

Новое в изучении инфекции *Helicobacter pylori* и основные положения Соглачительного совещания «Маастрихт-V» (2016)

А. А. Шептулин¹, Т. Л. Лапина¹, В. О. Кайбышева²

¹Кафедра пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

²Кафедра госпитальной хирургии № 2 лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета (РНИМУ) им. Н. И. Пирогова, Городская клиническая больница № 31, Москва, Российская Федерация

Update on *Helicobacter pylori* infection study and key points of «Maastricht-V» consensus conference (2016)

A.A. Sheptulin¹, T.L. Lapina¹, V.O. Kaybysheva²

¹Chair of internal diseases propedeutics, State educational state-funded institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

²Chair of hospital surgery No. 2, medical faculty, Pirogov Russian National Research Medical University, City hospital No. 31, Moscow, Russian Federation

Цель обзора. Провести краткий анализ докладов XXIX международного рабочего совещания Европейской группы по изучению инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) и микробиоты (Магдебург, 2016) и обсудить представленные на нем основные положения Соглачительного совещания «Маастрихт V», посвященного диагностике и борьбе с инфекцией.

Основные положения. На данном совещании обсуждались вопросы, касающиеся связи *H. pylori* с гастроэнтерологическими и негастроэнтерологи-

Aim of review. To review in brief the reports of the XXIX international working meeting of the European *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) and Microbiota Study Group (Magdeburg, 2016) and to discuss the key points of «Maastricht V» consensus meeting, devoted to diagnosis and treatment of infection.

Key points. Association of *H. pylori* to both gastroenterological and non-gastrointestinal diseases and optimization of eradication therapy modes were discussed at the consensus conference. The special attention was paid for decreasing of infection burden and the

Шептулин Аркадий Александрович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова». Контактная информация: arkalshep@gmail.com; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

Sheptulin Arkady A. — MD, PhD, professor, Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, Sechenov First Moscow state medical university. Contact information: arkalshep@gmail.com; 119991, Moscow, Pogodinskaya str., 2, bld.1

Лапина Татьяна Львовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова». Контактная информация: tatlapina@gmail.com; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

Кайбышева Валерия Олеговна — кандидат медицинских наук, врач-гастроэнтеролог, старший научный сотрудник кафедры госпитальной хирургии № 2 лечебного факультета РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Городская клиническая больница № 31 (ГКБ № 31), Москва. Контактная информация: valeriakai@mail.ru, 119415, Москва, ул. Лобачевского, д. 42

Поступила: 07.12.2016 / Received: 07.12.2016

ческими заболеваниями и оптимизации схем эрадикационной терапии. Большое внимание было уделено значению борьбы с инфекцией в предупреждении развития рака желудка. В ходе совещания представлены новые алгоритмы проведения эрадикационной терапии в регионах с высокой и низкой резистентностью инфекции *H. pylori* к кларитромицину и метронидазолу. При этом показано, что резистентность к кларитромицину в России неодинакова в различных регионах и что наибольшей эффективностью в настоящее время обладают схемы с препаратами висмута (в частности, висмута трикалия дицитратом).

Заключение. Рекомендации согласительного совещания «Маастрихт V» позволяют существенно улучшить результаты лечения больных с инфекцией *H. pylori* и снизить риск развития связанных с ней заболеваний (в первую очередь, рака желудка).

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, диагностика, эрадикация, предупреждение рака желудка, микробиота желудка и кишечника.

stomach cancer prevention. New eradication therapy modes were presented for the regions with high and low *H. pylori* resistance to clarithromycin and metronidazole. It was demonstrated that clarithromycin resistance in Russia significantly varies in different regions and highest efficacy was observed for bismuth-based (in particular — bismuth tripotassium dicitrate) eradication modes.

Conclusion. The guidelines of «Maastricht V» consensus meeting provide significant improvement of treatment results in *H.pylori*-infected patients as well as decrease of the risk of associated diseases (first of all — the stomach cancer).

Key words: *Helicobacter pylori*, diagnosis, eradication, stomach cancer prevention, stomach and intestinal microbiota.

Для цитирования: Шептулин А. А., Лапина Т. Л., Кайбышева В. О. Новое в изучении инфекции *Helicobacter pylori* и основные положения Согласительного совещания «Маастрихт-V» (2016). Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(1):35-43
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-35-43

For citation: Sheptulin A. A., Lapina T. L., Kaybysheva V. O. Update on *Helicobacter pylori* infection study and key points of «Maastricht-V» consensus conference (2016). Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(1):35-43 (In Russ.)
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-35-43

15–17 сентября 2016 г. в Магдебурге (Германия) состоялось XXIX международное рабочее совещание Европейской группы по изучению инфекции *Helicobacter pylori* и микробиоты (European *Helicobacter* & Microbiota Study Group [EHMSG]).

В ходе обсуждения состоялся обмен мнениями о возможной защитной роли *H. pylori* в возникновении различных заболеваний. В докладе A. Müller (Швейцария) [1] было показано, что в экспериментальных исследованиях *H. pylori* защищает мышей от развития у них бронхиальной астмы, вызванной овалбумином, а применение экстракта, содержащего данные бактерии, увеличивает выделение слизи и предохраняет от возникновения воспалительных заболеваний кишечника. В свою очередь, J. Labenz (Германия) [2], первым обративший внимание на повышение частоты *гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* (ГЭРБ) после устранения инфекции *H. pylori*, предположил, что рост заболеваемости ГЭРБ в таких случаях может быть связан с повышением массы тела, поскольку *H. pylori* подавляет аппетит за счет снижения постпрандиального уровня грелина.

