



18. Kirkham T.C. Cannabinoids and appetite: food craving and food pleasure // *Int Rev Psychiatry*. 2009. 21(2): 163–71.
19. Rang & Dales Pharmacology. Obesity. Elsevier. 2015.
20. Plieth J. Obesity: what next after the CB1 antagonists' failure // *Scrip* 2008.3411/3412: 44–47.
21. Rodgers R.J., Tschop M.H., Wilding J.P.H. Anti-obesity drugs: past, present and future // *Dis Model Mech*. 2012. 5(5): 621–626.
22. Obesity drugs approved [Electronic resource] // FDA [Official website]. Feb. 2015. www.fda.gov (дата обращения: 24.02.2015).
23. Под редакцией Дедова И.И. (Волкова Н.И.) Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. 2011.

ПОСТУПИЛА 15.05.2014

УДК 616.33-022.6:579.835.12+615.33

А.В. Налётов

ПРОБЛЕМА АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ HELICOBACTER PYLORI НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ И ЕЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ ПРАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

*Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького,
Кафедра педиатрии №2.
83114, Украина, г. Донецк, пр. Ильича, 16. E-mail: nalyotov-a@mail.ru*

В статье представлен анализ литературных данных последних лет, посвященный вопросу формирования и распространенности резистентности *Helicobacter pylori* к различным антибактериальным препаратам, которые используются для эрадикации данного микроорганизма. Рассмотрены причины роста антибиотикорезистентности *Helicobacter pylori* на современном этапе. Обговорены особенности терапевтических подходов, пути преодоления устойчивости инфекции *Helicobacter pylori* к антибиотикам, выбор схем эрадикационной терапии в зависимости от уровня резистентности *Helicobacter pylori* к антибактериальным препаратам. Особое внимание уделено вопросу распространенности антибиотикорезистентности *Helicobacter pylori* в детском возрасте.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, эрадикационная терапия, антибиотикорезистентность.

A.V. Nalyotov

THE PROBLEM OF ANTIBIOTIC RESISTANCE OF HELICOBACTER PYLORI ON THE MODERN STAGE AND ITS CLINICAL SIGNIFICANCE FOR PRACTICAL MEDICINE

*Donetsk National Medical University named after M. Gorky,
Department №2 for Pediatrics.
16 Ilich Avenue, Donetsk, Ukraine, 83114. E-mail: nalyotov-a@mail.ru*

The article offers an analysis of the literature of recent years dedicated to the development and prevalence of *Helicobacter pylori* resistance to various antibiotics, which are used for the eradication of this microorganism. The reasons of the growth of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance at the present stage have been considered. The author describes specific issues surrounding different therapeutic options, the ways to overcome this pathogen's resistance, and the necessary steps in choosing the correct eradication regimens, according to the level of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance. Particular attention is paid to the prevalence of antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in childhood.

Key words: *Helicobacter pylori*, eradication therapy, antibiotic resistance.



Одной из наиболее актуальных проблем современной антибактериальной терапии является ежегодно растущая резистентность бактерий к антибактериальным препаратам, которые используются для их эрадикации. Это привело к глобальному распространению антибиотикорезистентности бактерий, следствием чего явился неуклонный рост заболеваний бактериальной природы, которые еще недавно успешно лечились короткими курсами антибиотикотерапии. Согласно данным Я.С. Циммермана, к главным причинам распространения антибиотикорезистентных штаммов бактерий относят неправильный выбор и применение антибиотика, эмпирическая антибактериальная терапия с использованием неадекватных доз, фактическое отсутствие в последнее время разработок новых групп антибиотиков, легкость возникновения генных мутаций у бактерий [1].

Более четверти века прошло с момента открытия этиопатогенетической роли микроорганизма *Helicobacter pylori* (НР) в формировании ряда заболеваний желудочно-кишечного тракта. По состоянию на сегодняшний день, НР является одной из наиболее распространенных инфекций человека, тесно связанной с его сферой обитания [2]. НР считается важнейшим этиопатогенетическим звеном развития хронического гастрита, дуоденита (гастродуоденита), язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, MALT-лимфомы и некардиального рака желудка. Общественно-медицинскую актуальность проблемы подчеркивает тот факт, что в 1994 г. экспертами Всемирной организации здравоохранения бактерия НР была отнесена к канцерогенам I группы риска в отношении развития рака желудка [3,4].

