

DOI 10.31718/2077-1096.19.2.251

УДК 616.33-002-078 : 615.281.9

Чумак Ю.В., Лобань Г.А., Фаустова М.О., Ананьєва М.М., Войнаш В.А.

МІКРОБІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ФОРМУВАННЯ РЕЗИСТЕНТНОСТІ

H. PYLORI ДО АНТИМІКРОБНИХ ПРЕПАРАТІВ

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

Інфекція, спричинена *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), є однією з найпоширеніших інфекцій людини. Відкриття *H.pylori* зумовило переворот в уявленнях про етіологію, патогенез, лікування та профілактику, виразкової хвороби шлунка, дванадцятипалої кишки, гастритів, дуоденітів. Виразкова хвороба практично в 100% випадків асоційована з *H.pylori*. Істотну роль мають також стресові фактори, психологічні, а також генетичні чинники в розвитку хвороби. Так само бактерії *H.pylori* виявляють у 80-100% хворих з хронічним гастритом, 90-100% - пацієнтів з виразковою хворобою дванадцятипалої кишки. Традиційно, *H.pylori*-асоційовані захворювання лікуються гастроентеролога і лікарями загальної практики, хоча, по суті, є інфекційною патологією. Для нашої країни характерний тип інфікування, який бере початок в дитячому віці і має дуже широку поширеність у дорослих. Ще однією особливістю «нашого» *H.pylori* є виражений канцерогенний потенціал, що супроводжується зл�якісними новоутвореннями шлунка. Для профілактики і лікування цілого ряду *H. pylori*-асоційованих захворювань застосовують ерадикаційну терапію (ЕТ). Дослівно, ерадикація - це лікування або знищення. У медичній термінології це слово застосовується до комплексних методів лікування, спрямованих на усунення патогена, безальтернативними компонентами яких є антибактеріальні препарати. Наявність джгутиків, а також гладкою клітинної оболонки і спіралевидної форми, дозволяє цьому мікроорганізму пересуватися в товщі слизу уздовж градієнта рН. Клітинна стінка *H. pylori* гладка, назовні від її мембрани визначається електронноплотний гликокаликс (капсулоподібної оболонки), до складу якого входять вуглеводомісткі полімери, необхідні для адгезії мікроорганізму на поверхні епітеліоцитів. *H.pylori* продукують високоактивні ферменти такі як, уреаза, оксидаза і муциназа. Джгутики обумовлюють рухливість, що необхідно для колонізації слизової оболонки. Завдяки біологічним, біохімічним властивостям факторів патогенності значно ускладнюється антибактеріальна терапія. Ефективність багатьох, часто рекомендованих, режимів терапії інфекцій, викликаних *H.pylori*, все частіше і частіше зменшується у зв'язку з постійно зростаючою резистентністю бактерій до багатьох антимікробних препаратів, таким як метронідазол, амоксицилін, тетрациклін, кларитроміцин, фуразолідон.

Ключові слова: *H.pylori*, антибіотики, резистентність, ерадикація, терапія.

Ця робота виконана у рамках НДР "Вивчення ролі умовно-патогенних та патогенних інфекційних агентів з різною чутливістю до антимікробних протівірусних препаратів у патології людини" (№ ІН. 0118и004456).

Інфекція, викликана *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), є однією з найпоширеніших інфекцій людини. В індустріально розвинених країнах від 20% до 50% дорослого населення інфіковані цим мікроорганізмом. У свою чергу, у світі показник інфікованості перевищує 80% [1-3].

H. pylori - дрібні, грамнегативні, неспороутворюючі, рухливі мікроаерофільні бактерії, у формі зігнутої, S-подібної або злегка спіральної форми. Ці бактерії, вперше описані в 1983 році, отримали первинну назву *Campylobacter pyloridis*, оскільки за своїми ознаками вони нагадували мікроорганізми, що відносяться до роду *Campylobacter*. Однак трохи пізніше дослідникам довелося змінити свою думку, оскільки виявлені представники патогенної мікрофлори не мають нічого спільного з родом кампілобактерій. На підставі цього виявлені мікроорганізми були названі *H.pylori* [4].

У 2005 р. за відкриття *H. pylori* і з'ясування її ролі в розвитку гастриту і виразки шлунку австралійським вченим Баррі Маршаллу і Робіну Уоррену була присуджена Нобелівська премія. Відкриття *H. pylori* зумовило переворот в уявленнях про етіологію, патогенез, лікування та профілактику, виразкову хворобу шлунка, дванадцятипалої кишки, гастритів, дуоденітів. Виразкова хво-

роба практично в 100% випадків асоційована з *H.pylori*. У розвитку хвороби істотну роль відіграють також стресові, психологічні, генетичні фактори. Поряд з цим бактерії *H.pylori* виявляють у 80-100% хворих з хронічним гастритом та у 90-100% - пацієнтів з виразковою хворобою дванадцятипалої кишки.

Традиційно, *H.pylori* асоційовані захворювання лікують гастроентерологи та лікарі загальної практики, хоча, насправді це інфекційне захворювання. Вже вп'яте виходять міжнародні рекомендації-Маастрихтський консенсус. Остання оновлена версія — Maastricht V/Florence Consensus Report опублікована в 2017 році в журналі «Gut» [5]. Ці рекомендації спрямовані на підвищення якості діагностики та лікування таких захворювань.