M. Leja и соавт. (Латвия) [3] анонсировали проведение пилотного исследования GISTAR, включившего 3453 больных, которое позволит получить новые данные о распространенности предраковых изменений и эффективности эрадикации инфекции *H. pylori* у больных с неблаго-

приятными гистологическими и серологическими (уровень пепсиногена) показателями. O. Sjomina и соавт. (Латвия) [4] наблюдали (в среднем в течение 3 с половиной лет) больных со сниженным уровнем пепсиногена, оценивая у них динамику изменений слизистой оболочки желудка, и пришли к заключению, что только у сравнительно незначительного числа таких пациентов за время наблюдения развились рак желудка (0,8%) и дисплазия эпителия (11,2%). R. Aime и соавт. (Финляндия, Эстония) [5] провели сравнительную оценку распространенности атрофического гастрита у пожилых лиц обеих стран. Авторы обнаружили сходную распространенность атрофического гастрита у пожилых людей в Финляндии и Эстонии (соответственно 12,3 и 15,6%), однако осложнения его в виде дефицита витамина B₁₂ встречались преимущественно в Эстонии (соответственно у 23,3 и 3,8% пациентов), что позволило сделать вывод о необходимости контроля содержания витамина B₁₂ у больных этой страны и его своевременной коррекции.

Вызвала интерес сравнительная оценка распространенности инфекции *H. pylori* у здоровых и больных с ВИЧ-инфекцией (C. Schulz и соавт., Германия) [6]. Частота обнаружения антител к *H. pylori* у ВИЧ-инфицированных была ниже, чем у здоровых (соответственно 35 и 43,5%). Особенно низкой она оказалась у лиц с тяжелыми стадиями заболевания, что нашло объяснение в более частом применении ими антибиотиков

и снижении у них напряженности иммунитета. J. Molina-Infante и соавт. (Испания, Италия) [7] провели сравнительное исследование частоты выявления инфекции у больных эозинофильным эзофагитом (24%) и лиц контрольной группы (47%) и на основании полученных результатов сделали вывод о протективной роли микроорганизма в развитии данного заболевания.

Ряд докладов был посвящен совершенствованию методов диагностики *H. pylori*. С. Langner и соавт. (Германия) [8] сравнили между собой точность микробиологического и гистологического методов исследования и показали, что с помощью микробиологического метода удавалось выявить инфекцию у 90–100% больных хроническим гастритом и язвенной болезнью и 83% пациентов, страдающих раком желудка, тогда как положительные результаты гистологического метода зарегистрированы у 80–88% пациентов с разными формами хронического гастрита и 40% больных язвенной болезнью и раком желудка. На основании полученных данных авторы отмечают большую чувствительность микробиологического метода по сравнению с гистологическим. М. Okuda и соавт. (Япония) [9] предложили в целях диагностики определять с помощью теста ELISA антитела к *H. pylori* в моче. В исследованиях, проведенных у 806 студентов, установлено, что чувствительность этого метода составила 97,6%, а специфичность — 96,5%.

Были представлены новые данные о резистентности *H. pylori* к антибактериальным препаратам в разных странах. Так, В. Bluemel и соавт. (Германия) [10] выявили, что у 746 пациентов с инфекцией *H. pylori*, проживающих в Германии, которым никогда не проводилась эрадикационная терапия, устойчивость этих бактерий к кларитромицину составила 10,1%, к левофлоксацину — 9,6%, к тетрациклину — 1,5%. В свою очередь, F. Megraud и соавт. (Франция) [11] обнаружили, что резистентность *H. pylori* во французской популяции в 2014 г. была следующей: к кларитромицину — 22,2%, к левофлоксацину — 15,4%, к метронидазолу — 45,9%, к амоксициллину и рифампицину — менее 1%, к тетрациклину — 0%. Среди больных, повторно получавших кларитромицин и метронидазол, устойчивость к двум последним антибиотикам составила соответственно 74 и 78,3%. Напротив, исследования, проведенные в Смоленске (N. N. Dekhnich и соавт., Россия) [12], показали низкую частоту резистентности к кларитромицину (3,5%), метронидазолу (10,3%), амоксициллину (3,5%), рифампицину (8,6%), тетрациклину (0%), но высокую — к левофлоксацину.

D. G. Graham и соавт. (США, Италия, Китай) [13] в популяции с предположительной частотой резистентности к кларитромицину — 20%, а к метронидазолу — 40% оценивали целесообраз-

ность назначения для эрадикации квадротерапии без препаратов висмута, включающей в себя, как известно, *ингибиторы протонной помпы* (ИПП), амоксициллин, кларитромицин и метронидазол. В такой ситуации, по мнению авторов, у 80% больных достаточно назначения тройной терапии. Из оставшихся пациентов в 40% случаев ожидается двойная резистентность *H. pylori* к кларитромицину и метронидазолу, а в 60% — только к кларитромицину, что дает основание применять у таких больных схемы на основе метронидазола. Авторы делают вывод, что 92% пациентов, которым назначается квадротерапия без препаратов висмута, получают избыточную терапию с одним лишним антибиотиком.

A. G. McNicholl и соавт. (Испания, Франция, Словения, Италия, Германия, Россия, Ирландия) [14] привели предварительные результаты паневропейского регистра (31 страна) по применению для эрадикационной терапии схемы, включающей 14-дневный курс ИПП (эзомепразол), препаратов висмута, левофлоксацина и амоксициллина. Назначение данной схемы 327 больным в качестве терапии второй линии дало возможность достичь частоты эрадикации 85% (при анализе по методу *intention-to-treat*) и 92% (при оценке по методу *per protocol*).

