендуется назначение ванкомицина или тейкопланина, а при наличии резистентности к ним — линезолида (из группы оксазолидинонов) в дозе 400–600 мг 2 раза в сутки внутрь или внутривенно [30].

При метициллинрезистентных штаммах стафилококков используют даптомицин (циклический монопептидный антибиотик, действующий только на грамположительные микроорганизмы) или цептобипрал (цефалоспориновый антибиотик). Эти препараты обеспечивают достижение эффекта и при лечении инфекций, вызванных мультирезистентными грамположительными бактериями; их недостаток — высокая стоимость [32].

Способы повышения эффекта антибактериальной терапии

Предложены различные способы повышения эффективности и безопасности антибактериальных средств. Назовем основные из них.

- «Продление жизни» уже существующих антибиотиков, способных подавлять жизнедеятельность бактерий, но при этом не наносить вреда эукариотическим клеткам макроорганизма [38]. Важно обеспечить соблюдение строгой политики использования АБП, назначая их только при наличии научно обоснованных показаний.

- Оптимизация режима дозирования АБП (величина дозы, кратность приема, продолжительность курса лечения).

- Использование обоснованных комбинаций АБП с разным спектром антибактериальной активности.

- Предварительное определение чувствительности выделенных штаммов микроорганизмов к конкретным АБП. (В России фактически не определяется устойчивость бактерий к АБП [35]).

- Знание предикторов неэффективной эрадикации (predict — предсказание).

- Сочетанное применение АБП и иммуномодулирующих средств (имунофана, гепона, галавита, тактивина, левамизола и др.) [1, 9, 10, 20, 42]. Болезнь развивается только тогда, когда подавлены (истощены) защитные (адаптационные) реакции макроорганизма [29].

- Включение в комплекс с АБП пре- и пробиотиков (синбиотиков) [25, 40, 47, 57].

- Создание принципиально новых АБП.

- Создание вакцин, обеспечивающих активный иммунитет против болезни, вызываемой конкретным инфекционным агентом (в т. ч. против НР-инфекции) [1, 4, 5, 22, 26, 30, 31].

Перечисленные выше предложения получили наименование «Стратегии оптимизации антибактериальной терапии» (Antibacterial stewardship) [4].

Рекомендация плановой ротации АБП и/или их сочетанного применения исходит из того, что замена одного антибактериального препарата на другой должна обеспечить повышение селективного давления на микроорганизм [5, 57]. Безусловно, имеет значение и качество АБП (например, низкое качество некоторых дженериков, их субстандартность, фальсификация лекарств и др.) [26].

Побочные (нежелательные) эффекты (реакции) антибактериальной терапии

АБТ является причиной развития до 30% всех побочных реакций лекарственных средств [27].

При анализе нежелательных (побочных) эффектов АБП наиболее информативны ретроспективные (случай — контроль) и проспективные (когортные) исследования, использующие статистические методы объединения результатов (мета-анализ) [59, 68].

Наиболее частые побочные эффекты АБТ:

- нарушения функции желудочно-кишечного тракта: диарея, дискомфорт в брюшной полости и абдоминальная боль; диспепсические явления (тошнота, рвота, извращение вкусовых ощущений — металлический привкус во рту и др.); дисбиоз кишечника и др. (17,5–73,5%);

- развитие реакций кожных покровов: аллергические реакции (крапивница, отек Квинке), экзантема и др. (12–41%);

- гематологические нарушения: миелотоксичность, эозинофилия, тромбоцитопения, лейкопения, нейтропения (15,4–42,9%);

- гепатотоксичность: повышение активности аминотрансфераз, внутрипеченочный холестаз и др. (9–24%);

- общие симптомы: общая слабость, быстрая утомляемость, головная боль, головокружение и др. (16,7–34,2%);

- прочие эффекты: анафилактикоидные реакции, нефротоксичность; хондро- и артропатии; реакции фотосенсибилизации (эритема, чувство жжения и т. п.) [21, 22, 27, 33].

Инфекция *Helicobacter pylori*: обоснованность методов ее эрадикации и их эволюция

В 1983 г. австралийские исследователи J. Warren и B. Marshall обнаружили в антруме желудка у больных хроническим гастритом (ХГ) неизвестную ранее бактерию, названную вначале *Campylobacter pyloridis*, а затем переименованную в *Helicobacter pylori* [85, 86].

НР — это граммотрицательная спиралевидная кислотоустойчивая неинвазивная бактерия, снабженная на одном своем конце 4–5 жгутиками, с помощью которых она способна перемещаться в поверхностном слое слизи в поисках оптимальных условий для ее жизнедеятельности (уровень pH, осмолярность и др.).

По данным молекулярно-биологических исследований, «возраст» НР не превышает 10–11 тыс. лет [51].

Ретроспективное изучение публикаций микробиологов в разных странах позволило установить, что первое упоминание о присутствии в желудке спиралевидных бактерий относится к 1906 г.

Как было установлено, НР способны колонизировать только желудок человека: слой поверхностной слизи, однослойный поверхностный эпителий (между ворсинками) и межклеточное пространство (за счет разрушения контактов между клетками). В подэпителиальном

пространстве и в эпителии желудочных желез их, как правило, не обнаруживают.

