

УДК 616.9-08-022.3-036.65:001.891

DOI: 10.14427/jipai.2015.4.85

Частота рецидива и реинфекции *Helicobacter pylori* после проведения схемы эрадикации первой линии с использованием иммуномодулятора на основе пробиотика в качестве адьювантной терапии: результаты пятилетнего проспективного исследования

М.Р. Конорев, Т.М. Андропова, М.Е. Матвеевко

Витебский государственный медицинский университет, Витебск, Беларусь

The frequency of *Helicobacter pylori* recurrence and reinfection after eradication scheme of first line with immunomodulator based on probiotic as adjuvant therapy: the five-year prospective study

M.R. Konorev, T.M. Andronova, M.E. Matveenko

Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Belarus

Аннотация

Оценить частоту рецидива и реинфекции *Helicobacter pylori* в течение пяти лет после проведения успешной трехкомпонентной антихеликобактерной терапии. Успешную эрадикационную терапию провели у 118 пациентов (мужчин 84 и женщин 34; средний возраст $44,1 \pm 13,5$ года) с язвой луковицы двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *H.pylori* (Нр). Диагностика *H.pylori* в слизистой оболочке желудка осуществлялась морфологическим методом и быстрым уреазным тестом до лечения, через 1,5-2, 6-8 месяцев, 1 год, 2 года, 5 лет после окончания лечения и отмены всех лекарственных средств. Пациентов разделили на 4 группы, согласно реально полученным протоколам лечения (per protocol): омепразол 0,04 г/сут, кларитромицин 1 г/сут, амоксициллин 2 г/сут, в течение 7 дней (ОКА7; n=29) и 14 дней (ОКА14; n=29); омепразол 0,04 г/сут, кларитромицин 1 г/сут, амоксициллин 2 г/сут в течение 7 дней, Ликопид 0,001 г/сут (ОКА7Л1; n=30) и 0,01 г/сут (ОКА7Л10; n=25) в течение 10 дней. Полнота отслеживания до 2 лет составила 95,8% (n=113), от 2 до 5 лет – 85,6% (n=101). Рецидив инфекции *H.pylori* через 6-8 месяцев после лечения (per protocol): ОКА7 – 6,9% (n=2), ОКА14 – 3,4% (n=1), ОКА7Л1 и ОКА7Л10 – 0%. Рецидив инфекции *H.pylori* через 1 год после лечения (PP): ОКА7 – 13,8% (n=4), ОКА14 – 3,4% (n=1), ОКА7Л1 и ОКА7Л10 – 0%. Частота реинфекции *H.pylori* через 2 года после лечения (per protocol): ОКА7 – 32,0% (95% ДИ: 13,3-50,7%; n=8), ОКА14 – 10,7% (95% ДИ: 0,01-22,4%; n=3), ОКА7Л1 – 3,3% (95% ДИ: 0,01-9,8%; n=1), ОКА7Л10 – 4,0% (95% ДИ: 0,01-11,8%; n=1). Частота реинфекции *H.pylori* через 5 лет после лечения (per protocol): ОКА7 – 40,0% (95% ДИ: 20,4-59,6%; n=10), ОКА14 – 17,9% (95% ДИ: 3,4-32,4%; n=5), ОКА7Л1 – 3,3% (95% ДИ: 0,01-9,8%; n=1), ОКА7Л10 – 4,0% (95% ДИ: 0,01-11,8%; n=1). Прием Ликопида 0,001 г/сутки и 0,01 г/

Summary

The frequency of *Helicobacter pylori* recurrence and reinfection within five years after successful triple anti *Helicobacter pylori* therapy was determined. Successful eradication therapy was carried out at 118 patients with duodenal ulcer associated with *H.pylori* (middle age 44.1 ± 13.5 years, ratio of men and women - 84/34). Diagnostics of *H.pylori* in the gastric mucosa were carried out by Giemsa and rapid urease test (Jatrox[®]-H.p.-Test, Rohm Pharma, Germany; HELPYL[®]-test AMA, Russia) before treatment, 1.5-2 months, 6-8 months, 1 year, 2 years, 5 years after the ending of treatment and a cancellation of all drugs. All patients have been divided into 4 groups, according to the actual receipt of the protocol treatment (per protocol): omeprazole 0.02 g + clarithromycin 0.5 g + amoxicillin 1.0 g BID, within 7 days (OCA7; n=29) and 14 days (OCA14; n=29); omeprazole 0.02 g + clarithromycin 0.5 g + amoxicillin 1.0 g BID within 7 days, and Licopid 0.001 g QD (OCA7L1; n=30) or 0.01 g QD (OCA7L10; n=25) within 10 days. Completeness of tracking up to 2 years was 95.8% (n = 113), from 2 to 5 years – 85.6% (n = 101). Recurrence of *H.pylori* infection across 6-8 months after treatment (per protocol): OCA7 – 6.9% (n = 2), OCA14 – 3.4% (n = 1), OCA7L1 and OCA7L10 – 0%. Recurrence of *H.pylori* infection across 1 year after treatment (per protocol): OCA7 – 13.8% (n = 4), OCA14 – 3.4% (n = 1), OCA7L1 and OCA7L10 – 0%. The frequency of *H.pylori* reinfection across 2 years after treatment (per protocol): OCA7 - 32.0% (95% CI: 13.3-50.7%; n = 8), OCA14 - 10.7% (95% CI: 0.01-22.4%; n = 3), OCA7L1 - 3.3% (95% CI: 0.01-9.8%; n = 1), OCA7L10 - 4.0% (95% CI: 0.01-11.8%; n = 1). The frequency of *H.pylori* reinfection across 5 years after treatment (per protocol): OCA7 - 40.0% (95% CI: 20.4-59.6%; n = 10), OCA14 - 17.9% (95% CI: 3.4-32.4%; n = 5), OCA7L1 - 3.3% (95% CI: 0.01-9.8%; n = 1), OCA7L10 - 4.0% (95% CI: 0.01-11.8%; n = 1). Admission of Likopid 0.001 g QD and