Учитывая спектр природной чувствительности данного микроорганизма, в клинической практике с целью эрадикации НР используют следующие антибиотики: макролиды, нитроимидазолы, амоксициллин, тетрациклин, фторхинолоны, рифамицины и нитрофураны [5]. Стоит отметить, что ни один из вышеперечисленных антибиотиков не обладает достаточной эффективностью для использования его в качестве монотерапии, ввиду чего медицинским сообществом были выработаны фиксированные комбинации данных препаратов для обеспечения максимальной эффективности в сочетании с наилучшей переносимостью. Тем не менее, к сегодняшнему дню отсутствует оптимальная эмпирическая терапия инфекции НР, позволяющая добиваться стабильно максимального успеха в элиминации рассматриваемого микроорганизма у всех больных [6]. Начало нового века ознаменовалось возникновением проблемы развития устойчивости НР к антимикробным препаратам. На сегодня проблема инфекции НР имеет глобальное значение прежде всего из-за широкого распространения данной бактерии среди людей разных возрастных групп, а также в связи с резким увеличением частоты встречаемости штаммов НР резистентных к антибиотикам, которые широко применяются для эрадикации этого микроорганизма.

Большинство исследователей соглашаются с тем, что первичное заражение НР случается обычно в детском возрасте [7,8]. При этом у детей частота инфицированности с возрастом увеличивается, достигая уров-

ня взрослых к 12-14 годам [9]. Широкое использование антибактериальных препаратов в детском возрасте обуславливает увеличение распространенности антибиотикорезистентных штаммов НР среди детского контингента пациентов. Поэтому особо важным остается вопрос правильного выбора антибактериальных препаратов для проведения эффективной эрадикации НР именно в педиатрической практике.

НР имеет антибиотикорезистентность двух видов: естественную (генетически обусловленную) и приобретенную. Естественная невосприимчивость НР к антибактериальным препаратам в большей степени интересует бактериологов, которые занимаются проблемой выделения данного возбудителя в чистой культуре. Антибактериальные препараты, к которым микроорганизм невосприимчив от природы, входят в состав питательных сред, предназначенных для первичного выделения НР из биопсийного материала: ванкомицин, сульфаниламиды, налидиксовая кислота, триметоприм, полимиксин. Данные антибактериальные препараты подавляют рост сопутствующей микрофлоры. Приобретенная антибиотикорезистентность НР может быть первичной и вторичной. Первичная устойчивость микроба к антибактериальным препаратам обусловлена приемом антибиотиков на популяционном уровне, вторичная возникает после неудачно проведенного курса антихеликобактерной терапии. Таким образом, бесконтрольное применение антибактериальных препаратов и неадекватная антихеликобактерная терапия приводят к формированию приобретенной резистентности.

Данные о резистентности к препаратам НР являются важнейшим инструментом прогнозирования эффективности антихеликобактерной терапии и выбора схемы эрадикации [10]. Популяционный уровень антибиотикорезистентности НР является основополагающим для выбора схемы эрадикационной терапии, что четко отражено в консенсусе Маастрихт IV [11,12]. К сожалению, на сегодня имеется лишь малое количество достоверных данных относительно распространенности антибиотикорезистентных штаммов НР среди детского населения, несмотря на то, что хроническая гастродуоденальная патология формируется именно в детском возрасте. На сегодняшний день в Европе проведены лишь единичные исследования, касающиеся оценки антибиотикорезистентности НР, которые могут опираться на большое количество наблюдений и достоверный анализ результатов. К сожалению, в большинстве своем данные исследования проводились среди населения западной Европы, где распространенность инфекции НР в разы меньше относительно восточной части Европы и России, что не позволяет в полной мере использовать результаты этих исследований в отечественной гастроэнтерологии. Однако знание основных мировых тенденций в развитии и распространении антибиотикорезистентности НР может улучшить эффективность выбора препаратов для проведения эрадикационной терапии.