Образуя фермент уреазу, НР расщепляют мочевины, входящую в состав пищи, окружая себя (наподобие облака) аммиаком (щелочь), и тем самым защищаются от бактерицидного действия кислого желудочного сока. А синтезируемый НР фермент протеаза (муциназа) разрушает гликопротеины желудочной слизи, облегчая им проникновение к эпителиальному покрову желудка. Таким образом, жизнедеятельность НР ограничивается желудочным компартментом. Ни на многослойном плоском эпителии пищевода, ни на цилиндрическом эпителии кишечника НР существовать не могут.

Эпидемиологическими исследованиями установлено, что НР-инфекция широко распространена в мире: до 60% популяции на всех континентах и во всех этнических группах населения инфицировано НР.

Спектр патологических изменений в желудке, обусловленных НР-инфекцией, представлен деструкцией пристеночной слизи, дегенерацией и некрозом эпителиоцитов, разрушением межклеточных контактов, развитием воспалительного процесса. Излюбленным местом колонизации слизистой оболочки желудка НР является антральный отдел, но при определенных условиях (атрофический процесс в фундальном отделе) НР могут распространяться в антральнокардиальном направлении, заселяя фундальный отдел.

К настоящему времени установлена этиологическая роль НР в развитии антрального неатрофического ХГ (типа В), в патогенезе НР-ассоциированной язвенной болезни (ЯБ) и дистального рака желудка (РЖ), а также мальтомы (МАЛТ-лимфомы) желудка низкой степени злокачественности. Частота НР-ассоциированного ХГ составляет 60–75%, ЯБ — 12–15%, РЖ — 1%, мальтомы желудка — 0,5% [13]. Вместе с тем доказано, что нередко встречаются и НР-негативные формы ЯБ (20–30% дуоденальных и 40–50% желудочных) [16, 58, 78]. Не связан с НР-инфекцией и проксимальный (кардиальный) РЖ [85]. Таким образом, участие НР в развитии ЯБ и РЖ не является обязательным — это мультифакториальные заболевания, в патогенезе которых важную роль играют также другие факторы внешней среды и наследственная отягощенность по ЯБ и РЖ. Что касается роли инфекционного фактора (НР) в развитии ХГ, ЯБ и РЖ, то нельзя не учитывать, что слизистую оболочку желудка при этих заболеваниях колонизирует, помимо НР, и другая мукозная микрофлора (стрептококки, стафилококки, микрококки, грибы рода *Candida* и др.), обладающая адгезивностью, вирулентностью и инвазивностью (в отличие от НР). Поэтому правильно говорить не о геликобактериозе, а о дисбактериозе желудка [14, 15, 47].

Согласно предложенной нами концепции взаимоотношений НР-инфекции и макроорганизма, изначально НР были комменсалами и комфортно сосуществовали с человеком («хозяином») в течение многих тысячелетий, не причиняя ему никакого вреда. Лишь с началом эры антибиотиков» (середина XX века) и (особенно) после открытия НР (1983) и провозглашения стратегии на их тотальное уничтожение (*test and treat strategy*) под влиянием АБП часть НР в результате многочисленных мутаций приобрела резистентность к антибиотикам, а часть — островки патогенности (*pathogenecity-associated island — PAI*), содержащие гены цитотоксичности (*cagA*, *VacA*, *IscA* и др.), и стала угрожать здоровью человека [41, 44].

Вместе с тем не удалось доказать связь цитотоксических штаммов НР с конкретными гастродуоденальными

заболеваниями: ульцерогенных, канцерогенных штаммов НР в природе не существует [61].

По мнению известного исследователя этой проблемы М. Blaser [53, 54, 55, 56], НР являются частью микробиоценоза человека и в зависимости от конкретных условий (обстоятельств) могут выступать в качестве и комменсалов, и патогенов.

До недавнего времени считали, что благодаря бактерицидному действию желудочного сока микрофлора, проникшая в желудок, погибает в течение 30 мин, однако современными методами микробиологического исследования было доказано, что это не так. Частота обнаружения различной мукозной микрофлоры в желудке у здоровых людей составляет 10^3 – 10^4 /мл (3 КОЕ/г), в т. ч. в 44,4% обнаружены НР (5,3 КОЕ/г), в 55,5% — стрептококки (4 КОЕ/г), в 61,1% — стафилококки (3,7 КОЕ/г), в 50% — лактобактерии (3,2 КОЕ/г), в 22,2% — грибы рода *Candida* (3,5 КОЕ/г). Кроме того, высеяны бактериоиды, коринебактерии, микрококки и другие бактерии в количестве 2,7–3,7 КОЕ/г. Следует заметить, что НР определялись только в ассоциации с другими бактериями. Среда в желудке оказалась стерильной у здоровых людей только в 10% случаев [7, 63].

По происхождению микрофлору желудка условно разделяют на салivarно-назальную (тип 1) и фекальную (тип 2) [7, 63]. В 2005 г. в желудке здоровых людей обнаружены штаммы лактобактерий, приспособившихся (подобно НР) к существованию в резко кислой среде желудка: *Lactobacillus gastricus*, *L. antri*, *L. kalixensis*, *L. ultunensis* [82].

При различных заболеваниях (ХГ, ЯБ, РЖ) количество и разнообразие видов бактерий, колонизирующих желудок, существенно возрастают. При ХГ наибольшее количество мукозной микрофлоры обнаружено в антральном отделе, при ЯБ — в периульцерозной зоне (в воспалительном валике). Причем нередко доминирующее положение занимают не НР, а стрептококки, стафилококки, энтеробактерии, микрококки, лактобактерии, грибы рода *Candida* [14, 15].

