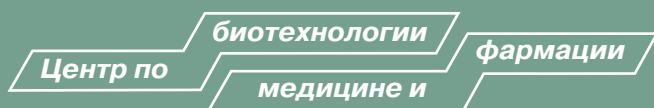


Спецвыпуск 1

ВЕСТНИК ПРАКТИЧЕСКОГО ВРАЧА



www.antimicrob.ru

От редакции

Уважаемые коллеги!

Учитывая мультидисциплинарную направленность нашего издания, а также специализацию журнала в области антимикробной терапии, редакция Вестника не могла пройти мимо одного из самых значительных событий в гастроэнтерологии 2012 года – публикации в журнале Gut последнего пересмотра рекомендаций по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* - Маастрихт IV. Рекомендации были подготовлены European *Helicobacter pylori* study group (EHSg) - Европейской группой по изучению инфекции *H. pylori*. Как известно, EHSg была основана в 1987 году, и при ее активной поддержке, было проведено четыре согласительных конференции с участием ведущих экспертов, в ходе которых, следуя принципам доказательной медицины, пересматривались подходы к ведению пациентов с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями. Под эгидой EHSg, были проведены конференции и разработаны рекомендации Маастрихт II (2000), Маастрихт III (2005) и рекомендации последнего пересмотра – Маастрихт IV (2010).

Первая согласительная конференция прошла в голландском городе Маастрихт в 1996 году. На ней было принято решение о проведении регулярных совещаний экспертного совета с интервалом около 4-5 лет для последовательной актуализации рекомендаций по диагностике и лечению инфекции *H. pylori*. С тех пор, по традиции все совещания, не зависимо от места проведения, стали носить название Маастрихтских консенсусов. Согласительная конференция Маастрихт IV прошла в 2010 году во Флоренции (Италия), где состоялась очередная встреча 44 экспертов из 24 стран Европы, Юго-Восточной Азии и Америки. Основные положения конференции опубликованы в мае 2012 года в одном из самых авторитетных журналов - Gut.

По данным издательства BMJ Group, публикующего журнал Gut, сразу после выхода в свет, статья, содержащая рекомендации Маастрихт IV заняла первое место по востребованности среди читателей журнала (<http://gut.bmj.com/reports/most-read>). Данный факт вполне объясним и не вызывает удивления. Действительно, в последние десятилетия интерес врачебного сообщества к вопросам патогенеза, диагностики, терапии, профилактики инфекции, вызванной *H. pylori*, и проблемам, так или иначе связанным с данным возбудителем, крайне высок. Безусловно, публикация очередного пересмотра рекомендаций Маастрихт представляет интерес, как для ученых, так и для практических врачей.

В текущем дополнительном номере Вестника мы публикуем перевод IV пересмотра рекомендаций Маастрихт. Редакция Вестника посчитала возможным произвести некоторое сокращение текста по сравнению с оригиналом, отталкиваясь, прежде всего, от специфики нашего издания, связанной, преимущественно, с обсуждением вопросов терапии, а также со стремлением более рационально использовать объем журнала. В частности, в данном переводе не приведены регалии авторов рекомендаций, краткое содержание рекомендаций, некоторые объемные фрагменты детализации доказательной базы отдельных диагностических подходов в первой части рекомендаций, использования препаратов, не зарегистрированных в РФ, детализация обоснования профилактики рака желудка, список литературы. В то же время, сами рекомендации приведены в полном объеме, без изменений.

Планируя публикацию рекомендаций Маастрихт IV на русском языке редакция Вестника пригласила поделиться своими комментариями к данному документу российских экспертов в области гастроэнтерологии, педиатрии, клинической фармакологии и антимикробной терапии. Необходимость подобных комментариев, на наш взгляд, обусловлена, прежде всего, сложностью адаптации зарубежных рекомендаций к реалиям российской клинической практики. В опубликованных комментариях эта проблема в значительной мере решена. Кроме того, представляет большой интерес интерпретация рекомендаций представителями разных специальностей.

Диагностика и лечение инфекции *Helicobacter pylori* – отчет согласительной конференции Маастрихт IV/ Флоренция

Peter Malfertheiner, Francis Megraud, Colm A O'Morain, John Atherton, Anthony T R Axon, Franco Bazzoli, Gian Franco Gensini, Javier P Gisbert, David Y Graham, Theodore Rokkas, Emad M El-Omar, Ernst J Kuipers, European Helicobacter Study Group (Европейская группа по изучению Helicobacter pylori, EHSO)

В 1996 году в городе Маастрихт Европейская группа по изучению *H. pylori* впервые выступила с инициативой собрать ведущих экспертов в данной области, обобщить и обсудить все важные клинические данные и создать рекомендации по диагностике и лечению инфекции *H. pylori*. После этого, Маастрихтская конференция стала проходить регулярно, каждые 4-5 лет. В четвертой согласительной конференции Маастрихт/Флоренция участвовали 44 эксперта из 24 стран. Эксперты приглашались на основании опыта и вклада в исследования по изучению *H. pylori* и/или методическую разработку рекомендаций. Рабочие группы рассматривали три блока задач, связанных с инфекцией *H. pylori*:

1) Показания и противопоказания для диагностики и лечения, с подробным анализом вопросов диспепсии, приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) или аспирина, гастроэзофагальной рефлюксной болезни и проявлений инфекции *H. pylori* вне желудочно-кишечного тракта.

2) Диагностические тесты и лечение инфекции.

3) Профилактика рака желудка и других осложнений.

Отдельные вопросы, задаваемые участникам, обсуждались по стандартной схеме. После подробного рассмотрения каждого утверждения на одном из трех заседаний определялась степень убедительности рекомендаций, и имеющаяся доказательная база оценивалась в соответствии с модифицированной системой, использованной в предыдущем отчете (таблица 1). Ранее принятые показания для эрадикации *H. pylori* с высоким уровнем доказательности, такие как язвенная болезнь, были вновь подтверждены. Результаты обсуждения в рабочих группах включались в общий отчет после голосования всех экспертов. Рекомендации основаны на современных и достоверных данных и призваны помочь врачам в лечении инфекции *H. pylori* и ассоциированными с ней заболеваниями

Таблица 1. Классы и уровни доказательности рекомендаций, сформулированных на согласительной конференции Маастрихт IV/Флоренция

Класс рекомендации*	Уровень доказательности	Тип исследований
A	1a	Систематический обзор рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), хорошего методологического качества и однородности.
	1b	Отдельные РКИ с узким доверительным интервалом
	1c	Отдельные РКИ с вероятностью систематической ошибки
B	2a	Систематический обзор однородных когортных исследований
	2b	Отдельные когортные исследования (включая РКИ низкого качества, например, с периодом наблюдения < 80%)
	2c	Неконтролируемые когортные исследования/экологические исследования
C	3a	Систематический обзор однородных исследований случай-контроль
	3b	Отдельные исследования случай-контроль
D	4	Серии клинических случаев/когортные исследования или исследования случай-контроль низкого качества
D	5	Мнение экспертов без четкой клинической оценки или основанное на данных физиологии и фундаментальных исследований

*Высший класс рекомендаций не всегда соответствует высшему уровню доказательности

Часть 1. Показания и противопоказания для диагностики и лечения инфекции, вызванной *H. Pylori*

Стратегия «test and treat»

Утверждение 1: Стратегия «test and treat» (обследуй и лечи) показана при диспепсии неуточненной этиологии в популяциях с высокой распространенностью *H. pylori* ($\geq 20\%$). Данный подход в каждом случае определяется соотношением цена – эффективность и не применим у пациентов с симптомами «тревоги» или у пациентов пожилого возраста (необходима оценка возраста в соответствии с риском рака).

Уровень доказательности: 1a

Класс рекомендаций: A

Утверждение 2: Основные неинвазивные тесты, которые могут использоваться в рамках стратегии «test and treat» – уреазный дыхательный тест (УДТ) и исследование кала на наличие антигенов *H. pylori* с применением моноклональных антител. Также могут использоваться валидированные серологические тесты.

Уровень доказательности: 2a

Класс рекомендаций: B

H. pylori – это один из наиболее распространенных патогенов, доля инфицированных им лиц в общей популяции достигает 50%. *H. pylori* является частой и потенциально излечимой причиной диспепсии и язвенной болезни. Стратегия «test and treat» (обследуй и лечи) предполагает применение неинвазивных тестов для выявления *H. pylori*, которые проводятся пациентам с диспепсией, и проведение лечения в том случае, если инфекция была обнаружена. Таким образом, удается избежать затрат и трудностей проведения эндоскопического исследования, включающих дискомфорт для пациентов.

Стратегия «test and treat» показана в случаях, когда риск рака желудка низкий. В большинстве стран это означает, что пациент, страдающий диспепсией, не достиг определенного возраста (точный показатель определяется в зависимости от частоты возникновения рака желудка в различных возрастных группах и регионах) и не имеет симптомов «тревоги», ассоциированных с повышенным риском рака желудка. К таким симптомам относятся потеря веса, дисфагия, активное желудочно-кишечное кровотечение, объемное образование в брюшной полости и железодефицитная анемия. У молодых пациентов с диспепсией в популяциях, где распространенность *H. pylori* $\geq 20\%$, проведение диагностических тестов на *H. pylori* и лечение выявленной инфекции предпочтительнее, чем назначение ингибиторов протонной помпы. Для этого могут использоваться такие неинвазивные тесты, как уреазный дыхательный тест (УДТ) и исследование кала на наличие антигенов *H. pylori*. Чувствительность УДТ составляет 88 - 95%, специфичность – 95 - 100%. Исследование кала на наличие антигенов обосновано и допустимо, но может не так широко применяться у пациентов из некоторых культурных групп. Чувствительность данного метода составляет 94%, специфичность – 92%.

Стратегия «test and treat» достоверно улучшает симптомы заболевания, что было доказано для амбулаторных пациентов; большая часть случаев дис-

пепсии регистрируется именно в амбулаторном звене. Стратегию «test and treat» следует с осторожностью использовать в популяциях с низкой распространенностью *H. pylori*, в этом случае она становится менее точной. В группах пациентов с высоким риском рака желудка (локально установленный возрастной порог или симптомы «тревоги») применять стратегию «test and treat» не рекомендуется. В этом случае более предпочтительной является стратегия «endoscope and treat» («проводит эндоскопическое исследование и лечи»). Кроме того, неинвазивные методы исследования у пациентов пожилого возраста дают менее точные результаты.

Кислота и функциональная диспепсия

Утверждение 3: Эрадикация *H. pylori* приводит к длительному улучшению у одного из 12 пациентов, инфицированных *H. pylori* и страдающих функциональной диспепсией; это лучший результат среди всех известных методов лечения.

Уровень доказательности: 1a

Класс рекомендаций: A

Утверждение 4: *H. pylori* может увеличивать или уменьшать секрецию кислоты в желудке в зависимости от локализации и распространенности воспалительного процесса.

Уровень доказательности: 2b

Класс рекомендаций: B

Многие пациенты с симптомами диспепсии оказываются инфицированными *H. pylori* и страдают функциональной диспепсией (ФД). В этом случае преимущества эрадикационной терапии менее очевидны. На популяционном уровне наблюдается значительное улучшение симптомов в группе эрадикации *H. pylori* (95% доверительный интервал, 6-14%), по сравнению с группой плацебо - NNT = 12.10 В каждом отдельном случае результат лечения предсказать трудно. По результатам рандомизированного контролируемого исследования с периодом наблюдения от 2 до 7 лет эрадикация *H. pylori* ведет к снижению частоты обращений по поводу диспепсии на 25%.¹¹ Другое исследование позволяет предположить, что эрадикация *H. pylori* в равной степени уменьшает выраженность симптомов (долгосрочные результаты) у пациентов, страдающих диспепсией и язвенной болезнью.¹²

Успешное лечение инфекции *H. pylori* может увеличивать, уменьшать или не изменять секрецию соляной кислоты. Влияние на секрецию кислоты зависит от исходных характеристик гастрита. При неатрофическом гастрите с преимущественным поражением антрального отдела и относительно интактным телом желудка секреция кислоты повышена. Это связано со снижением продукции соматостатина в антральном отделе и с увеличением уровня гастрина по сравнению с неинфицированной контрольной группой, что приводит к повышению секреции кислоты в теле желудка, не пораженном воспалительным процессом. У таких пациентов часто встречаются язвы двенадцатиперстной кишки и неязвенная диспепсия. При атрофическом гастрите и гастрите с преимущественным поражением тела желудка секреция кислоты снижена, несмотря на те же гормональные изменения. Данный

фенотип ассоциируется с предраковыми состояниями и высоким риском рака желудка. Таким образом, можно сделать вывод, что характер гастрита и сопровождающие его нарушения кислотной секреции определяют исход заболевания. В обоих случаях терапия *H. pylori* приводит к разрешению воспалительного процесса и, как минимум, частичной коррекции нарушений желудочной секреции. При этом, несмотря на то, что изменения секреции кислоты после лечения *H. pylori* представляют интерес, они не имеют доказанной клинической значимости и не могут влиять на принятие решения о лечении *H. pylori*.

***H. pylori* и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ)**

Утверждение 5: В целом, *H. pylori* не влияет на тяжесть симптомов, частоту рецидивов и эффективность лечения ГЭРБ. Эрадикация *H. pylori* не усугубляет симптомы существовавшей ранее ГЭРБ и не влияет на эффективность лечения.

Уровень доказательности: 1a

Класс рекомендаций: А

Утверждение 6: В эпидемиологических исследованиях была продемонстрирована отрицательная связь между распространенностью *H. pylori*, тяжестью ГЭРБ и частотой аденокарциномы пищевода.

Уровень доказательности: 2a

Класс рекомендаций: В

На популяционном уровне между *H. pylori* и ГЭРБ имеется отрицательная связь, наиболее выраженная для CagA(+) штаммов *H. pylori*. Обзор 26 исследований показал, что частота инфекции *H. pylori* у пациентов с ГЭРБ составляет 39%, по сравнению с 50% в группе контроля. Аналогично, частота осложнений ГЭРБ, таких как пищевод Барретта и аденокарцинома пищевода, ниже в группе инфицированных лиц. При этом эрадикация *H. pylori* в группе инфицированных пациентов, в среднем, не вызывает и не утяжеляет течение ГЭРБ. Поэтому наличие ГЭРБ не должно отрицательно влиять на принятие врачами решения о назначении эрадикационной терапии.

***H. pylori*, аспирин и НПВП**

Утверждение 7: Инфекция *H. pylori* ассоциирована с увеличением риска неосложненных или осложненных язв желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов, принимающих НПВП или аспирин (ацетилсалициловая кислота, АСК) в низких дозах.

Уровень доказательности: 2a

Класс рекомендаций: В

Эрадикация снижает риск развития осложненных или неосложненных язв желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов, принимающих НПВП или АСК в низких дозах.

Уровень доказательности: 1b

Класс рекомендаций: А

Утверждение 8: Эрадикация *H. pylori* оказывает благоприятное воздействие перед началом приема НПВП. Эрадикация абсолютно показана пациентам с язвенной болезнью в анамнезе.

Уровень доказательности: 1b

Класс рекомендаций: А

Эрадикация *H. pylori* не снижает частоту язв же-

лудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов, уже принимающих НПВП в течение длительного времени. В этом случае, помимо эрадикации, показан длительный прием ИПП.

Уровень доказательности: 1b

Класс рекомендаций: А

Утверждение 9: Пациентам с язвенной болезнью в анамнезе, принимающим АСК, показано проведение тестов на *H. pylori*. По результатам долгосрочного наблюдения, после эрадикации частота язвенных кровотечений у таких пациентов низкая даже при отсутствии гастропротективного лечения.

Уровень доказательности: 2b

Класс рекомендаций: В

Инфекция *H. pylori* и НПВП являются независимыми факторами риска развития язвенной болезни и связанных с ней кровотечений. Показано, что риск возрастает при наличии обоих факторов. Диагностика и эрадикация *H. pylori* у пациентов, получавших НПВП в течение длительного времени, и у пациентов, не принимавших данные препараты ранее, неодинаковы. У пациентов, ранее не принимавших НПВП, эрадикация *H. pylori* имеет очевидные преимущества. И, наоборот, при длительном приеме НПВП отчетливых преимуществ эрадикации *H. pylori* нет. При этом мета-анализ показал, что эрадикация *H. pylori* менее эффективна для профилактики НПВП-ассоциированных язв, чем поддерживающая терапия ИПП. Для подтверждения безопасности НПВП, селективно ингибирующих циклооксигеназу-2, необходимы дальнейшие исследования. При приеме аспирина (даже в низких дозах) эрадикация *H. pylori* может предотвратить поражение желудка, и ее следует проводить у пациентов с язвенной болезнью в анамнезе. У таких пациентов после успешного лечения *H. pylori* остаточный риск язвенного кровотечения крайне низок.

***H. pylori* и ИПП**

Утверждение 10a: Длительный прием ИПП у пациентов, инфицированных *H. pylori*, ассоциирован с развитием гастрита с преимущественным поражением тела желудка. Это ускоряет потерю специализированных желез и ведет к атрофическому гастриту.

Уровень доказательности: 1c

Класс рекомендаций: А

Утверждение 10b: Эрадикация *H. pylori* у пациентов, длительно получающих ИПП, способствует устранению воспаления и предотвращает прогрессирование гастрита до атрофической формы. Однако данные о снижении риска рака желудка отсутствуют.

Уровень доказательности: 1b

Класс рекомендаций: А

Подавление секреции соляной кислоты изменяет характер гастрита и локализацию воспалительных поражений, способствуя развитию гастрита с преимущественным поражением тела желудка. Возможно ускорение потери специализированных желез, что ведет к атрофическому гастриту. У пациентов, инфицированных *H. pylori*, на фоне терапии ИПП активность воспалительного процесса в теле желудка увеличивается, в антральном отделе – уменьшается. Эти изменения,

по-видимому, сопровождаются прогрессированием атрофии в теле желудка. Исследования на монгольских песчанках, инфицированных *H. pylori*, показали, что терапия ИПП ускоряет прогрессирование предраковых изменений с последующим развитием рака желудка, однако для человека подобные данные отсутствуют.

***H. pylori* и кишечная метаплазия**

Утверждение 11а: Накоплены доказательства того, что функция тела желудка улучшается после эрадикации *H. pylori*. Однако связь данного факта с регрессом атрофического гастрита остается неопределенной.

Уровень доказательности: 2а

Класс рекомендаций: В

Утверждение 11б: Нет данных о том, что эрадикация *H. pylori* может привести к прогрессированию кишечной метаплазии.

Уровень доказательности: 2а

Класс рекомендаций: В

Эрадикация *H. pylori* способна препятствовать развитию рака желудка. Было показано, что эрадикация *H. pylori* может предотвратить прогрессирование предраковых изменений слизистой оболочки желудка у человека. Считается, что в гистологическом каскаде, ответственном за переход хронического гастрита в аденокарциному, имеется «точка невозврата». После нее вероятность того, что эрадикация предотвратит рак желудка очень мала. По-видимому, после развития кишечной метаплазии эрадикация, хотя и замедляет ее прогрессирование, но не может полностью предупредить рак желудка. Для атрофии ситуация иная – эффект эрадикации в теле и в антральном отделе желудка не одинаков. Мета-анализ 12 исследований с участием 2658 пациентов показал, что эрадикация *H. pylori* при атрофии достоверно улучшает состояние слизистой оболочки тела, но не антрального отдела желудка, и не влияет на кишечную метаплазию.

***H. pylori* и MALT-лимфома желудка**

Утверждение 12: Эрадикация *H. pylori* – терапия первой линии при низкодифференцированной лимфоме желудка (MALT-лимфома).

Уровень доказательности: 1а

Класс рекомендаций: А

Низкодифференцированная MALT-лимфома составляет до 50% случаев неходжкинских лимфом с поражением желудочно-кишечного тракта. В большинстве случаев MALT-лимфома связана с инфекцией *H. pylori*, и на ранних стадиях (I/II стадии по классификации Lugano) у 60-80% пациентов излечивается с помощью эрадикации *H. pylori*. При наличии транслокации t(11,18) эрадикация *H. pylori* обычно неэффективна, и таким пациентам необходимы дополнительные и альтернативные методы терапии. После эрадикации *H. pylori* необходимо активное наблюдение за состоянием пациентов и применение альтернативных методов лечения при прогрессировании заболевания или отсутствии ответа на терапию.

***H. pylori* и поражение других органов и систем**

Утверждение 13: Имеются доказательства того, что инфекция *H. pylori* связана с развитием железодефицитной анемии неуточненной этиологии, идиопати-

ческой тромбоцитопенической пурпуры и дефицита витамина В12. При этих заболеваниях необходимо проведение тестов на *H. pylori* и, при положительных результатах – эрадикация.

Железодефицитная анемия

Уровень доказательности: 1а

Класс рекомендаций: А

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура

Уровень доказательности: 1б

Класс рекомендаций: А

Дефицит витамина В12

Уровень доказательности: 3б

Класс рекомендаций: В

Имеющиеся данные не позволяют утверждать, что между *H. pylori* и другими заболеваниями (включая болезни сердечнососудистой системы и неврологические заболевания) существует четкая взаимосвязь.

Связь между *H. pylori* и железодефицитной анемией неуточненной этиологии убедительно доказана как для взрослой, так и для детской популяции. В последние годы было проведено два независимых мета-анализа, один из которых показал, что между инфекцией *H. pylori* и железодефицитной анемией существует четкая взаимосвязь, другой – что эрадикация *H. pylori* повышает уровень гемоглобина у таких пациентов. Аналогично, систематический обзор литературы показал, что более чем у 50% взрослых пациентов с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой наблюдалось повышение уровня тромбоцитов после успешной эрадикации *H. pylori*, а частота ответа на терапию оказалась выше в странах с более высокой распространенностью *H. pylori* в популяции.

Утверждение 14: Имеющиеся данные не позволяют утверждать, что *H. pylori* обладает защитным действием в отношении следующих заболеваний, а также то, что эрадикация вызывает или усугубляет их. Тем не менее, необходимы дальнейшие исследования.

1. Бронхиальная астма и атопия.

2. Ожирение и ассоциированные с ним заболевания.

Утверждение 15: У пациентов, инфицированных *H. pylori*, эрадикация увеличивает биодоступность тироксина и L-дофа.

Уровень доказательности: 2б

Класс рекомендаций: В

Была выявлена взаимосвязь между *H. pylori* и некоторыми неврологическими заболеваниями, включая инсульт, болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона. Однако этих данных недостаточно для установления четкой причинно-следственной связи или взаимосвязи с лечением. Аналогичная ситуация с ишемической болезнью сердца (ИБС) – некоторые исследования показали, что ИБС и инфекция *H. pylori* взаимосвязаны. При этом наиболее сильная связь отмечается при инфицировании CagA-положительным штаммом *H. pylori*. В одном исследовании было продемонстрировано, что положительный серологический тест на CagA достоверно ассоциирован с частотой острых коронарных событий. В ряде популяций между частотой инфекции *H. pylori* и распространенностью некоторых заболеваний, таких как астма и ожирение, выяв-

лена обратная связь. В обширной когорте пациентов из США была продемонстрирована отрицательная связь между инфекцией *H. pylori* в детском возрасте и астмой и аллергией. Однако этого не наблюдалось в долгосрочном непрерывном исследовании по изучению серологических маркеров *H. pylori* среди населения Европы. Большое когортное исследование не выявило взаимосвязи между статусом по *H. pylori* среди населения США и индексом массы тела (ИМТ).

