

8. Bellentani S., Scaglioni F., Marino M. et al. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease // *Dig. Dis.* – 2010; 28: 155–161.
9. Bugianesi E., Gentilecore E. et al. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease // *Am. J. Gastroenterol.* – 2005; 100: 1082–1090.
10. Feldstein A., Wiekowska A., Lopez A. et al. Cytokeratin-18 fragment levels as noninvasive biomarkers for nonalcoholic steatohepatitis: a multicenter validation study // *Hepatology.* – 2009; 50: 1072–1078.
11. Dunn W., Xu R., Schwimmer J. Modest wine drinking and decreased prevalence of suspected non-alcoholic fatty liver disease // *Hepatology.* – 2008; 47: 1947–1954.
12. Ip E., Farrell G., Robertson G. et al. Central role of PPARalpha-dependent hepatic lipid turnover in dietary steatohepatitis in mice. – 200; 38: 123–132.
13. Lin H., Yang S., Chuckaree C. et al. Metformin reverses fatty liver disease in obese, leptin-deficient mice // *Nat. Med.* – 2000; 6: 998–1003.
14. Lindor K., Kowdley K. et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of non-alcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial // *Hepatology.* – 2004; 39: 770–778.
15. Loguercio C., Federico A. Beneficial effects of a probiotic VSL-3 on parameters of liver dysfunction in chronic liver diseases // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2005; 39: 540–543.
16. Miyazaki Y., DeFronzo R. Visceral fat dominant distribution in male type 2 diabetic patients is closely related to hepatic insulin resistance, irrespective of body type // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2009; 8: 44–52.
17. Promrat K., Kleiner D., Niemeier H. et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis // *Hepatology.* – 2010; 51: 121–129.
18. Reinher T., Schmidt C., Andler W. et al. Lifestyle intervention in obese children with non-alcoholic fatty liver disease: two years follow-up study // *Arch. Dis. Child.* – 2009.
19. Rivera C., Adegboyega P., Rooijen N. et al. Toll-like receptor-4 signaling and Kupffer cells play pivotal roles in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis // *J. Hepatol.* – 2007; 47 (4): 571–579.
20. Stefan N., Hennige A., Staiger H. et al. Alpha-2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is associated with insulin resistance and fat accumulation in the liver in humans // *Diabetes Care.* – 2006; 29: 853–857.
21. Stefan N., Schick F., Haring H. Sex hormone-binding globulin and risk of type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* – 2009; 361: 2675–2678.
22. Wasmuth H., Trautwein C. Liver fibrosis: clinics, diagnostics and management // *Internist.* – 2010; 51: 14–20.
23. Wedemeyer H., Hofmann W., Lueth S. et al. ALT screening for chronic liver diseases: scrutinizing the evidence // *Z. Gastroenterol.* – 2010; 48: 46–55.
24. Wong V., Vergniol J., Wong G. et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatology.* – 2010; 51: 454–462.

#### NONALCOHOLIC STEATOHEPATITIS: PATHOGENESIS, DIAGNOSIS, TREATMENT

Professor V. Schwarz, MD; Professor A. Nogaller, MD

Coburg, München, Germany

*Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) tends to progress to liver cirrhosis. The diagnosis of NASH is based on elevated transaminase levels in subjects with fatty hepatitis if alcoholism and liver diseases are excluded. Of crucial importance for its treatment is to lose weight, by restricting calorie intake and by increasing physical activity. There is no evidence for the efficiency of drug treatment for NASH. Glitazones and vitamin E are today considered to be the most promising agents.*

**Key words:** steatohepatitis, cytokines, Toll-like receptors, transaminases.

## СУЩЕСТВУЕТ ЛИ ПРОБЛЕМА АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ *HELICOBACTER PYLORI* В РОССИИ?

**Н. Дехнич**, кандидат медицинских наук, **Е. Костякова**,  
**Н. Иванчик**, кандидат медицинских наук,  
**Р. Козлов**, доктор медицинских наук, профессор  
СГМА Минздравсоцразвития России, Смоленск  
**E-mail:** n.dekhnich@mail.ru