D. Cheung и соавт. (Южная Корея) [15] показали, что добавление пробиотика *Lactobacillus acidophilus* к стандартной тройной терапии позволило достичь у больных достоверно более высокой частоты эрадикации (92%), чем у пациентов контрольной группы (74%).

В рамках рабочего совещания был проведен симпозиум «Что нового в эрадикации инфекции *Helicobacter pylori*? Ренессанс препаратов висмута». Председательствовавший на этом симпозиуме Р. Malfertheiner (Германия) [16] в своем вступительном слове напомнил, что еще в XIX веке известный немецкий терапевт А. Куссмауль успешно применял субнитрат висмута для лечения заболеваний желудка и высоко оценил эффективность квадротерапии с солями висмута, образно назвав входящие в эту схему препараты «Д'Артаньяном и тремя мушкетерами». F. Megraud (Франция) [17] отметил, что добавление препаратов висмута к тройной терапии повышает частоту эрадикации у больных, резистентных к кларитромицину, с 38 до 84%. F. Bazzoli (Италия) [18] подчеркнул, что назначение квадротерапии с препаратами висмута особенно показано в регионах с высокой резистентностью к метронидазолу.

Наиболее популярным из висмутсодержащих препаратов в настоящее время является висмута трикалия дицитрат (Де-Нол), который образует комплекс с белками стенки бактерий и вызывает их деградацию за счет окислительного стресса, препятствует адгезии *H. pylori* к эпителиоци-

там, блокирует подвижность бактерий, подавляет активность вырабатываемых ими ферментов, а также обладает цитопротективными свойствами [19].

В ходе состоявшихся симпозиумов впервые анонсированы основные положения Согласительного совещания «Маастрихт V» по диагностике и лечению инфекции *H. pylori*, которые чуть позже были опубликованы в журнале Gut [20].

В подготовке согласительного документа приняли участие 43 эксперта из 24 стран. Было создано 5 рабочих групп, отвечавших за его определенные разделы: показания к эрадикации и связь *H. pylori* с развитием заболеваний (1-й), диагностика инфекции (2-й), лечение (3-й), профилактика и общественное здоровье (4-й), *H. pylori* и микробиота желудка (5-й).

По системе GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation) оценивались: *уровень доказательности* [УД] (quality of the evidence) – высокий (high), умеренный (moderate), низкий (low), очень низкий (very low) и *степень рекомендаций* [СР] (strength of the recommendation) по отношению к применению (for using) или, наоборот, неприменению (against using), которая могла быть сильной (strong), умеренной (moderate) или слабой (weak).

Наиболее важным положением 1-го раздела служит констатация инфекционной природы гастрита, ассоциированного с *H. pylori* [УД – высокий, СР – сильная]. Принципиально новым является положение о возможной связи *H. pylori*-ассоциированного гастрита (как отдельной нозологической формы) с симптомами диспепсии и их стойком исчезновении у 10% больных после эрадикации [УД – умеренный, СР – сильная]. Прежде всегда подчеркивалось, что хронический гастрит, ассоциированный с *H. pylori*, не может считаться причиной возникновения функциональной диспепсии, а проведение эрадикации приводит к исчезновению жалоб лишь у небольшого числа больных (N.J. Talley и соавт., 1999) [21]. В новом согласительном документе возможность постановки диагноза «истинной» функциональной диспепсии предполагается только при отсутствии инфекции *H. pylori* [УД – высокий, СР – сильная];

В этом разделе повторяется ряд прежних положений: о целесообразности применения стратегии «*test and treat*» у необследованных больных с диспепсией в зависимости от региональных особенностей, касающихся распространенности инфекции и показателей соотношения стоимости/польза; о неприменимости данной стратегии у пожилых больных и при наличии «симптомов тревоги» [УД – высокий, СР – сильная]; о целесообразности проведения эндоскопического исследования у больных с диспепсическими симптомами в регионах с низкой распространенностью *H. pylori* [УД – очень низкий, СР – слабая].

Также подтверждены положения предыдущего консенсуса о более высоком риске развития язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки при приеме аспирина и *нестероидных противовоспалительных препаратов* (НПВП) в случае наличия у больных *H. pylori* [УД – высокий, СР – сильная]; о необходимости тестирования на инфекцию пациентов, получающих аспирин и НПВП, особенно при наличии у них в анамнезе язвенной болезни [УД – умеренный, СР – сильная]; об изменении топографии гастрита, ассоциированного с *H. pylori* у больных, получающих ИПП, и положительной динамике гастритических изменений у таких пациентов после проведения эрадикации [УД – низкий, СР – сильная]; о различном уровне секреции соляной кислоты (повышенный, сниженный) у больных с *H. pylori*-ассоциированным гастритом и ее полной или частичной нормализации после лечения [УД – высокий, СР – сильная].

Кроме того, приводятся прежние положения о связи инфекции *H. pylori* с развитием железодефицитной анемии (в случае отсутствия других причин ее возникновения), идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, В₁₂-дефицитной анемии и необходимости проведения эрадикации у таких больных [УД – очень низкий, СР – слабая]; о том, что эрадикацию *H. pylori* следует считать терапией первой линии при локализованной стадии MALT-лимфомы желудка [УД – умеренный, СР – сильная], о наличии положительной (атеросклероз, болезнь Альцгеймера, идиопатическая болезнь Паркинсона) и отрицательной (бронхиальная астма, ожирение) связи этих заболеваний с инфекцией *H. pylori*, однако при отсутствии доказательств ее причинной роли [УД – умеренный, СР – умеренная].