В 1987 г. в Европе была создана Международная группа по изучению НР (European Helicobacter Study Group — EHSg), которая, начиная с 1996 г., периодически публикует обновленные рекомендации по диагностике и лечению НР-ассоциированных заболеваний, названные рекомендациями Маастрихтского консенсуса (МК). К сегодняшнему дню опубликовано уже 4 МК (последний, МК-4, в 2011 г.). Фактически эта группа ученых монополизировала право определять стратегию и тактику анти-НР-терапии.

Считаем необходимым заметить, что согласительные совещания типа МК (*consensus — согласие*) не вписываются в базисные принципы доказательной медицины, поскольку не предполагают необходимости клинического мышления и анализа научно-клинической информации; врач становится простым техническим исполнителем рекомендаций согласительного совещания [34].

Кроме того, в рекомендациях МК допущен ряд серьезных просчетов, которые способствовали быстрому распространению резистентных к лечению штаммов НР и селекции его цитотоксических штаммов, опасных для здоровья человека.

• Составители МК рекомендуют стратегию тотального уничтожения НР: «Выявлять и уничтожать!». Эта ошибочная стратегия проявляется в том, что эрадикацию НР рекомендуют проводить не только при НР-ассоциированных формах ХГ, ЯБ и мальтомы желудка, а также после операции по поводу РЖ, где значение НР-инфекции в той или

иной мере подтверждено доказательными исследованиями, но и при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, синдроме функциональной (гастродуоденальной) диспепсии и так называемой НПВС-гастропатии. И это несмотря на многочисленные доказательные исследования, установившие независимость их развития и клинического течения от НР-инфекции [60, 66, 69].

- МК предлагает проводить эрадикацию НР и у здоровых бактерионосителей с оговоркой («по желанию пациента»), возлагая решение вопроса об эрадикации НР на людей, не имеющих медицинского образования, что недопустимо [49]. Совершенно очевидно, что эрадикация НР у здоровых людей ничем не оправдана и нереальна, т. к. невозможно осуществить эрадикационную терапию у 3,5–4 млрд здоровых людей, инфицированных НР. Кроме того, массовая эрадикация НР у здоровых людей неизбежно вызовет катастрофическое и необратимое распространение штаммов НР, резистентных к АБП.

- EHSO произвольно установила заведомо заниженный рубеж (нижнюю границу) эффективной эрадикации НР (80%). Очевидно, что именно «выжившие» после курса эрадикационной терапии НР (до 20%) — это и есть резистентные к лечению штаммы, которые после уничтожения более чувствительных к АБП бактерий начинают стремительно размножаться на освободившейся от менее «удачливых конкурентов» территории и дают потомство, состоящее из резистентных к АБП штаммов НР.

- На протяжении всех лет существования МК (с 1996 г.) его составители рекомендуют для эрадикационной терапии фактически одни и те же АБП (кларитромицин, амоксициллин, метронидазол, тетрациклин или доксициклин), игнорируя известную закономерность: чем чаще используют тот или иной АБП, тем быстрее развивается к нему резистентность микроорганизмов [11, 79]. Утверждение некоторых авторов, будто к амоксициллину резистентность НР фактически не развивается [12], было опровергнуто доказательными исследованиями зарубежных ученых [26, 52].

- В последнее время в разных странах резистентность НР к метронидазолу достигла 53–77%, к кларитромицину — 24–43,8%, к амоксициллину — 26%, к доксициклину — 33,3% и ежегодно продолжает нарастать [48, 77]. В связи с этим весьма актуален призыв более ответственно относиться к расширению показаний для проведения эрадикации НР. Мировое сообщество должно осознать опасность пассивного отношения к возникновению и распространению резистентности бактерий к АБП, т. к. это неизбежно приведет к проигрышу человека в борьбе с болезнетворными бактериями на популяционном уровне [31]. Так, в рекомендациях МК количество АБП, включенных в схемы эрадикации НР, постепенно увеличивалось с 2 до 3, доза ингибиторов протонной помпы (ИПП), кларитромицина и ампициллина — в 2 раза, частота приема различных препаратов в схемах лечения стала варьировать с 2 до 4 раз в сутки, а продолжительность курса эрадикации увеличилась с 7 до 10 и 14 дней [73].

Опасная тенденция к эскалации количества и дозы АБП, кратности их приема и продолжительности курса эрадикационной терапии не только существенно повышает стоимость курса лечения, который становится недоступным для основной массы людей с низкими доходами, но и значительно затрудняет пациентам соблюдение протокола лечения, увеличивает частоту побочных (нежелательных) эффектов анти-НР-терапии (в 2 раза и более) и

усугубляет их выраженность, а также способствует дальнейшему росту резистентности НР к АБП и селекции цитотоксических штаммов НР.

Трехкомпонентные (тройные) схемы эрадикации НР (ИПП в стандартной дозе + кларитромицин по 500 мг + амоксициллин по 1000 мг или метронидазол по 500 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней) получила название терапии первой линии (*first-line therapy*).