Для України властивий характерний тип інфікування, що характеризується початком у дитячому віці і дуже широкою поширеністю серед дорослих. Ще однією особливістю «нашого» *H.pylori* є виражений канцерогенний потенціал, що супроводжується зл�якісними новоутвореннями шлунка. Тому для лікарів України головним завданням є первинне своєчасне виявлення та їх профілактика [6]. Слід розуміти, що своєчасне усунення інфекції здатне значно зменшити час-

тоту розвитку злякисних новоутворень.

Для профілактики і лікування цілого ряду *H. pylori*-асоційованих захворювань є ерадикаційна терапія (ЕТ). Дослівно ерадикація – це ліквідація або знищення. У медичній термінології це слово застосовується до комплексних методів лікування, спрямованих на усунення патогену, безальтернативними компонентами якої є антибактеріальні препарати [7].

В даний час виділяють три основних види антихелікобактерного лікування - перша лінія, друга і третя лінія терапії [6].

Наявність джгутиків, а також гладкої клітинної оболонки і спіралеподібної форми дозволяє цьому мікроорганізму пересуватися в товщі слизу уздовж градієнта рН. Клітинна стінка *H. pylori* гладка, назовні від її мембрани визначають електронно щільний глікокалікс (капсулоподібна оболонка), до складу якого входять вуглеводні полімери, необхідні для адгезії мікроорганізму на поверхні епітеліоцитів. *H. pylori* продукують високоактивні ферменти. Уреаза здатна розщеплювати сечовину в шлунку і перетворювати її в аміак, який нейтралізує HCL. При рН=8 відбувається загибель бактерії, тому в умовах нейтрального середовища *H. pylori* «включає» систему оксидазних ферментів, які при окисненні субстрату стимулюють виділення іонів водню, що зрушує рН в кислий бік. Окислювальні ферменти не тільки закислюють мікрооточення *H. pylori*, але і продукують активні форми кисню, що ушкоджують тканини слизових оболонок. Таким чином, при рН<6 токсичний ефект чинить уреазу, а при зміні рН в лужний бік (що часто виникає на тлі застосування антисекреторних препаратів) шкідливу дію чинять оксидази [8]. Шлунковий слиз, який є захисним бар'єром, втрачає свої властивості і розріджується під впливом муцинази патогена. Наявність джгутиків обумовлює активну рухливість, що необхідна для колонізації слизової оболонки. При експериментальному відтворенні інфекції у моделях на тваринах було встановлено, що ступінь колонізації слизової оболонки шлунку позитивно корелює з високою рухливістю [8].

Біологічні, біохімічні властивості, фактори патогенності значно ускладнюють антибактеріальну терапію. Хоча бактерія *H. pylori* чутлива до досить великої кількості антибіотиків і антимікробних препаратів, в той же час, сама інфекція, пов'язана з *H. pylori*, важко піддається лікуванню. Ця проблема є не тільки актуальною для сучасної клінічної медицини, але і має чітку тенденцію до прогресування, — формування резистентності *H. pylori* до антибіотикотерапії [9]. Враховуючи вищезгадане, успішне лікування має полягати в комбінації препаратів, які запобігають виникненню резистентності і знищують бактерії в різних ділянках шлунку. Терапія повинна гарантувати, що навіть невелика популяція мікроорганізмів не залишиться життєздатною.

Ефективність багатьох, часто рекомендова-

них, режимів терапії інфекцій, викликаних *H. pylori*, все частіше і частіше зменшується у зв'язку з постійно зростаючою резистентністю бактерій до багатьох антимікробних препаратів. Незважаючи на застосування комбінованих схем лікування, у 10-20 % пацієнтів, інфікованих *H. pylori*, не вдається досягти елімінації збудника. Найкращою стратегією вважають підбір найбільш ефективної схеми лікування, однак не слід виключати можливість використання двох і навіть більше послідовних схем у разі недостатньої ефективності терапії - вибору. У разі невдалої першої спроби ерадикації *H. pylori*, рекомендують відразу перейти до терапії другої лінії. Посів на чутливість до антибіотиків і перехід на схеми терапії порятунку показаний тільки тим пацієнтам, у яких терапія другої лінії також не призводить до ерадикації збудника. З огляду на спектр природної чутливості даного мікроорганізму, в клінічній практиці з метою ерадикації *H. pylori* використовують такі антибактеріальні препарати: макроліди, нітронідазол, амоксицилін, тетрациклін, фторхінолони, рифаміцини і нітрофурані [6]. Варто відзначити, що жоден з перерахованих вище антибіотиків не володіє достатньою ефективністю для використання в якості монотерапії, через що медичним співтовариством були розроблені фіксовані комбінації даних агентів, для забезпечення максимальної ефективності в поєднанні з найкращою переносимістю [10]. Розглянемо механізм дії лікарських засобів, що застосовують для лікування хелікобактерної інфекції.