сутки при проведении 7-ми дневной трёхкомпонентной антихеликобактерной терапии первой линии приводил к отсутствию рецидива инфекции Нр по сравнению с 7-ми и 14-ти дневными протоколами лечения без Ликопида (глюкозаминилмурамилдипептида) и достоверно низкой ($P<0,01$) частоте реинфекции *H.pylori* в течение 2-5 лет после лечения, по сравнению с 7-ми дневным протоколом без адьювантной терапии иммуномодулятором.

Ключевые слова

Язва ДПК, *H. pylori*, эрадикация, Ликопид, рецидив, реинфекция.

С момента открытия в 1982 году *Helicobacter pylori* продолжает оставаться наиболее распространенной и одной из самых «успешных» хронических бактериальных инфекций у человека, колонизируя приблизительно 50% мирового населения [1, 2, 3]. Бактерия является причиной разнообразного спектра желудочно-кишечной патологии (гастродуоденальная язва, МАЛТ-лимфома желудка), что требует проведения соответствующей антимикробной терапии [4, 5, 6]. Эрадикацию бактерии необходимо проводить для контроля осложнений и снижения количества рецидивов гастродуоденальной язвы, ассоциированной с инфекцией *H.pylori*. Клинический эффект успешной эрадикации *H.pylori* проявляется резким падением частоты рецидивов данного заболевания после элиминации бактерии [7]. Таким образом, основным показанием для эрадикации бактерии, при наличии *H.pylori*, является язва желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) в стадии обострения, ремиссии или осложненном течении язвы (уровень доказательности 1a; степень рекомендаций А) [1]. Из-за развития резистентности *H.pylori* к антибиотикам и несоблюдения пациентами протоколов лечения, ряд исследований показали широкомасштабную неэффективность антибактериальной терапии, что требует внедрения новых антимикробных лекарственных средств [8, 9, 10]. Это нашло отражение в современных международных рекомендациях для проведения эрадикации *H.pylori*, где представлены линии терапии, которые включают различные схемы лечения с учетом кларитромицин-резистентных штаммов *H.pylori* в регионе (Таблица 1).

Неудачная или неправильно проведенная схема антибактериальной терапии не приводит к эрадикации Нр, что проявляется рецидивом инфекции в течение одного года прошедшего после отмены всех лекарственных средств. В странах с высоким уровнем обсемененности *H.pylori*, у

0.01 g QD during the 7-day triple anti *Helicobacter pylori* therapy of first line leads to a lack of recurrence of *H.pylori* infection compared with 7 and 14-day treatment protocols without Lycopid (N-acetylglucosaminyl-N-acetylmuramyl dipeptide) and significantly lower ($P<0.01$) the frequency of *H.pylori* reinfection within 2-5 years after treatment, compared to the 7-day protocol without adjuvant therapy of immunomodulator.

Keywords

Duodenal ulcer, *H. pylori*, eradication, Lycopid, recurrence and reinfection.

большинства пациентов после успешной эрадикации, происходит повторное инфицирование (реинфекция) Нр в течение ближайших 10 лет [11, 12].

В связи с растущей необходимостью в разработке альтернативных решений схем эрадикации, некоторые исследователи стали обращать внимание на пробиотики. Была выдвинута гипотеза, что пробиотики, в качестве адьювантной терапии, могут улучшить эрадикацию *H.pylori* и уменьшить количество побочных эффектов во время лечения [13]. Это нашло свое отражение в Положении 12 Консенсуса Маастрихт-4 [1], которое сформулировано следующим образом: определенные пре- и пробиотики (в частности штаммы *Lactobacillus*) демонстрируют обнадеживающие результаты в качестве адьювантной терапии для снижения частоты развития побочных реакций при проведении эрадикации *H.pylori*. Сформулирована концепция о том, что в механизме антимикробного действия пробиотиков существенную роль играет иммуномодулирующий эффект [14]. В связи с этим, возникает вопрос о возможности использования иммуномодуляторов (иммунокорректоров) полученных, в частности, из *Lactobacillus* при проведении эрадикационной терапии у *H.pylori*-позитивных пациентов для усиления эффекта антибактериальных ЛС. Одним из новых полусинтетических бактериальных иммуномодуляторов, обладающих такими особенностями, является глюкозаминилмурамилдипептид (Ликопид, РФ) [15]. Влияние Ликопида на персистенцию Нр в слизистой оболочке желудка изучено в сравнительном клиническом исследовании. Нами установлено [16], что через 1-2 недели после приема Ликопида в дозе 10 мг/сутки в течение 10 дней происходит усиление лимфоцитарной инфильтрации слизистой оболочки желудка в областях персистенции Нр. Через 6-8 недель после приема Ликопида в вышеуказанной дозе отмечается уменьшение

Таблица 1. Рекомендуемая терапия для эрадикации *H.pylori* (Международное Маастрихтское соглашение IV, 2012 г.) [1]

