



## Ключевые положения консенсуса Маастрихт VI

Бордин Д. С.<sup>1,2,3</sup>, Ливзан М. А.<sup>4</sup>, Осипенко М. Ф.<sup>5</sup>, Мозговой С. И.<sup>4</sup>, Андреев Д. Н.<sup>2</sup>, Маев И. В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова департамента здравоохранения города Москвы», шоссе Энтузиастов, д. 86, г. Москва, 111123, Россия

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Делегатская, д. 20, стр.1, г. Москва, 127473, Россия

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Советская ул. д. 4., г. Тверь, 170100, Россия

<sup>4</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Сибирский Федеральный округ, Омская область, ул. Ленина, 12, г. Омск, 644099, Россия

<sup>5</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красный проспект, д. 52, г. Новосибирск, 630091, Россия

**Для цитирования:** Бордин Д. С., Ливзан М. А., Осипенко М. Ф., Мозговой С. И., Андреев Д. Н., Маев И. В. Ключевые положения консенсуса Маастрихт VI. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;205(9): 5–21. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-205-9-5-21

✉ Для переписки:

**Бордин**

**Дмитрий**

**Станиславович**

*d.bordin@mknc.ru*

**Бордин Дмитрий Станиславович**, д.м.н., зав. отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта; профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии; профессор кафедры общей врачебной практики и семейной медицины

**Ливзан Мария Анатольевна**, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ректор, заведующий кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии

**Осипенко Марина Федоровна**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета

**Мозговой Сергей Игоревич**, д.м.н., доцент, профессор кафедры патологической анатомии

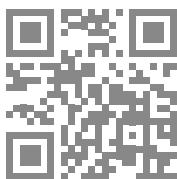
**Андреев Дмитрий Николаевич**, к.м.н., доцент, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней

и гастроэнтерологии; научный сотрудник лаборатории функциональных методов исследования в гастроэнтерологии

**Маев Игорь Вениаминович**, акад. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии

## Резюме

EDN: KQD1HJ



Представлен анализ наиболее важных изменений и положений консенсуса Маастрихт VI, опубликованного в августе 2022 г. В создании консенсуса принимал участие 41 эксперт из 29 стран. Разработаны рекомендации по пяти направлениям: (1) показания к лечению и клинические ассоциации инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), (2) диагностика, (3) лечение, (4) профилактика рака желудка, (5) *H. pylori* и микробиота желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) с учетом уровня доказанности и силы рекомендаций. Сделан акцент на молекулярное тестирование, которое становится все более доступным методом исследования в мире как для выявления *H. pylori*, так и для оценки чувствительности этой бактерии к антибиотикам. Рост резистентности штаммов *H. pylori* к прежде эффективным антибактериальным средствам способствует внедрению в клиническую практику новой стратегии лечения, подразумевающей определение чувствительности *H. pylori* к антибактериальным средствам перед назначением терапии у конкретного пациента. Наряду с персонализированным подходом к лечению предложены стратегии выбора эмпирической терапии, основанные на оценке локальной резистентности *H. pylori* к антибиотикам, а также на систематизации данных об эффективности схем терапии в регионе. Особое внимание привлекают новые данные об эффективности стратегий первичной и вторичной

профилактики рака желудка. Учитывая важную роль всего микробиома ЖКТ в функционировании организма, обсуждается вопрос о взаимодействии *H. pylori* с другим микроорганизмами. Важнейшие вопросы ближайшего будущего связаны с глобальной профилактикой рака желудка; необходимостью контролировать устойчивость к антибиотикам, и разработкой новых методов терапии и профилактики хеликобактерной инфекции.

**Ключевые слова:** Маастрихт VI, консенсус, диагностика, эрадикационная терапия

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-205-9-5-21>

## The key statements of the Maastricht VI consensus

Bordin D.S.<sup>1,2,3</sup>, Livzan M.A.<sup>4</sup>, Osipenko M.F.<sup>5</sup>, Mozgovoy S.I.<sup>4</sup>, Andreyev D.N.<sup>2</sup>, Maev I.V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> State Budgetary Institution of Healthcare of the city of Moscow "A. S. Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center of the Department of Healthcare of the City of Moscow".

<sup>2</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of the Higher Education "A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 20, bld. 1, Delegatskaya Str., 127473, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Federal State Educational Establishment of Higher Education Tver State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, build. 4, Sovetskaya Str., Tver, 170100, Russ

<sup>4</sup> Federal State Educational Establishment of Higher Education Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, build.2, Lenina Str., Omsk, 644099, Russia

<sup>5</sup> Federal State Educational Establishment of Higher Education Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, build. 52, Krasny prospect, Novosibirsk, 630091, Russia

**For citation:** Bordin D.S., Livzan M.A., Osipenko M.F., Mozgovoy S.I., Andreyev D.N., Maev I.V. The key statements of the Maastricht VI consensus. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;205(9): 5–21. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-205-9-5-21

✉ **Corresponding author:**

**Dmitry S. Bordin**  
[d.bordin@mknc.ru](mailto:d.bordin@mknc.ru)

**Dmitry S. Bordin**, Doctor of Medical Sciences, Head. Department of Pathology of the Pancreas, Biliary Tracts and Upper Digestive Tract; Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology; Professor, Department of General Medical Practice and Family Medicine; *ORCID: 0000-0003-2815-3992*

**Maria A. Livzan**, Doctor of Medicine, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Rector, Head of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology; *ORCID 0000-0002-6581-7017, Scopus Author ID: 24341682600*

**Marina F. Osipenko**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Faculty of Medicine; *ORCID: 0000-0002-5156-2842*

**Sergei I. Mozgovoi**, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of Pathology Department; *ORCID: 0000-0002-6733-5572*

**Dmitrii N. Andreev**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology; Researcher, Laboratory of Functional Research Methods in Gastroenterology; *ORCID: 0000-0002-4007-7112*

