

# Основные положения Согласительной конференции по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* — Маастрихт V (2015)\*

В пятом издании консенсуса Маастрихт, который состоялся во Флоренции в 2015 г., отражен значительный прогресс в лечении хеликобактерной инфекции и пересмотрены ключевые аспекты, связанные с клинической ролью *Helicobacter pylori*. В работе пятой согласительной конференции приняли участие 43 эксперта из 24 стран, которые рассмотрели новые данные, относящиеся к *H. pylori*. Были созданы 5 рабочих групп: 1) «Определение»; 2) «Диагностика»; 3) «Лечение»; 4) «Профилактика»; 5) «*H. pylori* и микробиота желудка». Результаты обсуждения включали в общий отчет после голосования всех экспертов из рабочих групп. Рекомендации основаны на современных и достоверных данных и разработаны в помощь практикующим врачам в лечении инфекции *H. pylori* и ассоциированных с ней заболеваний.

Материалы Маастрихтских консенсусов рассматривают каждые 4 года (традиционный интервал, в течение которого обновляются данные относительно клиники, диагностики и лечения *H. pylori*), что обуславливает целесообразность адаптации рекомендаций к современным требованиям.

Среди основных рассматриваемых проблем особое внимание было уделено повышению роста резистентности *H. pylori* к ранее эффективным схемам антибактериального лечения, что вызывает большое беспокойство и требует доработки терапевтических стратегий. Кроме того, были проведены исследования, которые продемонстрировали новые возможности и высокую эффективность первичной и вторичной профилактики рака желудка.

Значимым недавним событием была публикация нового Киотского консенсуса, важным результатом которого является определение гастрита, ассоциированного с *H. pylori*, как инфекционного заболевания (бактериальный гастрит). В связи с этим рекомендовано проведение антихеликобактерной терапии (АХБТ) всем пациентам с гастритом и наличием инфекции *H. pylori*.

Установлена взаимосвязь между *H. pylori* и микробиотой верхних и нижних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (микробиота кишечника была определена как необходимая

составляющая здоровья человека и выявлена ее роль в развитии патологических состояний).

Цель данного документа — доказать необходимость диагностирования инфекции *H. pylori* и лечения ее последствий, а также показать и стимулировать новые клинические направления для исследований в этой области.

В работе согласительной конференции Маастрихт V/Флоренция приняли участие 43 эксперта из 24 стран, которые рассмотрели новые данные, относящиеся к *H. pylori*. Были созданы 5 рабочих групп:

- 1) «Определение»;
- 2) «Диагностика»;
- 3) «Лечение»;
- 4) «Профилактика»;
- 5) «*H. pylori* и микробиота желудка».

Для каждого положения, выносимого на консенсус, была предоставлена доказательная база (фактические данные с ключевыми ссылками).

## 1. Определение

**Положение 1.** *H. pylori*-ассоциированный гастрит — это инфекционное заболевание независимо от симптомов и осложнений.

Уровень доказательств: 1b

Класс рекомендаций: A

*H. pylori*-ассоциированный гастрит — самостоятельная нозологическая форма/инфекционное состояние. *H. pylori* — патогенный микроорганизм, передается от человека к человеку, во всех популяциях вызывает развитие хронического активного гастрита, следствием

\* P. Malfertheiner, F. Megraud, C.A. O'Morain, J.P. Gisbert, E.J. Kuipers, A.T. Axon, F. Bazzoli, A. Gasbarrini, J. Atherton, D.Y. Graham, R. Hunt, P. Moayyedi, T. Rokkas, M. Rugge, M. Selgrad, S. Suerbaum, K. Sugano, E.M. El-Omar. Management of *Helicobacter pylori* infection — the Maastricht V/ Florence Consensus Report // Gut. — 2016. doi:10.1136/gutjnl-2016-312288.

Таблиця. **Уровень научной доказательности и рекомендаций**

Класс рекомендаций	Уровень доказательности	Тип исследования
A	1	1a Систематизированные обзоры рандомизированных исследований хорошего методического уровня и высокой однородности
		1b Единичное рандомизированное контролируемое исследование с ограниченным доверительным интервалом
		1c Единичное рандомизированное контролируемое исследование с риском систематической ошибки
B	2	2a Систематизированные обзоры когортных исследований (однородных)
		2b Единичные когортные исследования (включая рандомизированные контролируемые исследования низкого качества, то есть с оценкой исходов менее 80 %)
		2c Неконтролируемое когортное исследование/экологические исследования
	3	3a Систематизированный обзор исследований случай — контроль (однородных)
		3b Единичные случай-контроль-исследования
C	4	Описание случаев/когортные или исследования случай — контроль плохого качества
D	5	Мнение экспертов без критической оценки или основанное на данных физиологии и экспериментальных результатах

прогрессирования которого может быть язвенная болезнь, атрофический гастрит, аденокарцинома желудка и развитие MALT-лимфомы.

Эрадикация *H. pylori* способствует излечению хронического активного гастрита и может изменить риски прогрессирования и развития осложнений или рецидивов заболевания. В связи с этим *H. pylori* принято считать инфекционным заболеванием, независимым от индивидуальных симптомов и стадии заболевания.

**Положение 2.** Стратегия test-and-treat (диагностируй и лечи) показана при диспепсии неуточненной этиологии. Данный подход в каждом случае определяется соотношением цена/эффективность и не применим у пациентов с симптомами «тревоги» или у пациентов пожилого возраста.

Уровень доказательств: 1a

Класс рекомендаций: A

Такой подход является целесообразным с учетом региональной распространенности *H. pylori* и соотношения цена/эффективность. Он не применим к пациентам с симптомами «тревоги» или пожилым пациентам. У молодых пациентов с необследованной диспепсией стратегия test and treat является более предпочтительной, чем назначение ингибиторов протонной помпы (ИПП) и проведение эндоскопии, поскольку позволяет уменьшить затраты на диагностику и исключить дискомфорт, связанный с использованием инвазивной диагностики.

Некоторые рекомендации поддерживают начальное эмпирическое лечение ИПП, если распространенность *H. pylori* среди населения ниже 20 %. Скрининг инфекции *H. pylori* с помощью уреазного дыхательного теста (УДТ) может быть необязательным при условии, что ее распространенность в популяции менее 10 %, поскольку это может способствовать получению значительного количества ложноположительных результатов, приводящих к напрасному лечению. В таких случаях более предпочтительно проведение менее чувствительных серологических тестов, нежели УДТ.

Использование стратегии endoscopy and treat в регионах с низкой распространенностью *H. pylori* целесообразно с целью исключения патологии пищевода при наличии симптомов «тревоги» (потеря массы тела, дисфагия, явное желудочно-кишечное кровотечение (ЖКК), объемное образование в брюшной полости или признаки железодефицитной анемии). В таких случаях эндоскопия является необходимым и оправданным диагностическим методом. Эндоскопия также является предпочтительным методом при высоком риске рака желудка (РЖ), особенно у пожилых лиц, поскольку неинвазивные методы диагностики дают менее точные результаты. Стратегия test and treat в таких случаях не рекомендуется. Пороговые значения использования данной стратегии отличаются в разных регионах в зависимости от возраста пациентов с диагностированным РЖ.

**Положення 3.** Стратегию endoscopy and treat следует рассматривать у пациентов с диспепсическими симптомами, особенно среди населения в странах с низкой распространенностью *H. pylori*.

*Уровень доказательств: 5*

*Класс рекомендаций: D*

Эндоскопия должна включать визуализацию верхних отделов ЖКТ — пищевода, кардиального отдела желудка, дна желудка, тела желудка, пилорического отдела желудка, луковицы двенадцатиперстной кишки и нисходящей части двенадцатиперстной кишки с целью выявления каких-либо патологических изменений и проведения прицельной биопсии. Биопсия должна выполняться согласно стандартизованным протоколам.