Инфекция *H. pylori* ассоциирована с нарушением всасывания некоторых лекарственных препаратов. Возможно, что в основе этого лежит снижение секреции кислоты у инфицированных пациентов. Была выявлена четкая взаимосвязь между инфекцией *H. pylori* и снижением биодоступности тироксина и L-дофа, при этом лечение *H. pylori* приводило к увеличению биодоступности обоих препаратов. Однако на сегодняшний день отсутствуют данные о клинической значимости данного феномена.

Факторы вирулентности *H. pylori* и генетические полиморфизмы хозяина

Утверждение 16: Известно, что некоторые факторы вирулентности *H. pylori* и генетические полиморфизмы хозяина влияют на риск развития некоторых заболеваний, ассоциированных с инфекцией *H. pylori*. Однако нет данных, что стратегия, основанная на определении этих факторов, может применяться в клинической практике.

Существует множество исследований, посвященных связи бактериальных факторов вирулентности и генетических полиморфизмов хозяина с характером гастрита и риском других заболеваний, в особенности язвенной болезни и рака желудка. В сочетании друг с другом они значительно увеличивают риск — например, в одном исследовании продемонстрировано, что у пациентов, инфицированных штаммами *H. pylori*, вырабатывающими вакуолизирующий цитотоксин (*vacA s1*), возрастает риск рака желудка (отношение шансов — 87). Аналогичная закономерность была продемонстрирована для специфического генотипа, характеризующегося синтезом интерлейкина 1 β (носители полиморфизма IL-1B-511*Т). Однако клиническая значимость анализа факторов вирулентности и генетических полиморфизмов хозяина остается неопределенной.

Часть 2. Диагностика и лечение инфекции *H. pylori*

Неинвазивные диагностические тесты

Утверждение 1: Диагностическая точность анализа кала на наличие антигенов с применением моноклональных антител сравнима с УДТ при использовании валидированной лабораторной методики.

Уровень доказательности: 1a

Класс рекомендаций: А

В клинической практике для выявления *H. pylori* используются несколько неинвазивных диагностических тестов. УДТ, основанный на определении [13С] мочевины, является лучшим тестом для диагностики инфекции *H. pylori*, он представляет собой быстрый и высокоточный метод. В последние годы была раз-

работана новая методика определения антигенов *H. pylori* в кале, в которой вместо поликлональных антител используются моноклональные. Мета-анализ 22 исследований с участием 2499 пациентов показал, что лабораторное определение антигенов в кале с применением моноклональных антител является высокоточным методом как для первичной диагностики *H. pylori*, так и для контроля результата лечения. Полученные данные были подтверждены в дальнейших исследованиях.

Утверждение 2: Различные серологические тесты не эквивалентны. Ввиду вариабельности результатов и неодинаковой точности коммерческих тестов следует использовать только валидированный тест с IgG.

Уровень доказательности: 1b

Класс рекомендаций: В

Утверждение 3: Валидированный серологический тест с IgG может использоваться в следующих клинических ситуациях: недавнее использование противомикробных* или антисекреторных препаратов, язвенное кровотечение, атрофия, злокачественные новообразования желудка.

Уровень доказательности: 1b

Класс рекомендаций: В

Серологический метод — третий среди неинвазивных диагностических тестов для диагностики инфекции *H. pylori*. Учитывая хронический характер инфекции, следует определять только IgG. Предпочтительным методом является иммуноферментный анализ (ИФА).

Как было отмечено в предыдущих Маастрихтских соглашениях, серологические тесты — единственные методы диагностики *H. pylori*, на которые не оказывают влияния локальные изменения слизистой оболочки желудка, приводящие к низкому содержанию микроорганизмов и ложноотрицательным результатам при применении других тестов. Это связано с тем, что уровень антител к *H. pylori* и, в особенности, к наиболее специфическому антигену CagA, остается повышенным, несмотря на временное уменьшение бактериальной нагрузки, а также в течение длительного времени после исчезновения *H. pylori* из желудка.

Снижение бактериальной нагрузки *H. pylori* связано с использованием противомикробных и антисекреторных препаратов, язвенным кровотечением (см. также раздел «Лечение»). Бактериальная нагрузка может быть снижена при предраковых состояниях и злокачественных заболеваниях, включая распространенную кишечную метаплазию или MALT-лимфому.

Серологические тесты на *H. pylori* вместе с определением соотношения пепсиногена I/II в сыворотке могут служить неинвазивным методом диагностики предраковых состояний, несмотря на их ограниченную чувствительность.

Утверждение 4: У пациентов, принимающих ИПП: (1) по возможности, ИПП необходимо отменить за 2 недели до проведения культурального исследования, гистологического анализа, быстрого уреазного теста, УДТ или анализа кала.

Уровень доказательности: 1b

Класс рекомендаций: А

(2) Если отмена ИПП невозможна, предпочтительно проведение валидированного серологического теста с IgG.

Уровень доказательности: 2b

Класс рекомендаций: B

В настоящее время ИПП является широко доступным классом лекарственных препаратов в связи с распространенностью дженериков и безрецептурной продажей во многих странах. Эффективное устранение боли и изжоги обуславливает частое применение ИПП для симптоматического лечения диспепсии. Поэтому многие пациенты, обращающиеся к врачу с жалобами на диспепсию, уже принимают ИПП.

В нескольких исследованиях было показано, что, повышая рН желудка, ИПП приводят к определенным локальным изменениям слизистой оболочки. Снижается бактериальная нагрузка, особенно в антральном отделе, что приводит к ложноотрицательным результатам диагностических тестов, за исключением серологических.

В большинстве исследований, где применялся УДТ, частота ложноотрицательных результатов достигала 10-40%. Аналогичные данные были получены для определения антигенов бактерии в кале, для тестов, основанных на выполнении биопсии (культуральное исследование, быстрый уреазный тест, гистологическое исследование). Оценка метода ПЦР не проводилась.

Учитывая, что антитела к *H. pylori* сохраняются в течение многих месяцев после подавления и даже эрадикации микроорганизма, серологический тест — единственный тест, на который не оказывает влияния снижение бактериальной нагрузки.

Тем не менее, отмена ИПП за две недели до проведения исследования позволяет восстановить популяцию микроорганизмов в желудке. При этом ранее отрицательные тесты (УДТ, определение антигенов в кале, быстрый уреазный тест, гистологическое или культуральное исследование), могут стать положительными. Ингибиторы H2-рецепторов также могут привести к ложноотрицательным результатам, но для данной группы препаратов этот эффект менее выражен.

Подход, основанный на использовании эндоскопического исследования

Утверждение 5: (1) Культуральное исследование и стандартное определение чувствительности к антибиотикам перед терапией первой линии важно проводить в регионах или популяциях с высокой резистентностью к кларитромицину, если планируется использовать стандартную трехкомпонентную эрадикационную терапию, одним из компонентов которой является кларитромицин. Более того, культуральное исследование и стандартное определение чувствительности к антибиотикам необходимо проводить перед терапией второй линии во всех регионах в том случае, если выполняется эндоскопическое исследование (по другой причине); а также при неэффективности терапии второй линии.

Уровень доказательности: 5

Класс рекомендаций: D

(2) Если проведение стандартного теста чувствительности к антибиотикам невозможно, для определения резистентности *H. pylori* к кларитромицину и/или фторхинолонам могут использоваться молекулярные тесты, которые выполняются непосредственно на гастробиоптате.

Уровень доказательности: 1b

Класс рекомендаций: A

При проведении эндоскопии могут выполняться тесты, требующие получения гастробиоптата (быстрый уреазный тест, гистологическое и культуральное исследование). Основное преимущество культурального исследования — возможность определения чувствительности *H. pylori* к антибиотикам. Обоснованием данного подхода может служить тот факт, что при резистентности к кларитромицину эффективность стандартной трехкомпонентной эрадикационной терапии (одним из компонентов которой является кларитромицин) очень низка, и составляет не более 10-30%. В ряде исследований было показано, что индивидуально подобранная терапия, с учетом чувствительности к антибиотикам, эффективнее стандартной эрадикационной терапии.

При отсутствии ответа на первичную терапию перед назначением препаратов второй линии при проведении эндоскопии, вне зависимости от региона, необходимо проведение культурального исследования (стандартное определение чувствительности к антибиотикам). Это связано с высокой вероятностью резистентности к антибиотикам. Так, для кларитромицина уровень резистентности достигает 60-70%.

При отсутствии ответа на терапию второй линии исследование чувствительности к антибиотикам проводится во всех случаях, в соответствии с рекомендациями предыдущего Маастрихтского соглашения.

Если проведение культурального исследования (и определение стандартной чувствительности к антибиотикам) невозможно, для определения резистентности *H. pylori* к кларитромицину и/или фторхинолонам могут использоваться молекулярные тесты (включая флуоресцентную гибридизацию *in situ*), которые выполняются на гастробиоптате.

Улучшенная чувствительность молекулярных тестов позволяет определять резистентные микроорганизмы даже тогда, когда они составляют лишь небольшую долю от общей бактериальной нагрузки. Дальнейшие исследования позволяют оценить, действительно ли молекулярные тесты предсказывают отсутствие ответа на терапию точнее, чем фенотипические.

Утверждение 6: (1) При проведении культурального исследования *H. pylori* (гастробиоптат) стандартный тест по определению резистентности к антибиотикам должен включать метронидазол.

Уровень доказательности: 1b

Класс рекомендаций: A

(2) Если резистентность к кларитромицину оценивается при помощи молекулярных тестов, проведение культурального исследования для определения резистентности к метронидазолу не рекомендуется.

Уровень доказательности: 5

Класс рекомендаций: D

Обоснованием данного подхода является тот факт, что стандартное определение чувствительности к метронидазолу не обладает высокой воспроизводимостью, а альтернативные молекулярные тесты отсутствуют. При этом показано, что, в целом, резистентность к метронидазолу (если она определяется), ассоциирована с более низкой частотой эрадикации *H. pylori* (от 5% до 25%), в том числе при «последовательной» терапии (по сравнению со штаммами, чувствительными к метронидазолу). Увеличение продолжительности лечения и дозы метронидазола способно частично преодолеть резистентность.

Лечение

Возможные схемы лечения

♦ Трехкомпонентная терапия, включающая ИПП, кларитромицин и амоксициллин или метронидазол, была предложена на первой Маастрихтской конференции и стала универсальной схемой лечения ин-

фекции *H. pylori*. Она рекомендована всеми мировыми согласительными конференциями. Однако, согласно последним данным, эффективность трехкомпонентной терапии снижается. Часто она позволяет добиться успеха лишь в 70% случаев, что ниже исходной частоты излечения в 80%, и намного ниже показателя, ожидаемого для инфекционного заболевания.

♦ Ввиду отсутствия новых препаратов в ряде исследований последних лет использовались различные комбинации известных антибиотиков. Большая часть данных была получена для так называемой «последовательной» терапии, включающей пятидневный курс ИПП и амоксициллина, с последующим пятидневным курсом ИПП, кларитромицина и метронидазола (или тринидазола).

♦ Также было высказано предположение о том, что с ИПП следует принимать три антибиотика (четырёхкомпонентная терапия без препаратов висмута).

♦ Общий обзор возможных схем лечения представлен в таблицах 2 и 3.

Таблица 2. Общий обзор возможных схем лечения

Утверждение	Уровень доказательности	Класс рекомендаций
Не следует назначать трехкомпонентную терапию, включающую ингибиторы протонной помпы (ИПП) и кларитромицин, без предварительного определения чувствительности к антибиотикам в регионах, где уровень резистентности к кларитромицину превышает 15-20%.	5	D
В регионах, где уровень резистентности к кларитромицину низкий, схема с кларитромицином является рекомендованной эмпирической терапией первой линии. Возможной альтернативой является четырехкомпонентная терапия с препаратами висмута.	1a	A
В регионах с высоким уровнем резистентности к кларитромицину рекомендованной эмпирической терапией первой линии является четырехкомпонентная терапия с препаратом висмута. Если применение такой схемы невозможно, показана «последовательная» терапия или четырехкомпонентная терапия без препаратов висмута.	1a	A
Использование высоких доз ИПП (два раза в день) повышает эффективность трехкомпонентной терапии.	1b	A
Возможно увеличение продолжительности трехкомпонентной терапии, включающей ИПП и кларитромицин, с 7 до 10-14 дней. Это повышает частоту успешной эрадикации приблизительно на 5%.	1a	A
Схемы ИПП – кларитромицин – метронидазол (ИКМ) и ИПП – кларитромицин – амоксициллин (ИКА) эквивалентны.	1a	A
Некоторые пробиотики и пребиотики, используемые в качестве дополнительных препаратов, демонстрируют многообещающие результаты (снижение частоты побочных эффектов).	5	D
Трехкомпонентная схема, включающая ИПП и кларитромицин, не нуждается в индивидуальной коррекции (за исключением дозы).	5	D
В случае неэффективности трехкомпонентной терапии, включающей ИПП и кларитромицин, показана четырехкомпонентная терапия с препаратом висмута или трехкомпонентная терапия с левофлоксацином.	1a	A
Необходимо принимать во внимание растущий уровень резистентности к левофлоксацину.	2b	B
При неэффективности терапии второй линии лечение, по возможности, должно основываться на определении чувствительности к антибиотикам.	4	A
Уреазный дыхательный тест или валидированный лабораторный метод анализа кала на антигены <i>H. pylori</i> с использованием моноклональных антител – неинвазивные методы, рекомендуемые для оценки эффективности эрадикационной терапии. Использование серологических методов не рекомендуется.	1a	A

Утверждение 7: Не следует назначать трехкомпонентную терапию, включающую ИПП и кларитромицин, без предварительного определения чувствительности к антибиотикам в регионах, где уровень резистентности к кларитромицину превышает 15-20%.

Уровень доказательности: 5

Класс рекомендаций: D

Существует несколько объяснений снижения эффективности стандартной трехкомпонентной терапии: низкая приверженность к лечению, высокая кислотность желудка, высокая бактериальная нагрузка, тип штаммов, однако наиболее важным фактором является повышение резистентности *H. pylori* к кларитромицину. Общая резистентность к кларитромицину в Европе увеличилась с 9% (1998 год) до 17,6% в 2008-2009 годах. Это общая для всей Европы закономерность, и на сегодняшний день в большинстве стран Центральной, Западной и Южной Европы уровень резистентности к кларитромицину превышает 20%, что считается высоким показателем. В странах Северной Европы он составляет менее 10% и расценивается как низкий.

Согласно рекомендациям по оценке медицинских препаратов для лечения бактериальных инфекций Европейского медицинского агентства, можно выделить три категории микроорганизмов в зависимости от их чувствительности к антибиотику: обычно чувствительные (уровень резистентных штаммов в популяции 0-10%), непостоянно чувствительные (резистентность 10-50%), обычно устойчивые (резистентность > 50%). В настоящее время *H. pylori* соответствует второй категории (за исключением стран Северной Европы).

Пороговым значением между высоким и низким уровнем резистентности к кларитромицину рекомендуется считать показатель в 15-20%.

Эрадикационная терапия в регионах с низким уровнем резистентности к кларитромицину

Терапия первой линии

Утверждение 8: В регионах, где уровень резистентности к кларитромицину низкий, схема с кларитромицином является рекомендованной эмпирической терапией первой линии. Возможной альтернативой является четырехкомпонентная терапия с препаратом висмута.

Уровень доказательности: 1a

Класс рекомендаций: A

В данных регионах стандартная трехкомпонентная терапия, включающая ИПП и кларитромицин, остается терапией первой линии (как и схема с применением препарата висмута).

Были предложены различные способы по улучшению схем, включающих ИПП, кларитромицин и амоксициллин/метронидазол:

- ♦ Увеличение дозы ИПП.

Утверждение 9: Использование высоких доз ИПП (два раза в день) повышает эффективность трехкомпонентной терапии.

Уровень доказательности: 1b

Класс рекомендаций: A

Имеются прямые и косвенные доказательства того, что ИПП в высоких дозах увеличивают частоту успешного лечения инфекции *H. pylori*.

Прямые доказательства получены из мета-анализа, демонстрирующего, что высокие дозы ИПП увеличивают частоту излечения на 6-10%, по сравнению со стандартными дозами. Дополнительный анализ этих данных показал, что максимальный эффект наблюдался в исследованиях по сравнению высоких доз наиболее эффективных ИПП второго поколения (эзомепразол 40 мг два раза в день) со стандартными дозами ИПП первой линии (также два раза в день).

- ♦ Увеличение продолжительности лечения.

Утверждение 10: Возможно увеличение продолжительности трехкомпонентной терапии, включающей ИПП и кларитромицин, с 7 до 10-14 дней. Это повышает частоту успешной эрадикации приблизительно на 5%.

Уровень доказательности: 1a

Класс рекомендаций: A

Были проведены четыре мета-анализа, показавшие очень сходные результаты: 10-дневная схема лечения увеличивает частоту эрадикации на 4%, 14-дневная — на 5-6%, по сравнению с недельной схемой терапии. Различий по частоте побочных эффектов выявлено не было. Хотя различия по эффективности оказались статистически значимыми, их практическую значимость еще предстоит оценить (экономическая эффективность и т.д.).

- ♦ Использование в качестве второго антибиотика метронидазола вместо амоксициллина.

Утверждение 11: Схемы ИПП — кларитромицин — метронидазол (ИКМ) и ИПП — кларитромицин — амоксициллин (ИКА) эквивалентны.

Уровень доказательности: 1a

Класс рекомендаций: A

Мета-анализ *Gisbert et al* к IV Маастрихтской конференции был обновлен. Проведен дополнительный анализ исследований с использованием тех же высоких доз кларитромицина (500 мг) в обеих группах. Было показано, что частота эрадикации для схемы ИКМ составляет 71%, для схемы ИКА — 65%, однако различия оказались статистически не значимыми (отношение шансов 0,82; доверительный интервал 95%, 0,58-1,16).

- ♦ Использование дополнительных методов лечения.

Утверждение 12: Некоторые пробиотики и пребиотики, используемые в качестве дополнительных препаратов, демонстрируют многообещающие результаты (снижение частоты побочных эффектов).

Уровень доказательности: 5

Класс рекомендаций: D

Лактоферрин используется для улучшения результатов лечения *H. pylori*. Два мета-анализа показали, что лактоферрин повышает эффективность трехкомпонентной терапии, включающей ИПП и кларитромицин. Однако следует учитывать невысокое качество многих исследований и ограниченное число

центров проведения исследования, что не позволяет дать положительные рекомендации.

Мета-анализы исследований по использованию лактобактерий гетерогенны, поскольку в них применялись различные виды и штаммы. Необходимы дополнительные исследования для определения штамма, дозы и способа применения.

Обнадеживающие результаты получены в мета-анализе по использованию *Saccharomyces boulardii* в качестве дополнения к трехкомпонентной терапии (отношение шансов 0,46; доверительный интервал 95%, 0,3-0,7).

Наиболее вероятно, что эти методы лечения снижают частоту побочных эффектов (в особенности диареи) и косвенно способствуют увеличению частоты эрадикации. Необходимы дальнейшие исследования.

- ♦ Другие факторы.

Утверждение 13: Трехкомпонентная схема, включающая ИПП и кларитромицин, не нуждается в индивидуальной коррекции (за исключением дозы).

Уровень доказательности: 5

Класс рекомендаций: D

Помимо полиморфизмов CYP2C19 и MDR1, влияющих на биодоступность ИПП, а также полиморфизмов интерлейкина (ИЛ)-1 β , изменяющих кислотность желудка при инфицировании *H. pylori*, необходимо учитывать и другие факторы: тип заболевания, ИМТ, курение. Лечение пациентов с язвенной болезнью демонстрирует более высокие результаты, чем лечение пациентов с функциональной диспепсией (ФД). В некоторых исследованиях продемонстрирована взаимосвязь между резистентностью к кларитромицину и диагнозом ФД, однако причины ее возникновения не уточнялись.

У пациентов с высоким ИМТ, особенно при ожирении, объем распределения лекарственных препаратов увеличивается. В связи с этим может снижаться содержание препарата в слизистой оболочке желудка и, соответственно, увеличивается риск отсутствия ответа на терапию. Для азиатских пациентов, имеющих более низкий ИМТ, характерны лучшие результаты лечения.

Одним из факторов, влияющих на успех лечения, является курение. Общее отношение шансов для неэффективной эрадикации среди курящих и некурящих пациентов составило 1,95 (95% доверительный интервал, 1,55-2,45), что соответствует среднему различию 8,4% (частота эрадикации, результаты мета-анализа). Причина может заключаться в более низком высвобождении антибиотика из кровотока и уменьшении pH желудка при курении. Кроме того, никотин способен усиливать активность вакуолизирующего токсина *H. pylori* в клетках желудка. Также это может являться показателем низкой приверженности к лечению.

Терапия второй линии

Утверждение 14: (1) В случае неэффективности трехкомпонентной терапии, включающей ИПП и кларитромицин, показана четырехкомпонентная терапия с препаратом висмута или трехкомпонентная терапия с левофлоксацином.

Уровень доказательности: 1a

Класс рекомендаций: A

(2) Необходимо принимать во внимание растущий уровень резистентности к левофлоксацину.

Уровень доказательности: 2b

Класс рекомендаций: B

Отсутствие кларитромицина в схеме эмпирической терапии второй линии объясняется селекцией кларитромицин-резистентных штаммов. В трех практических исследованиях были оценены рекомендации Маастрихт 3, касающиеся последовательности терапии в ежедневной клинической практике (трехкомпонентная терапия, затем — четырехкомпонентная). Было показано, что подход Маастрихт 3 позволяет достичь высокой частоты эрадикации. Азиатские исследования предполагают, что четырехкомпонентная схема в Азии также является эффективной терапией второй линии.

Недавно проведенный мета-анализ, посвященный четырехкомпонентной терапии, показал, что резистентность к метронидазолу имеет ограниченное влияние на результат при адекватных дозах и продолжительности лечения. Также было продемонстрировано высокая приверженность к четырехкомпонентной терапии. Этот способ соответствует критериям, предложенным для терапии второй линии: отсутствуют ключевые антибиотики первой линии (кларитромицин), резистентность к кларитромицину не влияет на эффективность лечения, резистентность к метронидазолу *in vitro* не оказывает значимого влияния на результат четырехкомпонентной терапии, приверженность к лечению является высокой, данная схема эффективна в большинстве регионов мира.

10-дневный прием комбинации в составе ИПП, левофлоксацина, амоксициллина представляет собой альтернативу терапии второй линии, основанную на результатах исследований последних лет. Однако быстрое развитие резистентности может в будущем поставить под угрозу ее эффективность. Настоятельно не рекомендуется использовать левофлоксацин у пациентов с хроническими бронхолегочными заболеваниями, поскольку такие больные могли получать фторхинолоны. Рекомендуется по возможности определять чувствительность к левофлоксацину.

Терапия третьей линии

Утверждение 15: При неэффективности терапии второй линии лечение, по возможности, должно основываться на определении чувствительности к антибиотикам.