Метронідазол - це протимікробний і проти-протозойний препарат, який в процесі метаболізму проходить активацію бактеріальної нітроредуктази. Метронідазол призводить до втрати спіральної структури ДНК *H. pylori*, у результаті чого відбувається поломка в ДНК і бактерія гине. Метронідазол стали використовувати одним з перших в хелікобактерній терапії. Однак, останнім часом він став втрачати свою ефективність, адже мікроорганізми набувають стійкості. Таку тенденцію спостерігають по всьому світу [11,12].

Амоксицилін володіє широким спектром дії, є представником напівсинтетичної пеніцилінової групи. Але варто відзначити, що препарат проявляє активність тільки щодо бактерій, які активно розмножуються. Перевагою використання амоксициліну є збереження стабільності та хімічної активності у кислому середовищі. Він інгібує синтез клітинної стінки бактерій, діє місцево при проникненні в просвіт шлунку і системно після абсорбції в кровотік [13].

Досить традиційним антибактеріальним засобом широкого спектра дії є тетрацикліни. Мішенню препарату у бактеріальній клітині є рибосома. Антибіотик перериває біосинтез білка і специфічно зв'язується з 30S субодиноцею рибосоми, виключаючи додавання амінокислот до зростаючого пептидного ланцюга. Оскільки тетрациклін має токсичну дію, його призначають у

випадках, коли перша лінія виявилася неефективною [13].

Кларитроміцин - це напівсинтетичний антибіотик групи макролідів з високою активністю відносно *H. pylori*. Препарат має ліпофільні властивості і добре проникає в тканини і біологічні рідини, в тому числі в шлунковий секрет, створюючи там високі і стабільні концентрації. Його дія пов'язана з блокадою синтезу білка за рахунок оберненого зв'язування з 50S-субодиницею рибосоми і є бактеріостатичною. Однак, при досягненні в осередку інфекції концентрації, що у 2-4 рази перевищує мінімальну переважну концентрацію, він може проявляти бактерицидну дію. Кларитроміцин стійкий до впливу соляної кислоти шлункового соку. При пероральному прийомі швидко всмоктується у ШКТ (швидкість досягнення пікової концентрації в плазмі - 1,8-2,8 години) [14,15].

В схемах альтернативної терапії *H. pylori* може бути використаний фуразолідон. Цей протимікробний засіб є похідним нітрофурану, механізм дії якого полягає в блокаді багатьох ферментних систем мікроорганізмів. Нітрофурани порушують клітинне дихання, пригнічують цикл Кребса і блокують біосинтез нуклеїнових кислот. Внаслідок цього відбувається руйнування оболонки мікроорганізмів або їх цитоплазматичної мембрани.

В більшості випадків призначаються препарати солей вісмуту. У поєднанні з антибіотиками вони проявляють бактерицидну дію. Як і інші важкі метали, такі як цинк і нікель, сполуки вісмуту знижують активність ферменту уреази, який приймає участь в життєвому циклі *H. pylori*. Крім того, препарати вісмуту мають місцеву антимікробну активність, діючи безпосередньо на клітинну стінку бактерій і порушуючи її цілісність [16, 17, 18, 19].

Інгібітори протонної помпи (ІПП) - це найпотужніші на сьогоднішній день блокатори шлункової секреції, причому через незворотність взаємодії з ферментами ефект зберігається протягом кількох днів. Крім того, знижуючи кислотність шлунку, вони створюють несприятливі умови для бактерій. ІПП зменшують об'єм шлункового соку, внаслідок чого вимивання антибіотиків з поверхні слизової оболонки зменшується, а концентрація, відповідно, збільшується.

Поряд з позитивним ефектом антихелікобактерна терапія супроводжується розвитком антибіотико-асоційованих порушень кишкової мікрофлори у більшості пацієнтів, що значно погіршує переносимість терапії. Перспективним напрямком в лікуванні хелікобактерної інфекції вважають застосування пробіотиків. У ряді експериментів показано, що лактобактерії конкурують з *H. pylori* за рецептори мембран епітеліоцитів і гальмують розмноження *H. pylori*. Додавання пробіотиків в стандартні схеми терапії дозволяє підвищити ефективність ерадикації та зменшити частоту виникнення побічних явищ [20]. Єдиної і

ефективної схеми лікування хелікобактеріозу немає. Нижче наведені ряд схем лікарської терапії, згідно з рекомендаціями Маастрихтського консенсусу в певних випадках. В якості першої лінії лікування рекомендують класичну потрійну терапію як стандарт лікування, яка включає ІПП, кларитроміцин та амоксицилін. Ці препарати застосовувати у стандартній дозі 2 рази на добу протягом 10-14 днів. Альтернативним лікуванням може бути квадротерапія, коли в якості четвертого препарату додають метронідазол. При виявленій алергії на пеніциліни рекомендують квадротерапію на основі вісмуту.

При неефективності лікування першою лінією, застосовують схему другої лінії з препаратами вісмуту, тетрацикліну гідрохлориду, метронідазолу та ІПП. Альтернативною, або в разі відсутності ефекту від вісмутвмісної терапії, рекомендують потрійну терапію з фторхінолонами.