**Положение 4.** *H. pylori* может увеличивать или уменьшать секрецию кислоты в желудке. Успешное лечение инфекции *H. pylori* может увеличивать, уменьшать или не изменять секрецию соляной кислоты.

*Уровень доказательств: 1a*

*Класс рекомендаций: A*

У пациентов с неатрофическим гастритом с преимущественным поражением антрального отдела секреция кислоты повышена. Это связано со снижением продукции соматостатина в антральном отделе и с увеличением уровня гастрина по сравнению с неинфицированной контрольной группой. У таких пациентов часто встречаются язвы двенадцатиперстной кишки и неязвенная диспепсия.

При атрофическом гастрите и гастрите с преимущественным поражением тела желудка секреция кислоты снижена. Данный фенотип ассоциируется с предраковыми состояниями и высоким риском РЖ.

Лечение *H. pylori* как в первом, так и во втором случае устраняет гастрит и приводит к частичной коррекции кислотности желудка.

**Положение 5.** Некоторые пациенты с симптомами диспепсии, имеющие диагностированную функциональную диспепсию (ФД), оказываются инфицированными *H. pylori*. В этом случае эрадикация *H. pylori* с применением терапии, подавляющей секрецию соляной кислоты, ведет к длительному снижению симптомов диспепсии у 10% пациентов по сравнению с эффектом назначения плацебо.

*Уровень доказательств: умеренный*

*Класс рекомендаций: A*

Глобальный Киотский консенсус по поводу *H. pylori*-ассоциированного гастрита установил новый ориентир для гастрита, сфокусировав

внимание на нем во всех клинических проявлениях, а также определенную позицию в отношении четырех главных вопросов.

*H. pylori*-ассоциированный гастрит может вызывать симптомы диспепсии и привести к гастроудуоденальной патологии, включая язвенную болезнь (ЯБ) и РЖ (органической патологии). Это противоречит Римским критериям III, в которых диспепсия, ассоциированная с *H. pylori*, относится к функциональным заболеваниям — ФД.

Многие *H. pylori*-положительные пациенты не имеют симптомов, однако у части пациентов инфицирование *H. pylori* является частой причиной диспепсических симптомов. Стойкая колонизация слизистой оболочки *H. pylori* практически всегда приводит к развитию хронического гастрита. Но в большинстве случаев симптомы являются временными.

**Положение 6.** Гастрит, ассоциированный с *H. pylori*, должен быть исключен раньше, чем диагностирована ФД.

*Уровень доказательств: 1a*

*Класс рекомендаций: A*

Симптомы диспепсии встречаются достаточно часто и могут быть результатом разных состояний/заболеваний верхних отделов ЖКТ. С помощью эндоскопического исследования можно установить разные клинические диагнозы, в том числе «гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь» (ГЭРБ) или ЯБ. Больным с диспепсией, но без проведения эндоскопических исследований, следует устанавливать диагноз ФД. *H. pylori*-ассоциированный гастрит — инфекционное заболевание, которое приводит к развитию хронического активного гастрита разной степени тяжести. АХБТ является терапией воспаленной слизистой оболочки желудка. В связи с этим диагноз «функциональная диспепсия» можно устанавливать только при отсутствии инфицирования *H. pylori* как после первичного исключения гастрита, ассоциированного с *H. pylori*, так и после подтверждения успешной АХБТ.

**Положение 7.** Использование ацетилсалициловой кислоты (АСК) и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС) увеличивает риск развития ЯБ у пациентов, инфицированных *H. pylori*. Антикоагулянты (АСК, кумарины, новые пероральные антикоагулянты) увеличивают риск кровотечения у больных ЯБ.

*Уровень доказательств: 1a*

*Класс рекомендаций: A*

НПВС, АСК и инфекция *H. pylori* являются самостоятельными факторами риска развития

ЯБ и ее осложнений. Использование НПВС влияет на риск развития язв и кровотечений.

Новые данные свидетельствуют о том, что антитромбоцитарная терапия, терапия АСК или антикоагулянтная терапия также увеличивают риск развития язвенного кровотечения. Поскольку инфекция *H. pylori* является независимым фактором риска развития ЯБ и кровотечений из ЖКТ, предполагают, что лица, инфицированные *H. pylori* и принимающие НПВС и АСК, подвержены большему риску развития кровотечений при ЯБ, чем неинфицированные лица.

**Положение 8.** Обследование на *H. pylori* следует проводить пациентам, принимающим АСК и НПВС, у которых в анамнезе есть указания на перенесенную ЯБ.

*Уровень доказательств: умеренный*

*Класс рекомендаций: А*

НПВС, АСК и инфекция *H. pylori* — независимые факторы риска развития ЯБ и ее осложнений. Больные, которым проводилось/проводится лечение НПВС, коксибами или АСК с перенесенной ЯБ или ЖКК в анамнезе, имеют высокий риск развития повторных кровотечений из верхних отделов ЖКТ. Таким образом, терапия ИПП является обязательной для тех пациентов, кто получает НПВС, коксибы, а также низкие дозы АСК. Наличие у пациентов анамнеза ЯБ и ЖКК, а также положительный результат теста на наличие *H. pylori* являются показанием для проведения у них АХБТ.

**Положение 9.** Длительное лечение ИПП изменяет рельеф слизистой оболочки при гастрите, ассоциированном с *H. pylori* (или топографию гастрита). Эрадикация *H. pylori* с длительным использованием ИПП лечит гастрит (уменьшает его выраженность).

*Уровень доказательств: низкий*

*Класс рекомендаций: А*

Степень колонизации бактериями и топография гастрита, ассоциированного с *H. pylori*, зависят от степени секреции соляной кислоты. При нормальной секреции соляной кислоты или незначительном ее увеличении бактериальная колонизация и воспаление слизистой оболочки преимущественно ограничиваются антрумом желудка. При снижении секреции соляной кислоты бактериальная колонизация увеличивается и воспалительный процесс распространяется на тело желудка, что приводит к развитию пангастрита.

Эрадикация *H. pylori* излечивает гастрит (уменьшает выраженность воспаления) независимо от продолжения эмпирической кислото-

снижающей терапии. Наличие ГЭРБ не должно отрицательно влиять на принятие врачом решения о назначении АХБТ.

**Положение 10.** Имеются доказательства того, что инфекция *H. pylori* связана с развитием железодефицитной анемии (ЖДА) неуточненной этиологии, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (ИТП) и дефицитом витамина В<sub>12</sub>. При этих заболеваниях необходимо провести диагностические тесты на наличие *H. pylori* и при положительном результате провести АХБТ.

*Уровень доказательств: очень низкий*

*Класс рекомендаций: слабый*

Связь между *H. pylori* и ЖДА неуточненной этиологии достаточно доказана как для взрослой, так и для детской популяции. Между инфекцией *H. pylori* и ЖДА существует четкая взаимосвязь — эрадикация *H. pylori* повышает уровень гемоглобина у таких пациентов. Рекомендации по лечению рецидивирующей ЖДА у пациентов с нормальными результатами эндоскопии и колоноскопии и наличием *H. pylori* настоятельно советуют проведение АХБТ.

Рекомендации Консенсуса по лечению ИТП предлагают пациентам с данной патологией проведение эрадикационной терапии при положительном результате обследования на наличие *H. pylori* (УДТ, определение антигенов в кале или эндоскопическая диагностика).

**Положение 11.** *H. pylori* имеет положительную и отрицательную связь с большим количеством других внегастроудоденальных состояний/заболеваний. Этиология этих взаимосвязей не доказана.