Четырехкомпонентная схема эрадикации НР, или квадротерапия (ИПП в стандартной дозе + висмута трикалия дицитрат или де-нол по 120 мг 4 раза в сутки + тетрациклин по 500 мг 4 раза в сутки или доксициклин по 200 мг 2 раза в сутки + фуразолидон по 100 мг 4 раза в сутки в течение 7 дней) названа терапией второй линии (*second-line therapy*). В то же время различные схемы эрадикации НР, предложенные МК, так и не смогли решить проблему резистентности НР к АБП. Уже к 2002 г. эффективность лечения снизилась до критического уровня: при назначении тройных схем эрадикации до 43–50%, при квадротерапии до 68–69% [64].

В связи с этим во всем мире начались поиски и апробация альтернативных схем эрадикации НР с помощью резервных АБП, ранее не использовавшихся для этих целей: макролидов (азитромицин, рокситромицин), фторхинолонов (левофлоксацин, спарфлоксацин), нитрофурановых производных (нифуроксазид, или эрсефурил), нитротиазоламидов (нитазоксамид), рифабутина и др. Эту альтернативную анти-НР-терапию стали называть терапией спасения (*rescue therapy*), хотя правильнее было бы назвать ее терапией отчаяния или терапией безысходности (*despair therapy*).

Кроме того, испытывали эффект вспомогательных лечебных средств: пробиотиков и пребиотиков (синбиотики), способных предотвратить развитие толстокишечного дисбиоза и его клинически манифестных форм (антибиотикоассоциированной диареи и псевдомембранозного колита) и повысить эффект эрадикации (на 10–12%) за счет феномена микробного антагонизма [25, 40], а также гастропротекторов (капсаин, нитрат серебра, сукральфат или сукрат — гель для приема внутрь и др.) [39, 41]. Вместе с тем все эти новшества не смогли радикально решить проблему растущей резистентности НР к АБП, включенным в схемы эрадикации.

В МК-4 (2011) из всех апробированных резервных АБП и вспомогательных лечебных средств рекомендованы только пробиотики и левофлоксацин, но по признанию самих составителей к нему тоже быстро нарастает резистентность НР, что можно было предвидеть, т. к. сразу же после начала использования нового АБП в схемах эрадикации начинается очередной «виток» селекции резистентных к нему штаммов НР. Нельзя также не учитывать того, что после успешной эрадикации НР в течение ближайших лет чаще всего наблюдается реинфекция слизистой оболочки желудка НР, которая, согласно кумулятивному показателю Каплана — Мейера уже через 3 года составляет 32±11%, через 5 лет — 82–87%, а через 7 лет — 90,9% [8, 70, 75].

Таким образом, перспективы преодолеть растущую резистентность НР к АБП представляются весьма туманными.

Считаем необходимым сделать частное замечание по терминологии. В России по инициативе руководителя Российской группы по изучению НР И. А. Морозова наличие НР в желудке стали именовать «хеликобактериоз», что неверно. Еще в 1996 г. в журнальной статье, посвященной

терминологическим проблемам в гастроэнтерологии, мы указали, что в русской транскрипции все медицинские термины, начинающиеся с латинской буквы «H», обозначают буквой «Г»: hepatitis (гепатит) hormonum (гормон), histologia (гистология), Hippocrates (Гиппократ) и др. А с

русской буквы «Х» начинаются термины, которые по-латыни обозначают буквами «Ch»: cholecystitis (холецистит), Chlamidia (хламидия), chromosoma (хромосома) и др. [43]. Таким образом, следует пользоваться термином «геликобактериоз», а не «хеликобактериоз».