Резистентність до антибіотиків - провідний фактор невдалої терапії першої та другої лінії. Резистентність варіює в різних країнах, є також регіональні відмінності. Це пояснює той факт, чому неможливо запропонувати стандартизовану терапію, яка могла б бути застосована в усьому світі [21]. Згідно з даними літератури, поширеність стійких штамів *H. pylori* росте у всьому світі [22,23,24,11,25]. В даний час спектр резистентності *H. pylori* охоплює фактично всі препарати, що використовуються з метою ерадикації мікроорганізму. При цьому серед антибіотиків, що застосовують в схемах ЕТ *H. pylori*, найбільш гостро проблема резистентності стоїть щодо кларитроміцину. Він був запропонований для лікування інфекції *H. pylori* на початку 90-х років минулого сторіччя. Хоча в жодній з рекомендацій не пропонували його використання в якості монотерапії, спроби призначення кларитроміцину як єдиного антибіотика в схемах ерадикації призвели до появи резистентних штамів *H. pylori* [26]. Резистентність до кларитроміцину пов'язана зі зміною конфігурації рибосом внаслідок точкової мутації в домені v 23S РНК.

Дослідження, проведені в різних країнах, показали, що до початку XXI століття середній рівень резистентності до кларитроміцину в світі становив 9,8% з коливаннями від 4,2% у країнах Північної Європи до 18,4% - на півдні Європи [27,28]. Оскільки кларитроміцин в останні роки широко застосовують для лікування респіраторних інфекцій дорослого населення і дітей, відзначають неухильне зростання числа резистентних до кларитроміцину штамів *H. Pylori*. Встановлено, що діти частіше отримують препарати цієї групи, тому і поширеність стійких штамів *H. pylori* серед них істотно вища, ніж у дорослих [29, 30].

Враховуючі вище зазначене, застосування кларитроміцину в ерадикаційних схемах можливе лише в регіонах, де резистентність до нього менша 15-20%. У регіонах з резистентністю вище 20 % його використання доцільно лише після

визначення чутливості *H. pylori* до цього препарату бактеріологічним методом або методом полімеразної ланцюгової реакції. Резистентність *H. pylori* до похідних нітроїмідазолу (метронідазол і тинідазол) має досить широкі географічні кордони. Найбільш високі показники резистентності виявлено в країнах Африки — 92,4% (95% ДІ: 88,4–96,3), далі за спаданням: Америка — 44,1% (95% ДІ: 39,2–49,0), Азія — 37,1% (95% ДІ: 32,9–41,3) і Європа — 17,0% (95% ДІ: 15,5–18,5) [25]. Механізми стійкості *H. pylori* до похідних нітроїмідазолу мало вивчені. Вважається, що основною причиною резистентності до цієї групи препаратів є неможливість антибактеріального з'єднання перетворитися у свою активну форму [11, 12]. Причинами даного феномена можуть бути мутації гена *gdxA*, що кодує кисень-нечутливу нітроредуктазу і *frxA*, що кодує флавіноксиредуктазу [31]. Інактивація останніх веде до зниження трансформації (відновлення) метронідазолу в активні деривати (NO_2^- і NO_2^{2-}), що чинять шкідливу дію на структуру ДНК [32]. Проте, описані випадки резистентності *H. pylori* до похідних нітроїмідазолу не пов'язані з мутаціями *gdxA* і *frxA*. Вважають, що частина з них можуть бути обумовлені низькою активністю NADH-оксидази або механізмами еффлюкса [32,33].

Ще однією з причин високої резистентності до метронідазолу є застосування цього препарату для лікування інфекцій сечостатевої системи. Значне зростання резистентності *H. pylori* до метронідазолу, який входить до складу більшості стандартних схем протихелікобактерної терапії, призвів до різкого зниження ефективності цих схем. У зв'язку з цим у більшості країн, де рівень резистентності у *H. pylori* перевищив критичний бар'єр (40%), цей препарат виведений зі схем протихелікобактерної терапії. Альтернативою метронідазолу в схемах протихелікобактерної терапії став фуразолідон, резистентність до якого у *H. pylori* розвивається вкрай повільно. Якщо в кінці 90-х років рівень резистентності у *H. pylori* до фуразолідону в різних країнах становив в середньому 1-1,8%, то в останні роки виявляється більша кількість резистентних штамів; найбільша резистентність (8,7%) виявлена в Китаї [34].

Резистентність *H. pylori* до тетрацикліну може бути зумовлена точковою мутацією в позиції 16S РНК. У світі виявлені лише поодинокі штами, стійкі до цього препарату [35]. Перші штами *H. pylori*, резистентні до тетрацикліну, були виявлені в Австралії [36] Скоріше за все, резистентність до тетрацикліну формується вкрай повільно; в іншому випадку з урахуванням того, що тетрациклін багато років застосовується в вісмутовмісних ерадикаційних схемах, зростання резистентності давно б проявилось клінічно у вигляді погіршення результатів ерадикації. В останні роки рівень резистентності до тетрацикліну залишається невисоким у всьому світі, за винятком лише Південної Кореї, де він сягає 5,3% і Тайва-

ню [37, 38].