Согласно положениям 2-го раздела согласительного документа, посвященного диагностике инфекции *H. pylori*, *¹³С-уреазный дыхательный тест* (*¹³С-УДТ*) является сегодня наиболее изученным и в контексте стратегии «*test and treat*» его следует рекомендовать к применению в первую очередь; для диагностики может быть использовано также определение моноклонального антигена *H. pylori* в кале (УД – умеренный, СР – умеренная).

Если больному проводится эндоскопическое исследование и нет противопоказаний для биопсии, то диагностическим тестом первой линии становится *быстрый уреазный тест* (БУТ): его положительные результаты служат показанием для проведения эрадикационной терапии. Биоптаты при этом должны браться из антрального отдела и тела желудка. Применение БУТ нежелательно для контроля эрадикации [УД – умеренный, СР – умеренная]. Что касается серологических методов, то они могут применяться только после их валидации; при этом следует

избегать быстрых («офисных») серологических тестов с использованием цельной крови [УД – умеренный, СР – умеренная]. Получение культуры *H. pylori* с последующим определением чувствительности к антибиотикам рекомендуется при неэффективности проведенной эрадикации [УД – низкий, СР – сильная].

Прием ИПП должен быть прекращен по меньшей мере за 2 недели до тестирования на *H. pylori*, а антибиотики и препараты висмута отменены как минимум за 4 недели до исследования [УД – умеренный, СР – умеренная].

¹³C-УДТ – в настоящее время лучший тест для контроля эрадикации. Он должен проводиться не ранее чем через 4 недели после окончания терапии. В качестве альтернативы может рассматриваться определение антигена *H. pylori* в кале с применением моноклональных антител (УД – высокий, СР – сильная).

3-й раздел согласительного документа, посвященный мерам по устранению *H. pylori*, начинается с положения, констатирующего рост резистентности инфекции к антибиотикам в большинстве стран мира [УД – умеренный, СР – сильная]. Далее указывается, что стандартная тройная схема с ИПП и кларитромицином не должна назначаться без определения чувствительности к последнему, если частота устойчивости к препарату в регионе превышает 15% [УД – очень низкий, СР – слабая].

В регионах с низкой (<15%) устойчивостью к кларитромицину в качестве терапии 1-й линии рекомендуется стандартная тройная терапия (ИПП, амоксициллин, кларитромицин); при этом альтернативой может служить назначение квадротерапии с препаратами висмута [УД – высокий, СР – сильная].

Рядом преимуществ по сравнению с другими лекарственными формами амоксициллина обладает Флемоксин-Солютаб, в котором активное действующее вещество заключено в микросферы, защищающие его от разрушения соляной кислотой и ферментами, что определяет высокую биодоступность.

Говоря о целесообразности назначения стандартной тройной терапии в качестве эрадикационной схемы 1-й линии в России, следует иметь в виду, что показатели резистентности штаммов *H. pylori* к кларитромицину в нашей стране неодинаковы в различных регионах и колеблются от 6–7,6% (Новосибирск, Смоленск) [22, 23] до 18,5–40% (Уфа, Санкт-Петербург) [24, 25]. Поэтому при решении вопроса о выборе стандартной тройной терапии в качестве схемы эрадикации 1-й линии необходимо учитывать региональные особенности.

В районах с высокой (>15%) резистентностью к кларитромицину рекомендуется схема квадротерапии с препаратами висмута или квадротерапии

без них (ИПП, амоксициллин, кларитромицин, метронидазол). В регионах с высокой двойной резистентностью (к кларитромицину и метронидазолу) схемой 1-й линии становится квадротерапия с препаратами висмута [УД – низкий, СР – высокая]. Продолжительность тройной терапии, квадротерапии с препаратами висмута, а также без них должна составлять 14 дней, если только в данном регионе не была доказана эффективность 10-дневного курса [УД – низкий, СР – слабая, для тройной терапии УД – умеренный, СР – сильная].

Увеличение дозы ИПП повышает эффективность тройной терапии. При этом в странах Европы и Северной Америки, где высока частота «быстрых» метаболитов ИПП, предпочтительнее назначение эзомепразола и рабепразола [УД – низкий, СР – слабая].

У пациентов с аллергией к препаратам пенициллинового ряда в регионах с низкой устойчивостью *H. pylori* к кларитромицину в качестве терапии 1-й линии показана комбинация ИПП с кларитромицином и метронидазолом, в регионах с высокой устойчивостью к кларитромицину предпочтение следует отдавать квадротерапии с препаратами висмута [УД – очень низкий, СР – слабая]. В качестве терапии 2-й линии у больных с аллергией к препаратам пенициллинового ряда возможно эмпирическое назначение резервной схемы, содержащей фторхинолоны [УД – очень низкий, СР – слабая].

Часть положений согласительного документа касается тактики ведения больных с инфекцией *H. pylori* в случаях неэффективности эрадикационной терапии 1-й линии. Так, при отсутствии желаемых результатов тройной терапии или квадротерапии без препаратов висмута назначается квадротерапия с данными препаратами или тройная терапия (квадротерапия) с фторхинолонами [УД – очень низкий, СР – слабая].

При неэффективности терапии 2-й линии возможно несколько вариантов последующих действий. В таких случаях, в частности, целесообразно определение чувствительности *H. pylori* к антибиотикам после получения культуры микроорганизмов или с помощью применения молекулярного метода определения устойчивости [УД – очень низкий, СР – слабая].

При отсутствии эффекта от терапии 1-й (стандартная тройная схема) и 2-й линий (квадротерапия с препаратами висмута) рекомендуются схемы, содержащие фторхинолоны. В регионах с высокой устойчивостью к фторхинолонам показано применение комбинации препаратов висмута с другими антибиотиками (например, амоксициллин) или использование схем, содержащих рифабутин [УД – очень низкий, СР – слабая].