*Проблема антибиотикорезистентности Helicobacter pylori (H. pylori) широко обсуждается международной медицинской общественностью, так как это ведет к росту неэффективности антихеликобактерной терапии и требует создания новых режимов лечения инфекции H. pylori. Частично на вопрос об антибиотикорезистентности H. pylori в России отвечает микробиологическое исследование с определением чувствительности H. pylori к антимикробным препаратам, проведенное в Смоленске.*

**Ключевые слова:** Helicobacter pylori, антибиотикорезистентность, макролиды, метронидазол, амоксициллин.

Частота устойчивых штаммов *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) к антимикробным препаратам (АМП), используемым в терапии Нр-инфекции, определяет выбор эрадикационных схем, что подчеркивается в Маастрихтском консенсусе III. Рекомендуются терапия 1-й линии (ингибитор протонной помпы (ИПП)+кларитромицин+амоксициллин или метронидазол) в случае, если резистентность *H. pylori* к кларитромицину в регионе определяется на уровне <15–20%, а к метронидазолу – в пределах <40% [7]. Связано это с тем, что с ростом числа резистентных штаммов снижается эффективность эрадикационной терапии. Так, при лечении язвенной болезни, вызванной чувствительными к кларитромицину штаммами *H. pylori*, эрадикацию наблюдали у 80–90% пациентов, в то время как при лечении инфекций, вызванных устойчивыми штаммами, она понижалась до 20–30% [6].

При этом частота распространения устойчивых к АМП *H. pylori* варьирует в различных странах и регионах. Наиболее высокая частота устойчивых штаммов к макролидам в развивающихся странах (20–40%); в странах Европы этот показатель в среднем составил 9,9% [3]. Однако в ряде работ показан рост числа устойчивых штаммов к макролидам в последние годы. Так, в 2008 г. в Мадриде выявлено 35,6% штаммов *H. pylori*, устойчивых к кларитромицину [2]. В Японии с 2000 по 2008 г. число устойчивых к кларитромицину штаммов *H. pylori* увеличилось с 8,7 до 34,4%, что потребовало пересмотра состава эрадикационных схем [9]. К сожалению, данные по антибиотикорезистентности *H. pylori* к антимикробным препаратам в России ограничены. Так, Л. Кудрявцевой в 1996 г. в Москве резистентных штаммов *H. pylori* к кларитромицину выявлено не было, а в 2001 г. этот показатель составил 13,8% [1].

Многоцентровые исследования Европейской группы показали, что средний уровень резистентности *H. pylori* к нитро-

имидазолам составил 33,1% [5]. В Италии устойчивых к нитроимидазолам штаммов *H. pylori* выявлено 14,9%, в то время как в Бразилии >70%, а в Японии – 9–12% [8]. В Москве на протяжении 1996–2001 гг. отмечено увеличение уровня резистентности *H. pylori* к метронидазолу с 5,9 до 55,5% [1].

При высоком уровне резистентности *H. pylori* к макролидам и нитроимидазолам Европейская группа по изучению *H. pylori* рекомендует использовать схемы на основе левофлоксацина. Однако есть сообщения, указывающие на рост резистентности *H. pylori* к данному препарату. Так, в Германии уровень резистентности *H. pylori* к фторхинолонам с 8% в 2001 г. увеличился до 23% к 2005 г. [4].

Целью настоящего исследования стали выявление локальной картины антибиотикорезистентности и создание рекомендаций по эмпирическому лечению *H. pylori*-ассоциированных заболеваний.

В настоящее проспективное исследование, проведенное в 2009–2010 гг. в г. Смоленске, включали амбулаторных и госпитализированных пациентов обоего пола с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями с положительным быстрым уреазным тестом по данным эзофагогастродуоденоскопии. Материалом для бактериологического исследования явились 4 гастробиоптата, которые помещались в транспортную среду фосфатный буфер (Sigma, США) или Portagerm pylori (BioMerieux, Франция).