**Igor V. Maev**, Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology; *ORCID: 0000-0001-6114-564X*

## Summary

An analysis of the most important changes and provisions of the Maastricht VI consensus published in August 2022 is presented. 41 experts from 29 countries took part in the creation of the consensus. Recommendations have been developed in five areas: (1) indications for treatment and clinical associations of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection, (2) diagnosis, (3) treatment, (4) prevention of gastric cancer, (5) *H. pylori* and gastric microbiota -intestinal tract (GIT), taking into account the level of evidence and the strength of recommendations. Emphasis is placed on molecular testing, which is becoming an increasingly accessible research method in the world to identify both *H. pylori* itself and its sensitivity to antibiotics. The growing resistance of *H. pylori* strains to previously effective antibacterial agents requires a treatment strategy that implies the ability to determine the sensitivity of *H. pylori* to antibacterial agents both in the population and in a particular individual. The use of modern diagnostic tests expands the possibilities of individualization of therapy, since it allows determining not only the presence of *H. pylori* in the gastric mucosa, but also the sensitivity of the infection to antibacterial drugs. Along with individual approaches to treatment, the most effective empirical therapy regimens are given in case of impossibility to determine individual resistance to antibiotics. New data on the effectiveness and results of the use of primary and secondary preventive

strategies for gastric cancer are presented. Given the important role of the entire microbiome of the gastrointestinal tract in the functioning of the body, the question of the interaction of *H. pylori* with other microorganisms is discussed. The critical issues of the near future are related to the global prevention of gastric cancer; the need to control antibiotic resistance, and the development of new methods of therapy and prevention of *Helicobacter pylori* infection.

**Keywords:** Maastricht VI, consensus, diagnosis, eradication therapy

**Conflict of interest.** Authors declare no conflict of interest.

## Введение

Предыдущий консенсусный доклад рабочей группы экспертов, посвященный инфекции *Helicobacter pylori*, – Маастрихт V / Флоренция был опубликован в 2017 г. В течение последующих 5 лет появление новых данных, совершенствование методов исследования, результаты анализа ситуации в реальной клинической практике, а также эпидемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 потребовали внесения корректив и уточнений в подходах к диагностике и лечению инфекции *H. pylori* и ее осложнений. В 2021 году 41 эксперт из 29 стран, представляющих мировое научное сообщество, изучили актуальные литературные источники, касающиеся хеликобактерной инфекции и разработали рекомендации по пяти направлениям: (1) показания к лечению и клинические ассоциации инфекции *H. pylori*, (2) диагностика, (3) лечение, (4) профилактика рака желудка, (5) *H. pylori* и микробиота желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Результаты были представлены для окончательного консенсусного голосования по системе Delphi, в котором приняли участие все эксперты.

Было подтверждено, что ассоциированные с *H. pylori* заболевания относятся к инфекционным, и, соответственно, *H. pylori*-ассоциированный гастрит в Международной классификации болезней 11 пересмотра является самостоятельной нозологической формой.

Клинические сценарии *H. pylori*-ассоциированных заболеваний остаются разнообразными с различными специфическими аспектами, которые требуют критического переосмысления, что и было сделано экспертным сообществом. Сделан акцент на молекулярное тестирование, которое становится все более доступным методом исследования

в мире для выявления как самого патогена, так и оценки его чувствительности к антибиотикам.

Рост резистентности штаммов *H. pylori* к прежде эффективным антибактериальным средствам требует определения новой стратегии лечения, подразумевающей возможность определения чувствительности *H. pylori* к антибактериальным средствам у каждого конкретного индивидуума. Наряду с индивидуальными подходами к лечению пересмотрены наиболее эффективные эмпирические режимы лечения в случае невозможности определения индивидуальной резистентности к антибиотикам.

Полученные результаты многочисленных исследований продемонстрировали эффективность и возможность реализации в реальной клинической практике первичной и вторичной превентивной стратегии в отношении рака желудка. Поэтому целый раздел посвящен вопросам профилактики рака желудка на индивидуальном и популяционном уровнях. Дальнейшее развитие эндоскопических методов исследования с усилением возможностей визуализации расширило подходы к диагностике и лечению даже ранних неопластических изменений.

И наконец, в настоящее время нельзя рассматривать *H. pylori* вне взаимодействия со всей микробиотой верхних и нижних отделов пищеварительной системы. Не вызывает сомнений, что микробиом ЖКТ играет важную, иногда критическую роль, в поддержании гомеостаза организма и развитии болезней у человека.

В представленной публикации рассматриваются ключевые положения Маастрихт VI, опубликованного 8 августа 2022 г., (таблица 1) и проводится анализ наиболее важных изменений в сравнении с предыдущим консенсусом Маастрихт V [1].

## Рабочая группа 1. Показания/ассоциации

(Показания к лечению и клинические ассоциации инфекции *H. pylori*)

Инфицирование *H. pylori* всегда вызывает хронический гастрит, который может прогрессировать до тяжелых осложнений, таких как язвенная болезнь, аденокарцинома и MALT-лимфома желудка. В первом положении консенсуса постулируется, что *H. pylori* всегда вызывает гастрит независимо от симптомов или осложнений, что в полной мере согласуется с Киотским

консенсусом 2015 г., в котором гастрит, вызванный *H. pylori*, определен как инфекционное заболевание (независимо от клинических симптомов и осложнений) [2]. Настоящий документ отдает предпочтение стратегии «тестируй и лечи» (test-and-treat) для пациентов с синдромом диспепсии, при этом уровень доказательства данных выше в сравнении с предшествующим консенсусом

Маастрихт V. Подчеркивается, что тактика эрадикации является предпочтительной и более эффективной в сравнении с плацебо и кислотосупрессивной стратегией в долгосрочной перспективе, а перед постановкой достоверного диагноза функциональной диспепсии необходимо исключить *H. pylori*-ассоциированный гастрит.