Уровень доказательности: 4

Класс рекомендаций: A

При неэффективности первой и второй линий терапии рекомендуется эмпирически назначать не использовавшиеся ранее антибиотики, однако, по возможности следует всегда проводить биопсию желудка и культуральное исследование *H. pylori* с определением чувствительности к антибиотикам. Это позволит подобрать оптимальные препараты среди множества антибиотиков, которые могут использоваться для лечения *H. pylori* и к которым может развиться резистентность. Кроме уже упомянутых кларитромицина и левофлоксацина, возможно применение рифабутина.

Эрадикационная терапия в регионах или популяциях с высоким уровнем резистентности к кларитромицину**Терапия первой линии**

Утверждение 16: В регионах с высоким уровнем резистентности к кларитромицину рекомендованной эмпирической терапией первой линии является четырехкомпонентная терапия с препаратом висмута. Если применение такой схемы невозможно, показана «последовательная» терапия или четырехкомпонентная терапия без препаратов висмута.

Уровень доказательности: 1a

Класс рекомендаций: А

В регионах с высоким уровнем резистентности к кларитромицину терапией первой линии является четырехкомпонентная схема с препаратом висмута. В этих условиях, если определение чувствительности к антибиотикам невозможно, исключение кларитромицина из стандартной схемы лечения считается обязательным. Рекомендуемая схема включает в себя соли висмута (резистентность к которым не описана), тетрацилин (резистентность к тетрациклину редко встречается в Европе) и метронидазол, для которого распространена резистентность *in vitro*, преодолеваемая увеличением продолжительности лечения.

Хорошие результаты для данных схем были продемонстрированы в нескольких исследованиях. Более того, вне зависимости от количества таблеток, приверженность к лечению была удовлетворительной, и схемы с препаратами висмута не увеличивали частоту побочных эффектов, по сравнению со стандартной трехкомпонентной терапией, включающей кларитромицин.

Однако в некоторых регионах препараты висмута могут быть недоступны. В этом случае показана «последовательная» терапия. Хотя она включает кларитромицин и поэтому не является оптимальным вариантом, показано, что во многих случаях резистентность к кларитромицину удается преодолеть. Частота успешного лечения для кларитромицин-резистентных штаммов составляет 75%. Также возможно применение четырехкомпонентной терапии без препаратов висмута («одновременный» режим терапии).

Терапия второй линии

Утверждение 17: (1) В регионах с высоким уровнем резистентности к кларитромицину при неэффективности четырехкомпонентной терапии с препаратом висмута показана трехкомпонентная терапия, включающая левофлоксацин.

Уровень доказательности: 5

Класс рекомендаций: D

(2) Необходимо принимать во внимание растущий уровень резистентности к левофлоксацину.

Уровень доказательности: 2b

Класс рекомендаций: В

При неэффективности терапии второй линии (четырекомпонентная схема с препаратом висмута) рекомендуется использовать схему, включающую ИПП и левофлоксацин. При этом следует принимать во внимание растущий уровень резистентности к левофлоксацину.

Терапия третьей линии

Утверждение 18: При неэффективности терапии второй линии лечение, по возможности, должно основываться на определении чувствительности к антибиотикам.

Уровень доказательности: 4

Класс рекомендаций: А

Данная рекомендация сохраняется без изменений как для регионов с низким уровнем резистентности к кларитромицину.

Варианты лечения при аллергических реакциях на пенициллин

Утверждение 19: При аллергических реакциях на пенициллин в регионах с низким уровнем резистентности к кларитромицину в качестве терапии первой линии может быть назначена схема ИПП-кларитромицин-метронидазол, в регионах с высоким уровнем резистентности к кларитромицину – четырехкомпонентная терапия с препаратами висмута.

В качестве дополнительной альтернативы при аллергических реакциях на пенициллин («терапия спасения») в регионах с низким уровнем резистентности к фторхинолонам может использоваться схема ИПП-кларитромицин-левофлоксацин.

Уровень доказательности: 2c

Класс рекомендаций: В

Для этой относительно большой категории пациентов трехкомпонентная терапия, включающая ИПП, кларитромицин и метронидазол, в регионах с низким уровнем резистентности к кларитромицину используется наиболее часто. Комбинация ИПП-тетрацилин-метронидазол, а также четырехкомпонентная терапия с препаратом висмута являются альтернативой в регионах с высоким уровнем резистентности к кларитромицину.

В качестве «терапии спасения» используется левофлоксацин, однако быстрое развитие резистентности в некоторых регионах может поставить под угрозу его эффективность.

Наблюдение после лечения *H. pylori*

Утверждение 20: Уреазный дыхательный тест или валидированный лабораторный метод анализа кала с использованием моноклональных антител – неинвазивные методы, рекомендуемые для оценки эффективности эрадикационной терапии. Использование серологических методов не рекомендуется.

Уровень доказательности: 1a

Класс рекомендаций: А

Утверждение 21: Результат эрадикации *H. pylori* определяется как минимум через 4 недели после окончания лечения.

Уровень доказательности: 2b

Класс рекомендаций: В

В отдельных случаях, когда диагностирована язвенная болезнь или MALT-лимфома желудка, для подтверждения эрадикации *H. pylori* в период наблюдения необходимо проводить эндоскопическое исследование и биопсию. В других случаях используются неинвазивные тесты.

На сегодняшний день существует большое количество данных, подтверждающих, что УДТ является

оптимальным тестом для контроля эффективности эрадикации *H. pylori*. Продолжает обсуждаться вопрос о времени его проведения. Обострения, которые наблюдаются через 6 месяцев или через год после эрадикации *H. pylori*, чаще всего связаны с рецидивом того же инфекционного процесса, а не с истинной реинфекцией. Поэтому рекомендуемый период в 4 недели продолжает обсуждаться, и высказываются предположения увеличить его до 6 или 8 недель. Однако последние данные не позволяют подтвердить их.

Утверждение 22: (1) При неосложненной язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК) длительное подавление кислотной секреции при помощи ИПП после лечения *H. pylori* не рекомендуется.

Уровень доказательности: 1a

Класс рекомендаций: А

(2) При язвенной болезни желудка (ЯБЖ) и осложненной ЯБДПК рекомендуется длительный прием ИПП.

Уровень доказательности: 1b

Класс рекомендаций: А

H. pylori — ключевой фактор, необходимый для развития язвенной болезни, и эрадикационная терапия рекомендуется как при ЯБЖ, так и при ЯБДПК. Показано, что эрадикация *H. pylori* позволяет добиться рубцевания язвенного дефекта в более чем 90% случаев. Длительное подавление кислотной секреции с помощью ИПП не показано после успешной эрадикации *H. pylori* при неосложненной ЯБДПК.

Исследования по изучению осложненной ЯБДПК и ЯБЖ подтвердили необходимость длительного приема ИПП после эрадикации. Прием ИПП после эрадикационной терапии следует продолжать до полного рубцевания язвенного дефекта при ЯБЖ и до подтвержде-

ния успешной эрадикации *H. pylori* при осложненной ЯБДПК.

Утверждение 23: При язвенном кровотечении эрадикационную терапию *H. pylori* следует начинать с возобновлением перорального питания.

Уровень доказательности: 1b

Класс рекомендаций: А

Кровотечение — частое и тяжелое осложнение язвенной болезни. Хорошо известно, что эрадикация *H. pylori* эффективно предотвращает рецидивы кровотечения у инфицированных пациентов. Поскольку ИПП эффективнее предотвращают рецидивы кровотечения у *H. pylori*-положительных пациентов, предполагается возможность не проводить терапию инфекции *H. pylori* до полного заживления язвы. Тем не менее, показано, что наличие инфекции *H. pylori* или ее эрадикация не влияют на частоту ранних рецидивов язвенного кровотечения после эндоскопического гемостаза. С другой стороны, начало терапии после выписки снижает приверженность к лечению или приводит к тому, что пациент не получает лечения и не наблюдается. Основываясь на аналитическом методе принятия решений, было высказано предположение, что эмпирическая терапия инфекции *H. pylori* у пациентов с язвенным кровотечением сразу после возобновления питания является наиболее экономически эффективной стратегией профилактики рецидива кровотечения. Наиболее существенным параметром в данном случае является распространенность инфекции *H. pylori* среди пациентов с язвенным кровотечением. Обычно она ниже, чем при неосложненной язвенной болезни, и, по данным различных европейских исследований, составляет от 43% и 56% (возможно, различия обусловлены использованием НПВП).

Таблица 3. Лечение язвенной болезни, сочетающейся с инфекцией *Helicobacter pylori*

Утверждение	Уровень доказательности	Класс рекомендаций
При неосложненной ЯБДПК длительное подавление кислотной секреции при помощи ИПП после лечения <i>H. pylori</i> не рекомендуется.	5	D
При ЯБЖ и осложненной ЯБДПК рекомендуется длительный прием ИПП.	1a	A
При язвенном кровотечении эрадикационную терапию <i>H. pylori</i> следует начинать с возобновлением перорального питания.	1a	A

ЯБЖ — язвенная болезнь желудка; ЯБДПК — язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки; ИПП — ингибиторы протонной помпы.

Часть 3. Профилактика рака желудка и других осложнений

Утверждение 1: Инфекция *H. pylori* является основным фактором риска рака желудка. Поэтому эрадикация *H. pylori* — наиболее перспективная стратегия по снижению частоты рака желудка.

Уровень доказательности: 1a

Класс рекомендаций: А

Данное утверждение, основанное на четких научных доказательствах, впервые было опубликовано в отчете согласительной конференции Маастрихт 3. По-

лученные впоследствии данные еще раз подтвердили, что инфекция *H. pylori* является основным фактором риска развития некардиального рака желудка.

В основе этой рекомендации лежат эпидемиологические данные, а также результаты экспериментальных исследований *in vitro* и *in vivo*. Их подтверждают клинические наблюдения и терапевтические исследования.

По оценкам первых эпидемиологических исследований риск некардиального рака желудка при инфицировании *H. pylori* увеличивался в три раза. Более

поздние эпидемиологические исследования с усовершенствованной методологией и лучшим контролем показали, что риск увеличивается, по крайней мере, в двадцать раз.

Роль *H. pylori* в биологическом каскаде, ведущем к раку желудка, была продемонстрирована в экспериментальных моделях *in vivo*. Трансгенная экспрессия ИЛ-1 β (провоспалительный и подавляющий кислотную секрецию цитокин) париетальными клетками желудка приводила к развитию спонтанного гастрита, мобилизации клеток-супрессоров миелоидного происхождения и дисплазии. При инфицировании *Helicobacter felis* данные изменения прогрессировали до стадии рака. В экспериментальной модели *H. pylori*-ассоциированного гастрита, потенциальными «предшественниками» рака желудка были клетки-производные костного мозга.

Обсервационные и контролируемые исследования

Эрадикационная терапия эффективно предотвращает рак желудка в том случае, если она назначается до развития предраковых изменений слизистой оболочки. Интервенционные исследования, проведенные в Колумбии, Китае и Японии подтверждают, что эрадикация *H. pylori* является наиболее эффективным методом профилактики рака желудка, однако она более эффективна при отсутствии атрофического гастрита или кишечной метаплазии. Общий анализ шести исследований с участием 6695 пациентов (преимущественно азиатской национальности), с периодом наблюдения 4-10 лет показал, что отношение рисков для рака желудка после эрадикации *H. pylori* составляет 0,65 (95% доверительный интервал, 0,43 – 0,98). После эрадикации частота рака желудка достоверно снижалась лишь у пациентов с нормальным уровнем сывороточного пепсиногена. Это позволяет предположить, что рак желудка, возникающий после эрадикации, связан с наличием распространенного атрофического гастрита, присутствовавшего и до начала эрадикационной терапии. Эрадикация *H. pylori* обладает преимуществами у большинства лиц с нормальным уровнем сывороточного пепсиногена I, а также с умеренно выраженной атрофией.

В экспериментальных исследованиях (монгольские песчанки и мыши) было показано, что ранняя эрадикация *H. pylori* успешно предупреждает развитие рака желудка.

Утверждение 2: Имеются серьезные доказательства того, что инфицирование *H. pylori* оказывает прямое мутагенное действие в клеточных линиях и животных моделях.

Уровень доказательности: не оценивается

Класс рекомендаций: C

H. pylori оказывает прямое мутагенное действие у мышей. Это связано с продолжительностью инфекционного процесса и полом животного.¹⁸⁹ В исследованиях, проведенных на клеточных линиях (клетки желудка), сообщалось о генетической нестабильности ядерной и митохондриальной ДНК. *H. pylori* вызывал предраковые состояния и рак в экспериментальных моделях *in vivo*. Это доказывает, что инфекция *H. pylori* может запускать биологический каскад, приводящий к

раку желудка. Наиболее важным изолированным канцерогенным фактором *H. pylori* может являться CagA, который бактерии вводят в эпителиальные клетки слизистой оболочки хозяина. В недавно проведенных исследованиях было показано, что трансгенная экспрессия CagA у мышей приводит к развитию рака желудка даже при отсутствии гастрита. Это свидетельствует о том, что CagA является бактериальным онкогеном. Аналогичных данных для человека на сегодняшний день нет.

Утверждение 3: На риск развития рака желудка влияют факторы вирулентности бактерии, однако специфического маркера, рекомендованного для использования в клинической практике, нет.

Уровень доказательности: 1a

Класс рекомендаций: A

Среди факторов патогенности бактерий, увеличивающих риск развития рака желудка, наиболее важными являются CagA и VacA.

Онкогенный потенциал факторов вирулентности связан с отдельными полиморфизмами CagA и VacA. Географическая вариабельность онкогенного потенциала факторов вирулентности отражает неодинаковую частоту встречаемости рака желудка в разных регионах.

Утверждение 4: На риск развития рака желудка влияют генетические факторы хозяина, однако специфического маркера, рекомендованного для использования в клинической практике (проведение генетического тестирования), нет.

Уровень доказательности: 1b

Класс рекомендаций: A

Важность наследственной предрасположенности, усиливающейся при наличии инфекции *H. pylori*, хорошо известна. Она ассоциирована с полиморфизмами генов цитокинов хозяина. Первым из выявленных полиморфизмов, увеличивающих риск атрофии и рака желудка, оказался ИЛ-1 β . После этого сообщалось об аналогичных полиморфизмах других генов: фактор некроза опухоли α , ИЛ-10, интерферон γ , ИЛ-8.

Результаты исследований, проведенных в различных географических регионах, оказались вариабельными. Отношение шансов для рака желудка широко варьировалось и ассоциировалось с изменением экспрессии гена определенных гаплотипов цитокинов.

Утверждение 5: Влияние факторов внешней среды вторично по отношению к эффектам инфекции *H. pylori*.

Уровень доказательности: 1a

Класс рекомендаций: A

Свой вклад в развитие рака желудка в различной степени вносят факторы окружающей среды или питания. К ним относятся N-нитрозосоединения, натрий и соленая пища, курение, алкоголь и т.д. Существует ярко выраженная взаимосвязь между курением и аденокарциномой кардиального отдела желудка. Напротив, связь между курением и некардиальным раком желудка менее очевидна. В большинстве исследований по изучению взаимосвязи между раком желудка и факторами окружающей среды наличие или отсутствие инфекции *H. pylori* не принималось во внимание.

Утверждение 6: Гистологические изменения свидетельствуют о том, что:

1. рак желудка редко развивается в отсутствие активного хронического гастрита;
2. между раком желудка и распространенностью и тяжестью гастрита, а также атрофией и кишечной метаплазией имеется положительная ассоциация.

Уровень доказательности: 2b

Класс рекомендаций: A

Рак желудка — многофакторное и многоэтапное заболевание. Инфекция *H. pylori* является наиболее важным фактором в патогенезе хронического гастрита, а также существенным фактором для 71-95% случаев рака желудка. У всех инфицированных лиц *H. pylori* вызывает развитие хронического активного гастрита. У пациентов, страдающих *H. pylori*-ассоциированным гастритом с преимущественным поражением тела желудка, риск развития рака желудка особенно высок. Проспективные данные свидетельствуют о том, что лица, инфицированные *H. pylori*, при наличии атрофии и кишечной метаплазии имеют 5-6-кратный риск развития пангастрита, 15-кратный - гастрита с преимущественным поражением тела желудка и 34-кратный повышенный риск развития рака желудка. Кишечная метаплазия и атрофия свидетельствуют о повышенном риске злокачественного перерождения и служат предраковыми маркерами.

Наследственный диффузный рак желудка составляет менее 1% всех случаев. Это аутосомно-доминантная патология, не связанная с инфекцией *H. pylori* или гастритом. Риск развития рака желудка в течение жизни для носителей мутации в гене CDH-1 составляет 40-70% (мужчины) и 60-80% (женщины).

Утверждение 7: На функциональном уровне задействованы следующие механизмы:

1. атрофический гастрит с поражением тела желудка вызывает гипохлоргидрию;
2. гипохлоргидрия приводит к избыточному росту других микроорганизмов (кроме *H. pylori*), продуцирующих метаболиты, обладающие канцерогенным потенциалом.

Уровень доказательности: 2c

Класс рекомендаций: A

Существуют прямые и косвенные доказательства того, что атрофический гастрит с поражением тела желудка приводит к гипохлоргидрии. У пациентов с гипохлоргидрией в просвете желудка наблюдается избыточный рост микроорганизмов, характерных для слюны и фекалий. Исследования по сравнению группы контроля и лиц, перенесших стеновую ваготомию или получающих подавляющие секрецию кислоты препараты, показало, что гипохлоргидрия также приводит к избыточному росту микроорганизмов. Некоторые из таких микроорганизмов способны восстанавливать нитраты до нитритов, увеличивая концентрацию последних в просвете желудка. Данные бактерии, присутствующие в просвете желудка, могут синтезировать потенциально канцерогенные N-нитрозамины и реактивные соединения кислорода.

Показано, что в условиях гипохлоргидрии или фармакологического подавления секреции соляной кис-

лоты наблюдается избыточный рост некоторых видов бактерий, «сосуществующих» с *H. pylori*.

При гипохлоргидрии в желудке значительно снижается содержание аскорбиновой кислоты, которая представляет собой антиоксидант, связывающий канцерогенные N-нитроамины и реактивные соединения кислорода. Инфицирование *H. pylori* приводит к снижению концентрации аскорбиновой кислоты в просвете желудка. При ахлогидрии аскорбиновая кислота практически полностью исчезает.

Утверждение 8: Эрадикация *H. pylori* устраняет воспаление слизистой оболочки желудка, замедляет или даже останавливает прогрессирование атрофии. В некоторых случаях атрофия может подвергнуться обратному развитию.

Уровень доказательности: 1a

Класс рекомендаций: A

В отсутствие предраковых изменений успешная эрадикация *H. pylori* приводит к устранению воспаления слизистой оболочки. Активный воспалительный процесс, характеризующийся инфильтрацией полиморфноядерными клетками, обычно разрешается в течение 4 недель, однако хроническое воспаление с лимфоцитарной инфильтрацией может сохраняться до 1 года.

Изменения, ассоциированные с атрофией, могут в некоторой степени регрессировать, однако данные по этому вопросу противоречивы. Недавно проведенный мета-анализ показал, что атрофия может подвергаться обратному развитию только в теле желудка, но не в антральном отделе. Общепринятым является мнение, что кишечная метаплазия является необратимой.

Утверждение 9: Имеются веские доказательства того, что эрадикация *H. pylori* уменьшает риск развития рака желудка.

Уровень доказательности: 1c

Класс рекомендаций: A

Первые предположения о роли эрадикации *H. pylori* в профилактике рака желудка были основаны на эпидемиологических и интервенционных исследованиях на животных, а также обсервационных исследованиях с участием человека. В дальнейшем рандомизированные контролируемые исследования доказали положительное влияние эрадикации *H. pylori* на предраковые изменения слизистой оболочки, а также ее роль в первичной и вторичной профилактике рака желудка.

Утверждение 10: Проведение эрадикационной терапии до развития предраковых состояний позволяет более эффективно снизить риск рака желудка.

Уровень доказательности: 1a

Класс рекомендаций: A

В ряде когортных исследований было показано, что риск рака желудка снижается после эрадикации *H. pylori*. Недавно проведенный мета-анализ подтвердил, что эрадикация *H. pylori* снижает риск рака желудка. В одном исследовании достоверное снижение частоты рака желудка после лечения наблюдалось лишь в группе без предраковых состояний. Известно, что ранняя эрадикация *H. pylori* позволяет предотвратить рак желудка при язвенной болезни. Чем более выражены предраковые изменения слизистой оболочки,

тем менее вероятно, что развитие рака желудка удастся предотвратить. Однако «точка невозврата» пока не определена.

Утверждение 11: Эрадикация *H. pylori* с целью профилактики рака желудка экономически целесообразна в популяциях с высоким риском рака желудка.

Уровень доказательности: 3

Класс рекомендаций: B

Частота встречаемости рака желудка в разных популяциях неодинакова. Кроме того, существуют серьезные различия по распространенности инфекции *H. pylori* во взрослой и детской популяции. При обсуждении стратегии эрадикации *H. pylori* необходимо учитывать неодинаковую вирулентность, а также общие влияния миграции населения и ресурсы системы здравоохранения.

Скрининг молодых взрослых людей на инфекцию *H. pylori* в Китае может предотвратить один из четырех или шести случаев рака желудка и является экономически целесообразной стратегией. В отдельных группах с очень высоким риском рака желудка (например, лица после резекции рака желудка на ранней стадии) эрадикация *H. pylori* предотвращает развитие рака и уменьшает затраты системы здравоохранения. Ранняя эрадикация *H. pylori* («один раз в жизни») целесообразнее с экономической точки зрения, чем стратегия динамического наблюдения. Однако по-прежнему не решен вопрос о риске реинфекции, возможности выявления рака желудка на ранних стадиях, а также времени вмешательства. Эрадикация *H. pylori* с целью профилактики рака желудка экономически целесообразна в популяциях с высоким риском рака желудка.

Утверждение 12: Эрадикация *H. pylori* предоставляет дополнительные клинические и экономические преимущества, помимо профилактики рака желудка.

Уровень доказательности: в зависимости от заболевания (1a – 4)

Класс рекомендаций: B

Эрадикация *H. pylori* предоставляет дополнительные клинические и экономические преимущества, помимо профилактики рака желудка.

Эрадикация позволяет предотвратить *H. pylori*-ассоциированные язвы желудка и/или двенадцатиперстной кишки. Пациенты, имеющие факторы риска со стороны желудочно-кишечного тракта и принимающие АСК, часто не получают каких-либо гастропротективных препаратов. Поэтому для них характерно увеличение риска повреждений слизистой оболочки желудка в присутствии *H. pylori*. Более того, поскольку профилактическая эрадикационная терапия снижает риски, связанные с приемом АСК, эрадикация при язвенной болезни косвенно предотвращает возможные взаимодействия между ИПП и двойной антитромбоцитарной терапией. Эрадикация уменьшает риск ФД, предотвращает развитие MALT-лимфомы желудка. Могут быть предотвращены железодефицитная анемия, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, лимфоцитарный гастрит и болезни Менетрие. Наконец, эрадикация *H. pylori* излечивает гастрит (МКБ-10) и предотвращает распространение инфекции, что снижает затраты, связанные с последующим лечением

H. pylori-ассоциированных заболеваний. В одном проспективном исследовании было показано, что стратегия «test and treat» в развитых странах окупится приблизительно в течение 10 лет.

Утверждение 13: Стратегия «test and treat» должна применяться в популяциях с высокой встречаемостью рака желудка.