Іншими антибіотиками, до яких описана резистентність *H. pylori*, є фторхінолони. До цієї групи препаратів відноситься левофлоксацин. Левофлоксацин рекомендується для ерадикації *H. pylori* тільки в складі так званих схем другої та третьої лінії (тобто після однієї чи двох невдалих спроб ерадикації за іншими схемами). Про те, що похідні фторхінолону високоактивні щодо *H. pylori*, було відомо давно. Той факт, що *H. pylori* швидко виробляє резистентність до них, свого часу змусив відмовитися взагалі від використання похідних фторхінолоноів в якості терапії першої лінії [39]. Зараз він включений до найавторитетніших міжнародних рекомендацій і присутній в "Маастрихтських" схемах. І в цій якості він "новий". Терапія на основі левофлоксацину призводить до успішної ерадикації *H. pylori* у 81-87% випадків. Наразі відомі спроби модифікувати схему на основі левофлоксацину, що особливо важливо для пацієнтів з алергією до антибіотиків пеніцилінового ряду. Однак з'являється усе більше даних, які вказують на швидке зростання рівня резистентності *H. pylori* до левофлоксацину, що може в найближчому майбутньому значно знизити ефективність даної схеми [40]. Механізм виникнення набутої резистентності до фторхінолонів невідомий; імовірно, що вона може бути пов'язана зі змінами бактеріальної ДНК-гідрази [41].

Що стосується амоксициліну, резистентність *H. pylori* до нього не розвивається або ж зустрічається дуже рідко [42]. Перші повідомлення про виділення штамів *H. pylori*, резистентних до β-лактамінів (амоксициліну), з'явилися в 1997 році. Група дослідників під керівництвом М. Р. Dore виділила штам *H. pylori*, резистентний до амоксициліну, у пацієнтів, що тривало приймали цей препарат. Однак ця резистентність виявилася нестабільною і зникла після заморозки штаму і спроби його повторної рекультивації [43]. У 1996 році групі вчених вдалося виділити від пацієнтів після проведеної антигелікобактерної терапії три штами *H. pylori* зі стабільною резистентністю до амоксициліну [44], проте в подальші роки штами, резистентні до амоксициліну, виділені не були [45].

На даний момент препарати вісмуту є єдиними антихелікобактерними засобами, до яких не було визначено формування резистентності мікроорганізму. Багато в чому це пояснюють мультифакторністю механізму дії солей вісмуту на *H. pylori*, за рахунок чого мікроорганізм не може модифікувати всі ефекторні цілі вісмуту, а отже, розвинути стійкість. Так, до сьогоднішнього дня відомо, що вісмуту трикалію дигідрат (ВТД, Де-Нол) має виражену пряму і опосередковану антихелікобактерну дію за рахунок цілого спектру механізмів, що роблять даний препарат одним із засобів вибору для проведення ЕТ [2, 46, 47, 48, 49].

На підставі вищевикладеного, особливу увагу

привертає зростання числа штамів *H. pylori* полірезистентних до основних антибіотиків, що застосовують для ерадикації. Безконтрольне використання антибактеріальних препаратів в цілому і неадекватна протихелікобактерна терапія призводить до вторинної придбаної резистентності цих мікроорганізмів. Первинна набута резистентність - результат пристосувальних реакцій *H. pylori* і несприятливих умов зовнішнього середовища. Вона виникає у разі прийому антибактеріальних препаратів, не пов'язаних з інфікуванням *H.pylori* Вторинна набута резистентність виникає безпосередньо в процесі лікування інфекції, викликаній *H.pylori*. [50].

H.pylori – асоційовані інфекції найбільш поширені серед хронічних захворювань гастродуоденальної області. Головним фактором, що визначає ефективність лікування цих інфекцій, є антибіотикорезистентність збудника. У зв'язку з чим, особливого значення набуває моніторинг динаміки чутливості *H. pylori* до антибактеріальних препаратів, що застосовують для лікування цих захворювань. Необхідний пошук нових, більш ефективних лікарських препаратів і схем лікування, що дозволить уникнути щорічно зростаючу антибіотикорезистентність збудника.