Линии тера- пии	Кларитромицин-резистентные штаммы <i>H.pylori</i> в регионе	
	<15-20%	>15-20%
1	тройная терапия ИПП-К-А/М (7-14 дней) или последовательная терапия ИПП-А + ИПП-К-Т/М (5+5 дней)	квадротерапия ИПП-Денол-Тц-М (7-10 дней) или последовательная терапия ИПП-А + ИПП-К-Т/М (5+5 дней) или квадротерапия без висмута ИПП-К-А-Т/М (7-10 дней)
2	квадротерапия ИПП-Денол-Тц-М (7-10 дней) или левофлоксацин-содержащая тройная тера- пия ИПП-Л-А (7-10 дней)	левофлоксацин-содержащая тройная тера- пия ИПП-Л-А (7-10 дней)
3	Выбор лечения основывается на определении чувствительности <i>H.pylori</i> к антибиотикам	

Примечание: ИПП – ингибитор протонной помпы, К – кларитромицин, А – амоксициллин, М – метронидазол, Т – тинидазол, Тц – тетрациклин, Л – левофлоксацин.

степени обсемененности Нр со снижением выработки фермента уреазы бактерией и уменьшением активности воспалительного процесса или исчезновение бактерии со слизистой оболочки желудка. По результатам рандомизированного проспективного сравнительного клинического исследования [17] нами также установлено, что прием Ликопида в дозе 10 мг/сутки при проведении 7-ми дневной эрадикационной терапии первой линии повышает эрадикацию *H.pylori* на 7,1% (intention to treat) и 8,9% (per protocol), без увеличения числа побочных эффектов. Назначение Ликопида в дозе 1 мг/сутки при проведении 7-ми дневной трехкомпонентной антихеликобактерной терапии позволяет сохранить длительность приема лекарственных средств (7 дней), без потери процента эрадикации *H.pylori* и без увеличения количества побочных реакций, с уменьшением стоимости лечения на 37,5%, по сравнению с классическим протоколом первой линии длительностью 14 дней.

Исходя из выполненного первого этапа клинического исследования, цель второго этапа рандомизированного проспективного сравнительного клинического исследования заключалась в оценке частоты рецидива и реинфекции *Helicobacter pylori* в течение пяти лет после проведения успешной трехкомпонентной антихеликобактерной терапии.

Материал и методы

Проведен второй этап проспективного, рандомизированного, сравнительного клинического

исследования. Группы пациентов сформированы в период с 2000 по 2012 год, согласно протоколу предыдущего этапа клинического исследования [17]. Успешную эрадикационную терапию провели у 118 пациентов с язвой луковицы двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *H.pylori* (Нр). Все пациенты (n=118) были включены во второй этап клинического исследования. В исследование включены только те пациенты, кто провел лечение в строгом соответствии с протоколом (per protocol; прием назначенных лекарственных средств (ЛС) в течение всего срока лечения, повторное эндоскопическое обследование с диагностикой *H.pylori* через 1,5-2,0 месяца после отмены всех ЛС).

За 5 лет 17 человек (14,4%; 95% ДИ: 8,0-20,8%) исключены из общей группы в связи с прекращением лечения из-за развития побочных эффектов (7 человек) и отказом от повторных эндоскопических обследований с диагностикой *H.pylori* (10 человек). Полнота отслеживания до 2 лет составила 113 (95,8%; 95% ДИ: 94,0-97,6%) человек, от 2 до 5 лет – 101 (85,6%; 95% ДИ: 79,2-92%) человек. Средний возраст пациентов оказался равным $44,1 \pm 13,5$ года (18 - 65 лет), соотношение мужчин и женщин 84/34.

По ходу рандомизированного исследования все пациенты (n=113) были разделены на 4 группы, согласно реально полученным протоколам лечения (per protocol): ОКА7 - омепразол 0,04 г/сутки, кларитромицин 1,0 г/сутки, амоксициллин 2,0 г/сутки, длительность приема 7 дней (1 группа; n=29), ОКА7Л1 - омепразол 0,04 г/сутки,

кларитромицин 1,0 г/сутки, амоксициллин 2,0 г/сутки, длительность приема 7 дней, ликопад 0,001 г/сутки, длительность приема 10 дней (2 группа; n=30), ОКА7Л10 - омепразол 0,04 г/сутки, кларитромицин 1,0 г/сутки, амоксициллин 2,0 г/сутки, длительность приема 7 дней, ликопад 0,01 г/сутки, длительность приема 10 дней (3 группа; n=25), ОКА14 - омепразол 0,04 г/сутки, кларитромицин 1,0 г/сутки, амоксициллин 2,0 г/сутки, длительность приема 14 дней (4 группа; n=29).

Эндоскопическую оценку слизистой оболочки желудка и ДПК проводили визуально в соответствии с эндоскопическим разделом Сиднейской классификации [18]. Наличие рубцово-язвенной деформации луковицы ДПК без признаков стенозирования определяли визуально во время эндоскопического исследования по наличию язвенного дефекта слизистой оболочки или рубца и отклонению от нормальной (овальной или округлой) формы просвета ДПК без его сужения (стеноза) [19].