В случае неэффективности терапии 1-й (стандартная тройная схема) и 2-й линий (тройная или

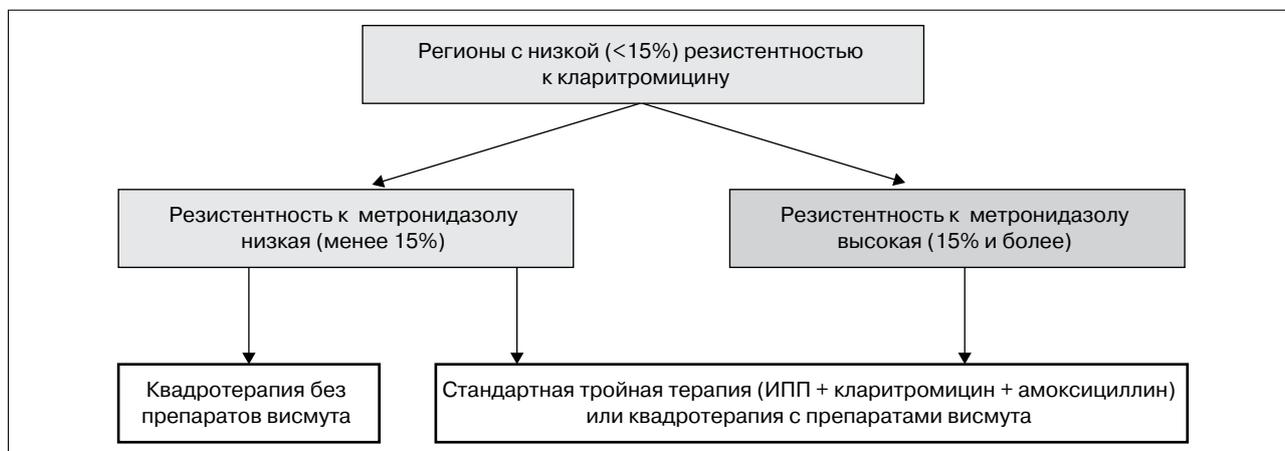


Рис. 1. Алгоритм эрадикационной терапии 1-й линии в регионах с низкой резистентностью к кларитромицину
Fig. 1. Algorithm of the first-line eradication therapy for low clarithromycin resistance regions

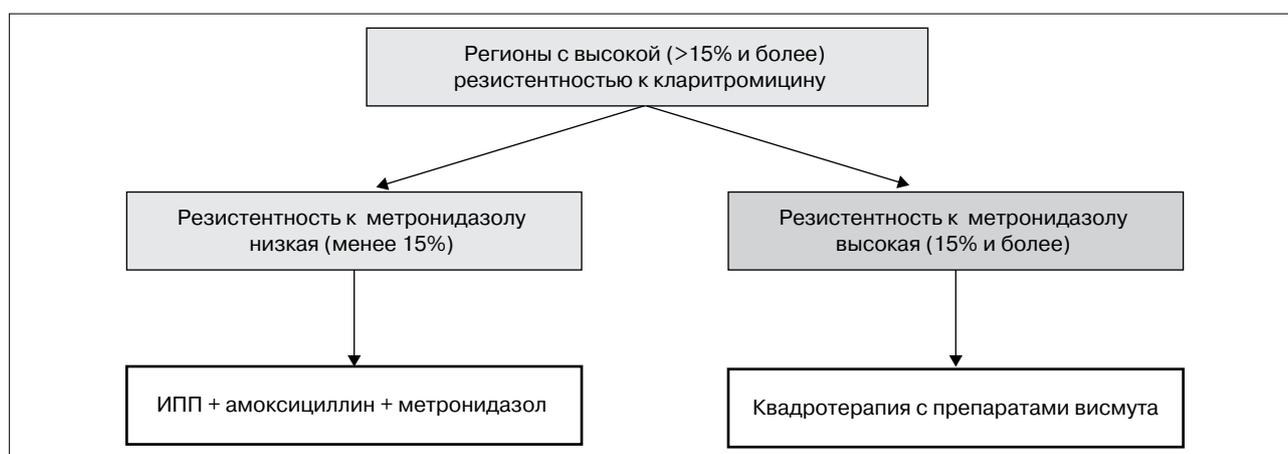


Рис. 2. Алгоритм эрадикационной терапии 1-й линии в регионах с высокой резистентностью к кларитромицину
Fig. 2. Algorithm of the first-line eradication therapy for high clarithromycin resistance regions

квадротерапия с фторхинолонами) предпочтительна терапия с препаратами висмута [УД – очень низкий, СР – слабая].

При безуспешности терапии 1-й (квадротерапия с препаратами висмута) и 2-й линий (тройная или квадротерапия с фторхинолонами) рекомендуется стандартная тройная терапия с кларитромицином или терапия препаратами висмута в комбинации с другими антибиотиками [УД – очень низкий, СР – слабая].

Выступавший на рабочем совещании в Магдебурге с изложением основных подходов к устранению инфекции *H. pylori*, содержащихся в согласительном документе «МаастрихтV», G. Gisbert (Испания) [26] привел следующие алгоритмы антигеликобактерной терапии 1-й и 2-й линий.

Алгоритм антигеликобактерной терапии 1-й линии

В регионах с низкой резистентностью *H. pylori* к кларитромицину (<15%) используется стандартная тройная терапия (ИПП + кларитромицин +

амоксициллин) или квадротерапия с препаратами висмута. Кроме того, при низких (<15%) показателях резистентности к метронидазолу может быть назначена схема квадротерапии без препаратов висмута (ИПП, амоксициллин, кларитромицин и метронидазол) – рис. 1.