*Уровень доказательств: умеренный*

*Класс рекомендаций: умеренный*

Инфекция *H. pylori* и цитотоксин-ассоциированный продукт гена CagA(+) штаммов *H. pylori* связаны с развитием атеросклероза. Выявлена взаимосвязь между *H. pylori* и некоторыми неврологическими заболеваниями (инсульт, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона). Однако этих данных недостаточно для установления четкой причинно-следственной связи или взаимосвязи с лечением. В ряде популяций между частотой инфекции *H. pylori* и распространенностью некоторых заболеваний, таких как бронхиальная астма и ожирение, выявлена обратная пропорциональная связь.

**Положение 12.** Эрадикация *H. pylori* является терапией первой линии при низкодифференцированной лимфоме желудка (MALT-лимфома).

*Уровень доказательств: средний*

*Класс рекомендаций: А*



Інфекція *H. pylori* тесно зв'язана з MALT-лимфомою желудка. Проведення АХБТ на ранніх стадіях (I/II согласно класифікації Lugano) MALT-лимфомы желудка способствує излеченію у 60–80 % пацієнтів. При розвитку послєдуючих стадій ерадикація *H. pylori* обычно не еффеєтивна, таким пацієнтам необхідно доповнітельні альтернативні методи терапії. Пацієнти з MALT-лимфомою желудка подвержені повышенному ризику розвитку аденокарциномы желудка, поэтому после АХБТ необходимо активное динамическое наблюдение за состоянием пацієнтів и применение альтернативных методов лечения (химиотерапія или лучевая терапія) при прогрессировании заболевания или отсутствию ответа на терапію.

## 2. Діагностика

**Положение 1.** УДТ является наиболее изученным и рекомендуемым неинвазивным методом в стратегии test and treat. Исследование кала на наличие антигенов *H. pylori* с применением моноклональных антител. Серологические тесты можно использовать только после положительного результата стул-теста на антигены *H. pylori*. Учитывая это, использование быстрых (офисных) серологических тестов с использованием цельной крови следует избегать.

*Уровень доказательств: 2a*

*Класс рекомендаций: B*

УДТ является лучшим методом диагностики инфекции *H. pylori* с высокой чувствительностью и специфичностью, а также с высокой доказательностью. УДТ имеет относительно низкую стоимость, однако поскольку он подвергает пацієнтів воздействию радиации, то не может быть использован у детей и беременных женщин.

Определение антигенов в кале может быть применимо в некоторых популяциях. Имеет высокую чувствительность и специфичность при использовании моноклональных антител (ИФА).

Серологические тесты имеют высокую чувствительность и специфичность, но эти тесты могут выполняться по-разному в разных регионах в зависимости от антигенного состава циркулирующих штаммов (определенных гистологически, культуральным методом, полимеразноцепной реакцией (ПЦР)). Что касается других методов, то их прогностические значения зависят в значительной степени от распространенности инфекции.

Серологические тесты Rapid с использованием цельной крови могли бы облегчить применение стратегии test and treat в общей практике

как скрининговый метод, однако эти тесты еще не утверждены, так как их чувствительность и специфичность продолжают изучать из-за низкой информативности и противоречивых результатов.

**Положение 2.** Прием ИПП необходимо отменить как минимум за 2 недели до проведения обследования на наличие инфекции *H. pylori*. Антибиотики и препараты висмута должны быть отменены за 4 нед до обследования *H. pylori*.

*Уровень доказательств: 2b*

*Класс рекомендаций: B*

ИПП имеют антихеликобактерную активность и уменьшают бактериальную нагрузку, что приводит к ложноотрицательным результатам тестов на мочевины, стул-теста, быстрого уреазного теста. Кроме того, бактерии могут ингибировать активность уреазы.

Считается «успешной» 14-дневная АХБТ, тогда как 7-дневная трактуется как достаточная.

Антагонисты H<sub>2</sub>-рецепторов оказывают минимальное влияние на чувствительность быстрого уреазного теста (БУТ) и не снижают чувствительность стул-теста и БУТ. Блокаторы H<sub>2</sub>-рецепторов не обладают антихеликобактерной активностью.

Антибиотики и препараты висмута необходимо отменить за 4 нед до обследования из-за возможного увеличения бактериальной нагрузки при неудачной АХБТ.

**Положение 3.** В клинической практике при наличии показаний для проведения эндоскопии и отсутствии противопоказаний к биопсии БУТ рекомендуют в качестве диагностического теста первой линии. В случае положительного результата теста необходимо назначение АХБТ. При этом необходимо взятие биопсии из тела и антрального отдела желудка. БУТ не рекомендуют для оценки эффективности эрадикации *H. pylori*.

*Уровень доказательств: 2b*

*Класс рекомендаций: B*

Чувствительность БУТ составляет около 90 %, специфичность — 95–100 %, ложноположительные результаты теста выявляются редко; ложноотрицательные результаты могут возникать у пацієнтів с недавним ЖКК или при приеме ИПП, антибиотиков или висмут-содержащих препаратов, а также при выраженной атрофии и кишечной метаплазии. При выполнении БУТ пацієнты не должны принимать антибиотики или препараты висмута в течение 4 нед и ИПП в течение 2 нед до проведения БУТ. Полученные результаты биопсии из антрально-

го отдела и дна желудка могут увеличить чувствительность теста. Ложноотрицательный результат теста встречается чаще, чем ложноположительный, поэтому отрицательный результат не следует использовать для исключения *H. pylori*. Ложноположительные результаты встречаются редко и обусловлены уреазными контагиозными бактериями, такими как *Proteus mirabilis*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella*, пневмонии, *Enterobacter cloacae* и *Staphylococcus aureus*. Основным преимуществом при проведении БУТ является возможность получения быстрого результата, что позволяет сразу назначить АХБТ.

**Положение 4.** Для диагностики гастрита, ассоциированного с *H. pylori*, минимальным стандартным исследованием является проведение двух биопсий из антрального отдела (по большой или малой кривизне на 3 см проксимальнее пилорического отдела) и двух биопсий из середины тела желудка. Дополнительную биопсию (взятие биоптатов) применяют с целью обнаружения предраковых поражений желудка.  
*Уровень доказательств: 2b*  
*Класс рекомендаций: B*

Известно, что атрофия и кишечная метаплазия чаще выявляются по малой кривизне желудка, чем по большой. Такая топография обусловлена влиянием, помимо хеликобактерной инфекции, других причин, тогда как в теле желудка такие изменения провоцирует длительная персистенция инфекции *H. pylori*.

В соответствии с обновленной Сиднейской системой требуется взятие биоптатов по малой и большой кривизне желудка и из антрального отдела желудка.

Для диагностики гастрита, ассоциированного с *H. pylori*, минимальным стандартным исследованием является проведение двух биопсий из антрального отдела (по большой или малой кривизне на 3 см проксимальнее пилорического отдела) и двух биопсий из середины тела желудка. Дополнительную биопсию (взятие биоптатов) применяют с целью обнаружения предраковых поражений желудка.

Хромовидеоэндоскопия позволяет проводить прицельную биопсию.

**Положение 5.** В большинстве случаев хеликобактерная инфекция может быть диагностирована благодаря биопсии желудка с использованием лишь гистохимического метода окрашивания. В случаях хронического (активного) гастрита, при котором *H. pylori* не определяется гистохимическим методом окрашивания, в качестве

вспомогательного метода для выявления *H. pylori* может быть использован иммуногистохимический метод. В случае нормальной гистологии иммуногистохимическое окрашивание не следует выполнять.

*Уровень доказательств: 2b*  
*Класс рекомендаций: A*

Гистохимическое исследование является золотым стандартом диагностики *H. pylori*.