Гистологические срезы окрашивали методом Романовского-Гимзы, гематоксилином и эозином по общепринятым методикам [20]. Для выявления участков желудочной метаплазии (ЖМ) ДПК проводилась дополнительная окраска гистологических срезов слизистой оболочки ДПК ШИК - альциановым синим (Serva) рН 1,0 и 2,5 [21]. Оценка хронического воспаления, активности, атрофии желез проводили в соответствии с гистологическим разделом Хьюстонского пересмотра Сиднейской классификации [22, 23] в модификации Аруина Л.И. и др. [20]. Оценка морфологических изменений слизистой оболочки (СО) желудка (*H. pylori*, полиморфно-ядерные лейкоциты, мононуклеарные клетки, атрофия антрального и фундального отделов, кишечная метаплазия) проводили по визуально-аналоговой шкале [24], согласно гистологическому разделу Хьюстонской модификации Сиднейской классификации хронического гастрита. При гистологическом исследовании слизистой оболочки ДПК дополнительно учитывались следующие показатели: уплощение энтероцитов, укорочение ворсинок, углубление и уменьшение количества крипт, метаплазия слизистой оболочки по желудочному типу [21]. Оценка площади распространения ЖМ при микроскопическом исследовании проводили по 5-ти бальной шкале: 1 балл – нет ЖМ, 2 балла – ЖМ занимает до 5% площади слизистой оболочки ДПК, 3 балла – 5-25%, 4 балла – 25-50% и 5 баллов – более 50% [25].

Диагностика *H. pylori* в желудке и ДПК осуществлялась морфологическим методом (окраска

по Романовскому-Гимзе; оценка по стандартной визуально-аналоговой шкале [26]) и быстрым уреазным тестом (стандартные наборы Jatrox®-Н.р.-Test, Rohm Pharma, Германия; ХЕЛПИЛ®-тест, ООО «АМА», Россия) [27]. Присутствие Нр в слизистой оболочке желудка и ДПК считалось достоверным при положительном результате хотя бы одного из используемых методов диагностики данной инфекции, а отсутствие Нр – при отрицательном результате двух используемых методов. Диагностика *Helicobacter pylori* проводилась двумя методами до лечения, через 1,5-2, 6-8 месяцев, 1 год, 2 года, 5 лет после окончания лечения и отмены всех лекарственных средств.

Для обработки данных на персональном компьютере использовался стандартный пакет программ «STATISTICA 10.0» (StatSoft, Ink.1994-2015). Получение результаты подчинялись нормальному распределению, что позволяло использовать t-тест. Возраст пациентов был представлен как среднее ± стандартное отклонение (SD). Р уровни < 0,05 считались достоверными. Качественные характеристики сравнивались с использованием χ^2 . Для относительных частот определялся 95% доверительный интервал. Для оценки размера выборки в группах были использованы модули Basic Statistic/Tables, Difference tests (тесты расхождения между двумя средними) [28].

Результаты и их обсуждение

Через 1,5-2,0 месяца после проведения эрадикационной терапии, по данным морфологического метода и быстрого уреазного теста, Нр отсутствовал в желудке и в участках ЖМ слизистой оболочки луковицы ДПК у всех пациентов (Таблица 2).

Рецидив инфекции *H. pylori* через 6-8 месяцев после лечения per protocol: ОКА7 – 6,9% (95% ДИ: 0,01-16,4%; n=2), ОКА14 – 3,4% (95% ДИ: 0,01-10,1%; n=1), ОКА7Л1 и ОКА7Л10 – 0%. Рецидив инфекции *H. pylori* через 1 год после лечения per protocol: ОКА7 – 13,8% (95% ДИ: 1,0-26,6%; n=4), ОКА14 – 3,4% (95% ДИ: 0,01-10,1%; n=1), ОКА7Л1 и ОКА7Л10 – 0% (Таблица 2). Как следует из полученных результатов исследования, прием Ликопада в дозах 1 мг и 10 мг в сутки при проведении 7-ми дневной трёхкомпонентной антихеликобактерной терапии первой линии приводил к отсутствию рецидива инфекции *H. pylori* по сравнению с 7-ми и 14-ти дневными протоколами лечения без Ликопада.

Частота реинфекции *H. pylori* через 2 года после лечения per protocol: ОКА7 – 32,0% (95% ДИ: 13,3-50,7%; n=8), ОКА14 – 10,7% (95% ДИ: 0,01-

22,4%; n=3), ОКА7Л1 – 3,3% (95% ДИ: 0,01-9,8%; n=1), ОКА7Л10 – 4,0% (95% ДИ: 0,01-11,8%; n=1). Частота реинфекции *H.pylori* через 5 лет после лечения per protocol: ОКА7 – 40,0% (95% ДИ: 20,4-59,6%; n=10), ОКА14 – 17,9% (95% ДИ: 3,4-32,4%; n=5), ОКА7Л1 – 3,3% (95% ДИ: 0,01-9,8%; n=1), ОКА7Л10 – 4,0% (95% ДИ: 0,01-11,8%; n=1; Таблица 2). Таким образом в исследовании установлено, что пациенты принимавшие Ликопид вместе с антихеликобактерной терапией (группы ОКА7Л1 и ОКА7Л10), имели достоверно низкую частоту реинфекции *H.pylori* в течение 2 лет (соответственно $\chi^2=8,19$; $P=0,0042$ и $\chi^2=6,95$; $P=0,0084$) и 5 лет (соответственно $\chi^2=11,46$; $P=0,0007$ и $\chi^2=9,85$; $P=0,0017$) после лечения, по сравнению с 7-ми дневным протоколом без адьювантной терапии Ликопидом (группа ОКА7).