Уровень доказательности: 2c

Класс рекомендаций: A

Вероятно, популяционный скрининг — лучший способ первичной профилактики рака желудка. Однако между популяциями имеются большие различия по частоте рака желудка, что может быть связано с неодинаковой вирулентностью *H. pylori*, а также с факторами питания. В Азиатско-Тихоокеанском соглашении уже рекомендуется применять стратегию эрадикации *H. pylori* в популяциях с высоким риском рака желудка. Данный подход может применяться и в других популяциях высокого риска, в том числе и в Европе.

Утверждение 14: Валидированные серологические тесты для диагностики *H. pylori* и маркеры атрофии (пепсиногены) являются лучшими из имеющихся неинвазивных методов для выявления лиц с высоким риском развития рака желудка.

Уровень доказательности: 1a

Класс рекомендаций: B

Определение содержания пепсиногена I в сыворотке позволяет выявить тяжелые предраковые состояния (например, тяжелая атрофия) и является привлекательным вариантом скринингового теста для диагностики рака желудка. Большая часть случаев, выявленных при помощи данного метода в Японии, представляли собой бессимптомный рак желудка с поражением слизистой оболочки, хорошо поддающийся эндоскопическому лечению.

Серологический скрининг можно проводить в странах с относительно низкой частотой рака желудка, поскольку при изменении серологических маркеров, связанных с атрофическим гастритом, требуется эндоскопический контроль. Сочетание валидированного для данного региона серологического теста и маркеров атрофии (пепсиногены) представляет собой лучшую неинвазивную методику по выявлению лиц с высоким риском рака желудка. Сочетание инфекции *H. pylori* и атрофического гастрита, по данным серологического исследования, позволяет отнести пациента в группу высокого риска рака желудка. При тяжелой атрофии слизистой оболочки желудка исчезновение *H. pylori* и, как следствие, отрицательные результаты серологических тестов относят пациента к группе очень высокого риска.

Утверждение 15: У пациентов с предраковыми изменениями должна проводиться стратификация риска, основанная на тяжести и распространенности процесса.

Уровень доказательности: 2b

Класс рекомендаций: B

Пациенты с предраковыми изменениями слизистой оболочки имеют повышенный риск развития рака желудка. Эрадикация *H. pylori* способна предотвратить рак желудка. Однако исследования с длительным периодом наблюдения показывают, что эрадикация *H.*

pylori предотвращает рак желудка не у всех инфицированных пациентов. При предраковых изменениях слизистой оболочки, существовавших на момент начала лечения, эффективность эрадикации для профилактики рака желудка наименьшая. Поэтому таким пациентам показана стратификация риска, основанная на тяжести и распространенности процесса.

Классификация стадий гастрита по системе OLGA дает важную информацию о возможном исходе заболевания, в особенности о вероятности его прогрессирования до рака желудка. Таким образом, оправдано использование этой системы в клинической практике. В соответствии со стадией по OLGA и статусом по *H. pylori* пациенты, страдающие гастритом, могут быть стратифицированы по риску развития рака желудка, с соответствующим изменением тактики ведения.

Утверждение 16: Эрадикация *H. pylori* для профилактики рака желудка должна проводиться в следующих случаях:

Диагноз рака желудка у родственников первой степени родства;

Пациенты с новообразованием желудка в анамнезе, которым проводилось эндоскопическое лечение или субтотальная резекция желудка;

Пациенты, страдающие гастритом высокого риска: тяжелый пангастрит, гастрит с преимущественным поражением тела желудка; тяжелая атрофия;

Пациенты с хроническим подавлением кислотной секреции желудка (более 1 года);

Пациенты, имеющие серьезные факторы риска рака желудка со стороны внешней среды (курение, воздействие пыли, угля, кварца, цемента и/или работа в карьерах/шахтах);

H. pylori – положительные пациенты, опасющиеся развития рака желудка.

Уровень доказательности: от 1a до 4

Класс рекомендаций: А

У пациентов высокого риска для профилактики рака желудка должна производиться эрадикация *H. pylori*. К группе высокого риска относятся родственники члена семьи с диагностированным раком желудка (первая степень родства). У них риск развития рака желудка увеличен в два-три раза. Если рак желудка выявлен у нескольких родственников первой степени родства, риск для остальных увеличивается в 10 раз. Пациентов с мутацией в гене CDH-1 следует направить на генетическую консультацию; возможно проведение профилактической гастрэктомии.

Высокий риск – абсолютное показание для проведения эрадикационной терапии, однако требуется и динамическое наблюдение. Пациенты после хирургического вмешательства на желудке, с новообразованием желудка в анамнезе (МАЛТ-лимфома, аденома, рак), страдающие пангастритом, гастритом с преимущественным поражением тела желудка, при наличии кишечной метаплазии и атрофии также относятся к группе высокого риска.

Риск рака желудка повышен у пациентов, более года получающих терапию, подавляющую секрецию кислоты, а также у тех, кому планируется назначить подобное лечение. Эрадикация также показана паци-

ентам, имеющим серьезные факторы риска рака желудка со стороны внешней среды (злостное курение, воздействие пыли, угля, кварца, цемента и/или работа в карьерах/шахтах), а также проживающим в регионах с высокой распространенностью рака желудка.

Наконец, *H. pylori* – положительные пациенты, опасющиеся развития рака желудка, также должны получать эрадикационную терапию.

Утверждение 17: В популяциях с высоким риском рака желудка показано проведение эрадикации *H. pylori*.

Уровень доказательности: 1c

Класс рекомендаций: А

Инфекция *H. pylori* – необходимый, но недостаточный фактор для развития рака желудка. Согласно последним рекомендациям, в регионах высокого риска показано проведение скрининга и лечение инфекции *H. pylori*. В регионах с высокой распространенностью рака желудка данная стратегия является экономически целесообразной. Она наиболее эффективна до развития атрофии слизистой оболочки.

Утверждение 18: Факторы, которые необходимо учитывать при проведении профилактики рака желудка:

Частота рака желудка в популяции;

Предполагаемые изменения показателя заболеваемости раком, если планируемое вмешательство не будет проведено;

Возможности первичного звена медицинской помощи и другие организационные вопросы;

Предполагаемая приверженность к лечению в данной популяции;

Возможности финансирования;

Возможность проведения повторного тестирования и лечения в случае неэффективной эрадикации.

Уровень доказательности: не оценивается

Класс рекомендаций: А

При определении популяции, для которой планируется стратегия профилактики, необходимо учитывать ряд факторов. Важным показателем является частота рака желудка. Следует оценить предполагаемые изменения эпидемиологической ситуации, если планируемое вмешательство не будет проведено, а также возможности первичного звена медицинской помощи и другие организационные вопросы (например, финансирование).

Также необходимо принимать во внимание предполагаемую приверженность к лечению в данной популяции. Реинфекция *H. pylori* после эрадикации в развитых странах встречается редко, однако в развивающихся странах ее частота составляет около 13%. Поэтому при планировании стратегии профилактики необходимо учитывать возможность проведения повторного тестирования и лечения в случае неэффективной эрадикации.

Утверждение 19: Комбинацию антибиотиков следует выбирать в соответствии с локальными данными о распространенности антибиотикорезистентности *H. pylori*.

Уровень доказательности: 2b

Класс рекомендаций: В

Антибиотикорезистентность – важнейшая причина неэффективной эрадикации *H. pylori*. Обязателен

локальный контроль антибиотикорезистентности *H. pylori*. Комбинацию антибиотиков для эрадикационной терапии следует выбирать в соответствии с профилем антибиотикорезистентности *H. pylori*. Необходимо разработка новых, более эффективных методов лечения.

Утверждение 20: Вакцинация может стать оптимальным способом ликвидации инфекции *H. pylori* в популяции. Необходимо прилагать все усилия для разработки вакцины.

Уровень доказательности: 4

Класс рекомендаций: A

В 2010 году распространенность инфекции *H. pylori* в мире колебалась от 7% до 87%. В Европе данный показатель в среднем составлял 30%, однако необходимо принимать во внимание высокий уровень иммиграции. Необходимо прилагать все усилия для разработки вакцины против *H. pylori* для человека.

Утверждение 21: (a) Предраковые изменения слизистой оболочки требуют эндоскопического контроля.

(b) Для определения оптимального времени проведения контрольных эндоскопических исследований необходимы дальнейшие исследования.

Уровень доказательности: 2c

Класс рекомендаций: A

Пациенты с атрофическим гастритом и кишечной метаплазией имеют повышенный риск развития рака желудка.

♦ Предраковые состояния требуют эндоскопического контроля в следующих случаях:

- Подтвержденный диагноз пернициозной анемии с гистологическим подтверждением аутоиммунного атрофического гастрита типа A;

- Гистологические и/или серологические признаки субтотального или тотального атрофического гастрита с гипо- или ахлоргидрией;

- Диагноз/удаление аденомы желудка в анамнезе.

♦ Регулярное наблюдение показано при атрофии средней или тяжелой степени (каждые 2-3 года) и при дисплазии (каждые 3-6 месяцев).

Ключевые аспекты, связанные с профилактикой рака желудка и инфекцией *H. pylori*, перечислены в таблице 4.

Таблица 4. *H. pylori* и рак желудка – ключевые положения, важные для стратегий профилактики.

Утверждение	Уровень доказательности	Класс рекомендаций
Инфекция <i>H. pylori</i> является основным фактором риска рака желудка. Поэтому эрадикация <i>H. pylori</i> – наиболее перспективная стратегия по снижению частоты рака желудка.	1a	A
Влияние факторов внешней среды вторично по отношению к эффектам инфекции <i>H. pylori</i> .	1a	A
Эрадикация <i>H. pylori</i> устраняет воспаление слизистой оболочки желудка, замедляет или даже останавливает прогрессирование атрофии. В некоторых случаях атрофия может подвергнуться обратному развитию.	1a	A
Имеются веские доказательства того, что эрадикация <i>H. pylori</i> уменьшает риск развития рака желудка.	1c	A
Проведение эрадикационной терапии до развития предраковых изменений позволяет более эффективно снизить риск рака желудка.	1a	A
Эрадикация <i>H. pylori</i> с целью профилактики рака желудка экономически целесообразна в популяциях с высоким риском рака желудка.	3	B
Эрадикация <i>H. pylori</i> предоставляет дополнительные клинические и экономические преимущества, помимо профилактики рака желудка.	В зависимости от заболевания (1a – 4)	A
Стратегия «test and treat» должна применяться в популяциях с высокой встречаемостью рака желудка.	2c	A
Валидированные серологические тесты для диагностики <i>H. pylori</i> и маркеры атрофии (пепсиногены) являются лучшими из имеющихся неинвазивных методов для выявления лиц с высоким риском развития рака желудка.	1a	B
В популяциях с высоким риском рака желудка показано проведение эрадикации <i>H. pylori</i> .	1c	A
Предраковые изменения слизистой оболочки требуют эндоскопического контроля. Для определения оптимального времени контрольных эндоскопических исследований необходимы дальнейшие исследования.	2c	A

ЯБЖ – язвенная болезнь желудка; ЯБДПК – язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки; ИПП – ингибиторы протонной помпы.

Эволюция представлений о диагностике и лечении инфекции *helicobacter pylori* (по материалам консенсуса маастрихт iv, флоренция, 2010)

Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н., Кочетов С.А.

Кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Минздравсоцразвития России

С момента открытия *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), данный микроорганизм привлекает к себе внимание большого количества специалистов. Активные исследования ведутся генетиками, патофизиологами, гастроэнтерологами и эпидемиологами. В свое время открытие австралийских исследователей Робина Уоррена и Барри Маршала заставило мировую медицинскую общественность пересмотреть ряд положений по патологии гастродуоденальной зоны и выделить целую группу *H. pylori*-ассоциированных заболеваний. Так, по современным представлениям инфекция *H. pylori* считается важнейшим этиопатогенетическим звеном развития хронического гастрита (тип В), язвенной болезни (ЯБ) желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), МАЛТ-лимфомы и некардиального рака желудка [1, 2, 3]. Аспекты диагностики и лечения вышеназванной группы заболеваний постоянно совершенствуются с позиций доказательной медицины, находя свое отражение в серии согласительных совещаний.

Актуальность данного вопроса стоит довольно остро, что продиктовано широкой распространенностью и клинической значимостью инфекции *H. pylori*. На начало XXI века *H. pylori* относится к наиболее распространенным хроническим инфекциям человека и встречается у 80-90% жителей развивающихся стран Азии и Африки, у 40-70% жителей Восточной Европы, Южной Америки и у 25-30% населения развитых стран Европы и Северной Америки [4].

С целью содействия междисциплинарным исследованиям патогенеза *H. pylori*-ассоциированных заболеваний в 1987 году была основана Европейская группа по изучению инфекции *H. pylori* – European *Helicobacter pylori* study group (EHSG) [5, 6]. С тех пор, под патронажем EHSG был организован ряд согласительных конференций с участием ведущих экспертов, в рамках которых, на основе стандартов доказательной медицины вырабатывались подходы к диагностике и лечению *H. pylori*-ассоциированных заболеваний. Общая концепция такого рода согласительных совещаний базируется на интеграции современных фундаментальных научных достижений в практическую медицину.

Первая согласительная конференция прошла в голландском городе Маастрихт в 1996 году. На ней было принято решение о проведении регулярных совещаний экспертного совета с интервалом около 4-5 лет для последовательной актуализации рекомендаций по диагностике и лечению инфекции *H. pylori* [5]. С тех пор, по традиции все совещания, не зависимо от места проведения, стали носить название Маастрихтских консенсусов. Преемственная модификация рекомендаций согласительных совещаний продиктована необходимостью обновления схем эрадикационной терапии в условиях прогрессирующего роста резистентности микроорганизма к традиционно используемым антибиотикам. Руководствуясь данной доктриной, были разработаны рекомендации Маастрихт II (2000), Маастрихт III (2005) и, наконец, последний пересмотр – Маастрихт IV (2010) [5, 6, 7].

Консенсус Маастрихт IV прошел в 2010 году во Флоренции (Италия), где состоялась очередная встреча 44 экспертов в области диагностики и лечения инфекции *H. pylori* из 24 стран Европы, Юго-Восточной Азии и Америки. Основные положения данного согласительного совещания были опубликованы в мае 2012 года в авторитетном журнале «GUT» (Великобритания) [7].

В текущем обзоре представлены наиболее важные изменения основных положений Маастрихтского консенсуса, которые произошли с момента принятия рекомендаций третьего пересмотра. Именно этот пятилетний период позволяет четко проследить динамику работы по основным вопросам диагностики и лечения инфекции *H. pylori*, что, безусловно, актуально для любого практикующего врача.

Итак, как и в 2005 году, в рамках консенсуса Маастрихт III, экспертные группы рассматривали три наиболее актуальные блока задач, ассоциированных с инфекцией *H. pylori*:

1. Показания для диагностики и лечения инфекции *H. pylori*;
2. Диагностика и лечение инфекции *H. pylori*;
3. Канцеропревенция рака желудка.

В блоке показаний для диагностики и лечения инфекции *H. pylori* в консенсусе Маастрихт III рассматривались такие патологические состояния, как диспепсия неуточненной этиологии (неисследованная диспепсия), функциональная диспепсия (ФД),

гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), НПВП-гастропатия и ряд экстрагастроинтестинальных заболеваний. В целом, эти же патологические состояния, ассоциированные с пилорическим хеликобактером, стали предметом обсуждения и на согласительном совещании 2010 года.

Остановившись на обсуждении проблемы желудочной диспепсии, следует отметить, что в консенсусе 2010 года, также как и в Маастрихт III выделяются понятия «необследованной» и «обследованной» диспепсии, ФД, которые принято рассматривать отдельно. Общеизвестно, что многие пациенты с наличием симптомов желудочной диспепсии оказываются инфицированными *H. pylori* при отсутствии язвенных дефектов слизистой оболочки желудка и ДПК, признаков атрофии слизистой желудка, предопухоловой и опухолевой патологии. Эрадикационная терапия в ряде случаев оказывается эффективной для купирования клинических проявлений диспепсии. В этой связи, на определенном этапе ведения данных пациентов допустима тактика «*test and treat*», которая оправдана в регионах с высокой распространенностью *H. pylori* ($\geq 20\%$) у молодых пациентов без наличия так называемых симптомов «тревоги». Суть ее в том, что при наличии симптомов диспепсии у означенной категории пациентов рекомендовано диагностировать *H. pylori* и проводить эрадикацию без предварительного эндоскопического обследования. Данная стратегия предполагает проведение неинвазивных тестов для выявления *H. pylori*: уреазный дыхательный тест (УДТ) или исследование кала на наличие антигенов с применением моноклональных антител. Такой подход позволяет добиться клинического эффекта при минимуме затрат, а также избежать трудностей проведения эндоскопического исследования, включающих психологический и физический дискомфорт для пациентов. Стратегия «*test and treat*» может применяться в случаях, когда риск рака желудка минимален. Однако следует учитывать, что данная тактика в популяциях с низкой распространенностью *H. pylori* менее оправдана.

В группах пациентов с высоким риском развития рака желудка (локально установленный возрастной порог или наличие симптомов «тревоги») применять стратегию «*test and treat*» не рекомендуется. В этом случае более предпочтительной является проведение эндоскопического исследования.

Одновременно, стратегия «*test and treat*» у пациентов с ФД, ассоциированной с *H. pylori*, носившая в Маастрихт III лишь рекомендательный характер, в новом консенсусе, подтверждаясь доказательной базой, переходит на качественно иной уровень. Так, определено, что эрадикация *H. pylori*, вызывает полное и длительное устранение симптомов ФД у 1 из 12 пациентов с ФД инфицированных *H. pylori* с преимуществом по сравнению со всеми другими видами лечения и может быть рекомендована всем инфицированным больным. Однако следует помнить, что в каждом отдельном случае результат лечения предсказать довольно трудно, что может быть связано, по-видимому, с неоднородностью групп пациентов с ФД и различными ее вариантами в пределах каждой

конкретной группы (синдром боли в эпигастральной области и постпрандиальный дистресс-синдром).

Успешная эрадикация *H. pylori* может повышать, снижать или не изменять желудочную секрецию в зависимости от характера поражения слизистой оболочки тела желудка или его антрального отдела. Во всех случаях терапия *H. pylori* приводит к разрешению воспалительного процесса и как минимум частичной коррекции нарушений желудочной секреции. При этом, несмотря на то, что изменения секреции кислоты после лечения *H. pylori* представляют интерес, они не имеют доказанной клинической значимости и не могут влиять на принятие решения о лечении *H. pylori*.

Ассоциация *H. pylori* с ГЭРБ и ее характер до сих пор являются предметом активных дискуссий. Также как и в Маастрихте III в новом консенсусе постулируется, что инфицированность пилорическим хеликобактером не оказывает влияния на тяжесть течения, рецидивирование симптомов и эффективность лечения. Эрадикация инфекции не обостряет течение ГЭРБ и не влияет на эффективность лечения. Свое дальнейшее развитие получили выводы о том у пациентов с ГЭРБ и одновременной контаминации пилорическим хеликобактером, угнетение кислотопродуцирующей функции желудка при терапии ИПП содействует прогрессированию гастрита с преобладающим поражением не только антрального отдела желудка, но и тела, что может ускорять процесс потери специализированных желез, приводящий к развитию атрофического гастрита. Как отмечено в новом согласительном совещании – имеет место отрицательная связь между распространенностью *H. pylori* и тяжестью ГЭРБ, а также частотой аденокарциномы пищевода. Стоит отметить, что данные некоторых обсервационных исследований, свидетельствующих о протективной роли *H. pylori* в отношении ГЭРБ, могли иметь тенденциозный характер или были обусловлены сторонними факторами [2].

В консенсусе Маастрихт III широко обсуждалось влияние *H. pylori* на образование симптоматических язвенных дефектов верхних отделов ЖКТ, в частности, потенцирование ulcerогенного эффекта нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Широкий и порой бесконтрольный прием данных лекарственных средств приводит к высокой частоте осложнений, вызванных эрозивно-язвенным поражением верхних отделов ЖКТ. Поскольку инфекция *H. pylori* и НПВП оказывают синергичное повреждающее действие, в IV Маастрихтском консенсусе всем пациентам, у которых планируется длительный прием традиционных НПВП, селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 или ацетилсалициловой кислоты, рекомендовано проведение диагностики и лечения инфекции *H. pylori*.

Эффект эрадикации *H. pylori* у пациентов, получавших НПВП в течение длительного времени, и у пациентов, только начавших принимать данные препараты, неодинаковы. У пациентов, начавших принимать НПВП, эрадикация *H. pylori* имеет очевидные преимущества. И, наоборот, при длительном приеме НПВП отчетливых преимуществ эрадикации *H. pylori*

нет. При этом в любом случае эрадикация абсолютно показана пациентам с язвенной болезнью в анамнезе. В консенсусе Маастрихт IV отмечается, что диагностические тесты на выявление *H. pylori* следует проводить пациентам, имеющим язвенный анамнез и принимающим ацетилсалициловую кислоту (АСК). Также было отмечено, что в дальнейшем, по результатам долгосрочного наблюдения, после эрадикации частота язвенных кровотечений у таких пациентов низкая даже при отсутствии гастропротективного лечения. Основываясь на данных мета-анализов, подтверждается и тот факт, что у пациентов, длительное время принимающих НПВП и имеющих пептические язвы и/или язвенные кровотечения, поддерживающая терапия ИПП имеет преимущество перед эрадикацией *H. pylori* относительно предотвращения рецидивов язв и/или кровотечений. В целом, в новом согласительном совещании более четко звучит тот факт, что данным пациентам помимо эрадикации, показан длительный прием ИПП.

В рамках третьего Маастрихтского консенсуса анализировались накопленные данные относительно связи между инфекцией *H. pylori* и ряда экстрагастроинтестинальных патологических процессов. Были проведены параллели инфекции с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой (ИТП), а также железододефицитной анемией неуточненной этиологии. Полученные данные позволили экспертам сделать вывод о том, что инфекцию *H. pylori* следует заподозрить и лечить у пациентов, как с идиопатической тромбоцитопенией, так и с железододефицитной анемией невыясненного генеза. В четвертом пересмотре согласительного совещания эти рекомендации были подкреплены результатами нескольких мета-анализов, а к списку экстрагастроинтестинальной патологии был добавлен дефицит витамина B12.

Новым постулатом консенсуса Маастрихт IV по внежелудочной патологии, ассоциированной с пилорическим хеликобактером, стало указание на ассоциации между инфекцией *H. pylori* и нарушением мозгового кровообращения, болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона, ишемической болезнью сердца (ИБС) [8, 9, 10]. Однако, текущих данных пока еще недостаточно для установления четкой причинно-следственной связи между инфицированностью *H. pylori* и вышеперечисленными патологическими состояниями [7].

В основу другой новации консенсуса 2010 года, тематика которой не затрагивалась в рамках согласительного совещания Маастрихт III, лег ряд исследований на предмет влияния *H. pylori* на биодоступность некоторых лекарственных средств [11, 12]. Так, было показано, что у пациентов, инфицированных *H. pylori*, эрадикация улучшает биодоступность тироксина и леводопы.