ЛИТЕРАТУРА

- Алексеев Г. К. Проблема совершенствования антибактериальной терапии / Г. К. Алексеев // Клиническая медицина. — 1999. — № 3. — С. 4–8.
- Антибиотики в амбулаторной практике : ред. статья // Клиническая фармакология и терапия. — 2000. — № 9 (2). — С. 10–15.
- Белобородов В. Б. Карбапенемы. Новая информация / В. Б. Белобородов // Клиническая фармакология и терапия. — 2001. — № 10 (2). — С. 43–46.
- Белобородов В. Б. Современные подходы к совершенствованию антимикробной терапии тяжелых инфекций / В. Б. Белобородов // Клиническая фармакология и терапия. — 2005. — № 14 (2). — С. 10–15.
- Белькова Ю. А. Современные подходы к оптимизации антибактериальной терапии в многопрофильных стационарах: мировые тенденции и отечественный опыт / Ю. А. Белькова, С. А. Рачина // Клиническая фармакология и терапия. — 2012. — № 21 (2). — С. 31–40.
- Блинков И. А. Проблема *Helicobacter pylori*: миф и реальность / И. А. Блинков // Клиническая медицина. — 1997. — № 12. — С. 71–74.
- Бондаренко В. М. Дисбактериоз кишечника, как клинико-лабораторный синдром: современное состояние проблемы / В. М. Бондаренко, Т. В. Мацулевич. — М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 2007. — 304 с.
- Бураков И. И. Результаты долгосрочного наблюдения за больными язвенной болезнью, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, после эрадикации микроорганизма / И. И. Бураков // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2002. — № 3. — С. 45–48.
- Влияние бестимиа на иммунологический статус и клиническое течение язвенной болезни / А. Г. Качева, О. Ф. Калев, А. И. Долгушина, Т. Р. Антипина // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2004. — № 6. — С. 29–33.
- Иммунологические и патогенетические аспекты применения иммунофана при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у лиц пожилого возраста / И. В. Бугоров, Ю. П. Осояну, С. И. Бугоров, В. В. Максимум // Терапевтический архив. — 2007. — № 2. — С. 18–22.
- Киселева К. А. Антибиотики как угроза / К. А. Киселева // Коммерсант. Власть. — 2000. — № 25. — С. 40–42.
- Маев И. В. Лечение инфекции *Helicobacter pylori* / И. В. Маев, А. А. Самсонов, Н. Н. Голубев // Фарматека. — 2012. — № 2. — С. 11–16.
- Маев И. В. Современные стандарты лечения кислотозависимых заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori* (Материалы консенсуса «Маастрихт-3») / И. В. Маев, А. А. Самсонов // Consilium Medicum, Прил. Гастроэнтерология. — 2006. — № 1. — С. 3–8.
- Микрофлора перилуцерозной зоны у больных язвенной болезнью и ее чувствительность к антибактериальным препаратам / В. М. Червинец, С. Н. Базлов, В. В. Чернин, Е. В. Стрелец // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2002. — № 1. — С. 37–39.
- Микрофлора слизистой оболочки луковицы двенадцатиперстной кишки и ее роль в патогенезе рецидива язвенной болезни / Я. С. Циммерман, В. Е. Ведерников, В. Н. Новиков, Н. А. Касьянова // Сибирский журнал гастроэнтерологии, гепатологии. — 2001. — № 12. — С. 61–63.
- Минушкин О. Н. Современный взгляд на проблему эрадикации *Helicobacter pylori* / О. Н. Минушкин, О. В. Аронова // Практикующий врач. — 2002. — № 1. — С. 52–54.
- Мироджеев Г. К. Клиническое значение генотипирования *Helicobacter pylori* / Г. К. Мироджеев, Ф. Х. Мансурова, Д. М. Ишанкулова // Клиническая медицина. — 2008. — № 12. — С. 8–12.
- Моисеев С. В. Роль макролидов в лечении инфекций / С. В. Моисеев // Клиническая фармакология и терапия. — 2003. — № 12 (2). — С. 33–37.
- Нифурател содержащая трехкомпонентная схема эрадикации *Helicobacter pylori* у детей и взрослых: оценка эффективности методом определения НР-антигена / С. Ю. Конашкин, О. А. Сердюк, И. И. Степанова, М. А. Костригина // Фарматека. — 2009. — № 13. — С. 55–59.
- Патогенетическое обоснование и иммунофармакотерапии при хроническом гастрите и язвенной болезни / В. М. Арутюнян, Э. Г. Григорян, В. А. Мкртчян, А. А. Гаспарян // Клиническая медицина. — 2000. — № 2. — С. 52–54.
- Переносимость и безопасность антихеликобактерных препаратов при лечении язвенной болезни / В. Е. Артамонов, А. А. Машарова, В. В. Городецкий, А. Л. Верткин // Клиническая медицина. — 2001. — № 2. — С. 53–57.
- Побочные эффекты антихеликобактерной терапии: прогностические критерии, их развитие и коррекция / А. Л. Верткин, А. И. Мартынов, С. В. Колобов, С. Д. Безбородный // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 2000. — № 1. — С. 34–38.
- Применение азитромицина и омепразола в составе эрадикационных схем при хеликобактерной инфекции / Ю. Б. Белоусов, А. Н. Грацианская, П. А. Татаринов [и др.] // Фарматека. — 2006. — № 12. — С. 10–16.
- Применение суспензии нитрофурановых препаратов в комплексной терапии хеликобактериоза / П. А. Шербаков, Н. Л. Белоусова, М. Ю. Шербакова, В. С. Кашинков // Фарматека. — 2010. — № 15. — С. 114–117.
- Пробиотики в антихеликобактерной терапии / В. А. Несчислав, Я. С. Циммерман, В. Е. Ведерников [и др.] // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. — 2010. — № 2–3. — С. 219 (M64).
- Проблемы качества, эффективности и безопасности антимикробных средств / Е. А. Ушкалова, М. Ю. Хубиева, А. М. Власов, С. В. Глаголев // Клиническая фармакология и терапия. — 2009. — № 18 (5). — С. 14–18.
- Рафальский В. В. Нежелательные лекарственные реакции и взаимодействия. Справочник поликлинического врача / В. В. Рафальский // 2007. — № 4. — С. 79–86.
- Самостоятельное применение антимикробных препаратов населением: результаты многоцентрового исследования / И. А. Андреева, С. А. Рачина, И. А. Петроченкова [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. — 2002. — № 11 (2). — С. 25–29.
- Серов В. В. Общая патология — теория клинической медицины / В. В. Серов // Клиническая медицина. — 1998. — № 10. — С. 4–6.
- Сидоренко С. В. Клиническое значение антибиотикорезистентности грамположительных микроорганизмов / С. В. Сидоренко // Клиническая фармакология и терапия. — 2004. — № 13 (2). — С. 16–26.
- Сидоренко С. В. Резистентность микроорганизмов и антибактериальная терапия / С. В. Сидоренко // Русский медицинский журнал. — 1998. — № 6 (11). — С. 717–725.
- Сидоренко С. В. Тенденции в распространении антибиотикорезистентности среди грамположительных микроорганизмов и перспективы их преодоления / С. В. Сидоренко // Клиническая фармакология и терапия. — 2006. — № 15 (2). — С. 7–13.
- Синопольников А. И. Безопасность макролидных антибиотиков: критический анализ / А. И. Синопольников, И. В. Андреева, О. У. Стецюк // Клиническая медицина. — 2012. — № 3. — С. 23–29.
- Стецюк О. У. Основные инструменты доказательной медицины / О. У. Стецюк, И. В. Андреева, Е. С. Пасечник // Клиническая фармакология и терапия. — 2008. — № 17 (1). — С. 48–55.
- Странунский А. С. Состояние антибиотикорезистентности в России / А. С. Странунский // Клиническая фармакология и терапия. — 2000. — № 9 (2). — С. 6–9.
- Странунский А. С. Современная антимикробная химиотерапия / А. С. Странунский, С. Н. Козлов. — М.: Боргес, 2002. — 432 с.
- Тройная нифурателсодержащая антихеликобактерная терапия 1-й линии / А. А. Нижевич, В. У. Сатаев, А. Г. Ахмадеева [и др.] // Helicobacter. — 2007. — № 12. — С. 132–135.
- Устойчивость к карбапенемам — угроза прорыва «последней линии обороны» / С. В. Сидоренко, В. И. Тишков, Д. В. Иванов, Е. А. Черкашин // Клиническая фармакология и терапия. — 2005. — № 14 (2). — С. 16–20.
- Циммерман Я. С. Альтернативные схемы эрадикационной терапии и пути преодоления приобретенной резистентности *Helicobacter pylori* к проводимому лечению / Я. С. Циммерман // Клиническая медицина. — 2004. — № 2. — С. 9–15.
- Циммерман Я. С. Антагонизм микроорганизмов и обоснование включения пробиотиков в комплексное лечение *Helicobacter pylori*-зависимых заболеваний / Я. С. Циммерман, Л. В. Субботина, В. А. Несчислав // Клиническая медицина. — 2010. — № 4. — С. 35–42.
- Циммерман Я. С. Концепция взаимоотношений организма человека и *Helicobacter pylori* / Я. С. Циммерман, М. Р. Зиннатуллин // Клиническая медицина. — 1999. — № 2. — С. 52–56.