Обоснование выбора группы пациентов и иммуномодулятора в качестве адьювантной терапии при разработке дизайна клинического исследования.

Выбор группы пациентов с язвой луковицы ДПК основывался на том факте, что при дуоденальной язве луковичной локализации отмечается максимальная степень обсемененности *H.pylori* слизистой оболочки желудка (99,0%) [29] и участков желудочной метаплазии слизистой оболочки луковицы ДПК (87,8%) [30].

Выбор иммуномодулятора Ликопида основывался на следующих позициях:

1. Предпочтительно чтобы иммуномодулятор активировал клеточный иммунный ответ Th1-типа. Установлено, что защита слизистой оболочки против *H.pylori* после интраназальной или интрагастральной иммунизации может быть связана с иммунным ответом Th1-типа и выработкой цитокинов, в частности γ -интерферона [31, 32]. Установлено, что в развитии локального иммунного ответа на Нр в слизистой оболочке желудка важную роль играют Т-хелперы, цитотоксические Т-лимфоциты и натуральные Т-киллеры [33]. Персистенция *H.pylori* на поверхности сли-

зистой оболочки с желудочным эпителием вызывает регуляторный дисбаланс в Т-системе иммунитета [34, 35]. Регуляторный дисбаланс проявляется незавершенностью клеточных, стимулирующей гуморальных механизмов иммунитета и развитием иммунного ответа преимущественно Th2 и Th17-типа [24, 34, 36]. Многочисленные антигены Нр стимулируют желудочный эпителий с клетками иммунной системы, которые начинают вырабатывать различные цитокины (IL-10, IL-12, IL-17) и лейкотриены, иницируя, таким образом, воспалительную реакцию в пределах слизистой оболочки [37, 38]. Интерлейкины, лейкотриены и продукты активации комплемента представляют собой мощные хемоаттрактанты для нейтрофилов и лимфоцитов, которые усиливают воспалительную реакцию [39]. *H.pylori* стимулирует иммунную систему макроорганизма с выработкой антител (преимущественно IgG и IgA класса) к бактериальным антигенам [40, 41]. *H.pylori* подавляет клеточный иммунный ответ (Th1-типа) организма человека с помощью повышенной выработки IL-10 и снижает активность фагоцитов путем повреждения ионами аммония фагосомальных мембран [42]. Длительная персистенция Нр на слизистой оболочке с желудочным эпителием приводит к стимуляции неопластических процессов, которая связана с синтезом IL-17 лимфоцитами Th17-типа [43, 44]. При язве ДПК, ассоциированной с Нр-инфекцией, выявлено поражение в первую очередь Т-клеточного звена иммунной системы. Включение в стандартную тройную эрадикационную терапию Нр иммуномодуляторов, таких, как имунофан и тактивин, приводило к улучшению иммунного статуса пациентов и увеличению уровня эрадикации Нр с 33-55% до 84% [45].

2. Существенное значение при выборе иммуномодулятора имеет его бактериальное пробиотическое происхождение. Согласно положению 12 Маастрихтского консенсуса IV 2012 г. и 5 мета-анализов РКИ (2007-2015 гг.), которые объ-

Таблица 2. Диагностика *H.pylori* через 1,5-2 месяца, 6-8 месяцев, 1 год, 2 года, 5 лет после проведения эрадикационной терапии и отмены всех лекарственных средств

Протоколы лечения	n	Наличие <i>Helicobacter pylori</i> в желудке			Наличие <i>H.pylori</i> в желудке		
		1,5-2 месяца	6-8 месяцев	1 год	2 года	5 лет	
ОКА7	29	-	2	4	25	8	10
ОКА7Л1	30	-	-	-	30	1	1
ОКА7Л10	25	-	-	-	25	1	1
ОКА14	29	-	1	1	28	3	5

единили 85 РКИ с общим количеством пациентов n=12479, штаммы *Lactobacillus* используемые в качестве адьювантной терапии при проведении антихеликобактерной терапии достоверно повышают эрадикацию *H.pylori* и демонстрируют обнадеживающие результаты по снижению частоты развития побочных реакций [46, 47, 48, 49, 50].

3. Желательно чтобы иммуномодулятор имел в своем составе N-ацетил-глюкозаминил-N-ацетилмурамилдипептид. Одна из причин неэффективности эрадикационной терапии является переход *H.pylori* в метаболически неактивные формы (кокковидную и U-форму), которые устойчивы к действию антибиотиков. Кокковидные клетки *H.pylori* отличаются деталями строения клеточной стенки (преобладанием N-ацетил-D-глюкозаминил-β(1,4)-N-ацетилмурамил -L-Ала-D-Глю мотива в пептидогликане клеточной стенки (GM-дипептида)), изменение строения клеточной стенки приводит к неузнаванию бактерии иммунной системой хозяина (бактериальная мимикрия). В частности, отсутствует активация NOD рецепторов и, следовательно, активация NF-κB в эпителиальных клетках желудка [51]. Связывание неизмененных компонентов клеточной стенки *H.pylori*, в частности, N-ацетил-глюкозаминил-N-ацетилмурамилдипептида с NOD1 и NOD2 рецепторами врожденной иммунной системы индуцирует активацию NF-κB и восстановление иммунного ответа [52].