В рамках консенсусов Маастрихт III и Маастрихт IV отдельно стоял вопрос о концепциях и критериях первичной диагностики обсуждаемой инфекции. Безусловно, в соответствии с третьим согласительным совещанием, приоритет должен отдаваться неинвазивным диагностическим тестам, в первую очередь, дыхательному тесту с 13С-мочевинной, а также

анализу кала на наличие антигенов инфекта. В пересмотре согласительного совещания от 2010 года это положение лишь подтвердили, дополнительно указав, что диагностическая точность анализа кала на наличие антигенов с применением моноклональных антител фактически эквивалентна таковой при использовании дыхательного теста с 13С-мочевинной.

Согласно положению консенсуса Маастрихт III, серологические исследования могут рассматриваться как диагностические тесты в определенных случаях, таких как прием антибиотиков, кровотечения, атрофия слизистой оболочки и рак желудка. Все перечисленные ситуации ассоциированы со снижением бактериальной «нагрузки», ввиду чего остальные диагностические процедуры могут дать ложноотрицательный результат. Экспертами консенсуса Маастрихт IV лишь было подтверждено данное положение, однако, было подчеркнуто, что не все серологические тесты, существующие на данный момент, эквивалентны. Во многом это продиктовано широкой вариабельностью антигенов, используемых в коммерческих серологических тест-системах. Ввиду чего целесообразно использовать только стандартизированные тесты для определения IgG-антител.

Позиция экспертного совета двух последних Маастрихтских консенсусов относительно влияния приема ИПП на диагностические процедуры эквивалентна. Так, прием ИПП может явиться причиной для ложноотрицательных результатов всех диагностических методик, за исключением серологии. Учитывая, что антитела к *H. pylori* сохраняются в течение многих месяцев после подавления и даже эрадикации микроорганизма, серологический тест – единственный тест, на который прием ИПП не оказывает влияния. Таким образом, в случае, когда отмена ИПП невозможна, приоритет должен отдаваться серологическим тестам с определением IgG-антител. В случае выполнения культурального исследования, гистологического анализа, быстрого уреазного теста, дыхательного теста с 13С-мочевинной или анализа кала необходимо отменить прием ИПП за 2 недели до проведения вышеперечисленных манипуляций.

Еще одно положение, которое осталось без изменений – ни экспресс-тесты, ни определение антител к *H. pylori* в моче или слюне не имеют принципиального значения при выборе последующей тактики лечения инфекции *H. pylori*.

В рамках консенсуса Маастрихт III у экспертов почти не было повода для дискуссий относительно применения культурального метода идентификации чувствительности *H. pylori* к кларитромицину, в случае назначения схем с применением этого антибиотика. Эта методика рекомендуется в регионах или популяциях, где частота резистентности штаммов *H. pylori* к этому антибиотику превышает 15-20%, а также после неудачи двух курсов лечения. В соответствии с утвержденным положением консенсуса Маастрихт IV, показания для изучения чувствительности штаммов *H. pylori* к антибактериальным препаратам несколько расширили:

- перед назначением стандартной тройной тера-

пии в регионах с высокой резистентностью к кларитромицину;

- перед назначением терапии 2-й линии во всех регионах, в случае выполнения эндоскопического исследования;

- в случаях неэффективности 2-й линии терапии.

При этом было отмечено, что если стандартное культуральное изучение чувствительности невозможно, для определения резистентности к кларитромицину или антибиотикам фторхинолонового ряда целесообразно применять молекулярные методы определения чувствительности непосредственно в биоптатах.

Вопрос выбора схемы антихеликобактерной терапии всегда был особенно актуальным. В соответствии с рекомендациями консенсуса Маастрихт III в качестве эрадикационной терапии первой линии регламентировалась тройная терапия, включающая ИПП, кларитромицин и амоксициллин, при условии, что в регионе первичная резистентность к кларитромицину не превышает 20%. В соответствии с новым консенсусом большой акцент при выборе схемы должен основываться на данных о резистентности штаммов *H. pylori* к кларитромицину в регионе, т.к. рост резистентности штаммов *H. pylori* к кларитромицину связывают со снижением эффективности стандартных схем эрадикационной терапии [7]. Тенденция к росту резистентности *H. pylori* к кларитромицину четко прослеживается в странах Европы. Так, средний уровень резистентности к кларитромицину в этой части света увеличилась с 9% (1998 год) до 17,5% (2008-2009 года) [13, 14]. Поэтому в регионах с низкой резистентностью *H. pylori* к кларитромицину в соответствии с консенсусом Маастрихт IV в качестве эрадикационной терапии первой линии рекомендуется либо та же схема тройной терапии, либо квадротерапия с препаратом висмута (ИПП + висмута трикалия дицитрат + метронидазол + тетрациклин). В регионах же с высокой резистентностью *H. pylori* к кларитромицину (15-20%) в качестве эрадикационной терапии первой линии рекомендуется только квадротерапия с препаратом висмута. Однако, стоит отметить, что в ряде стран, например во Франции, препараты висмута недоступны, поэтому как альтернативу первой линии терапии стоит рассматривать последовательную эрадикационную терапию (первые 5 дней – ИПП + амоксициллин, последующие 5 дней – ИПП + кларитромицин + тинидазол/метронидазол) или квадротерапию не содержащую препаратов висмута (ИПП + кларитромицин + амоксициллин + метронидазол). Последовательная эрадикационная терапия не обсуждалась в рамках консенсуса Маастрихт III. Однако в серии недавно проведенных клинических исследований данная схема показала достаточно многообещающие результаты, что позволило включить ее в последний пересмотр европейских рекомендаций по лечению и диагностике инфекции *H. pylori* в качестве одной из альтернативных схем первой линии [15, 16, 17, 18].

В консенсусе Маастрихт III было постулировано, что замена амоксициллина на метронидазол в схемах тройной терапии имеет некоторые преимущества,

однако целесообразна в регионах, где низкая резистентность штаммов микроорганизмов к метронидазолу. Экспертный совет согласительного совещания 2010 года при обсуждении такого же вопроса сделал вывод, что замена вышеуказанных антибиотиков не дает каких либо преимуществ, так как их эффективность в схемах тройной терапии эквивалентна. Стоит отметить, что включение метронидазола в схемы эрадикационной терапии в нашей стране абсолютно неоправданно, так как критический порог резистентности *H. pylori* к этому антибиотику (40%) в России уже давно преодолен [19].

В консенсусе от 2005 года уже было утверждение, что 14-дневная терапия в сравнении с 7-дневной обеспечивает увеличение частоты эрадикации на 12%. Однако в дальнейшем было показано, что пролонгация тройной терапии с 7 до 10-14 дней повышает уровень эрадикации в среднем лишь на 5%.

Терапией второй линии по консенсусу Маастрихт III являлась схема квадротерапии на основе препаратов висмута. В соответствии с последним консенсусом эта схема второй линии так же является приоритетной для регионов с низкой резистентностью штаммов *H. pylori* к кларитромицину, а в качестве альтернативы выдвигается тройная терапия с левофлоксацином (ИПП + амоксициллин + левофлоксацин). Что же касается регионов с высокой резистентностью штаммов *H. pylori* к кларитромицину, то согласно консенсусу Маастрихт IV терапией второй линии, при неэффективности квадротерапии первой линии, также является тройная терапия с левофлоксацином. Однако экспертный совет рекомендует учитывать растущий уровень резистентности к левофлоксацину, который в ближайшем будущем может поставить под угрозу эффективность данной схемы [7, 20].

Как и предлагалось экспертами консенсуса Маастрихт III, лечение после неудачи двух курсов терапии должно основываться на определении индивидуальной чувствительности микроорганизма к антибиотикам. Это положение в согласительном совещании 2010 года осталось без изменений, как для регионов с низкой резистентностью штаммов *H. pylori* к кларитромицину, так и с высокой.

В рамках блока лечения инфекции *H. pylori* экспертный совет консенсуса Маастрихт IV также рассматривал некоторые положения, не обсуждавшиеся детально в консенсусе 2005 года. Так, рассматривались возможности по оптимизации эффективности трехкомпонентной схемы эрадикационной терапии. Было выдвинуто утверждение, что назначение ИПП в высоких дозах (дважды в сутки) повышает эффективность тройной терапии на 8%. Обсуждались перспективы включения пробиотиков и пребиотиков в стандартные схемы эрадикации. В целом, было показано, что некоторые пробиотики и пребиотики, используемые в качестве дополнительных препаратов, демонстрируют многообещающие результаты, в частности за счет снижения частоты побочных эффектов от эрадикационной терапии. Однако для раскрытия всего потенциала данных лекарственных средств необходимы дополнительные исследования.

В России простым способом повышения эффективности классической трехкомпонентной схемы, рекомендованной экспертами Российской гастроэнтерологической ассоциации, является включение в ее состав висмута трикалия дицитрата. При отсутствии данных многоцентровых исследований по оценке уровня резистентности *H. pylori* к кларитромицину такой подход дает возможность увеличить показатель успешной эрадикации на 15–20%, в том числе и за счет преодоления резистентности бактерии к этому антибиотику.

Другим нововведением консенсуса Маастрихт IV стали регламентированные схемы эрадикационной терапии для пациентов с аллергией на антибиотик группы пенициллина, когда нельзя использовать

схемы с включением амоксициллина. Так, у этой категории пациентов в регионах с низким уровнем резистентности к *H. pylori* кларитромицину в качестве терапии первой линии может применяться схема ИПП + кларитромицин + метронидазол, а в регионах с высоким уровнем резистентности к кларитромицину – квадротерапия с препаратами висмута (ИПП + висмута трикалия дицитрат + метронидазол + тетрациклин). При этом в качестве альтернативы («терапия спасения») в регионах с низким уровнем резистентности к фторхинолонам может использоваться схема ИПП + кларитромицин + левофлоксацин.

Алгоритм и схемы эрадикационной терапии в соответствии с рекомендациями IV Маастрихтского консенсуса представлены на рис. 1.

Рисунок 1. Схемы эрадикационной терапии *H. pylori*, рекомендуемые консенсусом Маастрихт-IV (Флоренция, 2010)

	Регионы с низким уровнем распространенности резистентных штаммов в кларитромицину	Регионы с высоким уровнем распространенности резистентных штаммов в кларитромицину
Терапия 1 линии	ИПП + кларитромицин + амоксициллин/ метронидазол Квадротерапия на основе препаратов висмута	Квадротерапия на основе препаратов висмута Последовательная терапия Квадротерапия без препаратов висмута
Терапия 2 линии	Квадротерапия на основе препаратов висмута ИПП + левофлоксацин + амоксициллин	ИПП + левофлоксацин + амоксициллин
Терапия 3 линии	Индивидуальный подбор препаратов на основании результатов тестирования резистентности <i>Helicobacter pylori</i> к антибиотикам	
Пациенты с аллергией на производные пенициллина	ИПП + кларитромицин + метронидазол "Терапия спасения" ИПП + кларитромицин + левофлоксацин	Квадротерапия на основе препаратов висмута

Квадротерапия на основе препаратов висмута – ИПП + метронидазол + тетрациклин + висмута трикалия дицитрат
Квадротерапия без препаратов висмута – ИПП + кларитромицин + амоксициллин + метронидазол
Последовательная терапия – ИПП + амоксициллин (первые 5 дн), ИПП + кларитромицин + метронидазол (последующие 5 дн)

Резюмируя описываемые выше тенденции в области эрадикационной терапии, стоит отметить, что со времени, когда состоялся третий Маастрихтский консенсус доказательная база для препаратов висмута (висмута трикалия дицитрат) значительно расширилась. Это особенно актуально в условиях дальнейшего роста резистентности к кларитромицину, основному компоненту тройной терапии первой линии. Определенные перспективы создает и тот факт, что добавление висмута трикалия дицитрата в схемы терапии первой линии позволяет преодолеть резистентность *H. pylori* к метронидазолу и кларитромицину [6]. Исследования в этой области продолжаются и дают обнадеживающие результаты, в том числе и в нашей стране.

Общеизвестно, что висмут трикалия дицитрат обладает выраженным прямым и опосредованным антихеликобактерным действием за счет целого спектра механизмов, делающих данный препарат одним из средств выбора для проведения эрадикационной терапии. К таким механизмам относят:

- Преципитация на мембране *H. pylori*, нарушение ее проницаемости, приводящая к цитолиту

микроорганизма;

- Подавление адгезивных свойств *H. pylori*;
- Подавление подвижности *H. pylori*;
- Ингибирование роста *H. pylori*;
- Подавляющее действие на вегетативные и кокковые формы *H. pylori*;
- Синергизм в отношении *H. pylori* в сочетании с другими антибиотиками (метронидазол, кларитромицин, тетрациклин, фуразолидон);
- Отсутствия резистентных штаммов *H. pylori* [21, 22].

Важно отметить, что препарат легко проникает в желудочные ямки и захватывается эпителиоцитами, что позволяет оказывать влияние на бактерии, находящиеся внутри клеток.

Помимо антибактериального эффекта препарата на сегодняшний день описаны и многие другие. В частности, благодаря связыванию с гликопротеинами эпителиоцитов в краях и дне язвы, висмута трикалия дицитрат образует на слизистой оболочке желудка аналог прикрепленного слизистого геля, защищающего эпителиоциты от воздействия кислотно-пептического фактора [23, 24]. При этом такая протекция

потенцирует репаративные процессы в зоне эрозивно-язвенных дефектов [21, 24].

Помимо этого данный препарат обладает свойствами опосредованной цитопротекции, в частности за счет стимуляции синтеза простагландинов группы E, повышения выделения HCO_3^- мукоцитом в желудочную слизь, депонирования эпидермального фактора роста в зоне язвы, связывания с пепсином [24].

Другим доказанным эффектом препарата является выраженное антиоксидантное действие. Висмут трикалия дицитрат подавляет процессы перекисного окисления липидов, тем самым защищая молекулы ДНК от воздействия реактивных форм кислорода [24]. Данный аспект интересен с точки зрения канцеропревенции, так как альтерация ДНК – прямой путь к мутациям ассоциированных с неопластической трансформацией ткани [25].

Дальнейший (пост-эрадикационный) алгоритм ведения пациентов не претерпел существенных изменений с момента консенсуса 2005 года. Для контроля эрадикации приоритет должен отдаваться таким диагностическим процедурам, как дыхательный тест с ^{13}C -мочевинной и анализ кала на наличие антигенов с применением моноклональных антител, использование серологических методов диагностики в этом случае не рекомендуется. Такое контрольное обследование необходимо выполнять не ранее чем через 4 недели после окончания эрадикационной терапии.

Экспертный совет последнего консенсуса также впервые четко регламентировал показания для длительной кислотосупрессивной терапии. Так, в случае неосложненной ЯБ ДПК длительное применение ИПП после эрадикации *H. pylori* не рекомендуется. Напротив, при ЯБ желудка и осложненной ЯБ ДПК

продолгация приема ИПП обязательно должна назначаться.

При язвенном кровотечении эрадикационную терапию *H. pylori* следует начинать сразу после возобновлением перорального питания, что заметно снижает частоту рецидивов.

Блок канцеропревенции безусловно может считаться одним из ключевых в рамках последних двух Маастрихтских консенсусов. Связь *H. pylori* с некардиальным раком желудка является одной из фундаментальных тем современной медицины. Безусловно, актуальность данной проблемы детерминируется высокой распространенностью рака желудка в популяции, с ежегодным показателем смертности около 1 млн человек [26]. По оценкам ряда эпидемиологических исследований риск рака желудка при инфицировании *H. pylori* увеличивается примерно в шесть раз. Такие данные в совокупности обусловили включение *H. pylori* в список канцерогенов 1-й группы риска в отношении развития рака желудка еще в 1994 году [27].

На сегодняшний день патогенетическая взаимосвязь рака желудка и *H. pylori* является предметом многих исследований в области генетики, морфологии и патофизиологии. К текущему моменту предложены многие теории и модели связи инфекта с последующим опухолевым процессом. Общеизвестна парадигма P.Cogea (1975) в отношении возникновения рака кишечного типа на фоне хронического воспаления слизистой оболочки, вызванного *H. pylori* [28]. Из фундаментальных моделей развития рака желудка наиболее известной, является концепция по M. Asaka и соавт. (2001), которая определяет *H. pylori* ключевую роль в формировании неопластической трансформации ткани желудка (рис.2) [29].



Рисунок 2. Концепция развития рака желудка, ассоциированного с инфекцией *H. pylori* (адаптировано с изменениями по [29])

В рамках консенсуса Маастрихт III, было продемонстрировано, что суммарный анализ проспективных эпидемиологических исследований выявил статистически значимый повышенный риск развития некардиального рака желудка у лиц, инфицированных *H. pylori*. Таким образом, было достигнуто соглашение, что инфекция *H. pylori* является наиболее частым доказанным фактором риска некардиального рака желудка у людей. Экспертный совет консенсуса 2010 года подтвердил это утверждение.

К потенциальным канцерогенам, согласно консенсусу Маастрихт III было принято относить факторы вирулентности бактерии, отягощенный семейный анамнез, аутоиммунную патологию, интолерантность к нитратам/нитритам/нитрозосоединениям, факторы питания, а также условия социально-экономической и экологической среды. Экспертный совет консенсуса Маастрихт IV еще более расширил эти положения. На сегодняшний день имеются веские доказательства того, что инфицирование *H. pylori* оказывает прямое мутагенное действие в клеточных линиях и животных моделях [30, 31]. При этом важную роль, как бактериальному онкогену отводят CagA, транскрипционная экспрессия которого в экспериментальных исследованиях у мышей приводила к развитию рака желудка даже при отсутствии хронического гастрита [32]. Тем не менее, на сегодняшний день еще не хватает данных, чтобы использовать методы детекции какого-либо фактора вирулентности бактерии в качестве специфического маркера для скрининга рака желудка.

По современным представлениям помимо факторов вирулентности бактерии большое значение в инициации процессов канцерогенеза имеют генетические факторы хозяина. Сообщается об увеличении риска атрофии и рака желудка при наличии полиморфизмов интерлейкина 1 β , фактора некроза опухоли α , ИЛ-10, интерферон γ , ИЛ-8. Однако специфического генетического маркера, рекомендованного для использования в клинической практике, пока не выявлено.

Отношение к эрадикации, как методу канцеропревенции за последние 5 лет не претерпело существенных изменений. Как и постулировалось консенсусом Маастрихт III – эрадикация *H. pylori* потенциально уменьшает риск развития рака желудка. Стоит отметить, что рядом рандомизированных контролируемых исследований последних лет было четко показано, что эрадикация имеет положительную роль, как в первичной, так и вторичной профилактике рака желудка.

Одним из актуальнейших вопросов в рамках канцеропревенции является возможность предотвращать и тормозить развитие пренеопластических изменений слизистой желудка (атрофия и кишечная метаплазия) путем эрадикации *H. pylori*. В этом вопросе курс заданный консенсусом Маастрихт III остался без изменений и на сегодняшний день – эрадикация предотвращает развитие пренеопластических изменений и является эффективным элементом канцеропревенции лишь в том случае, когда она назначается до их развития. Что касается торможения процессов атрофии, то в третьем согласительном совещании не было четкого положения по данному вопросу. Однако

недавно проведенный мета-анализ показал, что атрофия может подвергаться регрессии, но только в теле желудка, в антральном отделе регрессия не наблюдалась. Эта информация нашла свое отражение в одном из положений консенсуса Маастрихт IV. Позиция по кишечной метаплазии осталась без изменений – по общепринятому мнению данное изменение является необратимым.

Новые положения четвертого согласительного совещания касательно канцеропревенции относились, в первую очередь, к вопросам скрининга рака желудка. Так, к настоящему времени серологические тесты для диагностики *H. pylori* и маркеры атрофии (пепсиноген I) являются оптимальными неинвазивными методами для выявления лиц с потенциально высоким риском развития рака желудка. В частности, вариантом скринингового теста для диагностики рака желудка, может явиться определение уровня пепсиногена I (Pg-I) в сыворотке крови, как маркера тяжелой атрофии слизистой оболочки [33].

Сочетание инфекции *H. pylori* и атрофического гастрита, по данным серологического исследования, позволяет отнести пациента в группу высокого риска рака желудка. При этом следует помнить, что при наличии предраковых изменений слизистой оболочки, существовавших на момент начала лечения, эффективность эрадикации для профилактики рака желудка остается недостаточной, и такие больные нуждаются в эндоскопическом наблюдении. В этой связи у пациентов с предраковыми состояниями должна проводиться стратификация риска, основанная на тяжести и распространенности процесса. Ввиду чего повышается клиническая значимость классификации стадий гастрита по системе OLGA и OLGOM (в последней основным маркером предракового состояния является кишечная метаплазия) которые дают довольно детальную информацию о возможном исходе заболевания, в особенности о вероятности его прогрессирования до рака желудка [7, 34].

Таким образом, история европейских рекомендаций по диагностике и лечению инфекции *H. pylori* и ассоциированных с ней заболеваний насчитывает уже более 15 лет. При этом последний пятилетний период в этой области ознаменовался рядом значимых дополнений. Так, в первую очередь обращает на себя внимание склонность к постепенному расширению списка показаний для эрадикационной терапии, а также рост резистентности *H. pylori* к основным антибактериальным препаратам, используемым в схемах эрадикации. Последний факт не только заставляет задуматься о более рациональном использовании антибактериальных препаратов, но и о необходимости совершенствования и интеграции новых схем эрадикации, что нашло свое отражение в консенсусе Маастрихт IV. С этой же позиции стоит отметить, что за обсуждаемый временной интервал возросла значимость препаратов висмута, которые на сегодняшний день претендуют, наряду с ИПП, на роль второго базисного компонента эрадикационной терапии первой линии, особенно в регионах с высокой резистентностью штаммов *H. pylori* к кларитромицину.