Посев биопсийного материала осуществлялся на питательные среды: селективную (Pylori agar, BioMerieux, Франция) и неселективную (кровяной агар: основа агар Мюллера Хинтона, BBL, США + 5% бараньей крови) в микроаэрофильных условиях (O<sub>2</sub> 11%, CO<sub>2</sub> 9%, N<sub>2</sub> 80%) при температуре +37°C и влажности 95%. Учет результатов проводили через 3 суток. В случае отсутствия признаков роста, инкубацию продляли до 10 суток. При получении роста колоний по морфологии сходных с *H. pylori*, проводили их идентификацию, которая включала в себя окраску мазка по Граму и биохимические тесты: уреазный, каталазный и оксидазный.

Штаммы хранили в пробирках с триптиказо-соевым бульоном (BioMerieux, Франция) с добавлением 30% стерильного глицерина (Sigma, США) при температуре -70°C.

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

В соответствии с рекомендациями Института по клиническим и лабораторным стандартам США (CLSI), исследование чувствительности *H. pylori* с определением минимальной подавляющей концентрации (МПК) проводили методом разведения в агаре Мюллера–Хинтона (BBL, США) с добавлением 5% бараньей крови. Для приготовления инокулюма использовали 2-дневную культуру *H. pylori*, разведенную 3–5 мл стерильного физиологического раствора, достижения плотности, эквивалентной стандарту мутности 2 по McFarland (DEN-1 McFarland Densitometr, BIOSAN, Латвия) с непосредственной инокуляцией чашек с последовательными разведениями АМП с помощью Multipoint Inoculator (Mast Diagnostics, Великобритания). Инкубацию чашек проводили 72 ч в микроаэрофильных условиях (GEN box microaer) при 37°C. Определяли чувствительность *H. pylori* к амоксициллину, эритромицину, левофлоксацину, ципрофлоксацину, тетрациклину и метронидазолу. При тестировании использовали двойные серийные разведения химически чистых субстанций антибиотиков. Для контроля адекватности разведений АМП использован *S. pneumoniae* ATCC 49619. Данные путем двойного ввода введены в электронную базу на основе Microsoft SQL Server

2005 и Microsoft Access 2003. Статистический анализ проводили в системе статистического анализа SAS (программный пакет SAS Institute, США, версия 8.02 для Windows 98).

В исследовании участвовали 210 пациентов: 77 (36,7%) мужчин и 133 (63,3%) женщины (соотношение мужчины/женщины – 1:1,7). Средний возраст пациентов составил 49±16,03 года – средний возраст мужчин 47±16,28 года, женщин – 51±16,20 года.

В исследование были включены пациенты с различными заболеваниями, ассоциированными с *H. pylori*. Наиболее частой нозологической формой был хронический поверхностный гастрит – у 102 (48,5%). Эрозивный гастрит был установлен у 44 (20,9%) пациентов, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки – у 32 (15,2%), атрофический гастрит – у 21 (10%), гиперпластический гастрит – у 8 (3,8%), язвенная болезнь желудка – у 3 (1,4%) пациентов.

*H. pylori* были выделены у 135 (64%) обследованных. При этом рост *H. pylori* выявлен у 22 (68,8%) пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, 29 (66%) – с эрозивным гастритом, 67 (65,6%) – с хроническим поверхностным гастритом, 4 (50%) – с гиперпластическим гастритом, 10 (47,6%) – с атрофическим гастритом. *H. pylori* был выделен у всех больных с язвенной болезнью желудка (n=3).

Общее число тестируемых штаммов *H. pylori* для определения чувствительности к АМП составило 133 (2 штамма *H. pylori* погибли при хранении). В качестве критериев оценки чувствительности *H. pylori* использовали рекомендации Британского общества по антимикробной химиотерапии (BSAC, 2009) и Французского общества микробиологов (SFM, 2007) – в зависимости от препарата (табл. 1).