Таким критериям полностью соответствует иммуномодулятор Ликопид (Пептек, РФ). Действующее начало Ликопада – N-ацетилглюкозаминил-N-ацетилмурамилдипептид (ГМДП - глюкозаминилмурамилди-

пептид) – основной полный повторяющийся структурный неизмененный фрагмент клеточной стенки практически всех известных бактерий. ГМДП выделен из клеточной стенки *Lactobacillus bulgaricus*. Штаммы *Lactobacillus bulgaricus* используют в схемах эрадикации *H.pylori*, в качестве адьювантной терапии, и согласно мета-анализу 10 РКИ (n=963), повышают эрадикацию Нр на 10% (отношение шансов = 1,91) [53]. ГМДП – минимальный биологически активный фрагмент ассоциированных с патогенами молекулярных образцов, общих для многих видов микроорганизмов – распознается рецепторами, распознающими образ (PRR), в частности рецепторами NOD2. Ликопид (ГМДП) относится к третьему поколению иммуностропных ЛС. ГМДП - агонист рецепторов NOD2 неспецифической (иннатной или врожденной) иммунной системы [54]. Активация NOD2 рецепторов вызывает преимущественную стимуляцию фагоцитов с продукцией провоспалительных цитокинов (IL-2, IL-12, IFN-γ), которые способствуют активации лимфоцитов, изменению проницаемости сосудов и дальнейшему развитию защитной реакции. Кроме этого Ликопид усиливает пролиферацию Т-лимфоцитов (поляризация ответа Th2 → Th1) и антиген-неспецифическую активацию иммунитета (Таблица 3).

По результатам проведенного исследования у пациентов с дуоденальной язвой после успешной эрадикации (ОКА7 и ОКА14) реинфекция Нр возникает соответственно в 32% и 11% за первые 2 года наблюдения, и в 40% и 18% случаев за 5 лет. Это подтверждает данные о высокой частоте повторного инфицирования Нр в разных странах мира. Например, по данным исследования Бура-

Таблица 3. Основные эффекты *H.pylori* и глюкозаминилмурамилдипептида (ГМДП)

Иммунная система	<i>H.pylori</i>	ГМДП (активация NOD2 рецепторов)
Фагоциты	↑ фагоцитоза	↑ фагоцитоза (макрофаги продуцируют IL-12, который поддерживает ответ Th1-типа)
Т-лимфоциты	↑ Th2-типа	↑ Th17-типа
Цитокины	↑ IL -10 (супрессия иммунной системы, в частности Th1-типа)	↑ IL -17 (стимуляция неопластических и аутоиммунных процессов)
		↑ IFN-γ (активирует макрофаги, подавляет формирование Th2 и Th17-лимфоцитов, ↑ синтез IgG-антител В-лимфоцитами), ↑ IL-2 (провоспалительные реакции).

Примечание: Th1, Th2, Th17 – субпопуляции Т-хелперов, IL – интерлейкины, IFN-γ - интерферон γ.

кова И.И., проведенного в Республике Беларусь, реинфекция *Нр* у пациентов с гастродуоденальной язвой после успешной эрадикации, возникает в 82,9% за первые 5 лет наблюдения, и в 91,4% случаев за 10 лет [12]. Согласно исследованию Минушкина О.Н. [11], проведенного в Российской Федерации, повторное инфицирование *Нр* за первые 5 лет произошло у 28% пациентов с дуоденальной язвой, за вторые 5 лет – у 30%, за 11-летний срок наблюдения – у 58% пациентов, остались не инфицированными 42% пациентов. Проведенное в Великобритании исследование [55] показало, что общий удельный вес реинфекции *Нр* у пациентов с язвой желудка и ДПК за первые 5 лет составил 32%.

При использовании в схемах эрадикации адьювантной терапии Ликопидом (ОКА7Л1 и ОКА7Л10) у пациентов с дуоденальной язвой после успешной эрадикации отмечен достоверно низкий уровень реинфекции *Нр* за 5 лет наблюдения (3% ($\chi^2=11,46$; $P=0,0007$) и 4% ($\chi^2=9,85$; $P=0,0017$) соответственно) по сравнению с 7-ми

дневным протоколом без адьювантной терапии глюкозаминилмурамилдипептидом (ОКА7; 40%).

Выводы

1. Прием Ликопида (глюкозаминилмурамилдипептида) в дозе 0,001 и 0,01 г в сутки при проведении 7-ми дневной трёхкомпонентной антихеликобактерной терапии первой линии приводил к отсутствию рецидива инфекции *H.pylori* по сравнению с 7-ми и 14-ти дневными протоколами лечения без иммуномодулирующей терапии.
2. При приеме Ликопида в дозе 0,001 и 0,01 г в сутки во время проведения 7-ми дневной трёхкомпонентной антихеликобактерной терапии первой линии отмечена достоверно низкая частота реинфекции *H.pylori* в течение 5 лет после успешной эрадикации бактерии (3% ($\chi^2=11,46$; $P=0,0007$) и 4% ($\chi^2=9,85$; $P=0,0017$) соответственно), по сравнению с 7-ми дневным протоколом без адьювантной терапии иммуномодулятором (40%).