Из крупных многоцентровых исследований, в силу, прежде всего, географического расположения и большого объема наблюдений, наибольший интерес представляет III Европейское многоцентровое исследование антибиотикорезистентности НР, проведенное в 2008-



2009 г. [13]. В исследование включено 2204 штамма из 32 европейских центров 18 стран ЕС (1 центр на 10 млн. жителей). Определение чувствительности к кларитромицину, амоксицилину, левофлоксацину, метронидазолу, тетрациклину, рифампицину проводилось методом E-тестов. Согласно данному исследованию, уровень резистентности НР к амоксицилину, тетрациклину был прогнозируемо низким – около 1 %, также ожидаемо высоким оказался уровень резистентности к метронидазолу – 34,9 %. Наибольший клинический интерес представляют данные по устойчивости НР к кларитромицину, которая в Европе составила в среднем 17,5 %. Резистентность НР к левофлоксацину также оказалась достаточно высокой – 14,1%.

По данным литературы, распространенность устойчивых штаммов НР растет не только в Европе, но и во всем мире [10]. Так, согласно систематическому обзору данных всемирных исследований с 2006 по 2009 г. De Francesco и соавт., в общемировой популяции отмечаются следующие показатели антибиотикорезистентности НР к основным препаратам, применяемым в схемах эрадикационной терапии НР: кларитромицин – 17,2 %, метронидазол – 26,7 %, амоксициллин – 11,2 %, тетрациклин – 5,9 %, левофлоксацин – 16,2 %, рифабутин – 1,4 %. Полрезистентность НР составляет 9,6 % [6].

Стоит отметить, что в Европе за последние десятилетия потоки миграции населения внесли свои изменения в карте антибиотикорезистентности как внутри стран, так и в пределах отдельных городов и регионов. При этом показатели распространенности варьируют в разных географических зонах, коррелируя с общей частотой применения антибиотиков в популяции [10,14].

На сегодня наиболее острой является проблема резистентности НР к кларитромицину и метронидазолу, в то время как резистентность к амоксицилину и тетрациклину остается на достаточно низком уровне. При этом резистентность к кларитромицину имеет более высокую клиническую значимость по сравнению с резистентностью к метронидазолу. Согласно рекомендациям Маастрихта IV, отправной точкой в решении выбора стартовой схемы эрадикации НР является наличие данных о региональной резистентности бактерии именно к кларитромицину. Схему лечения следует выбирать с учетом высокой или низкой резистентности к данному антибиотику. В регионах с низкой резистентностью НР к кларитромицину (менее 20 %) схема с кларитромицином является рекомендованной эмпирической терапией первой линии эрадикации НР [12].

Тенденция к росту резистентности НР к кларитромицину четко прослеживается в странах Европы: с 9 % (в 1998 г.) до 17,6 % (в 2008-2009 годах) [15]. Среди стран всего мира наиболее высокие показатели резистентности НР к кларитромицину зарегистрированы в Испании – 49,2 % и Японии – 40,7 %, а самые низкие в Нидерландах – 0,8 % и Швеции – 1,5 % [11]. В России показатель резистентности НР к кларитромицину, по обобщенным данным, составляет 20-35 % [10,16].

Особенно высокая резистентность к кларитромицину выявляется среди пациентов детского возраста. В ходе мультицентрового проспективного исследования, которое было выполнено S. Koletzko и соавт. в 1999-2002

г.г., где оценивали антибиотикорезистентность штаммов НР среди детей на территории Европы. Исследование включало 16 педиатрических центров в 14 странах. Всего обследовано 1233 пациента [17,18]. По данным исследования частота выявления АР к кларитромицину у детей составляет 24 %. Первичная резистентность к кларитромицину выявлена у 20 % детей, вторичная – у 42 %, при этом она была достоверно выше у детей до 6 лет, чем у подростков старше 12 лет. Эти данные легко возможно разъяснить более частым назначением макролидов для лечения внежелудочных, в основном респираторных заболеваний у детей раннего возраста.