Из 133 штаммов *H. pylori* 24 (18%) были резистентны к 1 антимикробному препарату (или 1 группе антибиотиков), 4 штамма (3%) – к 2 и более препаратам разных групп АМП. Общее число пациентов с резистентными штаммами хотя бы к 1 препарату составило 28 (21%).

**Чувствительность *H. pylori* к амоксициллину.** Не выявлено устойчивых штаммов *H. pylori* к амоксициллину (табл. 2). Показатель МПК<sub>50</sub> и МПК<sub>90</sub> составил соответственно 0,03 и 0,125 мг/л.

**Чувствительность *H. pylori* к тетрациклину.** Не выявлено устойчивых штаммов *H. pylori* к тетрациклину. Показатель МПК<sub>50</sub> и МПК<sub>90</sub> составил соответственно 0,125 и 0,25 мг/л.

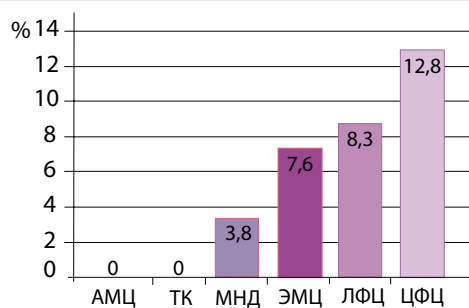
**Чувствительность *H. pylori* к метронидазолу.** Частота резистентности *H. pylori* к метронидазолу низкая – 3,8% (n=5); МПК<sub>90</sub> составила 0,25 мг/л.

Препарат	Критерии оценки, мг/л		
	Ч	УР	Р
Амоксициллин (BSAC)	≤1	–	>1
Эритромицин (SFM)	≤1	2	>4
Метронидазол (BSAC)	≤4	–	>4
Тетрациклин (BSAC)	≤2	–	>2
Левофлоксацин (SFM)	≤1	–	>1
Ципрофлоксацин (SFM)	≤1	–	>1

**Примечание.** Ч – чувствительный штамм, УР – умеренно резистентный, Р – резистентный.

Распределение штаммов *H. pylori* в зависимости от значений МПК для протестированных АМП

Препарат	МПК, мг/л														
	0,015	0,03	0,06	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	256
Амоксициллин	34	51	28	14	4	2									
Эритромицин	8	18	21	49	20	7				1	8	1			
Метронидазол			113	4	9	2							3	1	1
Тетрациклин			45	62	23	3									
Левифлоксацин			12	20	34	45	11	2	9						
Ципрофлоксацин			3	5	33	62	13	1	16						



Уровень резистентности *H. pylori* к антимикробным препаратам (Смоленск, 2009–2010 гг.): АМЦ – амоксициллин, ТК – тетрациклин, МНД – метронидазол, ЭМЦ – эритромицин, ЛФЦ – левофлоксацин, ЦФЦ – ципрофлоксацин

Таким образом, выявлена высокая активность амоксициллина (100%), тетрациклина (100%) и метронидазола (96,2%) в отношении исследованных штаммов *H. pylori* (см. рисунок).

**Чувствительность *H. pylori* к макролидам.** Частота выделения устойчивых штаммов *H. pylori* к эритромицину составила 10 (7,6%) (МПК<sub>90</sub>=0,5 мг/л), что указывает на относительно низкий уровень резистентности *H. pylori* к макролидам (см. табл. 2, рисунок).

**Чувствительность *H. pylori* к фторхинолонам.** Зарегистрирован относительно высокий уровень резистентности *H. pylori* к ципрофлоксацину – 7 (12,8%); МПК<sub>90</sub>=4 мг/л. Частота встречаемости штаммов *H. pylori*, устойчивых к левофлоксацину, составила 11 (8,3%) при МПК<sub>90</sub>=1 мг/л (см. табл. 2, рисунок). Относительно высокий уровень резистентности к фторхинолонам, по-видимому, связан с частым использованием данных препаратов в терапии различных инфекций.