42. Циммерман Я. С. Состояние иммунной системы у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и влияние на нее современной терапии и иммуномодулирующих средств / Я. С. Циммерман, Е. Н. Михалева // Клиническая медицина. — 2003. — № 1. — С. 40–44.
43. Циммерман Я. С. Терминологические проблемы в гастроэнтерологии / Я. С. Циммерман // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 1996. — № 4. — С. 6–10.
44. Циммерман Я. С. Человек и *Helicobacter pylori*: концепция взаимоотношений / Я. С. Циммерман // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 1998. — Прил. 5. — С. 64–65.
45. Черешнев В. А. Биологические законы и жизнедеятельность человека (метод многофункциональной восстановительной биотерапии) / В. А. Черешнев, А. А. Морова, И. Н. Рязина. — Пермь : Звезда, 2000. — 168 с.
46. Черешнев В. А. Причины и последствия разрушения природной экологической системы «микроорганизм-эндосимбиотные бактерии», выработанной в процессе эволюции и естественного отбора / В. А. Черешнев, Я. С. Циммерман, А. А. Морова // Клиническая медицина. — 2001. — № 9. — С. 4–8.
47. Чернин В. В. Рецидив язвенной болезни и дисбактериоз гастродуоденальной зоны / В. В. Чернин, С. Н. Базлов, В. М. Червинец // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2004. — № 6. — С. 58–62.
48. Шептулин А. А. Диагностика и лечение инфекции *Helicobacter pylori*: основные положения согласительного совещания «Маастрихт-3» / А. А. Шептулин, В. А. Киприанис // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 2006. — № 2. — С. 25–28.
49. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, *Helicobacter pylori* и секреторной иммуноглобулин А до и после операции / Г. К. Жерлов, Н. С. Рудая, Т. Т. Радзивил, С. В. Кейан // Клиническая медицина. — 2002. — № 7. — С. 306–309.
50. Яковлев В. П. Клиническая фармакология нового фторхинолона — левофлоксацина / В. П. Яковлев, Г. Н. Изотова, С. В. Буданов // Клиническая фармакология и терапия. — 2002. — № 11 (1). — С. 86–90.
51. Achtman M. *Helicobacter pylori*: molecular and cellular biology / M. Achtman, S. Suerbaum // Horizon Scient. Press. — 2001. — P. 311–328.
52. Amoxicillin resistance in one reason for failure of amoxicillin-omeprazole treatment of *Helicobacter pylori* infection: results of three randomized controlled studies / M. P. Dore, A. Piana, M. Costa [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. — 1998. — Vol. 12, No 7. — P. 635–639.
53. Blaser M. J. *Helicobacter* are indigenous to the human stomach: duodenal ulceration is due to changes in gastric microecology in the modern era / M. J. Blaser // Gut. — 1998. — Vol. 43. — P. 721–727.
54. Blaser M. J. *Helicobacter pylori*: balance and imbalance / M. J. Blaser // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 1998. — Vol. 10. — P. 15–18.
55. Blaser M. J. *Helicobacter pylori*: cost of commensalism (state of the art lecture) / M. J. Blaser // 6th United European Gastroenterology Week, 18–23 October. — 1997. — Abstracts on disk.
56. Blaser M. J. Hypothesis: the changing relationships of *Helicobacter pylori* and humans: implications for health and disease / M. J. Blaser // Infect. Dis. — 1999. — Vol. 179 (6). — P. 1523–1530.
57. Brown E. Antibiotic cycling or rotation, a systematic review of the evidence of efficacy / E. Brown, D. Nathwani // J. Antimicrob. Chemother. — 2005. — Vol. 55, No 1. — P. 6–9.
58. Bytzer P. *Helicobacter*-negative duodenal ulcer: prevalence, clinical characteristics and prognosis: results from a randomized trial with 2-year follow-up / P. Bytzer, D. S. Tagliaberto // Am. J. Gastroenterol. — 2001. — Vol. 96. — P. 1409–1416.
59. Chalmers J. Getting to grips with Archie Cochran's agenda / J. Chalmers, K. Dickersin, T. Chalmers // Br. Med. J. — 1994. — Vol. 305. — P. 786–788.
60. Eradication of *Helicobacter pylori* has no beneficial effect for prevention of peptic ulcers in patients with long-term NSAID treatment: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / H. De Leest, K. Steen, W. Lams [et al.] // Gastroenterology. — 2004. — Vol. 126. — P. 611–616.
61. Go M. F. Инфекция *Helicobacter pylori*: существует ли связь между генотипом микроорганизма и наличием заболевания? / М. F. Го // Диагностика и лечение заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*: 2-й международный симпозиум. — М., 1999. — С. 2–3.
62. *Helicobacter pylori* infection and risk of cardia cancer and non-cardia gastric cancer / S. Hansen, K. K. Melby, S. Aase [et al.] // Scand. J. Gastroenterol. — 1999. — Vol. 34. — P. 353–60.
63. Hentges D. J. Human intestinal microflora in health and disease / D. J. Hentges. — New York: Academic Press, 1983. — 568 p.
64. High rate of posttherapeutic resistance after failure of macrolide-nitroimidazole triple therapy to cure — line therapies in a randomized study / U. Peitz, M. Sulliga, K. Walle [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2002. — Vol. 16. — P. 315–322.