В регионах с высокой (>15%) резистентностью *H. pylori* к кларитромицину в случаях низкой (<15%) резистентности к метронидазолу рекомендуется применение схемы, содержащей ИПП, амоксициллин и метронидазол, а при высокой (>15%) двойной резистентности к кларитромицину и метронидазолу – квадротерапия с препаратами висмута (рис. 2).

Алгоритм антигеликобактерной терапии 2-й линии

При неэффективности стандартной тройной терапии (ИПП + амоксициллин + кларитромицин) рекомендуется тройная терапия (квадротерапия) с фторхинолонами или квадротерапия с препаратами висмута. В случае безуспешности последней

целесообразна тройная (квадротерапия) с фторхинолонами, при неэффективности квадротерапии без препаратов висмута – тройная терапия (квадротерапия) с фторхинолонами или квадротерапия с препаратами висмута (рис. 3). Наиболее результативной на сегодняшний день является 14-дневный курс квадротерапии с препаратами висмута, который вне зависимости от показателей резистентности к метронидазолу позволяет достичь частоты эрадикации, составляющей 95% (D. Y. Graham и соавт., 2014) [27].

4-й раздел согласительного документа «Маастрихт V» посвящен связи *H. pylori* и рака желудка. Подтверждено, что наличие этой инфекции является главным этиологическим фактором развития рака желудка [УД – высокий, СР – сильная], причем не только дистального, но и (в случае надежного исключения аденокарциномы гастроэзофагеального перехода) проксимального отдела [УД – умеренный, СР – умеренная]. Другие факторы риска (например, курение, избыточное употребление соли) играют по отношению к *H. pylori* второстепенную роль.

Эрадикация инфекции приводит к быстрому уменьшению активности воспаления слизистой оболочки желудка, замедляет прогрессирование гастритических изменений [УД – высокий, СР – умеренная] и вызывает у части больных – при отсутствии кишечной метаплазии – обратное развитие атрофии [УД – высокий, СР – сильная]. При этом риск возникновения рака снижается более эффективно, если эрадикация проводится до развития выраженной атрофии и кишечной метаплазии [УД – умеренный, СР – умеренная]. Эрадикационная терапия несет и другие преимущества в виде уменьшения риска возникновения язвенной болезни, рецидивов язвенных кровотечений, а также НПВП-гастропатии.

Указанные обстоятельства делают оправданным, с позиций соотношения «эффективность/стоимость», проведение эрадикации инфекции

H. pylori в странах с высоким риском развития рака желудка [УД – умеренный, СР – сильная] и служат основанием для реализации в этих странах стратегии «*screen and treat*» – проведение скрининга и последующего лечения [УД – умеренный, СР – сильная]. Такой же подход может обсуждаться и в странах с умеренным и низким риском развития рака желудка, хотя значимой поддержки эта точка зрения не получила [УД – низкий, СР – слабая]. Названная стратегия рекомендуется и в индивидуальном порядке у лиц с высоким риском развития рака желудка – наследственной предрасположенностью, гастритом тела желудка, сочетанием атрофии и метаплазии эпителия, гипохлоргидрией, низким уровнем *pen-sinogena I* (PglI) и снижением соотношения PglI/PglII [УД – умеренный, СР – сильная]. Однако следует помнить, что проведение массовой эрадикации в рамках стратегии «*screen and treat*» способно повлечь за собой рост частоты резистентности к антибиотикам других бактерий [УД – высокий, СР – умеренная].

Эндоскопический скрининг может быть оправдан в странах (и у отдельных лиц) с высоким риском развития рака желудка, причем при обнаружении выраженных изменений (атрофия и кишечная метаплазия) показано динамическое наблюдение больных с проведением контрольных эндоскопических исследований и оценкой выраженности изменений по критериям классификации OLGA и OLGIM [УД – низкий, СР – умеренная].

5-й раздел согласительного документа содержит положения, касающиеся взаимоотношений *H. pylori* и микробиоты желудка и кишечника. Указывается, что микробиота желудка включает в себя и другие микроорганизмы помимо *H. pylori*, в частности представителей фирмикутов, бактероидов и актинобактерий [УД – умеренный, СР – умеренная]. При этом отмечается, что состав желудочной микрофлоры у здорового