Література

1. Tonkic A, Tonkic M, Lehours P, Mégraud F Epidemiology and diagnosis of Helicobacter pylori infection Helicobacter. 2012; 17 (Suppl. 1): 1–8.
2. Peura D A, Crowe S E Helicobacter pylori. In: Feldman M., Friedman L. S., Brandt L. J., eds. Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 9 th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2010: chap 50. 356p.
3. Maev IV, Samsonov A A, Andreev D N i dr. Klinicheskoe znachenie infekcii Helicobacter pylori. [Clinical significance of infection Helicobacter pylori] Klinicheskaya medicina. 2013; 8: 4–12.(Russian)
4. Marshall BJ History of the discovery of Campylobacter pylori. In: Blaser M.J., ed. Campylobacter pylori in gastritis and peptic ulcer disease. New York: Igaku Shoin Publishers, 1989. p. 7–24.
5. Malfertheiner P, Megraud F, O'Moran CA et al. Management of Helicobacter pylori infection. The Maastricht IV Florence Consensus Report Gut. 2012; 61(5): 646-664.
6. Kolesnik O O Rak v Ukraїni [Cancer in Ukraine], 2016–2017. Byul. nac. kancer-reestru Ukr 2018; 19: 24-25. (Ukrainian)
7. Castro-Fernández M, Vargas-Romero J Infection with Helicobacter pylori. Prevalence, research and impact of antibiotic resistance. Rev Esp Enferm Dig. 2009; 101 (11): 743–756.
8. McGee DJ., Langford ML., Watson EL., et al. Colonization and inflammation deficiencies in Mongolian gerbils infected by Helicobacter pylori chemotaxis mutants. Infect Immun. 2005;73(3):1820-1827.
9. Georgopoulos SD, Papastergiou V, Karatapanis S Helicobacter pylori eradication therapies in the era of increasing antibiotic resistance: A paradigm shift to improved efficacy. Gastroenterol Res Pract. 2012; 2012: 757–926.
10. De Francesco V, Ierardi E, Hassan C, Zullo A Helicobacter pylori therapy: Present and future. World J Gastrointest Pharmacol Ther. 2012; 3 (4): 68–73.
11. Megraud F Helicobacter pylori resistance to antibiotics: prevalence, mechanism, detection. What's new? Helicobacter pylori. Basic Mechanisms to Clinical Cure. – 2002; P. 363-373.
12. Wu W, Yang Y, Sun G Recent Insights into Antibiotic Resistance in Helicobacter pylori Eradication. Gastroenterol Res Pract. 2012; 2012: 723183
13. Trieber CA, Burkhardt N, Nierhaus K H., Taylor D E Ribosomal protection from tetracycline mediated by Tet(O): Tet(O) interaction with ribosomes is GTP-dependent. Biol Chem. 1998; 379: 847–855.
14. Dekhnich NN, Kozlov SN. Klaritromicin (Klacid) - rol' v eradikacii Helicobacter pylori-infekcii [Clarithromycin use in therapy for Helicobacter pylori infection] Farmateka. 2007; 13: 1-6.(Russian)
15. Rachina S A , Strachunskij L S , Kozlov R S. Klaritromicin: est' li potencial dlya klinicheskogo primeneniya v XXI veke? [Clarithromycin- is there a potential for clinical use in the 21

- century?] Klin. mikrobiol. antimikrob. himioter. 2005; 4: 369-392.(Russian)
16. Stratton C W., Warner R R., Coudron P. E., Lilly N. A. Bismuth-mediated disruption of the glycocalyx-cell wall of Helicobacter pylori: ultrastructural evidence for a mechanism of action for bismuth salts. J Antimicrob Chemother. 1999; 43 (5): 659–666.
17. Bland M V, Ismail S, Heinemann J A, Keenan J I The action of bismuth against Helicobacter pylori mimics but is not caused by intracellular iron deprivation. Antimicrob Agents Chemother. 2004; 48 (6): 1983–8.
18. Cun S, Li H, Ge R et al. A histidine-rich and cysteine-rich metal-binding domain at the C terminus of heat shock protein A from Helicobacter pylori: implication for nickel homeostasis and bismuth susceptibility. J Biol Chem. 2008; 283 (22): 15142–15151.
19. Ge R, Chen Z, Zhou Q The actions of bismuth in the treatment of Helicobacter pylori infections: an update. Metallomics. 2012; 4 (3): 239–243.
20. Dorofeev A E , Agibalov A N, Rudenko N N i soavt.[Aspekty diagnostiki i lecheniya H.pylori-associovannyh zabolevanij: prakticheskij opyt vostochnogo i zapadnogo regionov Ukrainy [Aspects diagnosis and treatment of H. pylori associated diseases: practical experience of Eastern and Western region of Ukraine] Suchasna gastroenterol. 2012; 6 (68): 22-26.(Ukrainian)
21. Isaeva G Sh. Rezistentnost' H. pylori k antibakterial'nym preparatam i metody ee opredeleniya [Resistance of H. pylori to antibacterial medicines and methods for determination] Klin. mikrobiol. i antimikrob. himioter. 2010; 1: 57–66. (Russian)
22. Georgopoulos S D., Papastergiou V, Karatapanis S Helicobacter pylori eradication therapies in the era of increasing antibiotic resistance: A paradigm shift to improved efficacy. Gastroenterol Res Pract. 2012; 2012: 757–926.
23. Iwanczak F, Iwanczak B Treatment of Helicobacter pylori infection in the aspect of increasing antibiotic resistance Adv Clin Exp Med. 2012; 21 (5): 671–680.
24. Megraud F H. pylori antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing Gut. 2004; 53: 1374–1384.
25. De Francesco V, Giorgio F, Hassan C et al. Worldwide H. pylori antibiotic resistance: a systematic review J Gastrointest Liver Dis. 2010; 19 (4): 409–414.
26. Peterson W, Graham DY, Marshall B Clarithromycin as monotherapy for eradication of HP: a randomized double-blind trial Am. J. Gastroenterol. 1993; 88: 1860-1864.
27. Broutet N, Tchamgoue S, Pereira E Risk factors for failure of HP eradication therapy Basic Mechanisms to Clinical Cure 2000 Edited by R.H. Hunt, G.N.J. Tytgat. Kluwer Academic Publishers. Dordrecht; Boston; London. 2000; P. 601-608.
28. Laine L, Fennerty MB, Osato M Ezomeprazole-based Helicobacter pylori eradication therapy and the effect of antibiotic resistance: results of three US multicenter, double-blind trials Am. J. Gastroenterol. 2000; 95: 3393-3398.
29. Romano M, Iovene MR, Russo MI. et al. Failure of first-line eradication treatment significantly increases prevalence of antimicrobial-resistant Helicobacter pylori clinical isolates. J Clin Pathol 2008; 61:1112-5.
30. Boyanova L Prevalence of multidrug-resistant Helicobacter pylori in Bulgaria. J Med Microbiol 2009; 58 (Pt 7): 930-5.
31. Marais A, Bilardi C, Cantet F et al. Characterization of the genes rdxA and frxA involved in metronidazole resistance in Helicobacter pylori Res Microbiol. 2003 Mar; 154 (2): 137–144.
32. Francesco V D, Zullo A, Hassan C et al. Mechanisms of Helicobacter pylori antibiotic resistance: An updated appraisal World J Gastrointest Pathophysiol. 2011; 2 (3): 35–41.
33. Smith M A, Edwards D I Oxygen scavenging, NADH oxidase and metronidazole resistance in Helicobacter pylori J Antimicrob Chemother. 1997; 39: 347–353.
34. Su Z, Xu H, Zhang C et al. Mutations in Helicobacter pylori porD and oorD genes may contribute to furazolidone resistance Croat Medical. 2006;47: P. 410-415.
35. Midolo PD, Korman MG, Turnidge JD, Lambert JR Helicobacter pylori resistance to tetracycline. Lancet. 1996, Apr 27; 347(9009): 1194-5
36. Megraud F Helicobacter pylori resistance to antibiotics: prevalence, mechanism, detection. What's new? Helicobacter pylori. Basic Mechanisms to Clinical Cure. 2002; P. 363-373.
37. Kim JJ, Reddy R, Lee M et al. Analysis of metronidazole, clarithromycin and tetracycline resistance of Helicobacter pylori isolates from Korea. J Antimicrob Chemother 2001; 47: 459-61.
38. Hu CT, Wu CC, Lin CY et al. Resistance rate to antibiotics of Helicobacter pylori isolates in eastern Taiwan. J Gastroenterol Hepatol, 2007; 22: 720-723.
39. Heep M, Rieger U, Bed U, Lehn N Mutations in the beginning of the groB gene can induce resistance to rifamycins in both Helicobacter pylori and Mycobacterium tuberculosis Antimicrob. Annals Chemother. 2000; 44: 10-15.
40. Nishizawa T, Suzuki H, Kurabayashi K et al. Gatifloxacin resistance and mutations in gyrA after unsuccessful Helicobacter pylori eradication in Japan. Antimicrob Agents Chemother, 2006, 50: 1538-1540.