Блок положений в итоговом документе в разделе «Показания/ассоциации» (Показания к лечению и клинические ассоциации инфекции *H. pylori*) касается необходимости тестирования на наличие *H. pylori*, и при обнаружении инфекции, назначения эрадикационной терапии в случае предполагаемой длительной терапии ингибиторами протонной помпы (ИПП), поскольку пролонгированный прием ИПП изменяет топографию *H. pylori*-ассоциированного гастрита, обусловленную миграцией патогена и воспаления в проксимальном направлении из антрального отдела в тело желудка. Таким образом, устранение *H. pylori* улучшает течение гастрита. Также актуально выявление и эрадикация *H. pylori* у больных MALT-лимфомой, в том числе и на поздних стадиях, и у пациентов, длительно принимающих нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)/аспирин. Новым и крайне важным в согласительном документе является положение 10, которое говорит об отсутствии данных, позволяющих предположить, что антикоагулянты (кумарины, прямые пероральные антагонисты и антагонисты витамина К) увеличивают риск кровотечения у пациентов с инфекцией *H. pylori* (Согласие 91%, уровень доказательности 1A). При этом отмечено, что потенциальное влияние инфекции *H. pylori* на риск желудочно-кишечного кровотечения у пациентов, принимающих антикоагулянты, изучено недостаточно. Отдельные результаты исследований, выполненных в дизай-

не случай-контроль и когортных исследований, не показали повышенного риска кровотечения у инфицированных *H. pylori* у пациентов, принимающих антикоагулянты [3].

В отношении экстрагастроуденальных проявлений инфекции *H. pylori* по-прежнему говорится о недостаточной доказательности имеющихся данных о причинно-следственной связи этих ассоциаций (WG 1. Положение 15). Вместе с тем, эрадикация *H. pylori* рекомендуется пациентам с необъяснимой железодефицитной анемией, идиопатической тромбоцитопенической пурпурой и дефицитом витамина B<sub>12</sub> (WG 1. Положение 13), что отмечалось и в предыдущей версии консенсуса.

Еще одно положение посвящено новой коронавирусной инфекции. Отмечено, что COVID-19 негативно повлиял на профилактику и лечение множества состояний, включая заболевания, ассоциированные с *H. pylori*. Многие профилактические и скрининговые мероприятия в отношении онкологических заболеваний, в том числе по колоректальному раку, были изменены или даже временно прекращены с последующей интенсификацией их проведения в периоды улучшения эпидемиологической ситуации. В период пандемии сократилось количество плановых амбулаторных консультаций, в том числе гастроэнтерологических [4]. Проведение дыхательного теста было прекращено во многих медицинских учреждениях по всей Европе, что привело к снижению качества диагностики *H. pylori*, поскольку вместо него могли использоваться менее точные диагностические методики. Сообщалось о негативном влиянии COVID-19 на показатели выявления рака [5]. Вместе с тем, следует отметить, что при соблюдении правил гигиены и стерилизации риск передачи COVID-19 при проведении эндоскопии оценивается как низкий [6].

## Рабочая группа 2. Диагностика

Вторая рабочая группа традиционно работала в направлении отбора наиболее эффективных и надежных методов диагностики инфекции *H. pylori*. Предпочтительной стратегией диагностики инфекции остается неинвазивное тестирование: проведение уреазного дыхательного теста (УДТ) или теста на антиген *H. pylori* в кале, как для первичной диагностики, так и для контроля эрадикации. Подчеркивается, что при проведении <sup>13</sup>C-УДТ лимонная кислота помогает замедлить желудочное опорожнение, усиливает распределение субстрата в желудке и увеличивает время контакта тестового раствора с уреазой [7, 8]. Серологическое тестирование для выявления антител может применяться только в качестве скринингового (WG2. Положение 11).

Следует отметить, что в итоговом согласительном документе несколько положений касается проведения эндоскопии с забором гастробиоптатов, в частности при обследовании больных диспепсией старше 50 лет. При проведении эндоскопии должны быть применены наилучшие

доступные технологии с забором биопсийного материала для последующей верификации стадии хронического гастрита и выяснения его этиологии. Маастрихт VI ориентирует клиницистов на выявление и гистологическую оценку атрофии слизистой оболочки желудка в соответствии с критериями Международных рабочих классификаций по мониторингу признаков хронического гастрита OLGa и OLGIM для оценки риска развития рака у конкретного пациента (WG2. Положение 13).

Принципиально важным для клинической практики и реализации эффективной канцеропревенции, по мнению экспертов, является именно оценка уровня атрофии слизистой оболочки желудка – стадии хронического гастрита. При этом типирование кишечной метаплазии (метапластической атрофии с позиций современного понимания) на полную/неполную, тонко- или толстокишечную в рутинной практике является излишним. Наиболее сложные, тяжелые случаи с выявлением интраэпителиальной неоплазии низкой и высокой степени требуют обязательной

морфологической верификации, а также детального описания микрорельефа слизистой оболочки желудка («картирование») с помощью эндоскопии высокого разрешения. Особо подчеркивается, что после проведения абляции или подслизистой диссекции дополнительно требуется подтверждение отсутствия или эрадикация *H. pylori*, а также дальнейшее наблюдение пациента с проведением эндоскопического исследования.

Экспертами было уделено особое внимание выявлению атрофии слизистой оболочки желудка не только в ассоциации с инфекцией *H. pylori*, но и в аспекте аутоиммунного воспаления как еще одного этиологического фактора гастрита с формированием атрофии преимущественно в теле желудка. При клиническом подозрении на аутоиммунный гастрит (АИГ) требуется определение гастрина 17, соотношения пепсиногенов, а также аутоантител

к внутреннему фактору и париетальным клеткам. Серологическое исследование позволяет получить дополнительную информацию и помочь клиницисту в определении необходимости проведения эндоскопического исследования с биопсией (WG2. Положение 6).

С учетом растущей антибиотикорезистентности новым в сравнении с предшествующим консенсусом является положение о молекулярных методах диагностики (в частности, полимеразная цепная реакция (ПЦР) в реальном времени, полногеномное секвенирование и цифровая ПЦР) для выявления мутаций *H. pylori*, связанных с устойчивостью к кларитромицину, левофлоксацину, тетрациклину и рифампицину. При этом эксперты допускают повторное использование для молекулярного тестирования с помощью ПЦР биоптатов желудка, извлеченных из экспресс-тестов на уреазу.