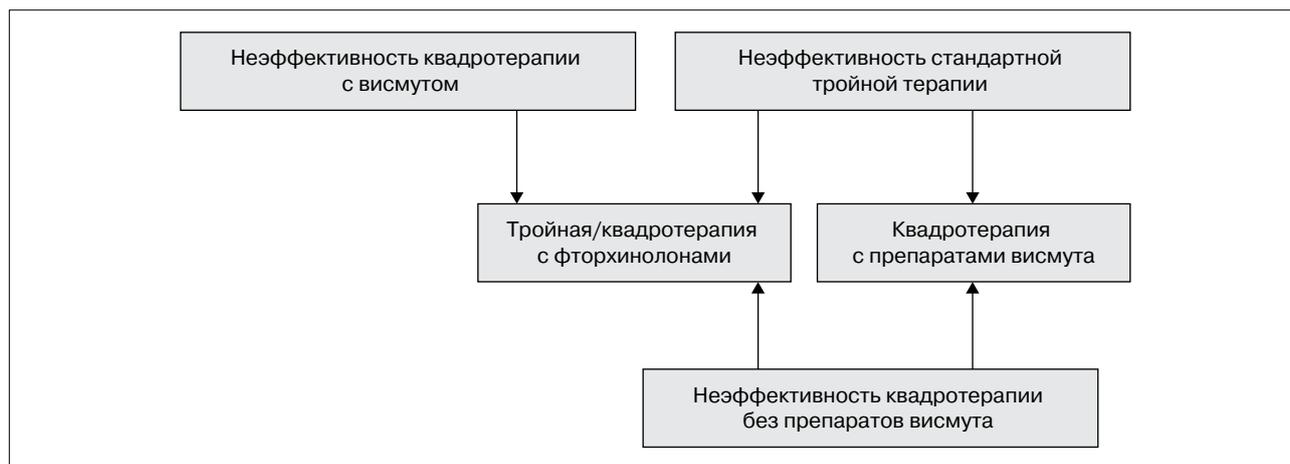


Рис. 3. Схемы терапии 2-й линии
Fig. 3. Second line eradication therapy modes

человека и влияние на него *H. pylori* изучены еще недостаточно, хотя полагают, что наличие данного микроорганизма суживает спектр других бактерий в желудке, которые, в свою очередь, также могут играть определенную роль в развитии осложненной гастрита, ассоциированного с инфекцией *H. pylori* [УД – низкий, СР – слабая]. К развитию заболеваний желудка (гастрита, язвенной болезни, рака, MALT-лимфомы) могут быть причастны и другие виды бактерий, входящих в род *Helicobacter*, – *H. heilmannii*, *H. bizzozeronii*, *H. felis* и др. [УД – умеренный, СР – умеренная].

Эрадикационная терапия способна вызывать нарушения качественного и количественного состава нормальной микробиоты желудка, которые могут сопровождаться клиническими симптомами в виде диареи, тошноты, рвоты, метеоризма, а также приводить к развитию *Clostridium difficile*-ассоциированной болезни [УД – умеренный, СР – умеренная]. Кроме того, эрадикация *H. pylori* может вызвать избирательную резистентность к антибиотикам других бактерий, входящих в состав кишечной микробиоты, – энтерококков, бактероидов [УД – умеренный, СР – умеренная]. Подчеркивается, что для детальной оценки последствий эрадикации инфекции *H. pylori* в отношении микрофлоры кишечника необходимы дальнейшие исследования. Определенные пробиотики (в частности, лактобактерии и *Saccharomyces boulardii*) могут уменьшать выраженность побочных эффектов, связанных с эрадикацией *H. pylori* [УД – умеренный, СР – слабая].

Таким образом, при анализе основных положений согласительного совещания «Маастрихт V» можно выделить ряд изменений по сравнению с предшествующим согласительным совещанием «Маастрихт IV». *Во-первых*, изменен порог частоты устойчивости *H. pylori* к антибиотикам.

Если в прежнем согласительном документе не рекомендовали эмпирическое (без предварительного определения чувствительности) назначение стандартной тройной терапии при показателях резистентности штаммов *H. pylori* к кларитромицину >10%, то в настоящем согласительном документе эти цифры повышены до 15%.

Во-вторых (что очень важно при определении рекомендаций назначения той или иной схемы), стала учитываться устойчивость инфекции не только к кларитромицину, но и к метронидазолу. С учетом устойчивости к метронидазолу подверглись ревизии схемы эрадикации, включающие данный препарат (за исключением висмутсодержащих). В результате прекратила существование схема последовательной терапии, а схема квадротерапии без препаратов висмута оставлена «в обиходе» схем эрадикации только для регионов с низкой резистентностью к кларитромицину и метронидазолу.

В-третьих, большую популярность приобрели схемы, содержащие препараты висмута. Если раньше их назначение лимитировалось только квадротерапией, включающей в себя ИПП, тетрациклин, препараты висмута и метронидазол, то в настоящее время возможна комбинация препаратов висмута с различными антибиотиками (амоксциллин, кларитромицин, левофлоксацин). Помимо этого, в согласительном совещании «Маастрихт V» существенно большее место отведено указанной терапии как мере профилактики развития рака желудка и привлечено внимания к взаимоотношениям между *H. pylori* и микробиотой желудка и кишечника.

Практическая реализация положений данного согласительного совещания, несомненно, приведет к дальнейшим успехам в борьбе с этой распространенной инфекцией.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Müller A. Debate: *H. pylori* has protective potential. Pro. EHMSG XXIXth International Workshop. Magdeburg, 2016. – Oral presentation.
2. Labenz J. Debate: *H. pylori* has protective potential. Pro. EHMSG XXIXth International Workshop. Magdeburg, 2016. – Oral presentation.
3. Leja M., Rudule A., Park J.Y., et al. The preliminary results of GISTAR pilot study in Latvia. *Helicobacter* 2016; 21 (Suppl. 1):73.
4. Sjomina O., Pavlova J., Janovic P., et al. Is pepsinogen screening in general Caucasian population justified: results from a cross-sectional population study in Latvia. *Helicobacter* 2016; 21 (Suppl. 1):89.
5. Aine R., Kahar E., Aitokari K., et al. Atrophic gastritis (AG) and its clinical sequels among elderly people in Finland and Estonia. A comparative study using GastroPanel® and active B₁₂-vitamin testing in four assisted-housing facilities. *Helicobacter* 2016; 21 (Suppl. 1):95.
6. Schulz C., Selgrad M., H ringer M., et al. Time trends in *Helicobacter pylori* prevalence in HIV-infected subjects. *Helicobacter* 2016; 21 (Suppl. 1):105.
7. Molina-Infante J., Savarino E., Modolell I., et al. Association between *Helicobacter pylori* infection and eosinophilic esophagitis in a multicenter european prospective study. *Helicobacter* 2016; 21 (Suppl. 1):166.
8. Langner C., Link A., Tammer I. Comparison of microbiological and histological test for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2016; 21 (Suppl. 1):77.
9. Okuda M., Mabe K., Rikuchi S. Diagnostic accuracy of urine *Helicobacter pylori* antibody test in junior and senior high school students in Japan. *Helicobacter* 2016; 21 (Suppl. 1):78.