Таким образом, встречаемость резистентных штаммов *H. pylori* к антимикробным препаратам, используемым для эрадикации в Смоленске, низкая (0–7,6%). В связи с этим рекомендуемая эмпирическая терапия *H. pylori*-инфекции может включать как схему выбора ИПП+кларитромицин+амоксициллин/метронидазол; альтернативные схемы – ИПП+тетрациклин+метронидазол+висмута субцитрат, ИПП+амоксициллин или тетрациклин+метронидазол.

Проведенное исследование показало, что использование схем терапии на основе фторхинолонов с целью эрадикации *H. pylori* сомнительно из-за относительно высокого уровня резистентности *H. pylori* к данной группе препаратов. Таким образом, проблемы с устойчивостью *H. pylori*

к основным АМП применяемых в Смоленске эрадикационных схем в настоящее время нет. Подобная ситуация с антибиотикорезистентностью *H. pylori*, возможно, наблюдается и в других регионах России. Необходимо провести многоцентровые микробиологические исследования; их результаты станут основой для рекомендаций по назначению эмпирической терапии заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*, а также для выработки адекватных мер по предотвращению роста антибиотикорезистентности данного возбудителя в различных регионах России.

## Литература

1. Кудрявцева Л. В. Состояние антибиотикорезистентности *H. pylori* в России // Экспер. и клин. гастроэнтерол. – 2003; 3: 4–5.
2. Aquado S., Perez-Perez G., Lopez-Brea M. High prevalence of clarithromycin resistance *Helicobacter pylori* strains and risk factors associated with resistance in Madrid, Spain // J. Clin. Microbiol. – 2010; 48 (10): 3703–3707.
3. Boyanova L., Mentis A., Gubina M. et al. The status of antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in Eastern Europe // Clin. Microbiol. Infect. – 2002; 8: 388–396.
4. Glocker E., Stueger H. Quinolone Resistance in *Helicobacter pylori* Isolates in Germany // Antimicrob. Agents and Chemother. – 2007; 51 (1): 346–349.
5. Glupczynsky Y., Megraud F., Lopez M. et al. European Multicentre survey of in vitro antimicrobial resistance in *Helicobacter pylori* // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2001; 20: 820–823.
6. MacMahon B., Hennessy T., Bensler J. et al. The relationship among previous antimicrobial use, antimicrobial resistance, and treatment outcomes for *Helicobacter pylori* infections // Ann. Intern. Med. – 2003; 139: 463–469.
7. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. Guidelines for management of *Helicobacter pylori* infection // Europ. gastroenterology review. – 2005; 59–62.
8. Perez Aldana L., Kato M., Nakagawa S. et al. The relationship between consumption of antimicrobial agents and the prevalence of primary *Helicobacter pylori* resistance // Helicobacter. – 2002; 7: 306–309.
9. Sasaki M., Ogasawara N. et al. Changes in 12-year first-line eradication rate of *H. pylori* based on triple therapy with proton pump inhibitor, amoxicillin and clarithromycin // J. Clin. Biochem. Nutr. – 2010; 47 (1): 53–58.

## IS THERE A PROBLEM OF ANTIBIOTIC RESISTANCE IN *HELICOBACTERPYLORI* IN RUSSIA?

**N. Dekhnich**, Candidate of Medical Sciences; **E. Kostyakova**, **N. Ivanchik**, Candidate of Medical Sciences; Professor **R. Kozlov**, MD  
Smolensk State Medical Academy, Ministry of Health and Social Development of Russia, Smolensk

The problem of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) is widely discussed by international medical community as this leads to the higher inefficiency of anti-*Helicobacter* therapy and requires new treatment regimens for *H. pylori* infection. The microbiological study estimating the sensitivity of *H. pylori* to antimicrobial agents, which has been conducted in Smolensk, partially answers the question of whether there is *H. pylori* antibiotic resistance in Russia.

**Key words:** *Helicobacter pylori*, antibiotic resistance, macrolides, metronidazole, amoxicillin.