### Рабочая группа 3. Лечение

Со времени выхода первого Маастрихтского консенсуса по диагностике и лечению заболеваний, ассоциированных с инфекцией *H. pylori*, положения, разработанные именно этой рабочей группой экспертов в отношении выбора наиболее эффективной и безопасной терапии, привлекают максимальное внимание прежде всего практикующих специалистов. Как и прежде, раздел, посвященный лечению инфекции *H. pylori*, является ключевым и наиболее объемным и в этом консенсусе.

Главной целью эрадикационной терапии является стабильно высокий уровень излечения инфекции *H. pylori* у большинства ( $\geq 90\%$ ) пациентов, что требует использования антибактериальных препаратов, к которым бактерия чувствительна. В консенсусе Маастрихт VI впервые подробно рассматриваются две основные актуальные стратегии выбора эрадикационной терапии: индивидуализированная на основе определения чувствительности к антибактериальным препаратам и эмпирическая на основе информации о локальной резистентности *H. pylori* к кларитромицину и данных мониторинга эффективности схем в регионе. Обе стратегии имеют ряд преимуществ и недостатков (таблица 2). В целом приоритет отдается индивидуализированной терапии, которая позволяет достигать лучших результатов за счет селективного подбора эффективных антибактериальных препаратов. В этом разделе повторно подчеркивается роль молекулярных методов диагностики (в частности, ПЦР в реальном времени, полногеномное секвенирование и цифровая ПЦР) для выявления мутаций *H. pylori*, связанных с устойчивостью к кларитромицину, левофлоксацину, тетрациклину и рифабутину. Более того, перед назначением любых схем терапии, содержащих кларитромицин, рекомендуется проведение теста на чувствительность к кларитромицину с помощью молекулярных или бактериологических методов, если они доступны.

Последний метаанализ Nyssen O. P. и соавт. (2022 г.), обобщивший результаты 54 исследований

(более 14 000 пациентов), продемонстрировал значимое преимущество индивидуализированной терапии над эмпирической как в общем пуле включенных исследований (ОР: 1,12; 95% ДИ: 1,08–1,17), так и среди рандомизированных контролируемых исследований (ОР: 1,16; 95% ДИ 1,11–1,22) [9]. Вместе с тем эксперты консенсуса отметили, что всеобщее рутинное применение данной тактики пока в большинстве регионов мира невозможно и ее повсеместная обоснованность требует дальнейшего изучения. Предложена новая стратегия выбора эмпирической терапии, которая основывается как на информации об резистентности к кларитромицину, так и на данных мониторинга эффективности схем эрадикации в регионе, что является отличительной особенностью нового согласительного документа. Подчеркивается значение проведения и систематизации данных контрольных тестов после эрадикации, позволяющих осуществлять отбор наиболее эффективных режимов эмпирической терапии в данной популяции. Одним из самых успешных наблюдательных исследований, решающих данную задачу, является Европейский регистр по ведению инфекции *H. pylori* (Hp-EuReg). Анализ данных этого регистра позволяет оценить эффективность применяемых режимов терапии в России и Европе, он использован при формировании рекомендаций консенсуса Маастрихт VI [10–12].

В соответствии с консенсусом Маастрихт VI, эмпирическая стратегия выбора схемы эрадикационной терапии первой линии основывается на сведениях о распространенности резистентных штаммов *H. pylori* к кларитромицину в конкретном регионе мира. В регионах с низким уровнем резистентности к кларитромицину (<15%) тройная терапия (ИПП + кларитромицин + амоксициллин) и висмут-содержащая квадротерапия (ИПП + висмут + тетрациклин + метронидазол) рассматриваются в качестве схем первой линии и могут назначаться эмпирически. В регионах с высокой резистентностью к кларитромицину (более 15%), а также в регионах с неизвестной устойчивостью

к данному антибактериальному средству рекомендуется применение классической квадротерапии с препаратами висмута в качестве основного выбора и квадротерапии без препаратов висмута («одновременная» или «сопутствующая») в качестве альтернативного. Таким образом, в Маастрихте VI, как и в предшествующем консенсусе, сделан упор на важность локальной резистентности с ограничением выбора тройной терапии регионами с низкой резистентностью к кларитромицину (рис. 1). Отдельно стоит отметить, что сохранена 14-дневная продолжительность терапии для основных базовых схем эрадикации первой линии, включая тройную терапию с кларитромицином, висмут-содержащую квадротерапию, а также квадротерапию без препаратов висмута («одновременная» или «сопутствующая»). 10-дневный режим висмут-содержащей квадротерапии допустим только при использовании препарата Пилера, однако он недоступен в России.

Схемами эмпирического выбора второй линии (когда тест на чувствительность к антибактериальным препаратам недоступен) являются фторхинолон-содержащая квадротерапия (ИПП + левофлоксацин + амоксициллин + висмут) или фторхинолон-содержащая тройная терапия (ИПП + левофлоксацин + амоксициллин), а также висмут-содержащая квадротерапия. Недавний метаанализ показал, что в сравнении с 7-дневной тройной терапией с кларитромицином фторхинолон-содержащие схемы показывают значительно большую эффективность (ОШ: 4,29, 95% ДИ: 1,67–12,12), в том числе превышая висмут-содержащую квадротерапию (ОШ: 2,25, 95% ДИ: 1,10–4,62) [16]. Лимитирующим фактором использования фторхинолон-содержащих схем лечения может являться лишь высокая резистентность к антибактериальным препаратам этого ряда с возрастающей динамикой. Так, в ряде последних метаанализов показано, что первичная устойчивость к левофлоксацину в США находится на уровне 37,6% (95% ДИ: 26,3–50,4%), в Китае – 35% (95% ДИ: 30–40%), а в России – 20% (95% ДИ: 12,6–28,6) [17–19]. В качестве терапии «спасения» при неэффективности указанных выше схем эрадикационной терапии и отсутствия возможности провести анализ на чувствительность микроорганизма консенсусом Маастрихт VI регламентируется использование тройной терапии с рифабутином (ИПП + амоксициллин + рифабутин). Действительно, рифабутин рассматривается как перспективное средство в рамках эрадикационной терапии, поскольку *H. pylori* обладает высокой *in vitro* чувствительностью к данному препарату, а также не имеет перекрестных механизмов резистентности с кларитромицином, метронидазолом или левофлоксацином [20, 21]. Недавний систематический обзор и метаанализ Gisbert J. P. (2021 г.), обобщивший результаты 39 исследований (более 9000 пациентов), продемонстрировал, что устойчивость патогена к рифабутину находится на крайне низком уровне – 0,13% (95% ДИ: 0,04–0,22) [20]. Подобные результаты были получены в последнем метаанализе в США – 0,17% (95% ДИ: 0,0–10,9%) [22]. Согласно данным регистра Hp-EuReg, проанализировавшего 500 случаев применения рифабутина в схемах эра-