Список литературы:

1. Маев И.В., Голубев Н.Н. Принципы диагностики и рациональной фармакотерапии хронического гастрита. Рус. мед. журн. *Болезни органов пищеварения*. 2010; 28: 1702-1706.
2. Yamaoka Y. Mechanisms of disease: *Helicobacter pylori* virulence factors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010; 7(11): 629-641.
3. Lassen A.T. Acid-related disorders and use of antisecretory medication. *Dan Med Bull*. 2007; 54(1): 18-30.
4. Калинин А.В. Хронический гастрит. В кн.: *Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение*. М.: Миклош, 2007. С. 59-92.
5. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht consensus report. *The European helicobacter pylori study group (EHPSG)*. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997; 9: 1-2.
6. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007; 56: 772-781.
7. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, Gensini GF, Gisbert JP, Graham DY, Rokkas T, El-Omar EM, Kuipers EJ; European Helicobacter Study Group. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut*. 2012; 61(5): 646-664.
8. Palm F, Urbanek C, Grau A. Infection, its treatment and the risk for stroke. *Curr Vasc Pharmacol* 2009; 7: 146-152.
9. Franceschi F, Navarese EP, Mollo R, et al. *Helicobacter pylori* and atherosclerosis. A review of the literature. *Recenti Prog Med* 2009; 100: 91-96.
10. Ayada K, Yokota K, Kobayashi K, et al. Chronic infections and atherosclerosis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2009; 37: 44-48.
11. Pierantozzi M, Pietroiusti A, Brusa L, et al. *Helicobacter pylori* eradication and l-dopa absorption in patients with PD and motor fluctuations. *Neurology* 2006; 66: 1824-1829.
12. Bugdaci MS, Zuhur SS, Sokmen M, et al. The role of *Helicobacter pylori* in patients with hypothyroidism in whom could not be achieved normal thyrotropin levels despite treatment with high doses of thyroxine. *Helicobacter* 2011; 16: 124-130.
13. Glupczynski Y, Megraud F, Lopez-Brea M, et al. European multicentre survey of in vitro antimicrobial resistance in *Helicobacter pylori*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20: 820-823.
14. Megraud F, Coenen S, Versporten A, Kist M, Lopez-Brea M, Hirschl AM, et al. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gut*. 2012; doi:10.1136/gutjnl-2012-302254.
15. Hassan C., De Francesco V., Zullo A., et al. Sequential treatment for *Helicobacter pylori* eradication in duodenal ulcer patients: improving the cost of pharmacotherapy. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2003; 18: 641-646.
16. De Francesco V., Della Valle N., Stoppino V., et al. Effectiveness and pharmaceutical cost of sequential treatment for *Helicobacter pylori* in patients with non-ulcer dyspepsia. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2004; 19: 993-998.
17. Francavilla R., Lionetti E., Castellana S.P., et al. Improved efficacy of 10-day sequential treatment for *Helicobacter pylori* eradication in children: a randomized trial. *Gastroenterol.* 2005; 129: 1414-1419.
18. Delgado J., Bujanda L., Gisbert P., et al. Effectiveness of a 10-day sequential treatment for *Helicobacter pylori* eradication in clinical practice. *Gastroenterol.* 2007; 132: A-112.
19. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Н.Г., Кочетов С.А. Что мы знаем о хроническом гастрите. *Фарматека* 2011; 10: 10-17.
20. Rimbara E, Noguchi N, Kawai T, Sasatsu M. Fluoroquinolone resistance in *Helicobacter pylori*: role of mutations at position 87 and 91 of GyrA on the level of resistance and identification of a resistance conferring mutation in GyrB. *Helicobacter*. 2012; 17(1): 36-42.
21. Кононов А.В. Цитопротекция слизистой оболочки желудка: молекулярно-клеточные механизмы. *Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2006; 3: 12-16.
22. Chey W.D., Wong B.C.Y. American College of Gastroenterology Guideline on the Management of *Helicobacter pylori* Infection. *Am J Gastroenterol.* 2007; 102: 1808-1825.
23. Лапина Т.Л. Возможности лекарственного воздействия на цитопротективные свойства гастродуоденальной слизистой оболочки. *Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2006; 5: 75-80.
24. Bagchi D., McGinn T.R., Ye X., et al. Mechanism of gastroprotection by bismuth subsalicylate against chemically induced oxidative stress in cultured human gastric mucosal cells. *Digestive Diseases and Sciences*. 1999; 44: 2419-2428.
25. Grisham M.B., Jourdain D., Wink D.A. Review article: chronic inflammation and reactive oxygen and nitrogen metabolism—implications in DNA damage and mutagenesis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2000; 14(Suppl. 1): 3-9.
26. Передерий В.Г., Ткач С.М. Мaaстрихтский консенсус IV - 2010: основные положения и их актуальность для Украины. *Сучасна гастроентерологія*. 2011; 6: 133-136.
27. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*, Lyon, June 7-14, 1994. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 1994; 61: 1-241.
28. Correa P. A human model of gastric carcinogenesis. *Cancer Res.* 1988; 48: 3554-3560
29. Asaka M, Sepulveda AR, Sugiyama T, Graham DY. *Gastric Cancer. Helicobacter pylori: Physiology and Genetics*. Washington (DC): ASM Press; 2001. Chapter 40.
30. Touati E, Michel V, Thiberge JM, et al. Deficiency in OGG1 protects against inflammation and mutagenic effects associated with *H. pylori* infection in mouse. *Helicobacter* 2006; 11: 494-505.
31. Touati E, Michel V, Thiberge JM, et al. Chronic *Helicobacter pylori* infections induce gastric mutations in mice. *Gastroenterology* 2003; 124: 1408-1419.
32. Ohnishi N, Yuasa H, Tanaka S, et al. Transgenic expression of *Helicobacter pylori* CagA induces gastrointestinal and hematopoietic neoplasms in mouse. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 1003-1008.
33. Miki K, Morita M, Sasajima M, et al. Usefulness of gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 735-739
34. Rugge M, de BM, Pennelli G, et al. Gastritis OLGA-staging and gastric cancer risk: a twelve-year clinico-pathological follow-up study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2010; 31: 1104-1111.

Рекомендации маастрихт-4: выбор схемы эрадикации в эру роста антибиотикорезистентности *H. pylori*

*В.В. Рафальский, ГОУ ВПО Смоленская государственная медицинская академия
АНО Институт клинической фармакологии, Смоленск*

С момента открытия *Helicobacter pylori* в 1982 году прошло всего лишь 30 лет, однако, за эти три десятилетия были принципиально пересмотрены подходы к диагностике, терапии и профилактике ряда заболеваний желудочно-кишечного тракта [1]. Стоит отметить, что изучение использования антибиотиков и химиопрепаратов для эрадикации *H. pylori* по динамике и драматизму своего развития намного превосходит другие сферы применения антимикробной терапии. Это объясняется в первую очередь тем, что уже в начале разработки концепции эрадикации *H. pylori* было понятно, что с помощью относительно простого и непродолжительного курса антимикробной терапии возможно предупредить развитие ряда серьезных заболеваний ЖКТ. В последние десятилетия, в течение 80х – 90х годов арсенал антимикробных препаратов, применяемых для эрадикации пополнялся новыми препаратами, и основным направлением исследований была разработка и сравнение эффективности различных комбинаций и режимов дозирования антибиотиков в схемах эрадикации.

Однако начало нового века ознаменовалось возникновением проблемы, уже давно обозначившейся при терапии других инфекций – проблемы развития устойчивости *H. pylori* к антимикробным препаратам. Первые работы, описывающие наличие резистентности *H. pylori* к метронидазолу, были опубликованы уже в конце 80х годов, однако, они не привлекали значительного внимания клиницистов в связи небольшим влиянием на исходы терапии [2]. Первые единичные случаи устойчивости к макролидам были зафиксированы в начале 90х годов XX века и часто сопровождалась клинической неэффективностью эрадикационной терапии. Как правило, это были случаи вторичной устойчивости *H. pylori* при про-

ведении терапии азитромицином [3]. Однако в конце 90х четко обозначилась проблема, в корне изменившая подходы к выбору схем эрадикации, - развития устойчивости к одному из основных препаратов, входящих в схемы эрадикации – кларитромицину [4, 5].

В настоящее время, популяционный уровень резистентности (частота выделения устойчивых штаммов в популяции) является одним из определяющих критериев выбора той или иной схемы эрадикации и лежит в основе Маастрихтских рекомендаций 4-го пересмотра, опубликованных в настоящем выпуске Вестника.

Активное использование данных по антибиотикорезистентности для прогнозирования эффективности антибактериальной терапии и оптимизации схем лечения возможно только в том случае, если накоплено достаточно данных о корреляции между популяционным уровнем устойчивости к антибиотику и снижением эффективности терапии. В области антихеликобактерной терапии такая корреляция хорошо изучена, причем как при анализе индивидуальной устойчивости *H. pylori* (величина МПК *H. pylori* у отдельных пациентов), так и для анализа популяционной устойчивости – уровня распространенности резистентных штаммов *H. pylori* в популяции. Очевидно, именно по этой причине значительная часть утверждений, касающихся выбора конкретных схем эрадикации в руководстве Маастрихт IV, так или иначе, базируются или учитывают данные по устойчивости *H. pylori* к антибиотикам (утверждения 8, 14, 15, 16, 17, 18).

Необходимо принимать во внимание, что влияние резистентности *H. pylori* на эффективность антимикробных препаратов разных групп, применяемых в схемах эрадикации, проявляется в разной степени (Таблица 1).

Таблица 1. Клиническое значение антибиотикорезистентности *H. pylori* для различных препаратов, используемых в схемах эрадикации [6]

Препарат	Снижение частоты эрадикации в случае резистентности <i>H. pylori</i> , %
Кларитромицин	35-70
Левифлоксацин	40-60
Метронидазол	0-30
Амоксициллин	Нет данных, резистентность в популяции <1%
Тетрациклины	Нет данных, резистентность в популяции <1%
Нитрофураны	Нет данных
Препараты висмута	Нет данных. Описаны единичные случаи выделения резистентных штаммов.

Наибольший объем данных по влиянию на эффективность терапии накоплен в отношении устойчивости *H. pylori* к макролидам, прежде всего к кларитромицину. Результаты исследований показывают, что при повышении МПК кларитромицина в отношении *H. pylori* выше 0,5 мг/л и особенно >2-4 мг/л, происходит резкое снижение частоты эрадикации (Рисунок 1).

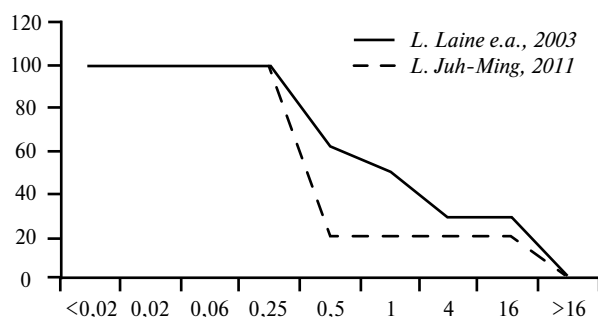


Рисунок 1. Снижение частоты эрадикации при проведении эрадикации по трехкомпонентной схеме в случае повышения МПК *H. pylori*. По данным различных исследований [7, 31]

Подобная закономерность выявлена и для фторхинолонов. Показано, что при повышении МПК левофлоксацина к *H. pylori* с <1 мг/мл до >1 мг/мл происходит снижение частоты эрадикации с 84,1% до 50%, а при изменении МПК с <8 мг/мл до >8 мг/мл, частота эрадикации снижается с 82,3% до 0% [7].

Несколько иная ситуация складывается с устойчивостью *H. pylori* к метронидазолу. Несмотря на достаточно широкое распространение устойчивых штаммов в популяции, столь драматического влияние на частоту эрадикации, как в случае макролидов и фторхинолонов, резистентность *H. pylori* к метронидазолу не оказывает. Частота эрадикации в схемах 3-компонентной терапии инфекции, вызванной метронидазол-резистентными штаммами, снижается не более чем на 25%. Более того, использование высоких доз и продление курса терапии метронидазолом позволяет сохранить приемлемый уровень клинической эффективности.

В последнее десятилетие сделан заметный шаг вперед в антимикробной терапии инфекции, вызванной *H. pylori*, связанный с активным внедрением методов молекулярной диагностики (ПЦР, *real-time* ПЦР, секвенирование, ДНК-гибридизация и др.). Эти методы позволяют быстро, в течение нескольких часов, выявлять детерминанты антибиотикорезистентности и корректировать терапию. Использование генотипирования позволяет реально перейти к «золотому стандарту» антимикробной терапии – выбору схемы терапии, исходя из профиля устойчивости возбудителя. Установлено, что уже сейчас чувствительность генотипических методов при прогнозировании эффективности эрадикации составляет около 90% для левофлоксацина и 60-70% – для кларитромицина, а специфичность для обоих классов антибиотиков превышает 97% [7]. Для генотипического определения резистентности к кларитромицину чаще всего используется выявление мутаций A2142G или A2143G в 23s субъединице рибосомы *H. pylori*, в частности методом TaqMan *real-time* ПЦР. При выделении штаммов, у которых присутствует замена A2142G МПК *H. pylori* повышается до

32-256 мг/л, а эффективность трехкомпонентной схемы эрадикации снижается до 57,1%, при обнаружении замены A2143G МПК повышается до 4-128 мг/л, а эффективность эрадикации снижается до 30,7% [8, 9].

Таким образом, данные по фенотипической и(или) генотипической резистентности *H. pylori* являются важнейшим инструментом прогнозирования эффективности антихеликобактерной терапии и выбора схемы эрадикации. В обсуждаемом руководстве особенно подчеркивается, что основной причиной снижения эффективности схем эрадикации является рост устойчивости к кларитромицину, в связи с чем неоправданно назначать трехкомпонентную схему, включающую кларитромицин в регионах, где уровень резистентности превышает 15-20% (утверждение 7, часть 2), в то же время, в регионах, где уровень резистентности к кларитромицину низкий, схема с кларитромицином является рекомендованной эмпирической терапией первой линии (утверждение 8, часть 2).

В связи с этим важное значение при выборе оптимальной схемы эрадикации приобретают данные, полученные в эпидемиологических исследованиях по мониторингу резистентности *H. pylori*. Из крупных многоцентровых исследований в силу, прежде всего географического расположения, большой интерес представляет III Европейское многоцентровое исследование антибиотикорезистентности *H. pylori* проведенное в 2008-2009 гг. [10, 11]. В исследование включено 2204 штамма из 32 европейских центров 18 стран ЕС (1 центр на 10 млн жителей), из каждого центра было представлено 50-100 штаммов *H. pylori*. Определение чувствительности к кларитромицину, амоксициллину, левофлоксацину, метронидазолу, тетрациклину, рифабутину проводилось методом E-тестов (Рисунок 2).

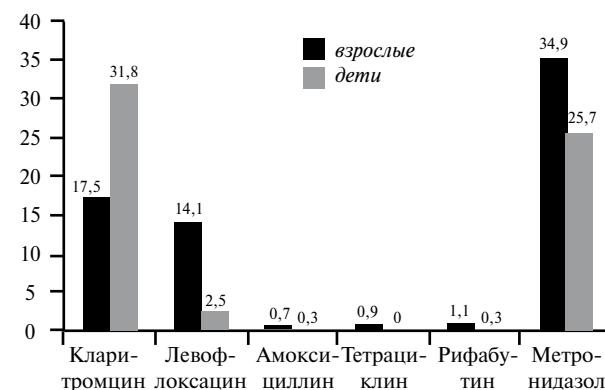
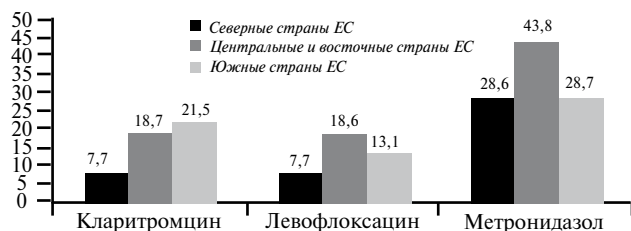


Рисунок 2. Частота выделения резистентных штаммов *H. pylori* в Европе 2008-2009 гг. [10, 11]

Как видно из рисунка, уровень устойчивости *H. pylori* к амоксициллину, тетрациклину и рифабутину был прогнозируемо низким – около 1%, также ожидаемо высоким оказался уровень резистентности к метронидазолу – 34,9%. Наибольший клинический интерес представляют данные по устойчивости *H. pylori* к кларитромицину, которая в Европе составила в среднем 17,5%. Резистентность *H. pylori* к левофлоксацину также оказалась достаточно высокой – 14,1%. Интересно, что исследование подтвердило наличие достоверных региональных различий в географии резистентности *H. pylori*, которые определялись и в более ранних исследованиях, а именно,

более низкий уровень устойчивости в «северных» странах (Норвегия, Дания, Германия и др.), по сравнению с «восточными» (Чехия, Венгрия и др.) и «южными» (Италия, Португалия, Греция и др.), для кларитромицина и левофлоксацина: 8%, 20,9%, 24,3% и 6,4%, 12,3%, 14,2%, соответственно (Рисунок 3).



Очевидно, что при интерпретации данных, полученных в Европе, применительно к РФ, оправданно использовать ту их часть, которая описывает устойчивость в центральных и восточных регионах ЕС. Однако более обосновано использовать данные непосредственно полученные в отечественных исследованиях. В настоящее время наибольший практический интерес представляет распространенность кларитромицин-резистентных штаммов (Таблица 2).

Рисунок 3. Частота выделения устойчивых штаммов *H. pylori* в разных регионах ЕС [10]

Таблица 2. Частота выделения кларитромицин-резистентных штаммов *H. pylori* в РФ по данным разных авторов

Автор [источник]	Год	Частота выделения кларитромицин-резистентных штаммов, %
Е.А. Корниенко [12]	2010	39,0
П.Л. Щербаков [13]	2010	25
Е.И. Ткаченко [14]	2009	32,1
Е.А. Корниенко [15]	2006	28,0
Е.К. Баранская [16]	2005	16,7
Л.В. Кудрявцева [17]	2005	19,3
Л.В. Кудрявцева [18]	2001	13,8
Л.В. Кудрявцева [18]	2000	16,6
Л.В. Кудрявцева [19]	1998	17,1

Безусловно, количество и объем выполненных в РФ исследований по чувствительности *H. pylori* к антимикробным препаратам пока недостаточен и, вероятно, не в полной мере отражают существующую картину. В то же время, анализ собранных данных позволяет сделать два вывода – 1) резистентность *H. pylori* к кларитромицину в РФ, как и в большинстве стран мира, с 90-х годов прошлого столетия нарастает; 2) уровень резистентности *H. pylori* к кларитромицину в РФ высокий и составляет 25-35%. Такой уровень устойчивости согласуется с данными полученными в упомянутом выше европейском исследовании для стран, находящихся на востоке ЕС.

В контексте обсуждения руководства Маастрихт IV представляет интерес анализ потенциальных причин роста популяционной устойчивости *H. pylori* к кларитромицину. В недавно опубликованном исследовании F. Megraud et al. впервые предпринята попытка ответить на этот вопрос с использованием двух эпидемиологических подходов – сопоставления данных по популяционной резистентности *H. pylori* в разных странах ЕС и данных по потреблению антимикробных препаратов [10]. Интересно, что корреляционной связи между потреблением макролидов с коротким (эритромицин) и средним периодом (кларитромицин) периодом полувыведения и ростом устойчивости *H. pylori* выявлено не было. В то же время, установлена достоверная корреляция между увеличением частоты макролидрезистентных штаммов и потреблением макролидов с длительным периодом полувыведения (азитромицин).

Таким образом, индукция устойчивости к кларитромицину происходит косвенно – через рост потребления

азитромицина, вероятно, в большей степени, за счет назначений при респираторных инфекциях. Во всяком случае, доля потребления антибиотиков при респираторных инфекциях в ЕС составляет 54,6%, в то время как при инфекциях ЖКТ – всего 0,9% от всего объема потребляемых антибиотиков. Необходимо подчеркнуть, что в РФ ситуация во многом сходна с ЕС, причем темпы роста потребления макролидов с длительным периодом полувыведения в РФ даже выше, чем в большинстве стран ЕС (Рисунок 5) [20].

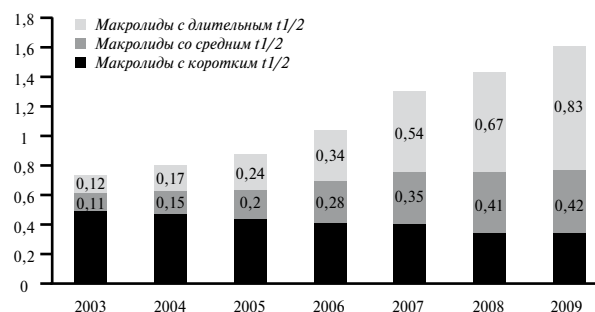


Рисунок 5. Динамика роста потребления макролидов в РФ DDD (Defined Daily Dose - определенная суточная доза) на 1000 человек населения в день. Макролиды с длительным t1/2 - азитромицин, средним t1/2 - рокситромицин, джозамицин, кларитромицин, с коротким t1/2 - эритромицин, спирамицин, мидекамицин [19]

Требования к антимикробным препаратам, применяемым при эрадикации *H. pylori* не ограничиваются наличием высокой активности против *H. pylori* in vitro. Не

менее важными являются способность создавать достаточно высокие (выше МПК для *H. pylori*) концентрации в слизистой желудка, наличие пероральной формы, высокий профиль безопасности, невысокая кратность приема, приемлемая цена.

При выборе тех или иных препаратов для включения в схемы эрадикации нередко принимаются в расчет фармакокинетические параметры антимикробных препаратов, но при этом нередко можно столкнуться с мнением о том, что для эрадикации *H. pylori* антибиотик не обязательно должен создавать высокие системные концентрации, в связи с локализацией бактерии в слизистой желудка. Это в корне неверная позиция, которая базируется на недостаточно глубоком понимании фармакокинетики антимикробных препаратов. Антимикробные препараты при приеме внутрь находятся в просвете желудка в течение не более чем 1-1,5 часов, после чего всасываются в 12-перстной кишке. В свою очередь системные концентрации антибиотика выше МПК *H. pylori* поддерживаются, как правило, в течение всего периода между приемами доз препарата. Накопление антимикробных препаратов в слизистой желудка происходит во время фазы распределения из системного кровотока. В связи с этим, концентрация антимикробного препарата в слизистой желудка прямо пропорциональна концен-

трации в сыворотке крови, которая, в свою очередь, зависит от биодоступности препарата [6]. Таким образом, в схемах эрадикации преимущество имеют те препараты, которые обладают более высокой биодоступностью, например для эрадикации используется амоксициллин, а не ампициллин, который имеют сходную активность, но хуже всасывается из ЖКТ. Единственным исключением, подтверждающим правило, являются препараты висмута, которые реализуют свой антихеликобактерный потенциал подобно антисептикам – путем непосредственного контакта с бактериями, создания очень высоких локальных концентраций и быстрого развития бактерицидного эффекта.

С особенностями фармакокинетики антибиотиков связан еще один важный момент при проведении антихеликобактерной терапии – обязательное применение антисекреторных препаратов. Их использование позволяет существенно улучшить накопление антибиотиков в слизистой желудка и повысить стабильность препаратов. Известно, что некоторые препараты, например, кларитромицин, хуже проникают в слизистую желудка при повышении кислотности [6]. У ряда антибиотиков (макролиды, фторхинолоны) в кислой среде снижается активность против *H. pylori* (Таблица 3).

Таблица 3. Изменение МПК90 различных антимикробных препаратов против диких штаммов *H. pylori* при различных значениях рН [6]

Антимикробный препарат	МПК90, мг/л		
	рН 7,5	рН 6,0	рН 5,5
Ампициллин	0,06	0,25	0,5
Эритромицин	0,06	1,0	8
Кларитромицин	0,03	0,06	0,25
Ципрофлоксацин	0,12	0,5	2,0
Тетрациклин	0,12	0,25	0,5
Нитрофурантоин	1	2	2
Метронидазол	2	2	2
Висмута субсалицилат	16	8	

Некоторые антибиотики, в частности кларитромицин, демонстрируют более низкую стабильность при низких значениях рН [21]. Имеются прямые и косвенные доказательства, которые подробно обсуждаются в обновленном руководстве Маастрихт IV, того факта, что ингибиторы протонной помпы (ИПП) в высоких дозах увеличивают частоту успешного лечения инфекции *H. pylori*. Таким образом, приведенные выше данные объясняют включение в руководство (утверждение 9, часть 2) обоснования по использованию высоких доз ИПП два раза в день.

Природной активностью *in vitro* в отношении *H. pylori* обладает значительное количество антимикробных препаратов – многие бета-лактамы, макролиды, тетрациклины, аминогликозиды, фениколы, фосфомицин, рифамицины, фторхинолоны, нитроимидазолы, нитрофураны, препараты висмута. Однако далеко не все из перечисленных препаратов и классов антибиотиков, нашли применение в схемах эрадикации *H. pylori*. Это связано с особенностями фармакокинетики, профиля безопасности антимикробных препаратов и другими причинами.