**Положение 6.** Кларитромицин является препаратом первой линии. Рекомендуется предварительно определить чувствительность к кларитромицину. Уровень резистентности к кларитромицину превышает 15%. Тест на определение чувствительности к антибиотикам может быть выполнен с помощью либо стандартного теста чувствительности к антибиотикам (для определения резистентности *H. pylori* к кларитромицину и/или фторхинолонам), либо молекулярных тестов, которые выполняют непосредственно на гастробиоптате.

*Уровень доказательств: очень низкий*  
*Класс рекомендаций: слабый*

**Положение 7.** В случае отсутствия эффективности АХБТ при выполненной эндоскопии, культуральном исследовании и стандартном определении чувствительности к антибиотикам рекомендуется стандартная эрадикационная квадротерапия без препаратов висмута.

*Уровень доказательств: слабый*  
*Класс рекомендаций: A*

Культуральное исследование необходимо прежде всего для определения резистентности *H. pylori* к кларитромицину и фторхинолонам, левофлоксацину, метронидазолу, рифампицину, а также к амоксициллину и тетрациклину.

В случае «последовательной» терапии при резистентности штамма к кларитромицину необходимо использовать другие антибиотики для эффективной АХБТ. По возможности следует проверить уровень резистентности к кларитромицину. При отсутствии ответа на первичную терапию, в случае проведения эндоскопического исследования во всех географических регионах перед назначением препаратов второй линии необходимо проведение культурального исследования в связи с высокой вероятностью инфицирования резистентным штаммом, которая в среднем составляет 60–70% для кларитромицина.

Если используется висмут-содержащая квадротерапия, то определять чувствительность к антибиотикам не рекомендуется, поскольку риск резистентности к тетрациклину крайне

низкий, а резистентность к метронидазолу не оказывает значимого влияния.

**Положение 8.** Серологические тесты имеют высокую степень точности и могут быть использованы в региональном масштабе для неинвазивной диагностики *H. pylori*.

*Уровень доказательств: 2a*

*Класс рекомендаций: B.*

Серологический метод — неинвазивный метод для диагностики инфекции *H. pylori*. Существует ряд клинических состояний, которые могут привести к низкому содержанию бактерий в желудке и снижению чувствительности всех диагностических методов, кроме серологического. Эти клинические ситуации включают: язвенное кровотечение, атрофический гастрит, МАЛТ-лимфому и карциному желудка. Методы ИФА предпочтительнее БУТ.

Серологические методы не должны быть использованы как методы для мониторинга эффективности эрадикации *H. pylori*.

**Положение 9.** Серологическое исследование по определению пепсиногена (ПГ) рекомендовано как наиболее приемлемый неинвазивный тест для изучения состояния слизистой оболочки желудка (неатрофических и атрофических). Соотношение содержания ПГ1 и ПГ2 рекомендовано считать биомаркером новообразований желудка.

*Уровень доказательств: 2a*

*Класс рекомендаций: A*

Прогностическое значение определения ПГ ограничено у пациентов с очаговой атрофией антрального отдела желудка. Недавно в качестве серологической «биопсии» у больных с диспепсией предложена Серологическая панель (GastroPanel), которая включает сывороточный ПГ1, ПГ2, гастрин-17 и антигеликобактерные антитела. Эти тесты показали свою эффективность в качестве инструментов неинвазивной диагностики как у отдельных пациентов, так и в популяционных скринингах. Серологические тесты (ПГ1, ПГ2 и анти-*H. pylori* антитела) могут быть использованы для идентификации пациентов с повышенным риском развития РЖ

**Положение 10.** УДТ является наилучшим вариантом для подтверждения эрадикации *H. pylori*, а моноклональное исследование кала на наличие антигенов *H. pylori* — альтернативой. Оно должно быть выполнено не ранее, чем через 4 нед после того, как завершено лечение.

*Уровень доказательств: 1a*

*Класс рекомендаций: A*

УДТ является подтвержденным и надежным тестом для оценки эффективности эрадикации *H. pylori*, в качестве альтернативы можно провести исследование кала на наличие антигенов *H. pylori*. Ложноотрицательные результаты могут быть у пациентов, принимающих ИПП и антибиотиков (ингибирование роста и бактерицидная активность в отношении *H. pylori*, подтвержденные при помощи УДТ). Поэтому контроль эрадикации следует проводить не ранее чем через 4–8 нед после завершения АХБТ. ИПП должны быть отменены как минимум за 2 нед, поскольку их прием снижает чувствительность УДТ и стул-теста.

**Положение 11.** Эрадикация *H. pylori* может повлиять на течение гастрита желудка и уменьшить атрофию, но не кишечную метаплазию (КМ).

*Уровень доказательств: умеренный*

*Класс рекомендаций: A*

Хеликобактерная инфекция является главным фактором в многоступенчатом процессе канцерогенеза желудка — «каскаде Корреа»: острый гастрит — хронический гастрит — атрофия желудка — кишечная метаплазия — дисплазия — аденокарцинома желудка. В трех метаанализах установлено достоверное уменьшение атрофии желудка без изменения степени КМ.

### 3. Лечение

**Положение 1.** В большинстве стран мира возрастает резистентность *H. pylori* к антибиотикам.

*Уровень доказательств: умеренный*

*Класс рекомендаций: A*

Несмотря на различия в экономическом состоянии стран, резистентность *H. pylori* к антибиотикам увеличилась глобально, в связи с чем уменьшилась эффективность АХБТ. Резистентность к кларитромицину в настоящее время достигла примерно 30 % в Италии и Японии, 40 % — в Турции, 50 % — в Китае, 15 % — в Швеции и на Тайване.

**Положение 2.** Не следует назначать трехкомпонентную терапию, включающую ИПП и кларитромицин, без предварительного определения чувствительности к антибиотикам в регионах, где уровень резистентности к кларитромицину превышает 15 %.

*Уровень доказательств: очень низкий*

*Класс рекомендаций: слабый*

**Положение 3.** Для каждого пациента, который ранее уже принимал один из основных антибиотиков, необходимо определять резистентность

к антибиотикам, несмотря на низкий уровень резистентности у населения. Результаты чувствительности основываются как на популяционном, так и индивидуальном уровне.

*Уровень доказательств: низкий*

*Класс рекомендаций: А*

Назначать АХБТ необходимо с учетом общей резистентности в регионе. АХБТ должна основываться на самой эффективной региональной схеме, желательно, с учетом индивидуальной чувствительности или чувствительности к антибиотикам в данной популяции. Клинические рекомендации должны основываться как на общей, так и на индивидуальной восприимчивости. Это относится к кларитромицину, метронидазолу и левофлоксацину, но не к амоксициллину или тетрациклину.

**Положение 4.** В регионах, где уровень резистентности к кларитромицину > 15 %, рекомендуется висмут-содержащая квадротерапия. Если применение такой схемы невозможно, то показана «последовательная» терапия или квадротерапия, не содержащая висмут (одновременно ИПП, амоксициллин, кларитромицин и метронидазол). В районах с высокой двойной кларитромицин- и метронидазол-резистентностью рекомендуется первая линия висмут-содержащей квадротерапии.

*Уровень доказательств: низкий*

*Класс рекомендаций: А*

Исследования, проведенные недавно в Испании, Греции и Италии, продемонстрировали высокую эффективность висмут-содержащей квадротерапии, несмотря на резистентность к метронидазолу в Европе.

В регионах с высокой резистентностью как к кларитромицину, так и к метронидазолу, висмут-содержащая квадротерапия является терапией выбора. Рекомендовано избегать назначения кларитромицина и отдавать предпочтение комбинации альтернативных антибиотиков, резистентность которых не является значимой (амоксициллин, тетрациклин, фуразолидон, рифабутин), или повышению доз, интервала между приемами препаратов и длительности лечения (например, метронидазолом).

В регионах, где уровень резистентности к тетрациклину высокий, необходимо рассматривать висмут-содержащую квадротерапию или комбинацию фуразолидона и метронидазола или амоксициллина и метронидазола, а также трехкомпонентную терапию с препаратами висмута + ИПП, амоксициллин и кларитромицин или левофлоксацин.