Литература

1. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., et al. Management of *Helicobacter pylori* infection - the Maastricht-IV / Florence Consensus Report. *Gut*. 2012; 61: 646-664.
2. Hunt R., Xiao S.D., Megraud F., et al. *Helicobacter pylori* in developing countries. World Gastroenterology Organisation Global Guideline. *J. Gastrointest. Liver Dis.* 2011; 20(3): 299-304.
3. Marshall B.J., Warren J.R. Unidentified curved bacilli on gastric ileum in active chronic gastritis *Lancet* 1983; 1: 1273-1275.
4. Go M.F. Natural history and epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2002; 16(Suppl. 1): 3-15.
5. Vaira D., Gatta L., Ricci C., et al. *Helicobacter pylori*: diseases, tests and treatment. *Dig. Liver Dis.* 2001; 33(9): 788-794.
6. Gao X.Z., Qiao X.L., Song W.C., et al. Standard triple, bismuth pectin quadruple and sequential therapies for *Helicobacter pylori* eradication. *World J. Gastroenterol.* 2010; 16(34): 4357-4362.
7. Hopkins R.J. Current FDA-approved treatments for *Helicobacter pylori* and the FDA approval process. *Gastroenterology*. 1997; 113(6, Suppl): S126-30.
8. Megraud F. Basis for the management of drug-resistant *Helicobacter pylori* infection. *Drugs*. 2004; 64(17): 1893-1904.
9. De Francesco V., Zullo A., Hassan C., et al. The prolongation of triple therapy for *Helicobacter pylori* does not allow reaching therapeutic outcome of sequential scheme: a prospective, randomised study. *Dig. Liver Dis.* 2004; 36(5): 322-326.
10. Yogeswaran K., Chen G., Cohen L., et al. How well is *Helicobacter pylori* treated in usual practice? *Can. J. Gastroenterol.* 2011; 25(10): 543-546.
11. Минушкин О.Н., Осокина А.П., Шулепова А.Г. и др. Отдаленные результаты успешной эрадикации *Helicobacter pylori* у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2012; 1: 123-126.
12. Бураков И.И. Результаты долгосрочного наблюдения за больными язвенной болезнью, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, после эрадикации микроорганизма. // *Эксперим. и клин. гастроэнтерол.* 2002; 3: 45-48.
13. Lionetti E., Indrio F., Pavone L., et al. Role of probiotics in pediatric patients with *Helicobacter pylori* infection: a comprehensive review of the literature. *Helicobacter*. 2010; 15(2): 79-87.
14. Gill H.N., Prasad J. Probiotics, immunomodulation and health benefits. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2008; 606: 423-454.
15. Пинегин Б.В., Андропова Т.М. Некоторые теоретические и практические вопросы клинического применения иммуномодулятора ликопида. *Иммунология*. 1998; 4: 60-63.
16. Конорев М.Р. Влияние ликопида на персистенцию *Helicobacter pylori* в слизистой оболочке желудка больных с хроническими гастритами. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2004; 2: 33-34.
17. Конорев М.Р. Применение иммуномодулятора n-ацетилглюкозаминил-n-ацетилмурамилдипептида при проведении антихеликобактерной тройной терапии. *Терапевтический архив*. 2012; 12: 65-69.
18. Tytgat G.N. The Sydney system, endoscopic division: endoscopic appearance in gastritis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 1991; 6(3): 223-234.
19. *Англо-русский медицинский энциклопедический словарь*. Гл. ред. Чучалин А.Г., науч. ред. Улумбеков Э.Г., Поздеев О.К. М.: Гэотар Медицина, 2000: 166-595.
20. Аруин Л.И., Григорьев П.Я., Исаков В.А., Яковенко Э.П. *Хронический гастрит*. Амстердам, 1993: 3-362.
21. Конорев М.Р., Литвяков А.М., Крылов Ю.В., Матвеевко М.Е. *Хронический дуоденит*. Мн: ООО «ДокторДизайн», 2003.