Действие макролидов основано на блокировании синтеза белка на рибосомальном уровне в бактериальной клетке. Развитие устойчивости НР к кларитромицину связывают с мутациями некоторых генов. Наиболее характерным является наличие мутаций A2142G/C и A2143G домена V 23S гРНК [10,19]. Кроме вышеописанных изменений в формировании резистентности к кларитромицину может играть роль экспрессия эффлюкс-помп RND-семейства. Эффлюкс-помпы представляют собой белковые комплексы, обеспечивающие быструю транслокацию (выброс) лекарственного средства из бактериальной клетки наружу, тем самым не давая антибиотика возможности связаться с рибосомой [20,21].

Рекомендации Европейской и Северо-Американской ассоциаций педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии (ESPGHAN и NASPGHAN) рекомендуют проведение определения чувствительности НР к кларитромицину в начале тройной терапии на основе кларитромицина в регионах с высоким уровнем резистентных к нему штаммов НР (>20%) среди пациентов детского возраста [22].

Резистентность НР к производным метронидазола имеет достаточно широкие географические границы. Активное применение данного препарата для лечения паразитозов и урогенитальных инфекций привело к росту числа резистентных к нему штаммов НР. В развитых странах первичная резистентность НР к метронидазолу составляет 30-35 % [14], а в странах, где его применяют при амебиазе, лямблиозе, трихомониазе – 50-90 % [23]. Наиболее высокие показатели резистентности выявлены в странах Африки – 92,4 %, далее по убыванию: Америка – 44,1 %, Азия – 37,1 % и Европа – 17,0 % [6,11]. В России показатели резистентности НР к метронидазолу, по данным Российской группы по изучению НР, стабилизировались в 2001 г. на уровне 55 % [24]. При этом, вторичная резистентность НР к метронидазолу в развитых странах в 1996 г. составила 50 %, а в развивающихся странах – 80-100 % [14].

Среди детского населения частота выявления резистентных к метронидазолу штаммов НР мало отличается от взрослых. По данным исследования S. Koletzko и соавт., частота выявления резистентности к метронидазолу у детей достигала 25 % [17,18]. Механизмы устойчивости НР к производным метронидазола, как и механизмы их антибактериального действия изучены недостаточно [25]. Считают, что основной причиной резистентности НР к этой группе препаратов является невозможность соединения превратиться в свою активную форму [10,26]. Причиной этого



явления могут быть мутации генов *gdxA*, кодирующего кислород-нечувствительную нитроредуктазу, и *fxhA*, кодирующего флавиноксиредуктазу [6,19].

В рекомендациях Маастрихта IV особо подчеркивается тот факт, что основной причиной снижения эффективности схем эрадикации является рост устойчивости именно к кларитромицину. Так, подытоживая результаты 20 европейских исследований, в которых проведена оценка эффективности стандартной тройной терапии первой линии, включавшей ингибитор протонной помпы, амоксициллин и кларитромицин у 2751 пациента, можно заключить, что при чувствительности штаммов эрадикация достигается в среднем в 87,8%, а при резистентности к кларитромицину – только у 18,3 % пациентов [14]. Еще интереснее результаты тройной терапии, включавшей ингибитор протонной помпы, метронидазол и кларитромицин. В случае чувствительности НР к обоим антибиотикам эрадикация достигалась у 97 % пациентов, при резистентности к кларитромицину – у 50 %, к метронидазолу – у 72,6 %, к обоим антибиотикам – ни у одного пациента. Устойчивость к кларитромицину приводит в любом сочетании к существенному снижению эффективности терапии. В то же время устойчивость к метронидазолу в меньшей степени сказывается на результатах лечения [27]. Более того, использование высоких доз и удлинение курса терапии метронидазолом позволяет сохранить приемлемый уровень эрадикации.