**Положение 5.** Длительность висмут-содержащей квадротерапии должна составлять не менее 14 или 10 дней, если на региональном уровне такая длительность терапии доказала свою эффективность.

*Уровень доказательств: очень низкий*

*Класс рекомендаций: слабый*

Продолжительность терапии препаратами висмута для эрадикации *H. pylori*, как правило, 7–14 дней. Метаанализ 35 исследований с участием 4763 пациентов показал, что использование солей висмута в виде монотерапии или совместно с антибиотикотерапией при эрадикации *H. pylori* является безопасным и хорошо переносится.

При использовании ИПП, висмута, метронидазола и тетрациклина в течение 10–14 дней частота эрадикации *H. pylori* достигла  $\geq 85\%$  даже в регионах с высоким уровнем резистентности к метронидазолу.

В настоящее время висмут-содержащую квадротерапию следует считать эффективной при условии, что дозы достаточны и продолжительность терапии составляет не менее 10 дней, а в районах с высокой резистентностью к метронидазолу — предпочтительно 14 дней.

**Положение 6.** Резистентность к кларитромицину снижает эффективность тройной и последовательной терапии, резистентность к метронидазолу — эффективность последовательной терапии, резистентность к кларитромицину и метронидазолу — эффективность комбинированной и сопутствующей терапии (рисунок).

*Уровень доказательств: умеренный*

*Класс рекомендаций: А*

В настоящее время терапевтические ожидания от кларитромицин-содержащей и висмут-содержащей терапии могут быть спрогнозированы в зависимости от уровня резистентности к кларитромицину и метронидазолу.

**Положение 7.** В настоящее время сопутствующая терапия (ИПП, амоксициллин, кларитромицин и метронидазол назначают одновременно) является предпочтительной, поскольку установлена ее значительная эффективность в отношении преодоления антибиотикорезистентности в сравнении с висмут-содержащей квадротерапией.

*Уровень доказательств: умеренный*

*Класс рекомендаций: А*

**Положение 8.** Рекомендуемая продолжительность сопутствующей квадротерапии без висмута составляет 14 или 10 дней, если такая продол-



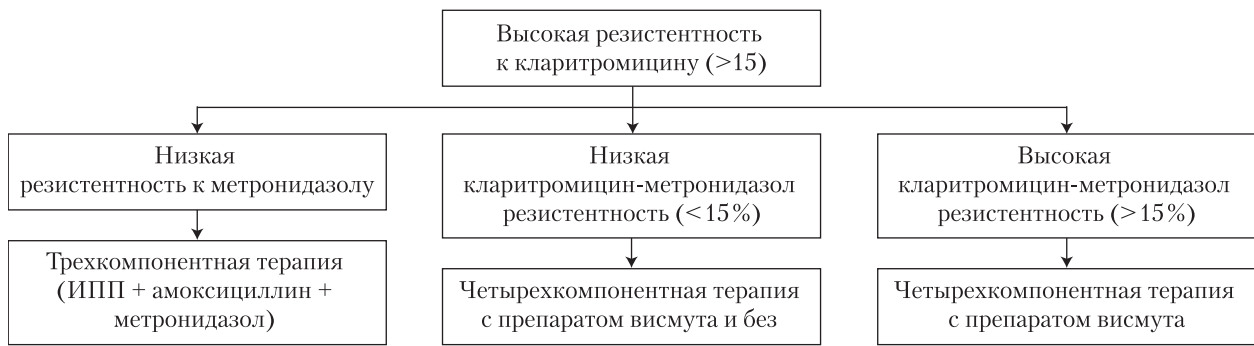


Рисунок. Схемы антихеликобактерной терапии в зависимости от степени резистентности к кларитромицину

жительность терапии была эффективна на региональном уровне.

*Уровень доказательств: очень низкий*  
*Класс рекомендаций: слабый*

В недавнем исследовании сравнивали эффективность и переносимость стандартной и так называемой оптимизированной сопутствующей терапии (новое поколение ИПП в больших дозах (эзомепрозол в дозе 40 мг два раза в сутки) и увеличение продолжительности лечения до 14 дней). Установлена высокая степень эрадикации при использовании оптимизированной терапии (91 % против 86 %). Несмотря на то, что частота побочных эффектов была выше при оптимизированном лечении, они были незначительные и не оказывали отрицательного влияния на эффективность лечения.

**Положение 9.** В регионах с низкой устойчивостью к кларитромицину тройная терапия рекомендуется как первая линия эмпирического лечения. Висмут-содержащая квадротерапия является альтернативой.

*Уровень доказательств: 1a*  
*Класс рекомендаций: А*

В регионах с низкой устойчивостью к кларитромицину стандартная ИПП-кларитромицин-содержащая терапия все еще рекомендуется в качестве терапии первой линии. Квадротерапия с использованием препаратов висмута является альтернативой первой линии.

**Положение 10.** Применение высоких доз ИПП два раза в сутки повышает эффективность тройной терапии. Эзомепразол и рабепразол могут быть препаратами выбора в Европе и Северной Америке, где преобладают быстрые метаболизаторы ИПП.

*Уровень доказательств: низкий*  
*Класс рекомендаций: слабый*

Вероятнее всего, *H. pylori* находятся в нерепликативном состоянии, если в желудке низкий рН (3–6). За счет повышения рН бактерии переходят в состояние репликации и становятся восприимчивыми к амоксициллину и кларитромицину. Роль ИПП подтверждена результатами нескольких метаанализов, которые свидетельствуют о более высокой эрадикации при использовании трехкомпонентной терапии с применением кларитромицина, амоксициллина, метронидазола и ИПП два раза в сутки, по сравнению с однократным приемом ИПП. Установлено, что эзомепразол и рабепразол увеличивают эффективность эрадикационной терапии *H. pylori*.

**Положение 11.** Длительность терапии ИПП-кларитромицин-содержащей тройной терапии должна быть продлена до 14 дней, если более короткая терапия была не эффективна на региональном уровне.

*Уровень доказательств: умеренный*  
*Класс рекомендаций: А*

Десятидневная терапия по эффективности превосходит 7-дневную. Повышение показателей эффективности лечения было большим при использовании 14-дневной, а не 10-дневной терапии. Отличий в частоте побочных эффектов не установлено. Схема АХБТ должна назначаться в каждой конкретной области в зависимости от региональной ее эффективности, переносимости и побочных эффектов с учетом стоимости данного лечения. При длительном использовании кларитромицина следует учитывать сердечно-сосудистые риски.

**Положение 12.** В случае неэффективности висмут-содержащей квадротерапии рекомендуется фторхинолон-содержащая трехкомпонентная или четырехкомпонентная терапия. В случае высокой резистентности к хинолону, альтернативной тера-

пией служит комбинация препаратов висмута с другими антибиотиками или рифабутином.

*Уровень доказательств: очень низкий*

*Класс рекомендаций: слабый*

Левифлоксацин-содержащая тройная терапия эффективна как терапия второй линии после кларитромицин-содержащей и должна быть рекомендована после неэффективной висмут-содержащей квадротерапии.

**Положение 13.** При неэффективности трехкомпонентной ИПП-амоксициллин-кларитромицин-содержащей терапии в качестве терапии второй линии рекомендуется висмут-содержащая квадротерапия или фторхинолон-содержащая тройная или квадротерапия.

*Уровень доказательств: 2*

*Класс рекомендаций: слабый*

После отсутствия эффекта от тройной терапии (ИПП-амоксициллин-кларитромицин) или при приобретенной резистентности к кларитромицину повторение одной и той же схемы не допустимо. Одобрено применение либо левифлоксацин-содержащей тройной терапии, либо висмут-содержащей квадротерапии как эффективной терапии второй линии для эрадикации *H. pylori*.