65. Hill M. G. Microbial metabolism in the digestive tract / M. G. Hill. — New York, 1983. — 248 p.
66. Laine L. Therapy for *Helicobacter pylori* in patients with non-ulcer dyspepsia: a meta-analysis of randomized, controlled trials / L. Laine, P. Schoenfeld, M. B. Fennerty // Ann. Intern. Med. — 2001. — Vol. 134. — P. 361–369.
67. Levofloxacin-based triple therapy in first-line treatment for *Helicobacter pylori* eradication / E. C. Nista, M. Candelli, M. A. Zocco [et al.] // Am. J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 101. — P. 1985–1990.
68. Li Wan Po A. Фармакотерапия, основанная на доказательствах / A. Li Wan Po // Клиническая фармакология и терапия. — 1998. — № 7 (2). — С. 60–63.
69. Löffeld R. J. L. *Helicobacter pylori* and gastroesophageal reflux disease. Association and clinical implications. To treat or not to treat with anti-HP-therapy / R. J. L. Löffeld, R. W. M. Van der Hulst // Scand. J. Gastroenterol. — 2002. — Vol. 37, Suppl. 236. — P. 55–58.
70. The long-term reinfection rate and the course of duodenal ulcer disease after eradication *Helicobacter pylori* in a developing country / A. Rollan, R. Ciancasparo, F. Fuster [et al.] // Am. J. Gastroenterol. — 2000. — Vol. 95. — P. 50–56.
71. Low- versus high-dose azithromycin triple therapy for *Helicobacter pylori* infection / W. D. Chey, L. Fisher, J. Barrett [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. — 1998. — Vol. 12, No 12. — P. 1263–1267.
72. Low-dose furazolidone in triple and quadruple regimes of *Helicobacter pylori* eradication / H. Fakheri, S. Merat, V. Hosseini [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2004. — Vol. 19. — P. 89–93.
73. Megraud F. Резистентность *Helicobacter pylori* к антибиотикам / F. Megraud // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 2002. — № 3. — С. 71–78.
74. Nordmann P. Emerging carbapenemes in aerobic bacteria / P. Nordmann, L. Poirel // Clin. Microb. Infect. — 2001. — Vol. 7, Suppl. 1. — P. S59.
75. Peitz U. A practical approach to patients with refractory *Helicobacter pylori* infection or who are reinfected after standard therapy / U. Peitz, A. Hackelberger, P. Malfertheiner // Drugs. — 1999. — Vol. 57. — P. 205–290.
76. Pharmacodynamics of meropenem and imipenem against Enterobacteriaceae, *Acinetobacter baumannii*, and *Pseudomonas aeruginosa* / J. Kufi, N. Fiorea, C. Nightingale, D. Nicolau // Pharmacotherapy. — 2004. — Vol. 24. — P. 8–15.
77. Pretreatment antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* infection: results of three randomized controlled studies / G. Realdi, M. P. Dore, A. Piana [et al.] // Helicobacter. — 1999. — Vol. 4. — P. 106–112.
78. Prevalence and risk factors of *Helicobacter pylori* — negative peptic ulcer: a multicenter study / G. Meucci, R. di Battista, C. Abbati [et al.] // J. Clin. Gastroenterol. — 2000. — Vol. 31. — P. 42–47.
79. The relationship between consumption of antimicrobial agents and the prevalence of primary *Helicobacter pylori* resistance / L. Pérez-Aldana, M. Kato, S. Nakagawa [et al.] // Helicobacter. — 2002. — Vol. 7. — P. 306–309.
80. Results of prospective randomized triple-blind study of complicated intraabdominal infection / J. Solomkin, K. Choe, N. Christou [et al.] // Clin. Microb. Infect. — 2001. — Vol. 7, Suppl. 1. — P. 1460.
81. Rifabutin-based triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* primary and secondary resistant to tinidazole and clarithromycin / S. Toracchio, S. Capodacasa, D. B. Soraja [et al.] // Dig. Liver Dis. — 2005. — Vol. 37. — P. 33–38.
82. Roos S. *Lactobacillus gastricus* sp. nov., *Lactobacillus antri* sp. nov., *Lactobacillus kalixensis* sp. nov. and *Lactobacillus utinensis* isolated from human stomach mucosa / S. Roos, L. Engstrand, H. Jonsson // Int. J. Syst. Evol. Microbiol. — 2005. — Vol. 55. — P. 77–82.
83. Sensitivity of amoxicillin resistant *Helicobacter pylori* therapy. A meta-analytical approach / M. P. Dore, D. Y. Graham, A. R. Sepulveda [et al.] // J. Antimicrob. Chemother. — 1999. — Vol. 43. — P. 1803–1804.
84. Third-line rescue therapy with levofloxacin is more effective than rifabutin rescue regimen after 2 *Helicobacter pylori* treatment failures / J. P. Gisbert, J. L. Gisbert, S. Marcos [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2006. — Vol. 24. — P. 845–850.
85. Transfer of *Helicobacter pylori* and *Campylobacter mustelae* to *Helicobacter* gen nov. as *Helicobacter pylori* comb. nov. respectively / C. S. Goodwin, J. A. Armstrong, T. Chilvers [et al.] // Int. J. Syst. Bacteriol. — 1989. — Vol. 39. — P. 397–405.
86. Warren J. R. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis / J. R. Warren, B. J. Marshall // Lancet. — 1983. — Vol. 1. — P. 1273–1275.