Среди бета-лактамов единственным препаратом, полностью соответствующим установленным требованиям, является амоксициллин. Этот антибиотик обладает рядом уникальных свойств, позволяющих отнести его к препаратам первой линии в схемах эрадикации. Прежде всего, это высокая активность против *H. pylori*, реализующаяся за счет связывания с пенициллинсвязывающими белками (ПСБ) и нарушения синтеза микробной стенки. Крайне важной особенностью амоксициллина является отсутствие клинически значимой устойчивости к этому антибиотику у *H. pylori*. За весь период наблюдения опубликованы единичные сообщения о выделении резистентных штаммов, а их распространенность в популяции не превышает 1% [22]. Более частым механизмом устойчивости является модификация мишени – ПСБ, например за счет мутации *Seg-414-ARG*, реже встречаются штаммы продуцирующие бета-лактамазы семейства TEM-1 [23-25].

Метронидазол, представитель класса нитроимидазолов – один из первых химиопрепаратов, применяемых для эрадикации *H. pylori*. Механизм антибактериального действия

метронидазола до конца не ясен. Показано повреждающее действие на бактериальную ДНК. Реализация устойчивости происходит путем мутации гена *gdxA*, кодирующего синтез кислород-независимой нитроредуктазы, ответственной за активацию нитроимидазолов внутри бактериальной клетки. Реже резистентность развивается за счет мутаций генов флавиноредуктазы *frA* и функционирования эффлюкса *ToiC*. Интересно, что резистентность *H. pylori* к метронидазолу не имеет такого выраженного влияния на исходы терапии, как устойчивость к макролидам или фторхинолонам. Повышение дозы метронидазола, увеличение продолжительности терапии, сочетание с препаратами висмута позволяют преодолеть устойчивость *H. pylori* к этому препарату [4].

Тетрациклин, подавляя синтез белка путем связывания с *s30* субъединицей РНК, оказывает бактериостатическое действие на *H. pylori*. Несмотря на то, что доксициклин является более поздним и по многим параметрам более совершенным антибиотиком, клиническая эффективность тетрациклина в схемах эрадикации значительно выше. Замена тетрациклина на доксициклин привела к снижению эффективности. Частота выделения устойчивых к тетрациклину штаммов не высока, и составляет <1%. Единичные случаи развития устойчивости связаны с модификацией мишени – замене в нуклеотидах AGA-926 на TTC-928. Гораздо реже встречаются штаммы, у которых резистентность развилась за счет эффлюкса [6].

Из группы макролидных препаратов, базовым антихеликобактерным препаратом является кларитромицин. Накоплен небольшой опыт использования азитромицина, однако его эффективность существенно уступает кларитромицину. В связи с ростом устойчивости *H. pylori* к кларитромицину и соответствующим снижением частоты успешной эрадикации, осуществляются попытки использования в схемах терапии инфекции вызванной эрадикации *H. pylori* других представителей из класса макролидов. Так, в исследовании Liu, 2000 сравнивались две схемы эрадикации: первая, включающая висмута трикалия дицитрат, фуразолидон, джозамицин и фамотидин, вторая – висмута трикалия дицитрат, кларитромицин и фуразолидон. Частота эрадикации была несколько выше в группе пациентов получавших джозамицин, по сравнению с группой получавших кларитромицин – 95% и 88%, однако различия не были достоверными [26].

Фторхинолоны в последние годы привлекают пристальное внимание ученых и практических врачей в качестве препаратов, обладающих антихеликобактерной активностью. Фармакодинамика фторхинолонов обусловлена связыванием препаратов с ДНК-гиразой *H. pylori*, что приводит к нарушению процесса топологических переходов в молекуле бактериальной ДНК. Все фторхинолоны в той или иной мере обладают активностью в отношении *H. pylori*, однако более активны препараты новых поколений. Активность фторхинолонов *in vitro* в отношении *H. pylori* распределяет-

ся следующим образом: ситафлоксацин > гаренофлоксацин > левофлоксацин ~ моксифлоксацин ~ ципрофлоксацин. Стоит отметить, что клиническое значение различной активности фторхинолонов *in vitro* в отношении *H. pylori* не установлено. В то же время, при развитии резистентности *H. pylori* к одному из фторхинолонов, отмечается перекрестная устойчивость к другим препаратам данной группы [27]. Более того, для фторхинолонов характерно быстрое развитие антибиотикорезистентности как в ходе проведения терапии, так и распространения устойчивости в популяции. В схемах эрадикации наиболее хорошо изучены режимы, содержащие левофлоксацин. В инструкциях по применению фторхинолонов в РФ в настоящее время отсутствует показание – эрадикация *H. pylori*.

Нитрофураны имеют ограниченное применение в схемах эрадикации *H. pylori*. Наиболее изученным препаратом является фуразолидон. Эффективность антихеликобактерной терапии при включении в схемы эрадикации этого препарата составляет 78-81% [28]. В РФ в официальной инструкции к фуразолидону отсутствует показание «эрадикация *H. pylori*», однако накоплен опыт использования другого препарата из группы нитрофуранов – нифуратела. Механизм действия нитрофуранов связан нарушением клеточного дыхания бактерий, цикла Кребса, ингибирования некоторых бактериальных ферментов (пируват-флаводоксин-оксидоредуктазы, 2-оксоглутаратредуктазы). Фармакодинамическими особенностями нитрофуранов является низкий потенциал индукции резистентности [6].

Препараты висмута в силу особенностей фармакодинамики и фармакокинетики занимают особое место в режимах антихеликобактерной терапии. Препараты висмута используются в медицине более 300 лет, первый опыт их применения при диспепсии был получен в 1786 году [30]. К особенностям препаратов висмута относятся: 1) многокомпонентный механизм действия в отношении *H. pylori*; 2) практически отсутствие резистентности *H. pylori*; 3) наличие «неантибиотических эффектов» оказывающих потенцирующее действие при заболеваниях желудка – обволакивающее, цитопротективное, противовоспалительное; 4) способность потенцировать действие других антимикробных препаратов.

Реализация антибактериального эффекта препаратов висмута в отличие от антибиотиков реализуется за счет местного «антисептикоподобного» действия. При контакте препаратов висмута с *H. pylori* происходит подавление синтеза АТФ, белков бактериальной стенки, нарушается бактериальная адгезия, синтез бактериальной протеазы, фосфолипазы и уреазы, повреждается внеклеточный бактериальный гликокаликс. Исследования последних лет показали, что один из механизмов повреждения *H. pylori* является модификация метаболизма железа и никеля в бактериальной клетке [30, 31].

Таблица 4. Сравнение особенностей действия системных антибиотиков и антисептиков на бактериальные клетки

Особенности действия на бактериальную клетку	Антибиотик	Антисептик
Концентрация в месте инфекции	Низкие	Высокие
Длительность контакта	Продолжительная	Непродолжительная
Период для развития эффекта	Длительный	Короткий
Специфичность	Есть	Нет
Действие на некультивируемые (дормантные) формы	Нет	Есть

Можно предположить, что именно за счет различий в реализации антибактериального действия, по сравнению с антибиотиками (Таблица 4), а также воздействия на несколько мишеней, резистентность *H. pylori* к препаратам висмута не развивается. Вероятно, в силу описанных фармакодинамических преимуществ препаратов висмута, последние являются обязательным компонентом схем эрадикации (четырёхкомпонентная схема) в регионах с высоким уровнем устойчивости и альтернативным режимом в регионах с низким уровнем резистентности к макролидам согласно обновленному руководству Маастрихт IV (утверждение 8, 16 часть 2).

Необходимо подчеркнуть, что далеко не все из присутствующих на рынке РФ препаратов висмута можно использовать в схемах эрадикации *H. pylori*, высокая эффективность доказана для двух препаратов - коллоидный висмута субцитрат (висмута трикалия дицитрат) и ранитидин-висмута цитрат. Последний препарат в РФ не зарегистрирован.

Данные по антибиотикорезистентности, оцениваемые фенотипически или генотипически, являются решающим фактором эффективной антихеликобактерной терапии. В четвертом пересмотре соглашения Маастрихт в качестве одной из отправных точек при выборе схемы эрадикации используется уровень популяционной резистентности *H. pylori* к кларитромицину. При этом не рекомендуется использовать трехкомпонентную схему, включающую кларитромицин, при превышении уровня резистентности в популяции свыше 15-20%. Во многих странах Европы и России отмечается высокий уровень популяционной резистентности *H. pylori* к кларитромицину – 25-32%. Формирование устойчивости *H. pylori* к макролидам происходит преимущественно за счет «не гастроэнтерологического» потребления препаратов с длительным периодом полувыведения – азитромицина. Возможными путями преодоления АБ-резистентности *H. pylori* и сохранения эффективности антихеликобактерной терапии может являться использование препаратов, к которым отмечается низкий или нулевой уровень резистентности - препараты висмута, амоксициллин, тетрациклины.

Литература

- Warren JR, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet*. 1983; 1(8336): 1273-5.
- Goodwin CS, Marshall BJ, Blincow ED, Wilson DH, Blackbourn S, Phillips M. Prevention of nitroimidazole resistance in *Campylobacter pylori* by coadministration of colloidal bismuth subcitrate: clinical and in vitro studies. *Journal of clinical pathology*. 1988; 41(2): 207-10.
- Glupczynski Y, Burette A. Failure of azythromycin to eradicate *Campylobacter pylori* from the stomach because of acquired resistance during treatment. *Am J Gastroenterol*. 1990; 85(1): 98-9.
- Meyer JM, Silliman NP, Wang W, Siepmann NY, Sugg JE, Morris D, et al. Risk factors for *Helicobacter pylori* resistance in the United States: the surveillance of *H. pylori* antimicrobial resistance partnership (SHARP) study, 1993-1999. *Ann Intern Med*. 2002; 136(1): 13-24.
- Fallone CA. Epidemiology of the antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in Canada. *Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie*. 2000; 14(10): 879-82.
- Megraud F. Antimicrobial Resistance and Approaches to Treatment. In: Sutton P, Mitchell H, M., editors. *Helicobacter pylori in the 21st Century*. Wallingford, UK: CABI; 2010.
- Liou JM, Chang CY, Sheng WH, Wang YC, Chen MJ, Lee YC, et al. Genotypic resistance in *Helicobacter pylori* strains correlates with susceptibility test and treatment outcomes after levofloxacin- and clarithromycin-based therapies. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2011; 55(3): 1123-9.
- De Francesco V, Zullo A, Ierardi E, Giorgio F, Perna F, Hassan C, et al. Phenotypic and genotypic *Helicobacter pylori* clarithromycin resistance and therapeutic outcome: benefits and limits. *J Antimicrob Chemother*. 2010; 65(2): 327-32.
- Lee JH, Shin JH, Roe IH, Sohn SG, Kang GH, Lee HK, et al. Impact of clarithromycin resistance on eradication of *Helicobacter pylori* in infected adults. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2005; 49(4): 1600-3.
- Megraud F, Coenen S, Versporten A, Kist M, Lopez-Brea M, Hirschl AM, et al. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gut*. 2012; doi:10.1136/gutjnl-2012-302254.
- Glupczynski Y. European multicenter study on *H. pylori* susceptibility. *Helicobacter pylori from basic research to clinical issues*. Villars-sur-Ollon, Switzerland; 2011.
- Корниенко ЕА, Суворов АН, Ткаченко ЕИ, Успенский ЮП, Барышникова НВ. Критический рост резистентности *Helicobacter pylori* к кларитромицину в педиатрической и взрослой гастроэнтерологической практике. *Справочник поликлинического врача*. 2010; (12): 54-6.
- Shcherbakov PL, Belousova NL, Shcherbakova M Iu, et al. Eradication therapy of antibiotic-resistant strains of *Helicobacter pylori*. *Eksp Klin Gastroenterol* 2010; (11): 103-14. Ткаченко ЕИ, Барышникова НВ, Денисова Е.В., с соавт. Эпидемиологическое исследование резистентности *Helicobacter pylori* к кларитромицину у жителей Санкт-Петербурга с язвенной болезнью. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2009; (5): 73-6.
- Корниенко ЕА, Паролова НИ. Антибиотикорезистентность *Helicobacter pylori* у детей и выбор терапии. *Вопросы современной педиатрии*. 2006; 5 (5): 46-50.
- Баранская ЕК. Язвенная болезнь и хронический гастрит, ассоциированные с инфекцией *H. pylori* (дыхательная лазерная диагностика и современная терапия). Автореф. дисс. докт. мед. наук. М.: 2006, 169 с.
- Кудряцева ЛВ. Биологические свойства *Helicobacter pylori*. *Альманах клинической медицины*. 2006; XIV: 39-46.
- Кудряцева ЛВ. Состояние антибиотикорезистентности *Helicobacter pylori* в России. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2003; (3): 7.
- Кудряцева Л.В. с соавт. Динамика резистентности штаммов *Helicobacter pylori* к антибиотикам у городского населения в России в 1996-1998 гг., in *Helicobacter pylori: революция в гастроэнтерологии*, В.Т. Иваушкин, Ф. Мегро, Т.Л. Лапина, ред. 1999, Триада-Х: Москва. p. 191-196.
- Adriaenssens N, Coenen S, Versporten A, Muller A, Minalu G, Faes C, et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient macrolide, lincosamide and streptogramin (MLS) use in Europe (1997-2009). *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2011; 66 Suppl 6: vi37-45.
- Erah PO, Goddard AF, Barrett DA, Shaw PN, Spiller RC. The stability of amoxicillin, clarithromycin and metronidazole in gastric juice: relevance to the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 1997; 39(1): 5-12.
- Graham DY, Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance. *Gut*. 2010; 59(8): 1143-53.
- Mahy BWJ. Antimicrobial Resistance - Beyond the Breakpoint. In: Weber JT, editor. *Basel (Switzerland) S. Karger AG, P.O. Box, CH-4009 Basel (Switzerland)*; 2010.
- Gerrits MM, Schuijffel D, van Zwet AA, Kuipers EJ, Vandenbroucke-Grauls CM, Kusters JG. Alterations in penicillin-binding protein 1A confer resistance to beta-lactam antibiotics in *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002; 46(7): 2229-33.
- Qureshi NN, Morikis D, Schüller NL. Contribution of specific amino acid changes in penicillin binding protein 1 to amoxicillin resistance in clinical *Helicobacter pylori* isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011; 55(1): 101-9.
- Liu WZ, Xiao SD, Hu PJ, Lu H, Cui Y, Tytgat GN. A new quadruple therapy for *Helicobacter pylori* using tripotassium dicitrato bismuthate,

- furazolidone, josamycin and famotidine. Aliment Pharmacol Ther.* 2000; 14(11): 1519-22.
27. Murakami K, Okimoto T, Kodama M, Tanahashi J, Fujioka T, Ikeda F, et al. *Sitafloxacin activity against Helicobacter pylori isolates, including those with gyrA mutations. Antimicrob Agents Chemother.* 2009; 53(7): 3097-9.
 28. Zullo A, Ierardi E, Hassan C, De Francesco V. *Furazolidone-based therapies for Helicobacter pylori infection: a pooled-data analysis. Saudi journal of gastroenterology : official journal of the Saudi Gastroenterology Association.* 2012; 18(1): 11-7.
 29. Bierer DW. *Bismuth subsalicylate: history, chemistry, and safety. Reviews of infectious diseases.* 1990; 12 Suppl 1: S3-8.
 30. Ge R, Chen Z, Zhou Q. *The actions of bismuth in the treatment of Helicobacter pylori infections: an update. Metallomics : integrated biometal science.* 2012; 4(3): 239-43.
 31. Stratton CW, Warner RR, Coudron PE, Lilly NA. *Bismuth-mediated disruption of the glycocalyx-cell wall of Helicobacter pylori: ultrastructural evidence for a mechanism of action for bismuth salts. The Journal of antimicrobial chemotherapy.* 1999; 43(5): 659-66.

Проблема диагностики и лечения инфекции *Helicobacter pylori* у детей в свете рекомендаций международного консенсуса маастрихт-IV

Корниенко Е.А., Паролова Н.И.

Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия

С момента открытия *Helicobacter pylori* (НР) и начала активного изучения этой инфекции прошло более четверти века. За эти годы сделаны реальные шаги как в понимании ведущей роли НР-инфекции в развитии большинства гастродуоденальных заболеваний, так и в ее диагностике и лечении. В некоторых регионах мира (США, Япония, страны Западной Европы) активное выявление и лечение НР увенчалось успехами, заключающимися в существенном снижении заболеваемости язвенной болезнью и раком желудка. В России также наметилась некоторая тенденция к снижению этих грозных заболеваний, но праздновать победу пока рано. Отдельные региональные исследования распространенности НР-инфекции у детей и подростков, проведенные в Сибири, Татарстане, Якутии, Северном Кавказе, Санкт-Петербурге свидетельствуют о сохранении высокого уровня инфицированности детского населения России - 55-75%. В структуре хронического гастрита НР-ассоциированные формы по-прежнему остаются доминирующими, составляя от 70% до 88%.

С 1996 г ведущие эксперты в области изучения НР-инфекции каждые 4-5 лет обсуждают наиболее важные аспекты этой проблемы и, на основании анализа мирового опыта и результатов исследований, проведенных в разных странах, разрабатывают рекомендации, которые касаются практических вопросов диагностики и лечения. В четвертой согласительной конференции Маастрихт/Флоренция участвовали 44 эксперта из 24 стран [1].

Обсуждая вопросы диагностики НР-инфекции, экспертами было признано, что уреазный дыхательный тест (УДТ), основанный на определении [13С] мочевины, является лучшим тестом для диагностики НР-инфекции, он представляет собой быстрый и высокоточный метод [2].

К сожалению, в нашей стране из-за дороговизны, УДТ не нашел широкого распространения. Нами более 10 лет назад был разработан сходный по сути метод – дыхательный Хелик-тест, основанный на кинетической оценке концентрации аммиака в воздухе ротовой полости [3]. Метод не требует применения изотопов, отличается простотой и дешевизной. Исследование пути выведения аммиака, образующегося в желудке после приема мочевины, проведенное на добровольцах, показало, что он выводится из желудка напрямую

через пищевод, а не через дыхательные пути [4], поэтому время обследования пациента ограничивается 10 минутами. Сравнительное исследование 140 детей и подростков с применением гистологического метода, быстрого уреазного теста, УДТ с [13С] мочевиной, ПЦР в биоптате и Хелик-теста в двух модификациях (Хелик-аппарат и Хелик-трубки) продемонстрировало высокую чувствительность и специфичность Хелик-теста, не уступающую УДТ [5].

В последние годы была разработана новая методика обнаружения антигена НР в кале, в которой вместо поликлональных антител используются моноклональные. Это привело к разработке реагентов стабильно высокого качества. Существует два варианта данного теста: 1) лабораторное исследование (ИФА), и 2) быстрое тестирование во время амбулаторного приема с использованием иммунохроматографического метода. Мета-анализ 22 исследований с участием 2499 пациентов показал, что ИФА с применением моноклональных антител является высокоточным методом как для первичной диагностики НР, так и для контроля результатов лечения [6]. Напротив, быстрый «амбулаторный» тест имеет ограниченную точность [7]. Предлагавшийся альтернативный метод выявления антигена НР в кале с помощью ПЦР, по нашим данным [8], также оказался недостаточно чувствительным, в отличие от ПЦР в биоптате слизистой оболочки желудка (СОЖ).

Серологический метод широко используется как для скрининга, так и для первичной диагностики. Однако точность различных коммерческих тестов неодинакова, она сравнивалась при помощи специальных образцов сыворотки [9], и была выявлена значительная вариабельность результатов. По мнению экспертов, следует использовать только такие серологические тесты, точность которых превышает 90%. К сожалению, этого нельзя сказать о наших отечественных наборах, поэтому серологический метод может быть использован в России, скорее, в качестве дополнительного. У детей его ценность ограничена также из-за возрастных особенностей и слабости иммунного ответа и, как следствие – большой «серой зоны» сомнительных результатов.

При проведении эндоскопии могут выполняться тесты на биоптатах СОЖ (быстрый уреазный тест, гистологическое и бактериологическое исследования).

Особенно удобно в этом случае применение быстрого уреазного теста на твердом носителе (Хелпил-тест), которое занимает всего 3 минуты и не требует дополнительной биопсии, что особенно важно у детей. Бактериологический метод не обладает высокой чувствительностью, но дает возможность определения резистентности НР к антибиотикам. По мнению экспертов, такое исследование показано для подбора индивидуальной схемы лечения при неэффективности терапии первой и второй линии. Для определения резистентности НР к кларитромицину и/или фторхинолонам могут использоваться молекулярные методы (ПЦР), которые выполняются непосредственно на биоптате. К сожалению, стандартное определение

чувствительности к метронидазолу не обладает высокой воспроизводимостью [10], а альтернативные молекулярные тесты отсутствуют. Поэтому даже при обнаруженной *in vitro* резистентности к метронидазолу результативность лечения *in vivo* может быть плохой, особенно при назначении пролонгированных курсов терапии.

В целом, проблема антибиотикорезистентности становится главной в лечении НР инфекции во всем мире, по данным мультицентрового европейского исследования, проведенного в Европе в 2008-2009 г, резистентность к кларитромицину возросла за последние годы более чем в 2 раза (таблица 1). Отмечается также рост резистентности НР к фторхинолонам.

Таблица 1. Антибиотикорезистентность штаммов *H. pylori* (%) в Европе (по данным мультицентрового исследования 2008-2009 г)

Антибиотики	Взрослые	Дети
Кларитромицин	17	32,5
Амоксициллин	1	0,31
Левифлоксацин	14,6	2,47
Тетрациклин	1,12	0,31
Рифабутин	1	0
Метронидазол	37,2	26

Вследствие растущей антибиотикорезистентности, в первую очередь, к кларитромицину, эффективность стандартной тройной терапии, включающей ингибитор протонной помпы (ИПП), амоксициллин и кларитромицин, снижается и составляет в странах Западной Европы менее 70%. Суммируя результаты 20 европейских исследований, в которых проведена оценка результатов стандартной тройной терапии I линии, включавшей ИПП, амоксициллин и кларитромицин у 2751 пациента, можно заключить, что в случае чувствительных к кларитромицину штаммов эрадикация достигается в среднем в 87,8% случаев, а при устойчивости – только у 18,3% пациентов [11].

Мы исследовали биоптаты антрального отдела желудка 153 детей с НР-ассоциированными гастродуоденальными заболеваниями с помощью ПЦР. Исследование проводилось в Научно-исследовательской лаборатории «Диагностика» Института экспериментальной медицины РАМН (зав. лабораторией – д.м.н., проф. А.Н. Суворов). Мутации, обуславливающие резистентность НР к кларитромицину, были выявлены у 39% штаммов, полученных от детей. Эти данные близки к показателю резистентности НР к кларитромицину у детей в Европе (32,5%) и почти полностью совпадают с результатами исследования резистентности НР к кларитромицину, проведенного у взрослых пациентов Санкт-Петербурга, страдающих язвенной болезнью, у которых показатель резистентности составил 40% [8].