Висмут-содержащая квадротерапия по-прежнему представляет собой обоснованную терапию второй линии для эрадикации *H. pylori*, особенно в регионе с высокой устойчивостью к фторхинолонам. В качестве терапии второй линии 14-дневная висмут-содержащая квадротерапия обеспечивает более высокие показатели эрадикации, чем 7-дневная.

**Положение 14.** После того, как квадротерапия без препаратов висмута оказалась неэффективной, рекомендуется либо висмут-содержащая квадротерапия либо фторхинолон-содержащая тройная или квадротерапия.

*Уровень доказательств: очень низкий*

*Класс рекомендаций: слабый*

Большинство исследований одобрили резервную терапию, включающую левифлоксацин, амоксициллин и ИПП, при которой общий уровень эрадикации составил 78% (201 пациент), из-за отсутствия эффекта от назначения без висмут-содержащей квадротерапии.

Применение препаратов висмута в эрадикационных схемах позволяет преодолевать резистентность к кларитромицину и левифлоксацину. Схема квадротерапии с добавлением висмута (ИПП, амоксициллин, левифлоксацин, висмут) показала обнадеживающие результаты.

Другие варианты лечения являются неизученными.

**Положение 15.** Для проведения лечения после неэффективной терапии второй линии рекомендуется определить культуральную чувствительностью к антибиотикам или молекулярную устойчивость генотипа.

*Уровень доказательств: очень низкий*

*Класс рекомендаций: слабый*

**Положение 16.** После неэффективной терапии первой линии (на основе кларитромицина) и терапии второй линии (с висмут-содержащей четырехкомпонентной схемой) рекомендуют использовать фторхинолон-содержащую схему. В регионах с известной высокой устойчивостью к фторхинолонам следует рассмотреть комбинацию препаратов висмута с разными антибиотиками или рифабутин-содержащую терапию.

*Уровень доказательств: очень низкий*

*Класс рекомендаций: слабый*

**Положение 17.** После неэффективной терапии первой (тройная или не содержащая висмут квадротерапия) и второй (фторхинолон-содержащая терапия) линии рекомендовано применение висмут-содержащей квадротерапии.

*Уровень доказательств: очень низкий*

*Класс рекомендаций: слабый*

Схема висмут-содержащей квадротерапии с метронидазолом, тетрациклином и омепразолом обеспечивает высокую степень эрадикации у пациентов, у которых не получен ответ на предыдущие схемы эрадикации *H. pylori*. Схема, основанная на применении висмута, является эффективным вариантом резервной терапии. Кроме того, квадротерапия с препаратами висмута не влияет на резистентность к кларитромицину и фторхинолону.

**Положение 18.** После неэффективной не содержащей препаратов висмута терапии второй линии (фторхинолон-содержащая терапия) рекомендуется использовать трехкомпонентную или четырехкомпонентную терапию на основе кларитромицина. Другим вариантом может быть комбинирование препаратов висмута с разными антибиотиками.

*Уровень доказательств: очень низкий*

*Класс рекомендаций: слабый*

Тройная терапия на основе кларитромицина (в регионах с низкой резистентностью к кларитромицину) или не содержащая препаратов висмута квадротерапия (в регионах с высокой резистентностью к кларитромицину) являются эффективными в том случае, если кларитромицин

не применялся ранее. Другой вариант — повторное использование препаратов висмута и двух ранее не использовавшихся антибиотиков.

**Положение 19.** В регионах с низким уровнем резистентности к кларитромицину больным с аллергией на пенициллин в качестве терапии первой линии назначают схему ИПП + кларитромицин + метронидазол, а в регионах с высоким уровнем резистентности к кларитромицину предпочтительна квадротерапия с препаратом висмута.

*Уровень доказательств: очень низкий*

*Класс рекомендаций: слабый*

У больных с установленной аллергией на пенициллин было эффективно 10-дневное лечение с ИПП, тетрациклином и метронидазолом. Эффективность данной комбинации повышалась при добавлении препаратов висмута (соответственно квадротерапии). Ее можно рекомендовать как терапию первой линии при наличии аллергии на пенициллин (особенно в регионах с высокой резистентностью к метронидазолу и/или кларитромицину).

**Положение 20.** Фторхинолон-содержащая схема представляет собой эмпирическую терапию второй линии как резервный вариант при наличии аллергии на пенициллин.

*Уровень доказательств: очень низкий*

*Класс рекомендаций: слабый*

#### 4. Профилактика /здоровоохранение

**Положение 1.** Инфекция *H. pylori* общепризнана ведущим этиологическим фактором развития РЖ.

*Уровень доказательств: 1a*

*Класс рекомендаций: А*

Признано, что по меньшей мере 90 % случаев рака связаны с инфекцией *H. pylori*, тогда как вирус Эпштейна — Барр и другие редкие причины (включая наследственные) составляют небольшую долю среди причин РЖ в мире. *H. pylori* является независимым фактором риска развития РЖ как кишечного, так и диффузного типа.

**Положение 2.** Инфекция *H. pylori* также является фактором риска развития проксимального РЖ при условии, что аденокарцинома пищевода-желудочного перехода была исключена соответствующим образом.

*Уровень доказательств: 2*

*Класс рекомендаций: В*

Практически во всех эпидемиологических исследованиях отличия между проксимальным раком и некардиальным раком желудка не уста-

новлены, так же, как и между аденокарциномой, локализованной в пищеводно-желудочном сочленении и проксимальнее, и аденокарциномой слизистой кардиального отдела. *H. pylori* является основным фактором риска развития аденокарциномы желудка при всех локализациях.

**Положение 3.** Эрадикация *H. pylori* уменьшает риск развития рака желудка.

*Уровень доказательств: низкий*

*Класс рекомендаций: умеренный*

При бессимптомном течении инфекции, а также у пациентов после резекции желудка по поводу рака желудка на ранней стадии, эрадикация *H. pylori* оказывает важное влияние. Риск развития РЖ может быть снижен на 34 %.

**Положение 4.** Влияние факторов внешней среды вторично по отношению к инфицированию *H. pylori*.

*Уровень доказательств: 2a*

*Класс рекомендаций: А*

**Положение 5.** Эрадикация *H. pylori* уменьшает воспалительные реакции. Раннее лечение предотвращает прогрессирование предраковых состояний.

*Уровень доказательств: 1b*

*Класс рекомендаций: В*

После эрадикации *H. pylori* происходит быстрое снижение активного воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка.

Эрадикация *H. pylori* предотвращает прогрессирование предраковых состояний — снижает на 77,2 % частоту атрофии (но не КМ).

**Положение 6.** Эрадикация *H. pylori* предотвращает атрофию желудка при отсутствии КМ, замедляет прогрессирование предраковых и опухолевых поражений у части пациентов.

*Уровень доказательств: 1b*

*Класс рекомендаций: А*

Эрадикация *H. pylori* является также терапией хронического активного гастрита. Это может быть связано с определенным восстановлением желез. Однако такое утверждение правомерно лишь по отношению к обратному развитию атрофии. Кишечная метаплазия после АХБТ не подвергается обратному развитию, а может только затормозиться, что доказано исследованиями на многочисленной группе пациентов.

**Положение 7.** Риск развития РК может быть снижен при проведении эрадикационной терапии до развития атрофии и КМ.

*Уровень доказательств: 2b*

*Класс рекомендаций: В*

Остается неизвестным, когда эрадикация *H. pylori* может быть успешной в отношении предотвращения прогрессирования РЖ.

**Положение 8.** Эрадикация *H. pylori* для профилактики РЖ — экономически эффективна среди населения с высоким риском развития РЖ.