Одним из возможных способов построения схемы лечения при высокой резистентности НР к метронидазолу служит замена его на нитрофураны. Текущие европейские консенсусы не регламентируют применение фуразолидона в схемах как первой, так и второй линии терапии, однако невысокая стоимость препарата обуславливает довольно широкое его применение в странах с низкими доходами населения. Среди нитрофуранов наиболее изученным является фуразолидон. В некоторых научных работах продемонстрирована эффективность этого препарата как компонента терапии эрадикации НР [28,29]. Эффективность антихеликобактерной терапии при включении в схемы эрадикации фуразолидона составляет 78-81 % [30]. Механизм действия нитрофуранов связан с нарушением клеточного дыхания бактерий, цикла Кребса, ингибированием некоторых бактериальных ферментов. Данных о частоте встречаемости штаммов НР резистентных к производным нитрофурана очень мало. Фармакодинамическими особенностями нитрофуранов является низкий потенциал индукции резистентности, которая у НР развивается медленно и составляет 1-3 % [31,32]. К числу недостатков этого препарата относят способность подавлять рост сапрофитной флоры кишечника, неудовлетворительные органолептические свойства (при приеме фуразолидона могут возникнуть жалобы на горечь во рту, тошноту) и необходимость четырехразового приема препарата. Эти качества фуразолидона значительно снижают комплаенс всей схемы лечения и, тем самым, эффективность эрадикации. Резистентность НР к нитрофуранам может быть обусловлена мутациями в генах *porD* и *oorD* [10,33].

На сегодня в мире не был идентифицирован рост резистентности НР к амоксициллину, что оставляет его

наиболее важным элементом в схемах эрадикационной терапии [6,14,26]. Этот антибиотик имеет ряд уникальных свойств, позволяющих отнести его к препаратам первой линии в схемах эрадикации НР. Прежде всего, это высокая активность против НР за счет связывания с пенициллинсвязывающими белками и нарушения синтеза микробной стенки. Крайне важной особенностью амоксициллина является отсутствие клинически значимой устойчивости к этому антибиотику у НР. За весь период наблюдения опубликованы единичные сообщения о выделении резистентных штаммов, а их распространенность в Европе не превышает 1 % [34]. Однако на Африканском континенте и в Азии были выявлены значительно более высокие цифры резистентности к амоксициллину, в частности в Камеруне она составила 85,6 % [6]. Механизмом устойчивости НР к амоксициллину является модификация мишени – пенициллинсвязывающего протеина за счет мутации *Ser-414-ARG*, реже встречаются штаммы, продуцирующие бета-лактамазы семейства TEM-1 [35].

Тетрациклин подавляет синтез белка путем связывания с *s30* субединицей РНК и оказывает бактериостатическое влияние на НР. Резистентность НР к тетрациклину в мире находится на низком уровне. Так, в Европе этот показатель составляет 1-2 % [6,13]. В странах Африки резистентность встречается значительно чаще – 43,9% [9]. Основной причиной резистентности к тетрациклину являются мутации в генах, кодирующих *16S rRNA* [36]. Тетрациклин рекомендован Европейскими консенсусами для включения в схему второй линии эрадикационной терапии НР, но разрешен к применению только с 12 лет.

В последнее время внимание ученых и практических врачей в качестве антихеликобактерных препаратов привлекают фторхинолоны. Фармакодинамика фторхинолонов обусловлена связыванием препаратов с ДНК-гиразой НР, что приводит к нарушению процесса топологических переходов в молекуле бактериальной ДНК. Все фторхинолоны в той или иной степени обладают активностью в отношении НР. В то же время при развитии резистентности НР к одному из фторхинолонов отмечается перекрестная устойчивость к другим препаратам этой группы [37,38]. Более того, для фторхинолонов характерно быстрое развитие антибиотикорезистентности как в ходе проведения терапии, так и распространение устойчивости в популяции. В схемах эрадикации наиболее хорошо изучен левофлоксацин. Резистентность НР к антибактериальным препаратам фторхинолонового ряда в Европе составляет, согласно различным исследованиям, 14-24,1 % [6,13]. Отмечается, что широкое использование препаратов этой линии в современной медицине четко коррелирует с увеличением количества антибиотикорезистентных штаммов НР [26]. Резистентность к препаратам фторхинолонового ряда связана с изменениями нуклеотидных последовательностей в гене *gyrA* (в позиции 87/91) [37, 38]. Использование фторхинолонов в педиатрической практике на сегодня является ограниченным.