22. Price A.B. The Sydney system: Histological division. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 1991; 6(3): 209-222.
23. Dixon M. et al. Classification and grading of gastritis. *Am. J. Surg. Pathol.* 1996; 20: 1161-1181.
24. Kido M., Tanaka J., Aoki N. et al. Helicobacter pylori promotes the production of thymic stromal lymphopoietin by gastric epithelial cells and induces dendritic cell-mediated inflammatory Th2 responses. *Infect. Immun.* 2010; 78(1): 108-114.
25. Chang C., Pan S., Lien G., et al. Investigation of the extent of gastric metaplasia in the duodenal bulb by using methylene blue staining. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2001; 16(7): 729-739.
26. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. М.: Триада-Х, 1998: 13-496.
27. Конорев М.Р., Матвеевко М.Е., Крылов А.Ю. и др. Быстрый уреазный тест Хелпил для диагностики инфекции Helicobacter pylori. С.-Пб., 2013: 1-38.
28. Betty R. Essential medical statistics. 2nd ed. Kirkwood and Jonathan A. C. Sterne: Blackwell Science Ltd., 2003: 414-425.
29. Pimanov S.I., Makarenko E.V., Voropaeva A.V. et al. Prerequisites for Empirical Eradication Therapy in Patients With Duodenal Ulcer: Study in Belarus. *Helicobacter.* 2003; 8: 475.
30. Конорев М.Р., Литвяков А.М., Крылов Ю.В. и др. Хронический дуоденит, связанный с Helicobacter pylori. Клиническая медицина. 1999; 77(11): 49-52.
31. Garhart C.A., Heinzel F.P., Czinn S.J., et al. Vaccine-induced reduction of Helicobacter pylori colonization in mice is interleukin-12 dependent but gamma interferon and inducible nitric oxide synthase independent. *Infect. Immun.* 2003; 71: 910-921.
32. Becher D., Deutscher M.E., Simpfendorfer K.R., et al. Local recall responses in the stomach involving reduced regulation and expanded help mediate vaccine-induced protection against Helicobacter pylori in mice. *Eur. J. Immunol.* 2010; 40(10): 2778-2790.
33. Micu G., Stăniceanu F., Zuras S., et al. The influence of Helicobacter pylori presence on the immunophenotype of inflammatory infiltrate in gastric diseases. *Rom. J. Intern. Med.* 2011; 49(1): 45-54.
34. Fan X.G., Yakoob J., Fan X.J., Keling P.W. Enhanced T-helper 2 Lymphocyte responses: immune mechanism of Helicobacter pylori infection. *Ir. J. Med.Sci.* 1996; 165(1): 37-39.
35. Beigier-Bompadre M, Moos V, Belogolova E. et al. Modulation of the CD4+ T-cell response by Helicobacter pylori depends on known virulence factors and bacterial cholesterol and cholesterol α -glucoside content. *J. Infect. Dis.* 2011; 204(9): 1339-1348.
36. Конорев М.Р., Коневалова Н.Ю. Современные представления об иммунной системе ассоциированной со слизистой оболочкой кишечника. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2010; 2: 40-46.
37. Karttunen R.A., Karttunen T.J., Yousfi M.M. et al. Expression of mRNA for interferon-gamma, interleukin-10, and interleukin-12 (p40) in normal gastric mucosa and in mucosa infected with Helicobacter pylori. *Scand. J. Gastroenterol.* 1997; 32: 22-27.
38. Larussa T., Leone I., Suraci E., et al. Helicobacter pylori and T Helper Cells: Mechanisms of Immune Escape and Tolerance. *J. Immunol. Res.* 2015; 2015: 981328.
39. Versalovic J. Helicobacter pylori: Pathology and Diagnostic Strategies. *Am. J. Clin. Pathol.* 2003; 119(3): 403-412.
40. Rathbone B.J., Wyatt J.L., Worsley B.W. et al. Systemic and local antibody responses to gastric Campylobacter pyloridis in non-ulcer dyspepsia. *Gut.* 1986; 27: 642-647.
41. 41x. Perez-Perez G.I., Dworkin B.M., Chodos J.E. et al. Campylobacter pyloriantibodies in humans. *Ann Intern Med.* 1988; 109: 11-17.
42. Dunn B., Cohen H., Blaser M.J. Helicobacter pylori. *Clin. Microbiol. Rev.* 1997; 10(4): 720-741.
43. Serelli-Lee V., Ling K.L., Ho C., et al. Persistent Helicobacter pylori Specific Th17 Responses in Patients with Past H. pylori Infection Are Associated with Elevated Gastric Mucosal IL-1 β . *PLoS One.* 2012; 7(6): e39199.
44. Bagheri N., Azadegan-Dehkordi F., Shirzad H., et al. The biological functions of IL-17 in different clinical expressions of Helicobacter pylori-infection. *Microb. Pathog.* 2015; 81: 33-38.
45. Циммерман Я.С., Михалева Е.Н. Состояние иммунной системы у больных язвенной болезнью ДПК и влияние на нее современной терапии и иммуномодулирующих средств. *Клин. мед.* 2003; 1: 40-44.
46. Tong J.L., Ran Z.H., Shen J., et al. Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during Helicobacter pylori eradication therapy. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2007; 25(2): 155-168.
47. Zou J., Dong J., Yu X. Meta-analysis: Lactobacillus containing quadruple therapy versus standard triple first-line therapy for Helicobacter pylori eradication. *Helicobacter.* 2009; 14(5): 97-107.
48. Zheng X., Lyu L., Mei Z. Lactobacillus-containing probiotic supplementation increases Helicobacter pylori eradication rate: evidence from a meta-analysis. *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 2013; 105(8): 445-453.
49. Dang Y., Reinhardt J.D., Zhou X., Zhang G. The Effect of Probiotics Supplementation on Helicobacter pylori Eradication Rates and Side Effects during Eradication Therapy: A Meta-Analysis. *PLoS One.* 2014; 9(11): e111030.
50. Zhifa L.V., Wang B., Zhou X., et al. Efficacy and safety of probiotics as adjuvant agents for Helicobacter pylori infection: A meta-analysis. *Exp. Ther. Med.* 2015; 9(3): 707-716.
51. Chaput C., Ecobichon C., Cayet N., et al. Role of AmiA in the Morphological Transition of H.pylori and in Immune Escape. *PLoS Pathogens.* 2006; 2(9): e97.
52. Rosenstiel P., Hellmig S., Hampe J., et al. Influence of polymorphisms in the NOD1/CARD4 and NOD2/CARD15 genes on the clinical outcome of Helicobacter pylori infection. *Cell. Microbiol.* 2006; 8(7): 1188-1198.
53. Sachdeva A., Nagpal J. Effect of fermented milk-based probiotic preparations on Helicobacter pylori eradication: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2009; 21: 45-53.
54. Козлов И.Г. Лекарственные воздействия через рецепторы врожденного иммунитета. М., 2005: 1-16.
55. Cameron E.A.B., Bell G.D.; Baldwin L., et al. Long-Term Study of Re-Infection Following Successful Eradication of Helicobacter pylori Infection. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* 2006; 23(9): 1355-1358.

Сведения об авторах:

Конорев Марат Русланович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии с курсом ФПК и ПК, 210029 Витебск, ул. Правды д.58, корп.3, кв.52, тел. +375 212 480705, e-mail: mar_kon@tut.by

Поступила 18.12.2015 г.