41. Bogaerts P, Berhin C, Nizet H, Glupczynski Y Prevalence and mechanisms of resistance to fluoroquinolones in *Helicobacter pylori* strains from patients living in Belgium *Helicobacter*. 2006; 11: 441–445.
42. De Boer WA Treatment of *Helicobacter pylori* infection W.A. de Boer, G.N.J. Tytgat *BMJ*. 200; 320: 31-34.
43. Dore M, Piano A, Carta M et al. Amoxicilline resistance as the reason for failure of amoxicilline-omeprazole treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1998; 12:635-63.
44. Kudryavceva LV Opyt izucheniya antibiotikorezistentnyh rossijskih shtammov *Helicobacter pylori*. Experience of studying antibiotic resistance of Russian strains *H.pylori* [Experience in studying the antibiotic resistance of Russian strain *H.pylori*] *Materialy 7-j sessii Rossijskoj grupy po izucheniyu HP. N. Novgorod*, 1998; P. 11-12.(Russian)
45. Kudryavceva LV Dinamika rezistentnosti shtammov k amokscillinu, klaritromicinu i metronidazolu v Roscii v 1996-2001 gg. [Dynamics of resistance of strains to amoxicillin clarithromycin and metronidazole in Russia in 1996-2001] *Pediatrics*, 2002; 2: 63-64. (Russian)
46. Stratton C W, Warner R R., Coudron P E, Lilly NA Bismuth-mediated disruption of the glycocalyx-cell wall of *Helicobacter pylori*: ultrastructural evidence for a mechanism of action for bismuth salts *J Antimicrob Chemother.* 1999; 43 (5): 659–666.
47. Bland M V, Ismail S, Heinemann J A, Keenan J I The action of bismuth against *Helicobacter pylori* mimics but is not caused by intracellular iron deprivation *Antimicrob Agents Chemother.* 2004; 48 (6): 1983–8.
48. Cun S, Li H, Ge R et al. A histidine-rich and cysteine-rich metal-binding domain at the C terminus of heat shock protein A from *Helicobacter pylori*: implication for nickel homeostasis and bismuth susceptibility *J Biol Chem.* 2008; 283 (22): 15142–15151.
49. Ge R, Chen Z, Zhou Q The actions of bismuth in the treatment of *Helicobacter pylori* infections: an update *Metallomics.* 2012; 4 (3): 239–243
50. Maev I V, Samsonov A A, Andreev D N i dr. [Sovremennye aspekty diagnostiki i lecheniya infekcii *Helicobacter pylori*] [Modern aspects of diagnosis and treatment of infection *Helicobacter pylori*] (po materialam konsensusa Maastricht IV, Florenciya, 2010) *Med. sovet.* 2012; 8: 10–19.(Russian)

Реферат

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФОРМИРОВАНИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ *H. PYLORI* К АНТИМИКРОБНЫМ ПРЕПАРАТАМ

Ключевые слова: *H.pylori*, антибиотики, резистентность, эрадикация, терапия.