дикации, эффективность его применения в схемах второй линии составила 78%, третьей – 80%, а четвертой – 66% [23]. Таким образом, данный антибактериальный препарат обладает существенным потенциалом для использования в рамках терапии «спасения» и может рассматриваться в России.

В консенсусе Маастрихт VI также сделаны акценты на оптимизации схем эрадикационной терапии за счет улучшения кислотосупрессии. Так, использование высоких доз ИПП два раза в день повышает эффективность тройной терапии, однако остается неясным, повышают ли высокие дозы ИПП два раза в день эффективность квадротерапии. В представленном документе впервые сформулировано заключение об эффективности нового класса антисекреторных препаратов – калий-конкурентных блокаторов калиевых каналов (P-CAB). Указано, что P-CAB в комбинированной терапии превосходят традиционные ИПП или не уступают им в тройной терапии первой и второй линий и имеют преимущество у пациентов с инфекцией, устойчивой к антибиотикам. Последний метаанализ Zhang M. и соавт. (2022 г.), обобщивший результаты 7 исследований (более 1000 пациентов), показал, что использование P-CAB в схемах эрадикации значительно повышает эффективность лечения в сравнении с традиционными ИПП (ОР: 1,17; 95% ДИ: 1,08–1,28) [24].

Отдельно в консенсусе Маастрихт VI рассматривается выбор схем эрадикационной терапии у пациентов с аллергией на антибактериальные препараты пенициллинового ряда, у которых использование амоксициллина невозможно. Стоит отметить, что эта категория пациентов достаточно обширна и составляет от 5 до 10% от общего пула больных [25, 26].

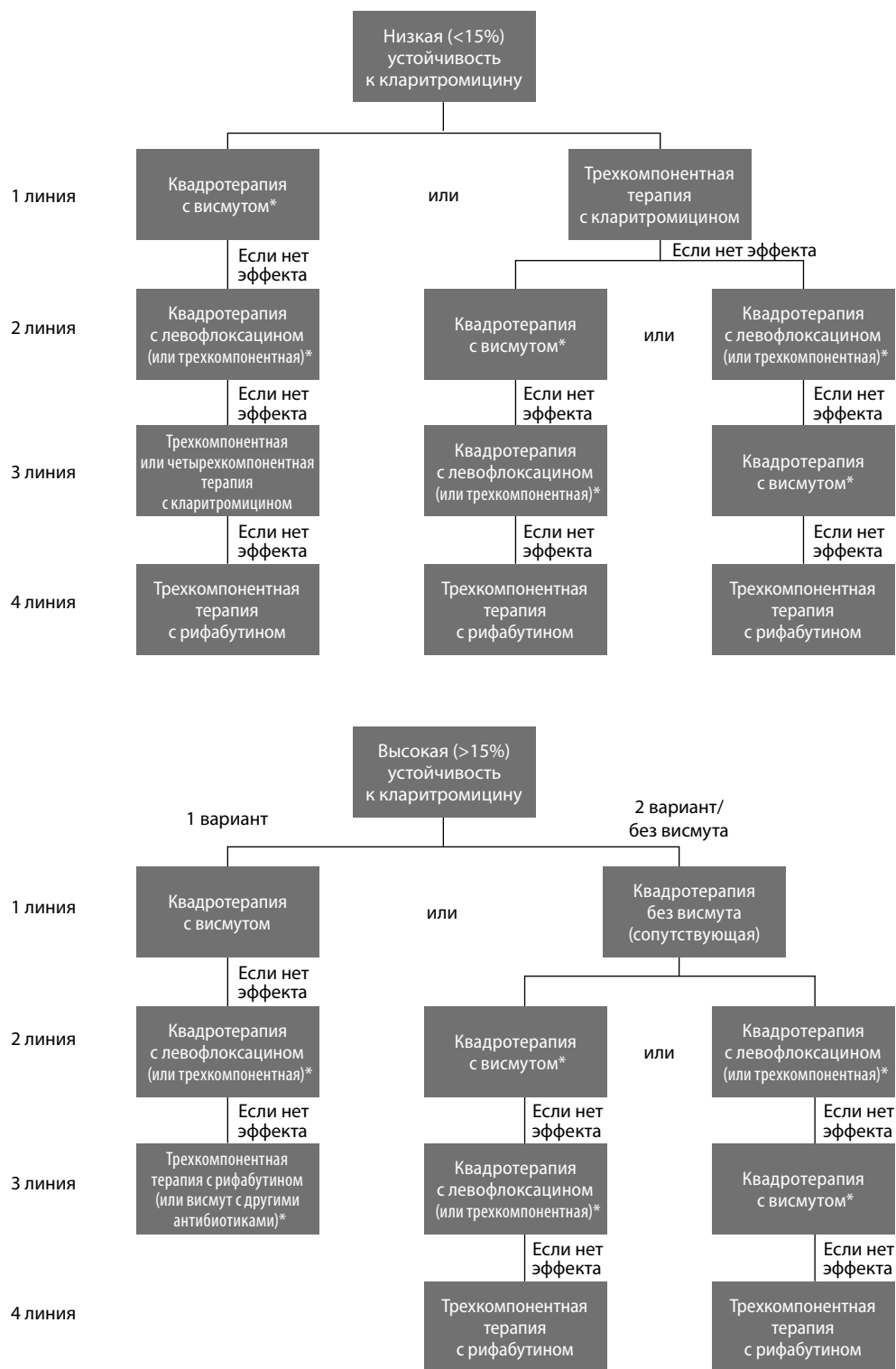
Экспертами консенсуса у пациентов с аллергией на пенициллин в качестве терапии первой линии рекомендуется квадротерапия с висмутом, тогда как в качестве терапии второй линии – квадротерапия с висмутом (если она не была назначена ранее) и схема, содержащая фторхинолоны. В свою очередь замена амоксициллина на метронидазол в схеме классической тройной терапии считается неприемлемой. Эта позиция подтверждается данными Hp-EuReg, который продемонстрировал, что у пациентов с аллергией на пенициллин показатель эффективности квадротерапии с висмутом значительно превышает таковой при использовании схемы с ИПП, кларитромицином и метронидазолом (91% против 69%,  $p < 0,001$ ) [27].