УДК 615.281.015.8:579.835.12:579.252.53

**ПРОБЛЕМА РАСТУЩЕЙ
РЕЗИСТЕНТНОСТИ МИКРООРГАНИЗМОВ
К АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ
И ПЕРСПЕКТИВЫ ЭРАДИКАЦИИ
HELICOBACTER PYLORI**

Я. С. Циммерман

Пермская государственная медицинская
академия им. Е. А. Вагнера, Пермь, Россия

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, антибактериальная терапия, антибиотикорезистентность, лечение, побочные эффекты. Представлены современные данные о растущей резистентности бактерий к применяемым антибактериальным препаратам, которая приобрела глобальный характер, об опасности утраты эндосимбионтных бактерий для жизнедеятельности организма человека, причинах и последствиях роста антибиотикорезистентности и механизмах ее развития. Дана краткая характеристика некоторых групп современных антибактериальных средств, перечислены способы повышения эффективности антибиотикотерапии и ее побочные эффекты. Всесторонне обсуждаются схемы эрадикации *Helicobacter pylori*-инфекции, рекомендуемые Маастрихтским консенсусом, и допущенные просчеты, которые привели к критическому уменьшению их эффективности. Кроме того, сделана частное замечание относительно терминологии.

УДК 615.281.015.8:579.835.12:579.252.53

**ПРОБЛЕМА ЗРОСТАЮЧОЇ
РЕЗИСТЕНТНОСТІ МІКРООРГАНІЗМІВ
ДО АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ
ТА ПЕРСПЕКТИВИ ЕРАДИКАЦІЇ
HELICOBACTER PYLORI**

Я. С. Циммерман

Пермська державна медична академія
ім. С. А. Вагнера, Перм, Росія

Ключові слова: *Helicobacter pylori*, антибактеріальна терапія, антибіотикорезистентність, лікування, побічні ефекти. Представлено сучасні дані про зростаючу резистентність бактерій до антибактеріальних препаратів, яка набула глобального характеру, про загрозу втрати ендосимбіонтних бактерій для життєдіяльності організму людини, причини та наслідки зростання антибіотикорезистентності, механізми її розвитку. Надається стисла характеристика деяких груп сучасних антибактеріальних засобів, перераховані засоби підвищення ефективності антибіотикотерапії та її побічні ефекти. Всебічно обговорюються схеми ерадикації *Helicobacter pylori*-інфекції, рекомендовані Маастрихтським консенсусом, і помилки, які призвели до критичного зменшення ефективності рекомендацій. Також зроблено окреме зауваження стосовно термінології.

**THE PROBLEM OF GROWING
RESISTANCE OF MICROORGANISMS
TO ANTIBIOTIC THERAPY AND PROSPECTS
FOR HELICOBACTER PYLORI ERADICATION**

Y. S. Tsimmerman

Perm State Medical Academy
n. a. E. A. Vagner, Perm, Russia

Key words: *Helicobacter pylori*, antibiotic therapy, antibiotic resistance, treatment, side effects. The problem of growing resistance of microorganisms to antibiotic therapy acquires increasingly greater significance as threatening the loss of endosymbiotic bacteria. The causes, mechanisms, and consequences of this phenomenon are considered in the present paper. Several groups of modern antibiotic drugs are characterized along with the methods for improving their efficacy and preventing side effects. The schemes for *Helicobacter pylori* eradication as recommended by the Maastriicht consensus are discussed in conjunction with major mistakes accounting for marked reduction of their effectiveness. Terminological issues are briefly considered.