*Уровень доказательств: умеренный*

*Класс рекомендаций: А*

**Положение 9.** Эрадикация *H. pylori* имеет более широкую клиническую и экономическую пользу и должна рассматриваться во всех популяциях не только с целью профилактики РЖ.

*Уровень доказательств: низкий*

*Класс рекомендаций: слабый*

Клинические и экономические преимущества эрадикации *H. pylori* подтверждают ее роль в профилактике ЯБ — заболевания, которое имеет серьезные осложнения и является причиной высокой смертности во всем мире. Также эрадикация *H. pylori* уменьшает рецидивы кровотечений при ЯБ, развитии НПВП-индуцированных язв и необъяснимых диспепсических симптомов. С экономической точки зрения стратегия test-and-treat может быть экономически эффективной.

**Положение 10.** Стратегию screen-and-treat *H. pylori* рекомендуют для применения в группах лиц с высоким риском развития РЖ.

*Уровень доказательств: умеренный*

*Класс рекомендаций: А*

**Положение 11.** Стратегия screen-and-treat при гастрите, ассоциированном с *H. pylori*, должна рассматриваться в популяции как со средним, так и с низким риском развития РЖ.

*Уровень доказательств: низкий*

*Класс рекомендаций: слабый*

После заседания рабочей группы IARC в декабре 2013 г. был сделан вывод о том, что во всех странах следует рассмотреть возможность введения популяционных программ на основе стратегии screen-and-treat, учитывая распространенность заболевания и других приоритетов в области здравоохранения, таких как анализ соотношения затрат и пользы, а также возможных негативных последствий. Также следует учитывать научно обоснованную оценку процесса внедрения и реализации программы.

**Положение 12.** Стратегия screen-and-treat *H. pylori* рекомендуется у лиц с повышенным риском развития РЖ.

*Уровень доказательств: умеренный*

*Класс рекомендаций: сильный*

Лица с «фенотипом РЖ» находятся в группе повышенного риска РЖ. Преобладание гастрита тела желудка, атрофического гастрита/КМ, гипохлоргидрии свидетельствует о текущей или перенесенной инфекции *H. pylori*.

**Положение 13.** Основанный на эндоскопии скрининг следует рассматривать как вариант в популяции и у отдельных лиц с повышенным риском развития РЖ.

*Уровень доказательств: очень низкий*

*Класс рекомендаций: слабый*

**Положение 14.** При наличии прогрессирующих пренеопластических изменений (атрофия /КМ) требуется проведение дополнительной эндоскопической верификации.

*Уровень доказательств: очень низкий*

*Класс рекомендаций: умеренный*

Выбор пациентов для наблюдения должен быть основан на критериях гистологической классификации (OLGA/OLGIM).

**Положение 15.** Следует поддерживать кампании по информированию общественности о профилактике РЖ.

*Уровень доказательств: D*

*Класс рекомендаций: А*

Методология, используемая в кампании по информированию общественности, отличается в зависимости от стратегии: средства массовой информации, социальная реклама, общественная информация, связь с государственными органами и общественными мероприятиями. Коммуникационные стратегии могут быть оценены по трем уровням: 1) краткосрочные результаты (осведомленность, отношение, сдвиги), 2) промежуточные результаты (знание, отношение/сдвиги в политике), 3) долгосрочные результаты (изменения в поведении, изменение уровня заболеваемости).

Следует всячески поощрять информирование общественности о факторах риска РЖ и скрининг заболевания в регионах с высоким риском.

**Положение 16.** Массовая эрадикация с использованием стратегии screen-and-treat и применением стандартных антибиотиков может способствовать дополнительной резистентности патогенных микроорганизмов, помимо резистентности *H. pylori*.

*Уровень доказательств: 1b*

*Класс рекомендаций: А*

Широкое применение для профилактики РЖ антибиотиков, которые обычно используют при лечении угрожающих для жизни состояний (амоксциллин, кларитромицин, левофлокса-



цин), может выработать резистентность у других бактерий.

Использование одного макролида по самой короткой схеме в минимальной дозе (кларитромицин в дозе 500 мг два раза в день в течение 7 дней) для эрадикации инфекции *H. pylori* повысило устойчивость макролид-резистентных фарингеальных *Streptococcus pneumoniae* в плацебоконтролируемых исследованиях на здоровых добровольцах. Разница была статистически значимой в течение всего исследуемого периода (на протяжении 180 дней).

Применение макролидов было связано с увеличением резистентности к *Streptococcus pyogenes* и *Staphylococcus aureus*, являющихся частыми причинами внебольничных инфекций.

Широкое использование фторхинолонов ассоциировано со значительным возрастанием резистентности уропатогенных микроорганизмов *Escherichia coli* и циркуляции штаммов бактерий, синтезирующих β-лактамазы широкого спектра, обладающих множественной лекарственной резистентностью.

Висмут, тетрациклин и метронидазол — менее важные антибактериальные препараты в лечении состояний, которые угрожают жизни, поэтому являются более подходящими для масштабного применения. Резистентность рифабутина может развиться после нескольких месяцев длительного применения препарата, поэтому кратковременное лечение не предполагает существенного повышения резистентности к микобактериям туберкулеза.

**Положение 17.** Эффективная вакцина против *H. pylori* была бы более действенной общественной медико-санитарной мерой.

*Уровень доказательств: 4*

*Класс рекомендаций: D*

Это перспектива будущего и требует увеличения усилий для развития этого направления.

## 5. *H. pylori* и микробиота желудка

**Положение 1.** Помимо *H. pylori*, микробиота желудка включает разные виды микроорганизмов.

*Уровень доказательств: 2c*

*Класс рекомендаций: B*

Желудок, как и другие отделы ЖКТ, имеет свою микробиоту, в которой *H. pylori* — не единственная, но одна из главных составляющих.

**Положение 2.** На сегодняшний день полностью не установлен состав здоровой микробиоты желудка и влияние на ее состав *H. pylori*.

*Уровень доказательств: 5*

*Класс рекомендаций: D*

Несмотря на многочисленные доказательства, точный состав здоровой микробиоты желудка до сих пор не установлен. Четко не определена связь между *H. pylori* и другими микроорганизмами ЖКТ. Некоторые данные показывают, что *H. pylori* уменьшает разнообразие микробиоты желудка, это свидетельствует о ее преобладании над другими микроорганизмами.

**Положение 3.** Компоненты микробиоты желудка могут играть определенную роль в развитии *H. pylori*-ассоциированных заболеваний.

*Уровень доказательств: низкий*

*Класс рекомендаций: слабый*

Изменения человеческой микробиоты желудка обнаружены при разных заболеваниях желудка, включая те, которые возникают при гастрите, ассоциированном с *H. pylori*. Снижение секреции кислоты при атрофическом гастрите поддерживает рост ряда микроорганизмов, развитие которых замедлено при низком pH желудка у здоровых лиц. Недостаточно данных о микробном профиле при атрофическом гастрите. У пациентов из Китая небольшое микробное разнообразие в значительной степени связано с низкой величиной соотношения ПП1/ПП2. Кроме того, при атрофическом гастрите преобладает сдвиг в составе бактерий от *Prevotella* к *Streptococcus*.

Анализ упорядочивающего рибосомного гена 16S (16S rDNA) выявил, что в микробиоте желудка пациентов с РЖ преобладают виды *Streptococcus* (*S. mitis*, «зеленящие» стрептококки и *S. parva-sanguinis*), *Lactobacillus*, *Veillonella* и *Prevotella*.