Рифабутин – полусинтетический антибиотик широкого спектра действия из группы рифамицина - доволь-



но редко используется в схемах эрадикации НР. В рекомендациях Маастрихт IV говорится про эффективность использования рифабутина в схемах антихеликобактерной терапии в случаях неудач терапии первой и второй линий. Считается, что устойчивость к данному антибиотику у микроорганизма довольно низкая [14,15,39,40]. Однако использование рифабутина может быть связано с рядом побочных эффектов, а также оно не рекомендовано в детском возрасте. Кроме того, использование рифабутина в лечении туберкулеза делает его применение в эрадикации НР нерациональным. Механизмы устойчивости НР к рифабутину мало изучены. Предполагается, что он связан с точечными мутациями в гене *rpoB*, кодирующего β -субъединицу бактериальной РНК-полимеразы [26].

Особняком с начала 90-х годов прошлого века стоит проблема появления и увеличения количества полирезистентных штаммов НР [10]. В настоящее время в азиатской популяции уровень выявления мультирезистентных штаммов НР составляет 8,3 %, в Америке – 15 %, а в Европе – 8,9 % [6]. Актуальность проблемы подчеркивается тем, что частота неудачной эрадикации в случае полирезистентности составляет 65 % и более [14].

Таким образом, антибиотикорезистентность НР на сегодня является важной проблемой, которая существенно влияет на снижение эффективности использования антихеликобактерных схем терапии среди пациентов разных возрастных групп. Необходимым остается постоянный мониторинг динамики резистентности НР к антибиотикам, оценка эффективности стандартных схем антихеликобактерной терапии, своевременный пересмотр этих схем на фоне роста уровня регионарной резистентности и индивидуальный подход к лечению пациентов с резистентными штаммами. Сегодня во всем мире происходит постоянный поиск более эффективных схем антихеликобактерной терапии с учетом антибиотикорезистентности НР. Результаты исследований последних лет свидетельствуют, что повышение доз антибактериальных средств не всегда решает данную проблему, но может приводить к увеличению частоты побочных эффектов, а бесконтрольное использование антибиотиков является важным фактором роста популяционного и индивидуального уровня антибиотикорезистентности. Особенно важной и малоизученной проблема резистентности НР к антибактериальным препаратам остается среди детского населения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Циммерман Я.С. Нерешенные и спорные проблемы современной гастроэнтерологии. – М.: МЕДпресс-информ, 2013. – 224 с.
2. Клиническое значение инфекции *Helicobacter pylori* / И.В. Маев, Д.Н. Самсонов, А.А. Андреев [и др.] // Клиническая медицина. – 2013. – № 8. – С. 4-13.
3. Современные аспекты диагностики и лечения инфекции *Helicobacter pylori* / И.В. Маев, Д.Н. Самсонов, А.А. Андреев [и др.] // Медицинский Совет. – 2012. – № 8. – С. 10-19.
4. Файзуллина Р.А. Факторы патогенности и вирулентности *Helicobacter pylori* и их роль в развитии хеликобактер-ассоциированной гастродуоденальной патологии / Р.А. Файзуллина, Е.В. Абдуллина // Практическая медицина. – 2011. – № 1 (49). – С. 74-78.
5. Castro-Fernandez M. Infection with *Helicobacter pylori*. Prevalence, research and impact of antibiotic resistance / M. Castro-Fernandez, J. Vargas-Romero // Rev. Esp. Enferm. Dig. – 2009. – Vol. 101, № 11. – P. 743-756.