Неудача в проведении эрадикации с применением оптимизированной современной терапии указывает на наличие резистентности и на то, что данную терапию больше не следует рекомендовать и использовать, если местная чувствительность не подтверждена исследованием в культуре или молекулярным тестированием [28].

Особое внимание уделено контролю эрадикации. Он должен проводиться через 4–6 недель после завершения терапии. При этом для повышения диагностической ценности контрольного теста настоятельно не рекомендуется использовать антибиотики или висмут в течение 4–6 недель перед исследованием. Ингибиторы протонной помпы следует отменить за 14 дней до теста.

**Рисунок 1.** Алгоритм эмпирического лечения *H. pylori* первой линии, а также терапией спасения (когда тест на чувствительность к антибиотикам не доступен). а) в регионах с низкой устойчивостью (<15%) к кларитромицину; б) в регионах с высокой (>15%) или неизвестной устойчивостью к кларитромицину.

**Figure 1.** Algorithm for first-line empiric *H. pylori* treatment as well as salvage therapy (when antibiotic susceptibility testing is not available). а) in regions with low resistance (<15%) to clarithromycin; б) in regions with high (>15%) or unknown resistance to clarithromycin.



**Пояснения к рис. 1:**

**Квадротерапия с висмутом:** ИПП, висмут, тетрациклин и метронидазол.

**Трехкомпонентная терапия с кларитромицином:** ИПП, кларитромицин и амоксициллин; используется только в случае, если доказана местная эффективность или если известен уровень чувствительности к кларитромицину.

**Квадротерапия без висмута (сопутствующая):** ИПП, кларитромицин, амоксициллин и метронидазол.

**Квадротерапия с левофлоксацином:** ИПП, левофлоксацин, амоксициллин и висмут.

**Трехкомпонентная терапия с левофлоксацином, то же самое, но без висмута.**

В случаях высокой (>15%) устойчивости к фторхинолонам, используется комбинация висмута с другими антибиотиками, высокая или двойная доза ИПП и амоксицилина или рифабутина.

\* Высокая доза ИПП (или вонопразана, если доступно) и амоксициллин.

## Рабочая группа 4. Рак желудка и профилактика

Максимальный (100%) уровень согласия с наивысшим уровнем доказательств получило положение о том, что *H. pylori* является основным этиологическим фактором аденокарциномы желудка, включая проксимальный рак желудка. Авторы консенсуса подчеркивают, что воздействие средовых факторов менее значимо по отношению к воздействию инфекции *H. pylori* и вирус Эпштейн-Барр являются независимыми факторами риска рака желудка.

Новыми в сравнении с прежним консенсусом являются данные о том, что *H. pylori* ассоциирован с раком желудочно-пищеводного перехода, который квалифицирован как отдельная единица в классификации IARC [29]. Ряд исследований убедительно показал, что существует, по крайней мере, два основных этиологических фактора для аденокарциномы желудочно-пищеводного перехода. Первый – персистирующее воспаление, вызванное рефлюксом, а второй – хроническое воспаление слизистой оболочки желудка, включая слизистую оболочку кардиального отдела, вызванное, главным образом, инфекцией *H. pylori* [30–33].

Эндоскопия с биопсией рекомендуется бессимптомным пациентам с семейным анамнезом рака желудка (не относится к наследственному раку желудка) в возрасте 45 лет и старше, а также лицам в возрасте старше 50 лет. В некоторых западных странах программы скрининга колоректального рака начинаются в возрасте 50 лет. В это время примерно у 10% пациентов, инфицированных *H. pylori*, уже могут быть предраковые поражения желудка (атрофия, кишечная метаплазия). Распространенность выраженных предраковых поражений в Европе в старшей возрастной группе достигает 19% [34–37]. Для снижения затрат и повышения качества, скрининг и лечение инфекции *H. pylori* можно сочетать со скринингом колоректального рака в странах со средним и высоким риском развития рака желудка.

Эндоскопическое исследование с проведением биопсии слизистой оболочки желудка для стадирования гастрита необходимо для прогноза в отношении рака. Выраженная атрофия (OLGA/OLGIM III/IV) при хроническом гастрите, ассоциированном с *H. pylori*, связана с гораздо более высоким риском развития рака желудка по сравнению с атрофией при аутоиммунном гастрите. Пациенты с выраженными стадиями атрофиче-

ского гастрита (выраженные атрофические изменения или кишечная метаплазия, как в антральном отделе, так и в теле желудка, OLGA/OLGIM III/IV) должны проходить высококачественную эндоскопию каждые 3 года [38, 39].

Вопреки ранним сообщениям, в которых атрофия желудка и кишечная метаплазия рассматривались как точки невозврата, снижение риска развития рака желудка на 53% было обнаружено в популяции, в которой проводилась массовая эрадикация *H. pylori*, в которую также были включены пациенты с атрофическим гастритом. Эффект остановки прогрессирования атрофического гастрита в рак желудка становится еще более очевидным при снижении риска развития рака желудка на 50 и 52% по данным исследований у пациентов, перенесших эндоскопическую резекцию рака желудка на ранней стадии и у пациентов с предраковыми поражениями соответственно [40–42].