Также мы проанализировали зависимость эффективности эрадикационной терапии от чувствительности штамма НР к кларитромицину. Суммарно по всем группам больных, в эрадикационную схему которых были включены макролиды, кларитромицин-

чувствительные штаммы НР были выделены в 56,8% случаев, а кларитромицин-резистентные – в 43,2% случаев. Эрадикационная терапия была достоверно более эффективна у детей с кларитромицин-чувствительными штаммами: в 76,2% случаев удалось добиться эрадикации НР. Напротив, процент эрадикации у детей с кларитромицин-резистентными штаммами НР был минимален и составил всего 12,5%.

В связи с тем, что по уровню антибиотикорезистентности различные регионы могут отличаться, Маастрихт IV рекомендует использовать стандартную тройную терапию только в регионах с низкой резистентностью к кларитромицину, не превышающей 15 - 20%. В регионах с высокой антибиотикорезистентностью, к которым, вероятно, относится большинство российских регионов, в качестве первой линии терапии рекомендуется квадротерапия с висмутом.

Почему препараты висмута, а на отечественном рынке – это трикалия дицитрат висмута (Де-Нол), рекомендуется включать в схемы эрадикации уже на первой линии? Это объясняется уникальными свойствами Де-Нола:

- Цитопротективным действием и способностью образовывать защитную пленку на поверхности дефектов слизистой оболочки;
- Влиянием на плотность и проницаемость слоя желудочной слизи, образованием комплекса висмут-протеогликан, что замедляет диффузию H⁺, но не влияет на диффузию других ионов;
- Воздействием на НР, препятствием его адгезии к желудочному эпителию, повреждением и фрагментацией мембраны бактериальной клетки, ее вакуолизацией.

Де-Нол проникает глубоко в слизистый слой и влияет как на вегетативные, так и на кокковые формы

НР, к нему не развивается резистентность. Более того, согласно данным Williamson R., Pipkin G.A. [12], Де-Нол предотвращает развитие первичной и вторичной резистентности к антибиотикам. Включение Де-нола в схему терапии (ИПП + кларитромицин + метронидазол), по нашим данным, позволило повысить ее эффективность на 40%.

Стандартная квадротерапия предполагает, наряду с препаратом висмута, назначение ИПП, тетрациклина и метронидазола. По данным Malfetherneier P. с соавт. [13], в настоящее время она превышает эффективность стандартной тройной терапии (79,8% против 55,4%, $p < 0,01$). Более высокая эффективность квадротерапии объясняется, с одной стороны, действием препарата висмута, с другой – независимой от рН активностью обоих антибиотиков: как тетрациклина, так и метронидазола. Данная схема рекомендована Маастрихт IV в качестве схемы первой линии терапии для регионов с высокой антибиотикорезистентностью к кларитромицину. Однако для ее использования у детей существуют возрастные ограничения, поскольку тетрациклин не рекомендуется назначать детям до 12 лет в связи с негативным воздействием на зубы. Детям до 12 лет вместо тетрациклина в схему включают амоксициллин, который не утратил своей эффективности в отношении НР и к которому практически не отмечается резистентности.

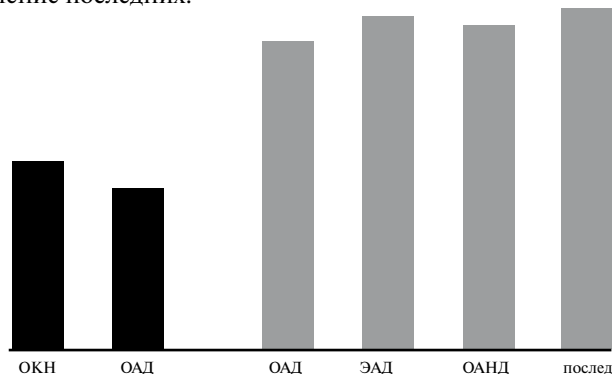
Важным условием для обеспечения активного действия амоксициллина в желудке является подавление секреции до уровня рН 4,5-5,0. Это возможно только при условии назначения достаточных доз ИПП. Имеются прямые и косвенные доказательства того, что ИПП в высоких дозах увеличивают частоту успешного лечения НР-инфекции.

Мета-анализ эффективности ИПП продемонстрировал, что высокие дозы ИПП увеличивают частоту излечения на 6-10%, по сравнению со стандартными дозами [14]. Дополнительный эффект наблюдался при назначении высоких доз ИПП второго поколения (эзомепразол 40 мг два раза в день) по сравнению со стандартными дозами ИПП первого поколения (омепразол 20 мг два раза в день) [15]. Проведенное нами исследование сравнительной эффективности ИПП на 5 день лечения показало более значительное повышение среднесуточного рН (5,9) и более длительное подавление секреции (86% времени суток), а также меньший разброс индивидуальных значений рН при назначении подросткам эзомепразола в дозе 40 мг 2 раза в день, что согласуется с данными зарубежных исследований. Это повышает результативность эрадикационной терапии на 5%.

Таблица 2. Сравнительная эффективность оригинальных ИПП у детей

Препарат	Число детей	Среднее значение рН	Процент времени с рН > 4,0
Омепразол 20 мг х 2 раза в день	13	4,88±0,94	70,8±12,3%
Эзомепразол 20 мг х 2 раза в день	12	4,04±0,86	55,0±10,8%
Эзомепразол 40 мг х 2 раза в день	15	5,92±1,12	86,5±9,5%
Париег 20 мг х 2 раза в день	15	4,6±1,1	80,1±10,2%

Одним из способов повышения эффективности эрадикационной терапии, по мнению экспертов, может быть увеличение продолжительности лечения. Четыре мета-анализа продемонстрировали сходные результаты: 10-дневная схема лечения увеличивает частоту эрадикации на 4%, 14-дневная – на 5-6%, по сравнению с недельной схемой терапии [15, 16]. Различий по частоте побочных эффектов при этом выявлено не было. Согласно нашим данным, схемы продолжительностью 7 дней значительно уступают 10-дневным (рис.2), что делает обоснованным назначение последних.



Ввиду отсутствия новых препаратов, в ряде недавних исследований апробированы новые комбинации и схемы приема известных антибиотиков. Большая часть данных была получена для, так называемой, «последовательной» терапии, включающей пятидневный курс ИПП и амоксициллина, с последующим пятидневным курсом ИПП, кларитромицина и метронидазола (или тринидазола) [17].

Учитывая высокий процент антибиотикорезистентности НР в Санкт-Петербурге, мы применили у детей другую схему последовательной терапии, стремясь к тому, чтобы пациент получал не более одного антибиотика одновременно, со сменой их через 5 дней. В схему вошли ИПП и Де-Нол на протяжении 10 дней, амоксициллин (Флемоксин Солютаб) в пер-

Рисунок 2. Сравнительная эффективность схем эрадикационной терапии: ОКН – омепразол+ кларитромицин + нифуроксазид; ОАД – омепразол+ амоксициллин + Де-нол; ЭАД – эзомепразол + амоксициллин + Де-нол; ОАНД – омепразол + амоксициллин + нифурател + Де-нол; последовательная терапия – эзомепразол + Де-нол 10дн, первые 5 дней амоксициллин, последующие 5 дней – джозамицин. Синим отмечены 7-дневные, бордовым – 10-дневные схемы.

вые 5 дней и джозамицин (Вильпрафен) в последующие 5 дней. Схема превзошла по эффективности все остальные, эрадикация НР была достигнута в 80%, побочные эффекты были минимальны. При этом различия в результатах лечения у больных с кларитромицин-чувствительными и резистентными штаммами были не столь велики: 84% против 72%. То есть, действие джозамицина на НР в меньшей степени зависит от мутаций, лежащих в основе его резистентности к кларитромицину.

Известно, что все препараты группы макролидов характеризуются развитием перекрестной резистентности микроорганизмов *in vitro*. Но не все макролиды в равной мере могут формировать таковую у НР *in vivo*, поскольку это зависит также от способности препарата накапливаться в слизистом слое. Поскольку кларитромицин быстро достигает ингибирующей концентрации на поверхности слизистой оболочки желудка, после курса лечения 2/3 не уничтоженных штаммов НР становятся резистентными к нему. Этого нельзя сказать, например, об азитромицине – он имеет низкую эффективность эрадикации (62%), но вторичная резистентность НР к нему развивается только в 23% случаев [18].

Попытки замены кларитромицина на другие макролидные антибиотики предпринимались и ранее. В исследовании, проведенном в США, сравнивалась эффективность квадротерапии, включавшей ИПП, висмут, амоксициллин и кларитромицин или азитромицин. В первом случае частота эрадикации равнялась 84,6%, во втором – 55,5% [19]. То есть, по эффективности, азитромицин уступал кларитромицину. Наше исследование с включением в тройную схему рокситромицина (10 мг/кг/сут) в сочетании с ИПП и амоксициллином также показало более низкую эффективность этого препарата по сравнению с аналогичной схемой с кларитромицином (58% против 72%).

Среди антибиотиков группы макролидов джозамицин обладает особыми свойствами. В отличие от других препаратов этой группы, он содержит 16-членное лактонное кольцо и длинную боковую цепь. Джозамицин устойчив в кислой среде желудка, а вследствие низкой степени связывания с белками, очень хорошо проникает в различные ткани [20], оказывая бактериостатическое действие путем соединения с S50- и S70-фракциями рибосом бактерий и блокирования синтеза белка.

Джозамицин воздействует на патогены, расположенные внутриклеточно. При этом, вследствие более сложной структуры, в отличие от других антибиотиков, он не выталкивается из клетки наружу. При детальном анализе гистологических препаратов СОЖ больных с НР-ассоциированными заболеваниями оказалось, что НР способен проникать внутрь клеток поверхностного эпителия желудка, это сопровождается большей степенью повреждения клеток, активностью воспаления и более свойственно пациентам с язвенной болезнью [33]. Эффективность применения при этом традиционных антибиотиков, которые проникают в слизь, но не в клетку (амоксициллина, метронидазола), оказывается недостаточной. При-

менение в схеме последовательно сначала амоксициллина, который воздействует на поверхностно расположенные микроорганизмы, а затем джозамицина, способного уничтожать внутриклеточные патогены, позволяет, по нашему мнению, достичь более полного уничтожения НР. Параллельное назначение Де-Нола устраняет также кокковидные формы микроорганизма, все это в совокупности делает схему последовательной терапии, разработанную нами, наиболее эффективной. Одновременное применение пациентом всего трех препаратов, при этом только одного антибиотика, объясняет хорошую переносимость данной схемы.

В случае неэффективности схемы эрадикации первой линии Консенсус Маастрихт-IV предлагает практическому врачу несколько приемлемых вариантов дальнейшей терапии второй линии. В качестве стандартной схемы эрадикации второй линии по-прежнему рекомендуется схема квадротерапии с ИПП, тетрациклином, метронидазолом и препаратами висмута (Де-Нол). В конце прошлого века данная схема позволяла добиться положительного результата эрадикации у 95% больных [21]. Хороший результат был подтвержден в испанском исследовании, проведенном в 2002 г D. Bioxeda и соавторами [22]. Им удалось достичь эрадикации в 82% случаев после неудачной стандартной тройной терапии на основе ИПП. Азиатские исследования продемонстрировали, что четырехкомпонентная схема в Азии также является эффективной терапией второй линии [23]. Отсутствие кларитромицина в классической схеме терапии второй линии объясняет ее более высокую эффективность. Недавно проведенный мета-анализ исследований, посвященных изучению четырехкомпонентной терапии, показал, что резистентность к метронидазолу имеет ограниченное влияние на результат при адекватных дозах и продолжительности лечения [1].

Возможным вариантом квадротерапии может быть замена метронидазола в схеме на нитрофураны. Согласно российским исследованиям, у детей наиболее приемлемы нифурател (15 мг/кг/сут) или нифуроксазид (200 мг 2 раза в день). Исследование, проведенное нами [24], показало, что включение нифуратела в состав квадротерапии (в сочетании с ИПП, Де-Нолом и амоксициллином) в 78% позволяет достичь эрадикации НР у детей. Мультицентровое исследование эффективности нифуроксазида в схеме тройной терапии (с ИПП и кларитромицином или амоксициллином) у детей нескольких городов России показало общую эффективность, равную 72% [25].

Альтернативой нитрофуранам может быть комбинация ИПП с амоксициллином и рифабутином (300 мг в сутки) [26] или левофлоксацином (500-1000 мг в сутки). Исследование H.C.Cheng с соавт. [27] продемонстрировало примерно равную эффективность (86% и 87,5%) доз 500 мг и 1000 мг левофлоксацина в сутки в схеме тройной терапии (с ИПП и амоксициллином). По данным J.P. Gisbert с соавт., левофлоксацин оказался немного более эффективным, по сравнению с рифабутином, в терапии упорно персистирующей НР-инфекции [28], однако его применение

ние у детей ограничено возрастом 18 лет вследствие возможного воздействия на хрящевую ткань и риском развития тендинита. Наряду с рифабутином, определенные надежды при упорном течении НР-инфекции связаны с возможностью применения местно действующего рифаксимиона (Альфа Нормикс). Однако неэффективность двух линий эрадикационной терапии, в соответствии с рекомендациями Маастрихт IV, требует обязательного исследования резистентности НР и подбора на основании этого индивидуальной схемы третьей линии.

Консенсус Маастрихт IV впервые рекомендовал применение адьювантной терапии с целью повышения эффективности лечения. В одном из положений утверждается, что некоторые пробиотики и пребиотики, используемые в качестве дополнительных препаратов, демонстрируют многообещающие результаты (в частности, снижение частоты побочных эффектов). Два мета-анализа показали, что лактоферрин повышает эффективность трехкомпонентной терапии, включающей ИПП и кларитромицин [29]. Мета-анализы исследований по использованию лактобактерий гетерогенны, поскольку в них применялись различные виды и штаммы. Необходимы дополнительные исследования для определения штаммов, дозы и способа применения [30].

Обнадёживающие результаты получены в мета-анализе по использованию *Saccharomyces boulardii* в качестве дополнения к трехкомпонентной терапии (отношение шансов 0,46; доверительный интервал 95%, 0,3-0,7) [31].

Исследование иммунного статуса детей с НР-ассоциированными гастроуденальными заболеваниями, проведенное нами [32], показало, что у 68,6% из них наблюдаются те или иные признаки иммунологической неполноценности: у 34,7% имело место снижение уровня IgA, у 8,2% - IgM, у 18,4% - Т-лимфоцитов, у 20,4% - фагоцитарные дисфункции. Назначение пробиотиков на фоне эрадикационной терапии способствовало коррекции иммунных нарушений, вызванных НР, в частности, повышению фагоцитарных функций и уровня SIgA в СОЖ. В итоге мы наблюдали повышение результативности терапии (на 10%) и снижение побочных реакций. Интересно, что уровень провоспалительных цитокинов (IL-1 β и TNF- α) прогрессивно снижался в течение всего времени приема пробиотика, что дает основание рекомендовать более продолжительные курсы пробиотиков, по сравнению со стандартной эрадикационной схемой (не менее 14 дней). Эффективность пробиотиков при лечении НР-инфекции можно объяснить стабилизацией барьерных функций желудочного эпителия, уменьшением активности воспаления в сочетании с иммуномодулирующим действием, а также прямым антагонизмом по отношению к НР и снижением его способности к адгезии.

Для подтверждения эрадикации необходимо контрольное исследование, но это не означает, что все получавшие терапию дети должны повторно подвергаться эндоскопии. Контрольная эндоскопия с биопсией показана лишь в случае язвенной болезни или MALT-

лимфомы желудка. В остальных случаях контроль эрадикации проводится с помощью неинвазивных тестов, среди которых дыхательные (УДТ и Хелик-тест) являются оптимальными. Продолжает обсуждаться вопрос о времени проведения контрольного исследования. Обострения, которые наблюдаются через 6 месяцев или через год после эрадикации НР, чаще всего связаны с рецидивом того же инфекционного процесса, а не с истинной реинфекцией. Поэтому рекомендуемый ранее период в 4 недели продолжает обсуждаться, и эксперты высказывают предложение увеличить его до 6 или 8 недель.

Заключая обсуждение рекомендаций международного Консесуса Маастрихт IV, применительно к детям в популяции с высокой антибиотикорезистентностью НР, следует еще раз подчеркнуть, что для повышения результативности терапии необходимо:

- Назначать достаточно высокие дозы ИПП в два приема;
- Рекомендовать, как минимум, 10-дневные схемы лечения;
- Включать в схему Де-нол уже на первой линии терапии;
- В качестве первой линии терапии использовать квадротерапию с тетрациклином и метронидазолом или последовательную терапию с амоксициллином и джозамицином;
- В качестве второй линии терапии использовать квадротерапию с нитрофуранами или рифабутином/рифаксимином;
- При необходимости третьей линии терапии предварительно оценивать чувствительность НР к антибиотикам и подбирать схему в соответствии с этими данными индивидуально;
- Назначать пробиотики параллельно с эрадикационной схемой.

Литература:

1. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV/Florence Consensus Report Gut; 2012; 61: 646-664.
2. Gisbert JP, Pajares JM. Review article: 13C-urea breath test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection – a critical review. Aliment. Pharmacol. Ther. 2004; 20: 1001-1017.
3. Корниенко ЕА, Милейко ВЕ, Самокиш ВА, Нажиганов ОН. Неинвазивные методы диагностики инфекции, вызванной *Helicobacter pylori*. Педиатрия 1999; 1: 37-41.
4. Dmitrienko M, Bykov S, Parolova N, Karaseva G. Ammonia breath test – transportation way of ammonia. *Helicobacter* 2011; 16 (s.1): P06.16
5. Корниенко ЕА. Инфекция *Helicobacter pylori* у детей. – М., ГЭОТАР-Медиа, 2011, 272 с.
6. Gisbert JP, de la MF, Abaira V. Accuracy of monoclonal stool antigen test for the diagnosis of *H.pylori* infection: a systematic review and meta-analysis. Am. J. Gastroenterol. 2006; 101: 1921-1930.
7. Calvet X, Lario S, Ramirez-Lazaro MJ, et al. Accuracy of monoclonal stool tests for determining cure of *Helicobacter pylori* infection after treatment. *Helicobacter* 2010; 15: 201-205.
8. Паролова НИ. Сравнительная оценка эффективности эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* у детей. Автореф. дисс. канд. мед. наук, СПб, 2008. 22 с.
9. Feldman RA, Deeks JJ, Evans SJ. Multi-laboratory comparison of eight commercially available *Helicobacter pylori* serology kits. Eur.J.Clin.Microbiol.Infect.Dis. 1995; 14: 428-433.

10. Glupczynski Y, Broutet N, Cantagrel A, et al. Comparison of the E-test and agar dilution method for antimicrobial susceptibility testing of *Helicobacter pylori*. *Eur.J.Clin.Microbiol. Inf. Dis.* 2002; 21: 549-552.
11. Megraud F. *Helicobacter pylori* antibiotic resistance: prevalence, importance and advances in testing. *Gut* 2004; 53(9): 1374-1384.
12. Williamson R, Pipkin GA. Does bismuth prevent antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori*? - *Helicobacter Pylori. Basic Mechanisms to Clinical Cure* 1998 / Ed. by R.H. Hunt, G.N.J. Tytgat. - Dordrecht; Boston; London: Kluwer Acad. Publ., 1998, p. 416-425.
13. Malfertheiner P, Megraud F, Giguere M, et al. Quadruple therapy with bismuth subcitrate potassium, metronidazole, tetracycline, and omeprazole is superior to triple therapy with omeprazole, amoxicillin, and clarithromycin in the eradication of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 2010; 138 (s.1): s-33.
14. Villoria A. Acid-related diseases: are higher doses of proton pump inhibitors more effective in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterol Hepatol* 2008; 31: 546-547.
15. Ford A, Moayyedi P. How can the current strategies for *Helicobacter pylori* eradication therapy be improved? *Can.J.Gastroenterol.* 2003; 17(SB): 36B-40B.
16. Haydee B, Salvana A, Ang ELR, et al. Duration of proton-pump inhibitor-based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2007; 138 (5), s.1: S-340.
17. Gisbert JP, Calvet X, O'Conner A, et al. Sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a critical review. *J.Clin.Gastroenterol.* 2010; 44: 313-325.
18. Heep M, Kist M, Strobel S, et al. Secondary resistance among 554 isolates of *Helicobacter pylori* after failure of therapy. *Eur.J.Clin. Microbiol.Infect.Dis.* 2000; 19: 538-541.
19. Marko D, Calvet X, Ducons J, et al. Comparison of two management strategies for *Helicobacter pylori* treatment: clinical study and cost-effectiveness analysis. *Helicobacter* 2005; 10 (1): 22-32.
20. Моисеев С.В. Джозамицин: отличительные особенности и перспективы применения. *Клин. фармакол. и терапия* 2005; 14(4): 1-4.
21. Vaira D, Zullo A, Vakil N, Gatta L, Ricci C, Perna F, et al. Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2007; 146(8): 556-563.
22. Bioxeda D, Bermejo F, Martin-De-Argila C. et al. Efficacy of quadruple therapy with pantoprazole, bismuth, tetracycline and metronidazole as rescue treatment for *Helicobacter pylori* infection. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2002; 16(8): 1457-1460.
23. Lee JM, Breslin NP, Hyde DK, et al. Treatment options for *Helicobacter pylori* infection when proton pump inhibitor-based triple therapy fails in clinical practice. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1999; 13: 489-496.
24. Корниенко ЕА, Паролова НИ. Пути повышения эффективности эрадикационной терапии у детей - Материалы симпозиума "Объединение усилий в лечении язвенной болезни", Москва, РАГС, 2004, с.3-4.
25. Щербakov ПЛ, Эрдес СИ, Щербакoва МЮ, Корниенко ЕА. с соавт. Применение нифуроксазида в эрадикационной терапии хеликобактер-ассоциированных заболеваний у детей. *Инф. болезни* 2008; 6(3): 98-101.
26. Qasim A, Sebastian S, Thornton O, et al. Rifabutin- and furazolidone-based *Helicobacter pylori* eradication therapies after failure of standard first- and second-line eradication attempts in dyspepsia patients. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2005; 21(1): 91-96.
27. Cheng HC, Chang WL, Chen WY, Yang HB, et al. Levofloxacin-containing triple therapy to eradicate the persistent *H.pylori* after a failed conventional triple therapy. *Helicobacter* 2007; 12: 359-363.
28. Gisbert JP, Gisbert JL, Marcos S, Moreno-Otero R, Pajares JM. Third-line rescue therapy with levofloxacin is more effective than rifabutin rescue regimen after two *Helicobacter pylori* treatment failure. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2006; 24: 1469-1474.
29. Sachdeva A, Nagpal J. Meta-analysis: efficacy of bovine lactoferrin in *Helicobacter pylori* eradication. *Alim. Pharm. Ther.* 2009; 29: 720-730.
30. 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. *Alim.Pharm. Ther.* 2007; 1: 45-53.
31. Szajewska H, Horvath A, Piwowarczyk A. Meta-analysis: the effects of *Saccharomyces boulardii* supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during treatment. *Alim. Pharmacol. Ther.* 2010; 32: 1069-1079.
32. Корниенко ЕА, Дроздова СН, Серебряная НБ. Пробиотики как способ повышения эффективности эрадикационной терапии. - Материалы ассамблеи "Врач-провизор-пациент", Санкт-Петербург, 2004, с. 45-47.
33. Назаров В.Е. Индивидуализация комплексного лечения хирургических осложнений язвенной болезни двенадцатиперстной кишки: Автореф. дис. докт. мед. наук. СПб., 2002. 40 с.