6. Worldwide *H. pylori* antibiotic resistance: a systematic review / V. De Francesco, F. Giorgio, C. Hassan [et al.] // J. Gastrointest. Liver Dis. – 2010. – Vol. 19, № 4. – P. 409-414.
7. Урсова Н.И. Хеликобактерная инфекция у детей: проблема, анализ обобщенных данных / Н.И. Урсова // Лечащий врач. – 2009. – №6. – С. 43-46.
8. *Helicobacter Pylori* in developing countries. World Gastroenterology Organisation Global Guideline // R.H. Hunt, S.D. Xiao, F. Megraud [et al.] // J. Gastrointest. Liver Dis. – 2011. – Vol. 20, № 3. – P. 299-304.
9. Щербаков П.Л. Особенности хеликобактериоза у детей России / П.Л. Щербаков // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2008. – № 8. – С.46-52.
10. Рафальский В.В. Рекомендации Маастрихт IV: выбор схемы эрадикации в эру роста антибиотикорезистентности *H.pylori* / В.В. Рафальский // Вестник практического врача. – 2012. – Спецвып. 1. – С. 27-33.
11. Исаков В.А. Диагностика и лечение инфекции, вызванной *Helicobacter pylori*: IV Маастрихтское соглашение / Новые рекомендации по диагностике и лечению инфекции *H.Pylori* – Маастрихт IV (Флоренция) / В.А. Исаков // Best Clinical Practice. Русское издание. – 2012. – Вып. 2. – С. 4-23.
12. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastriхt IV / Florence Consensus Report / P. Malfertheiner, C.A. O'Morain, F. Megraud [et al.] // Gut. – 2012. – Vol. 61, № 5. – P. 646-664.
13. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption / F. Megraud, S. Coenen, A. Versporten [et al.] // Gut. – 2013. – Vol. 62, № 1. – P. 34-42.
14. Megraud F. *H.pylori* antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing / F.H. Megraud // Gut. – 2004. – Vol. 53, № 5. – P. 1374-1384.
15. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption / F. Megraud, S. Coenen, A. Versporten [et al.] // Gut. – 2013. – Vol. 62, № 1. – P. 34-42.
16. Исаева Г.Ш. Резистентность *H. pylori* к антибактериальным препаратам и методы ее определения / Г.Ш. Исаева // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия – 2010. – № 1. – С. 57-66.
17. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains obtained from children living in Europe: results of a prospective multicenter study from 1999-2002 / S. Koletzko, D. Antos, F. Richey [et al.] // J. Ped. Gastroenterol. Nutr. – 2004. – Vol. 39, suppl. 1. – P. S252.
18. Prospective multicenter study on antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains obtained from children living in Europe / S. Koletzko, F. Richey, P. Bontems [et al.] // Gut. – 2006. – Vol. 55, № 12. – P. 1711-1716.
19. Clarithromycin-resistant genotypes and eradication of *Helicobacter pylori* / V. De Francesco, M. Margiotta, A. Zullo [et al.] // Ann. Inter. Med. – 2006. – Vol. 144. – P. 94-100.
20. Contribution of efflux pumps to clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori* / K. Hirata, H. Suzuki, T. Nishizawa [et al.] // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2010. – Vol. 25, suppl. 1. – P. S75-79.
21. Paulsen I.T. Multidrug efflux pumps and resistance: regulation and evolution / I.T. Paulsen // Curr. Opin. Microbiol. – 2003. – Vol. 6. – P. 446-451.