Чумак Ю.В., Лобань Г.А., Фаустова М.О., Ананьева М.М., Войнаш В.А.

Инфекция, вызванная *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), является одной из самых распространенных инфекций человека. Открытие *H.pylori* обусловило переворот в представлениях об этиологии, патогенезе, лечении и профилактике, язвенной болезни желудка, двенадцатиперстной кишки, гастритов, дуоденитов. Язвенная болезнь практически в 100% случаев ассоциирована с *H.pylori*. Существенную роль имеют также стрессовые факторы, психологические, а также генетические факторы в развитии болезни. Так же бактерии *H.pylori* выявляют у 80-100% больных с хроническим гастритом, 90-100% - пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. Традиционно, *H.pylori* ассоциированные заболевания лечатся гастроэнтерологами и врачами общей практики, хотя, по сути, являются инфекционной патологией. Для нашей страны характерен тип инфицирования, который берет начало в детском возрасте и имеет очень широкую распространенность у взрослых. Еще одной особенностью «нашего» *H.pylori* является выраженный канцерогенный потенциал, что сопровождается злокачественными новообразованиями желудка. Для профилактики и лечения целого ряда *H. pylori*-ассоциированных заболеваний применяют эрадикационную терапию (ЭТ). Дословно эрадикация – это ликвидация или уничтожение. В медицинской терминологии это слово применяется к комплексным методам лечения, направленным на устранение патогена, безальтернативными компонентами которой являются антибактериальные препараты. Наличие жгутиков, а также гладкой клеточной оболочки и спиралевидной формы, позволяет этому микроорганизму передвигаться в толще слизи вдоль градиента pH. Клеточная стенка *H. pylori* гладкая, снаружи от её мембраны определяется электронно-плотный гликокаликс (капсулоподобная оболочка), в состав которого входят углеводсодержащие полимеры, необходимые для адгезии микроорганизма на поверхности эпителиоцитов. *H.pylori* продуцируют высокоактивные ферменты такие как, уреаза, оксидаза и муциназа. Жгутики обуславливают подвижность, что необходимо для колонизации слизистой оболочки. Благодаря биологическим, биохимическим свойствам, факторам патогенности значительно затрудняется антибактериальная терапия. Эффективность многих, часто рекомендуемых, режимов терапии инфекций, вызванных *H.pylori*, все чаще и чаще уменьшается в связи с постоянно возрастающей резистентностью бактерий ко многим антимикробным препаратам, таким как метронидазол, амоксициллин, тетрациклины, кларитромицин, фуразолидон.

Summary

MICROBIOLOGICAL ASPECTS OF THE DEVELOPMENT OF *H. PYLORI* ANTIMICROBIAL RESISTANCE

Tchumak Yu. V., Loban' H. A., Faustova M. O., Ananieva M. M., Voynash V. F.

Key words: *H.pylori*, antibiotics, resistance, eradication therapy.

Infection caused by *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) is one of the most common human infections. The discovery of *H. pylori* contributed to a revolution in the ideas of aetiology, pathogenesis, treatment and prevention of some diseases, i.e. gastric ulcer, duodenal ulcer, gastritis, duodenitis. Ulcerative disease in almost 100% of cases is associated with *H. pylori*. Such factors as distress, psychological and genetic factors are also associated with the development of the disease. *H. pylori* are detected in 80-100% of patients with chronic gastritis, and in 90 – 100% of patients with duodenal ulcer. Traditionally, *H. pylori*-associated diseases are treated by gastroenterologists and general practitioners, although they are infectious diseases in their essence. In our country, the quite typical is the type of the infection with its onset in childhood and very high prevalence rate in adults. Another characteristic of "national" *H. pylori* is a

pronounced carcinogenic potential that is accompanied by gastric malignancies. For preventing and managing a number of *H. pylori*-associated diseases, eradication therapy (ET) is used. Literally, eradication means the complete destruction of something. In medical terminology, this word is applied to integrated therapeutic methods aimed at eliminating a pathogen, and antibacterials are the non-alternative components of the eradicating therapy. The presence of flagella, as well as a smooth cell wall and spiral shape, allows this microorganism to move in the mucus along the pH gradient. The cell wall of *H. pylori* is smooth; the electron-dense glycocalyx (capsule-like membrane) including carbohydrate-containing polymers needed for adhesion of the microorganism on the surface of epithelial cells is outside of the cell membrane. *H. pylori* produce highly active enzymes such as urease, oxidase and mucinase. Flagella provide the mobility, which is necessary for colonizing the mucous membrane. Biological and biochemical properties, pathogenicity factors can impede antibacterial therapy to some extent. The effectiveness of the number of modes of antibacterial therapy often recommended for *H. Pylori*-associated diseases is increasingly reducing due to the ever-increasing resistance of bacterium to many antimicrobial drugs such as : metronidazole, amoxicillin, tetracyclines, clarithromycin, furazolidone.