Особо подчеркнута, что для первичной профилактики рака желудка не существует более эффективного подхода, чем эрадикация *H. pylori*. Исследования с добавлением антиоксидантов в пищу имели некоторые незначительные эффекты в снижении заболеваемости раком желудка в исследованиях с длительным периодом наблюдения [43, 44]. В настоящее время нет однозначного ответа, обладают ли витамины и другие антиоксидантные добавки потенциальной способностью предотвращения прогрессирования предопухлевых изменений (атрофия и кишечная метаплазия). Аспирин, ингибиторы ЦОГ-2, метформин и статины – все они являются потенциальными кандидатами на роль лекарственных препаратов, снижающих вероятность прогрессирования предраковых изменений в неоплазии за счет наличия подтвержденной антипролиферативной активности; однако окончательные данные клинических испытаний отсутствуют [45]. Стратегией выбора при ведении лиц из группы высокого риска после эрадикации *H. pylori* является регулярное эндоскопическое наблюдение через определенные промежутки времени.

Учитывая эпидемиологическую значимость инфекции *H. pylori*, воздействие рака желудка на жизнь отдельного человека и экономику здравоохранения, а также высокий уровень антибиотикорезистентности, крайне актуальной является разработка терапевтической вакцины против *H. pylori*.

## Рабочая группа 5. *Helicobacter pylori* и микробиота желудка

Накопленные данные о роли микробиоценоза за время после публикации документа Маастрихт V позволили расширить наше представление о взаимодействии *H. pylori* и микробиоты желудка.

В желудке располагается хорошо адаптированное нише-специфическое микробиологическое

сообщество [46]. Желудок человека колонизирован другими микроорганизмами, помимо *H. pylori*, которые в совокупности известны как микробиом желудка. Его состав зависит от физиологических условий в этой уникальной экологической нише. Несколько исследований указывают на



типичную микробную картину желудка с преобладанием *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes* и *Proteobacteria*, и *Streptococcus* в качестве наиболее доминирующего рода. При этом *H. pylori* существенно влияет на состав микробиоты желудка. Изменение состава микробиома желудка ассоциировано не только с инфицированием *H. pylori*, но и с модуляцией кислотной продукции как под воздействием антисекреторных средств, так и в результате прогрессирования хронического гастрита на всех этапах каскада Correa.

Воздействие антибиотиков в раннем возрасте оказывает долгосрочное влияние на кишечную микробиоту. Данные, полученные на животных моделях, у младенцев и детей, позволяют предположить, что антибиотики вызывают изменения в составе и функциях микробиоты, которые могут сохраняться в течение многих лет. У младенцев воздействие антибиотиков связано с первоначальным снижением разнообразия микробиоты и влияет на обилие нескольких видов бактерий. Изменение микробиоты, вызванное макролидами, ассоциировано с повышенным риском развития бронхиальной астмы и увеличения массы тела. Изменения микробиоты у детей сохраняются спустя месяцы после применения антибиотиков, при этом полная «перезагрузка» состава микробиоты в сторону «исходного» состава маловероятна. Метаанализ когортных исследований показал, что воздействие различных классов антибиотиков было связано с различными рисками развития воспалительных заболеваний кишечника. Применение антибиотиков является важным фактором риска развития болезни Крона

## Заключение

Появление нового европейского консенсусного документа по диагностике и лечению инфекции *H. pylori* углубляет наши представления о данной проблеме. Подчеркнута необходимость рассматривать данный микроорганизм как патоген, а гастрит, им вызванный, как инфекционное заболевание и, соответственно, всем пациентам независимо от наличия и выраженности клинических проявлений проводить эрадикационную терапию. Не исключена возможная связь *H. pylori* с экстрагастродуоденальными расстройствами, но за исключением некоторых заболеваний (железодефицитной анемией, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры и дефицита витамина B12). Все остальные состояния требуют дальнейшего изучения.

Применение современных диагностических тестов расширяет возможности индивидуализации терапии, поскольку позволяет определять не только наличие *H. pylori* в слизистой желудка, но и чувствительность патогена к антибактериальным препаратам, что становится все более и более важным в эпоху быстрого роста резистентности микрофлоры к антибиотикам.

Обсуждены и приведены все возможные на сегодняшний день схемы эрадикации в зависимости от диагностических возможностей региона, чувствительности микрофлоры к антибактериаль-

у детей младше 18 лет. Разница между детьми, ранее не получавшими антибиотики, и детьми, получавшими лечение, уменьшается с возрастом.

Широкое применение антибактериальной терапии значительно расширило и разнообразило экспрессию генов устойчивости микроорганизмов к антибиотикам. В этой связи отмечено, что эрадикационная терапия *H. pylori* может способствовать селекции отдельных резистентных штаммов микробиоты кишечника. В свою очередь, лечение антибиотиками по другим клиническим показаниям может привести к формированию резистентных штаммов *H. pylori*.

В консенсусе Маастрихт VI подчеркнуто, что только некоторые пробиотики эффективны в уменьшении побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, вызванных эрадикационной терапией. Пробиотики могут оказывать положительное влияние на эрадикацию *H. pylori* за счет уменьшения побочных эффектов, связанных с применением антибиотиков. Кроме того, некоторые штаммы пробиотиков ингибируют *H. pylori* несколькими путями, включая выработку антимикробных веществ или конкуренцию с *H. pylori* за колонизацию и выживание. Различные метаанализы рандомизированных контролируемых исследований оценивали эффективность пробиотиков в повышении эффективности эрадикационной терапии *H. pylori*, демонстрируя в целом положительные результаты, но преимущества показаны только для определенных штаммов *Lactobacillus*, бифидобактерии и *S. boulardii* [47, 48, 51, 53].

ным препаратам и индивидуальным особенностям пациента. Представлены подробные алгоритмы действий с учетом ранее проводимых схем терапии.

Развитие аденокарциномы желудка связано с *H. pylori*. Эрадикация этой инфекции остается ключевым фактором первичной профилактики рака профилактики, как индивидуальной, так и в популяции в целом. Четкое понимание и стратификация рисков с учетом тяжести изменений слизистой оболочки желудка поможет выстроить индивидуальную программу лечения и наблюдения в группах риска. Взаимоотношения *H. pylori* с микробиомом пищеварительного тракта сложны, многообразны и безусловно нуждаются в активном дальнейшем изучении.