10. *Bluemel B., Goelz H., Eisele B.* Primary resistance of *Helicobacter pylori* to clarithromycin, levofloxacin and tetracycline in Germany. *Helicobacter* 2016 Sep; 21 (Suppl. 1):83.
11. *Megraud F., Ducournau A.; Benejat E., et al.* Surveillance of *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in France in 2014. *Helicobacter* 2016; 21 (Suppl. 1):110.
12. *Dekhnich N.N., Ivanchik N.V., Kozlov R.S., et al.* Antimicrobial susceptibility of *Helicobacter pylori* isolates in Smolensk, Russia in 2015-2016. *Helicobacter*. 2016; 21 (Suppl. 1):125.
13. *Graham D. Y., Lu H., Dore M.P.* Empiric 4-drug non-bismuth *Helicobacter pylori* therapies promote misuse (overuse) of antibiotics. *Helicobacter* 2016; 21 (Suppl. 1):139.
14. *McNichol A.G., Megraud F., Tepes B., et al.* Pan-European registry on *Helicobacter pylori* management (Hp-EuReg): interim analysis of the rescue treatment with bismuth, levofloxacin and amoxicillin. *Helicobacter* 2016; 21 (Suppl. 1):150.
15. *Cheung D.; Seong H., Kim J., Park S.* The impact of the probiotics of *Lactobacillus acidophilus* on the outcomes of *Helicobacter pylori* eradication treatment. *Helicobacter* 2016; 21 (Suppl. 1):150.
16. *Malferheiner P.* Welcome and introduction. Satellite Symposium «What's new in *Helicobacter pylori* eradication. The renaissance of bismuth». EHMSG XXIXth International Workshop. Magdeburg, 2016. - Oral presentation.
17. *Megraud F.* Overcoming *Helicobacter pylori* antibiotic resistance in Europe with bismuth. Satellite Symposium «What's new in *Helicobacter pylori* eradication. The renaissance of bismuth». EHMSG XXIXth International Workshop. Magdeburg, 2016. - Oral presentation.
18. *Bazzoli F.* Update on management of *Helicobacter pylori* infection and the role of bismuth. Satellite Symposium «What's new in *Helicobacter pylori* eradication. The renaissance of bismuth». EHMSG XXIXth International Workshop. Magdeburg, 2016. - Oral presentation.
19. *Шептулин А.А., Визе-Хрипунова М.А.* Современные возможности применения препаратов висмута в гастроэнтерологии. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2010; 20(3):63-7. [*Sheptulin A.A., Vize-Khripunova M.A.* The modern options of business application in gastroenterology. *Ross z gastroenterol gepatol koloproktol* 2010; 20(3):63-7].
20. *Malfertheiner P, Megraud F., O'Morain C.A., et al.* Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 2016 October 5. doi: org/10.1136/gutjnl-2016-312288.
21. *Talley N.J., Janssens L., Lauritsen K., et al.* Eradication of *Helicobacter pylori* in functional dyspepsia: randomised double blind placebo controlled trial with 12 month follow up. *Br Med J* 1999; 318:833-7.
22. *Осипенко М.Ф., Бикбулатова Е.А., Шакалуме Ю.Д. и др.* Резистентность *Helicobacter pylori* к кларитромицину в Новосибирске. Эксперим клин гастроэнтерол 2012; 8:15-7. [*Osipenko M.F., Bikbulatova Ye.A., Shakalite Yu.D.* et al. Clarithromycin resistance of *Helicobacter pylori* in Novosibirsk. *Ekspерим клин gastroenterol* 2012; 8: 15-7].
23. *Дехнич Н.Н., Костякова Е.А., Пунин А.А. и др.* Антибиотикорезистентность *H. pylori*: результаты микробиологического регионального исследования. Рос журн гастроэнтерол гепатол 2011; 21(2):37-42. [*Dekhnich N.N., Kostyakova E.A., Punin A.A.* et al. *H. pylori* antibiotic resistance: results of the regional microbiological investigation. *Ross z gastroenterol gepatol* 2011; 21(2):37-42].
24. *Нижевич А.А.* Клинико-морфологическая характеристика, генетические маркеры, диагностика и лечение НР-ассоциированных заболеваний у детей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2010. [*Nizhevich A.A.* Clinical and morphological features, genetic markers, diagnosis and treatment Нр-associated of diseases in pediatrics. MD degree thesis, author's abstract. М, 2010].
25. *Корниенко Е.А., Суворов А.Н., Ткаченко Е.И. и др.* Критический рост резистентности *Helicobacter pylori* к кларитромицину и педиатрической и взрослой гастроэнтерологической практике. Справочник поликлинического врача 2010; 12:54-6. [*Korniyenko Ye.A., Suvorov A.N., Tkachenko Ye.I.* et al. The critical growth of *Helicobacter pylori* clarithromycin resistance in both pediatric and adult gastroenterological practice. *Manual for polyclinic doctors*. 2010; 12:54-6].
26. *Gisbert J.* Maastricht V: Key messages in treatment. – EHMSG XXIXth International Workshop. Magdeburg, 2016. – Oral presentation.
27. *Graham D. Y., Lee Yi-Chia, Wu Ming-Siang* Rational *Helicobacter pylori* therapy: based medicine rather than medicine-based evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12:177-86.