22. Щербаков А.П. Ведение хеликобактерной инфекции у детей (научно обоснованные рекомендации ESPGHAN и NASPGHAN 2010) / А.П. Щербаков, П.Л. Щербаков // *Лечащий врач*. – 2011. – № 6. – С. 46-58.
23. Фадеенко Г.Д. Лечение инфекции *H. pylori*: настоящее и будущее / Г.Д. Фадеенко // *Medicus Amicus*. – 2004. – № 1. – С. 6-9.
24. Кудрявцева Л.В. Состояние антибиотикорезистентности *Helicobacter pylori* в России / Л.В. Кудрявцева // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2003. – № 3. – С. 4-5.
25. Moore J.M. Mutational analysis of metronidazole resistance in *Helicobacter pylori* / J.M. Moore, N.R. Salama // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2005. – Vol. 49. – P. 1236-1237.
26. Pajares Garcia J.M. *Helicobacter pylori* infection: antibiotic resistance / J.M. Pajares Garcia, R. Pajares-Villarroya, J.P. Gisbert // *Rev. Esp. Enferm. Dig.* – 2007. – Vol. 99, № 2. – P. 63-70.
27. Low-dose furazolidone in triple and quadruple regimens for *Helicobacter pylori* eradication / H. Fakheri, S. Merat, V. Hosseini [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2004. – Vol. 19, № 1. – P. 89-93.
28. Fischbach L. Meta-analysis: the effect of antibiotic resistance status on the efficacy of triple and quadruple first-line therapies for *Helicobacter pylori* / L. Fischbach, E.L. Evans // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2007. – Vol. 26. – P. 343-357.
29. Ma H.J. Quadruple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* / H.J. Ma, J.L. Wang // *World J. Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 19, № 6. – P. 931-935.
30. Furazolidone-based therapies for *Helicobacter pylori* infection: a pooled-data analysis / A. Zullo, E. Ierardi, C. Hassan [et al.] // *Saudi journal of gastroenterology: official journal of the Saudi Gastroenterology Association*. – 2012. – Vol. 18, №1. – P. 11-7.
31. Tetracycline- and Furazolidone-containing Quadruple Regimen as Rescue Treatment for *Helicobacter pylori* Infection: A Single Center Retrospective Study / Y. Zhang, W. Gao, H. Cheng [et al.] // *Helicobacter*. – 2014. – May 21.
32. The problem of *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics: a systematic review in Latin America / M.C. Camargo, A. García, A. Riquelme [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol.109, № 4. – P. 485-495.
33. Risk factors for *Helicobacter pylori* resistance in the United States: the surveillance of *H. pylori* antimicrobial resistance partnership (SHARP) study, 1993-1999 / J.M. Meyer, N.P. Silliman, W. Wang [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2002. – Vol. 136, № 1. – P. 13-24.
34. Graham D.Y. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance / D.Y. Graham, L. Fischbach. // *Gut*. – 2010. – Vol. 5, № 8. – P. 1143-1153.
35. Qureshi N.N. Contribution of specific amino acid changes in penicillin binding protein 1 to amoxicillin resistance in clinical *Helicobacter pylori* isolates / N.N. Qureshi, D. Morikis, N.L. Schiller // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2011. – Vol. 55, №1. – P. 101-109.
36. Nonaka L. 16S rRNA mutations that confer tetracycline resistance in *Helicobacter pylori* decrease drug binding in *Escherichia coli* ribosomes / L. Nonaka, S.R. Connell, D.E. Taylor // *J. Bacteriol.* – 2005. – Vol. 187, №11. – P. 3708-3712.
37. Sifalofacin activity against *Helicobacter pylori* isolates, including those with *gyrA* mutations / K. Murakami, T. Okimoto, M. Kodama [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2009. – Vol. 53, № 7. – P. 3097-3099.
38. Prevalence and mechanisms of resistance to fluoroquinolones in *Helicobacter pylori* strains from patients living in Belgium / P. Bogaerts, C. Berhin, H. Nizet [et al.] // *Helicobacter*. – 2006. – Vol. 11. – P. 441-445.
39. Practical treatment of *Helicobacter pylori*: a balanced view in changing times / S.M. Smith, R.B. Haider, H. O'Connor [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2014. – Vol. 26, № 8. – P. 819-825.
40. Eradication of *Helicobacter pylori* infection / T.S. Wu, H.M. Hu, F.C. Kuo [et al.] // *Kaohsiung J. Med. Sci.* – 2014. – Vol. 30, № 4. – P. 167-172.

ПОСТУПИЛА 31.05.2014

УДК: 613.816

В.А. Стрижев, Ю.С. Федорова

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ НАРКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

*Кубанский государственный медицинский университет.
350063, г.Краснодар, ул. Седина, 4. E-mail: strizhev@mail.ru*

В настоящем обзоре литературы предпринята попытка рассмотрения современных подходов к профилактике и лечению наркологической патологии, в том числе среди молодежи, подробно освещены концептуальные основы индикативной профилактики, а также вопросы стационарной лечебной и реабилитационной помощи больным с зависимостью. Приведенные сведения могут быть полезны при разработке целенаправленных профилактических мероприятий.

Ключевые слова: табакокурение, алкогольная зависимость, наркомания, профилактика употребления психоактивных веществ.