Использование микропанелей на основе технологии G3 PhyloChip у больных с неатрофическим гастритом, кишечной метаплазией и РЖ показало, что у больных с РЖ по сравнению с пациентами с неатрофическим гастритом разнообразие микробиоты желудка было существенно ниже на фоне более высокой частоты встречаемости представителей рода *Pseudomonas* (микроорганизмы из девяти семейств, составляющих 50% всех оперативных таксономических единиц). Кроме того, как у пациентов с РЖ, так и у больных с неатрофическим гастритом наблюдалась тенденция к снижению количеств микроорганизмов из следующих шести таксонов: два вида из типа TM7, два вида рода *Porphyromonas*, представители рода *Neisseria* и *Streptococcus sinensis*, а у пациентов с неатрофическим гастритом, кишечной метаплазией, РЖ была выявлена обратная динамика — увеличение доли бактерий, представителей таксонов: *Lactobacillus coleohominis* и *Lachnospiraceae*.

Оценку микробиоты желудка больных хроническим гастритом, КМ и РЖ проводили также

путем последовательного определения 16S рРНК с использованием высокой пропускной способности (454 GS FLX Titanium). Получены разные данные относительно микробного разнообразия: относительное увеличение содержания представителей *Bacilli* и *Streptococcaceae* и относительное уменьшение уровня представителей *Helicobacteraceae* в группе больных раком по сравнению с другими группами.

В обоих исследованиях Unifrac проанализирована связь между тремя группами и показано четкое различие между группой РЖ и группой гастрита, тогда как группа с КМ частично совпала с упомянутыми группами. Эти исследования показывают, что *H. pylori* является основным, но не единственным микробным триггером для развития заболеваний желудка, и что другие микроорганизмы играют существенную роль в развитии осложнений *H. pylori*-ассоциированного гастрита.

**Положение 4.** Другие виды хеликобактера также могут служить этиологическим фактором заболевания желудка у человека.

*Уровень доказательств: 2c*

*Класс рекомендаций: В*

В течение последних лет обнаружено много видов хеликобактера, отличающихся от *H. pylori*. Некоторые из них были обнаружены в организме человека, в том числе *H. bilis*, *H. cinaedi* и *H. fennelliae*. Периодически возникающие гастроэнтериты, ассоциированные с этими и другими энтерогепатическими видами хеликобактера, а также холангиокарцинома, вызванная *H. bilis* и *H. hepaticus*, показали влияние внекишечной флоры. В организме человека обнаружен также желудочный хеликобактер. Такие пациенты страдают от гастрита, ЯБ, РЖ и МАЛТ-лимфомы желудка. Эти бактерии часто ошибочно определяют как *H. heilmannii*', однако видов хеликобактера много: *H. bizzozeronii*, *H. felis*, *H. heilmannii s.s.*, *H. salomonis* и *H. suis*. Диагностика инфекции одним из этих хеликобактеров может вызывать трудности из-за очаговой колонизации в желудке человека.

**Положение 5.** Эрадикационная терапия *H. pylori* может ослабить здоровую микробиоту ЖКТ и привести к кратковременным клиническим последствиям.

*Уровень доказательств: 2c*

*Класс рекомендаций: В*

Лечение антибиотиками, в том числе для эрадикации *H. pylori*, вызывает много кратковременных побочных эффектов.

Качественные изменения зависели от назначаемого препарата и его дозы. Наиболее значимые изменения отмечены для *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Enterobacteriaceae* и *Lactobacillus*. Пробиотики могут нейтрализовать вредное воздействие антибиотиков на микробиоту кишечника.

Ухудшение микробиоты, обусловленное приемом антибиотиков, может привести ко многим клиническим проявлениям. Наиболее распространенные побочные эффекты, связанные с лечением антибиотиками, включают диарею, тошноту, рвоту, метеоризм и боль в брюшной полости, это может привести к прекращению лечения, с последующим риском снижения терапевтической эффективности/или выработки резистентности к антибиотикам.

Кроме того, назначение антибиотиков является основным фактором риска развития инфекции *C. difficile* — важной причины заболеваемости и увеличения расходов здравоохранения.

**Положение 6.** Эрадикацию *H. pylori* следует назначать с осторожностью у пациентов с нарушенной или неустойчивой микробиотой кишечника, чтобы избежать долгосрочных клинических последствий.

*Уровень доказательств: 2c*

*Класс рекомендаций: В*

Изменение микробиоты, вызванное антибиотиками, может лежать в основе долгосрочных клинических последствий, которые могут сохраняться после отмены препарата, поэтому эрадикацию *H. pylori* у пациентов с недостаточной микробиотой кишечника (например, во время отлучения от груди) проводить не следует.

**Положение 7.** Выбор АХБТ может основываться на резистентности микробиоты ЖКТ к антибиотикам.

*Уровень доказательств: 2c*

*Класс рекомендаций: В*

В целом проведение антибиотикотерапии увеличивает риск появления устойчивой микробиоты у антибиотикорезистентных пациентов. Результаты когортных исследований показали, что трехкомпонентную терапию (омепразол, кларитромицин и метронидазол) выбирают при резистентности к макролидам. Эта схема эрадикации ассоциируется со способностью к появлению резистентных энтерококков и резистентных видов *Staphylococcus epidermidis*, которые персистируют в течение нескольких лет в кишечной микробиоте человека после завершения антибиотикотерапии.

Терапия с применением фторхинолонов показала, что повышается риск возникновения

МРЗА (метициллин-резистентних золотистих стафілококков) и расширения спектра  $\beta$ -лактамаз-продуцирующих штаммов *E. coli* или *K. pneumoniae*.

**Положение 8.** Необходимо провести дополнительные исследования, чтобы изучить влияние АХБТ на состав микробиоты ЖКТ.

Уровень доказательств: 5

Класс рекомендаций: D

**Положение 9.** Некоторые пробиотики показали свою эффективность относительно снижения побочных эффектов АХБТ на ЖКТ. Выбор пробиотических штаммов должен основываться на доказанной клинической эффективности.

Уровень доказательств: умеренный

Класс рекомендаций: A

Широко применяют эффективную адьювантную терапию с использованием *Saccharomyces boulardii*. В 2010 г. метаанализ показал, что *S. boulardii* снижает риск или побочные эффекты в целом (относительный риск (ОР) — 0,46; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,3—0,7). В 2015 г. та же группа авторов проинформировала об обновленном метаанализе: *S. boulardii* снижает риск и побочные эффекты в целом (ОР — 0,44, 95% ДИ 0,31—0,64). Обнадеживающие данные получены в двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании относительно другого пробиотика — *Bacillus clausii*.

Установлено, что некоторые пробиотики являются эффективными относительно снижения побочных эффектов, связанных с эрадикационной терапией *H. pylori*. Остаются нерешенными несколько вопросов, например, об эффективности конкретных пробиотических штаммов, дозе, продолжительности адьювантной терапии пробиотиками, географических отличиях и влиянии образа жизни (диеты, алкоголя, курения и т. д.). Они должны быть рассмотрены и изучены в будущих исследованиях.

**Положение 10.** Определенные пробиотики оказывают положительный эффект при эрадикации *H. pylori*.

Уровень доказательств: очень низкий

Класс рекомендаций: слабый

Пробиотики могут ингибировать *H. pylori* посредством нескольких механизмов, например, высвобождая антимикробные продукты или конкурируя с *H. pylori* за колонизацию и выживание. В метаанализе, в котором провели анализ подгрупп, значимость имели только некоторые штаммы, в том числе *Lactobacillus* strains, *Bifidobacterium* strains и *S. boulardii*.

Несмотря на обнадеживающие данные, пробиотики улучшают эффективность АХБТ путем уменьшения побочных эффектов, а не посредством прямого воздействия на *H. pylori*. Необходимы дополнительные данные для оценки непосредственного влияния пробиотиков на *H. pylori*.

Список литературы можно найти пройдя по этой ссылке: <http://gut.bmj.com>.

Подготовили Я. В. Никифорова,  
Т. Н. Толстова, Н. И. Черелюк