Задачи на ближайшие 5 лет включают в себя реализацию миссии глобальной профилактики рака желудка; необходимость лучшего понимания и контроля устойчивости к антибиотикам, которая продолжает резко расти; усовершенствование схем лечения *H. pylori*, включая достижение оптимального подавления кислотности, поиск новых антибактериальных средств, а также улучшение понимания роли и функционирования желудочного микробиома с поиском селективных пробиотиков, которые могут использоваться в схемах эрадикации *H. pylori*.

**Таблица 1.**  
Основные положения, уровень доказанности, сила рекомендаций.

Положение	Уровень доказанности	Согласие	
<b>Рабочая группа 1 (WG1). Показания /ассоциации</b> (Показания к лечению и клинические ассоциации инфекции <i>H. pylori</i> )			
Положение 1	A1	100%	<i>H. pylori</i> всегда вызывает гастрит, независимо от наличия симптомов или осложнений.
Положение 2	A1	94%	<i>H. pylori</i> является патогеном для желудка. Ассоциированный с <i>H. pylori</i> гастрит является инфекционным заболеванием.
Положение 3	A1	94%	Test-and-treat (тестируй и лечи) является подходящей стратегией для неисследованной диспепсии
Положение 4	A1	92%	Эндоскопия не требуется при начальном исследовании диспепсии в районах с низкой распространенностью <i>H. pylori</i> .
Положение 5	A1	100%	Гастрит, ассоциированный с <i>H. pylori</i> , связан с увеличением, уменьшением или полным отсутствием изменений секреции кислоты в желудке.
Положение 6	A1	100%	Эрадикация <i>H. pylori</i> превосходит плацебо или кислотосупрессивную терапию для долгосрочного облегчения диспепсии, но преимущество невелико.
Положение 7	B1	100%	Перед постановкой достоверного диагноза функциональной диспепсии необходимо исключить гастрит, ассоциированный с <i>H. pylori</i> .
Положение 8	A1	100%	Использование аспирина или НПВП увеличивает риск язвенной болезни и ее осложнений у инфицированных <i>H. pylori</i> субъектов.
Положение 9	A1	100%	Тестирование на <i>H. pylori</i> рекомендуется пациентам из группы высокого риска, которые уже длительное время принимают аспирин. Тестирование и лечение <i>H. pylori</i> рекомендуются для пациентов, ранее не получавших лечение, которые начинают длительную терапию НПВП. Лицам из группы высокого риска может потребоваться дополнительная терапия ИПП.
Положение 10	A1	91%	Нет данных, позволяющих предположить, что антикоагулянты (кумарины, прямые пероральные антикоагулянты и антагонисты витамина К) увеличивают риск кровотечения у пациентов с инфекцией <i>H. pylori</i> .
Положение 11	A1	94%	Длительное лечение ИПП изменяет топографию гастрита, ассоциированного с <i>H. pylori</i> .
Положение 12	A1	97%	Эрадикация <i>H. pylori</i> улучшает течение гастрита у лиц, длительно принимающих ИПП.
Положение 13	A1	97%	Эрадикация <i>H. pylori</i> рекомендуется пациентам с необъяснимой железодефицитной анемией (ЖДА), идиопатической тромбоцитопенической пурпурой (ИТП) и дефицитом витамина B <sub>12</sub> .
Положение 14	A1	100%	Эрадикация <i>H. pylori</i> является терапией первой линии для лечения локализованной MALT-лимфомы желудка низкой степени злокачественности. Эрадикационная терапия <i>H. pylori</i> также рекомендуется в случаях недоказанной инфекции <i>H. pylori</i> и может принести пользу даже на более поздних стадиях заболевания.
Положение 15	D2	90%	<i>H. pylori</i> была положительно и отрицательно связана с некоторыми экстрагастроуденальными расстройствами. Однако причинно-следственная связь этих ассоциаций окончательно не доказана.
Положение 16	A1	86%	Пандемия COVID-19 негативно повлияла на лечение заболеваний, ассоциированных с <i>H. pylori</i> .
<b>Рабочая группа 2 (WG 2)</b> <b>Диагностика</b>			
Положение 1	A1	97%	У молодых пациентов с диспепсией (возраст до 50 лет) без специфического риска и тревожных симптомов рекомендуется неинвазивное тестирование на инфекцию <i>H. pylori</i> .
Положение 2	B 1	94%	У больных с диспепсией старше 50 лет требуется эндоскопия верхних отделов пищеварительного тракта. Функциональная серология может рассматриваться как дополнительный диагностический инструмент.
Положение 3	A2	100%	Когда показана эндоскопия, она должна: 1) применять наилучшие доступные технологии; 2) включать забор биопсии. Биопсии, полученные в соответствии с утвержденными протоколами, должны привести как к этиологическому диагнозу, так и к оценке стадии гастрита. Из любых очаговых поражений должны быть отобраны дополнительные биоптаты.

Положение	Уровень доказанности	Согласие	
Положение 4	A1	87%	Уреазный дыхательный тест остается важным инструментом диагностики <i>H. pylori</i> до и после эрадикационной терапии. Лимонная кислота является важным компонентом протокола.
Положение 5	A1	96%	Моноклональный антиген в стуле, если он надлежащим образом валидизирован, является подходящим тестом до и после лечения <i>H. pylori</i> .
Положение 6	A 1	98%	Функциональная серология желудка (уровни пепсиногенов I–II и гастрина), антитела к <i>H. pylori</i> , антитела к внутреннему фактору и аутоантитела к париетальным клеткам могут дать клинически ценную информацию о вероятности атрофии слизистой оболочки желудка, включая ее этиологию.
Положение 7	A1	100%	Молекулярные методы (в частности, ПЦР в реальном времени, полногеномное секвенирование и цифровая ПЦР) позволяют выявлять мутации <i>H. pylori</i> , связанные с устойчивостью к кларитромицину, левофлоксацину, тетрациклину и рифампицину.
Положение 8	B2	100%	Биоптаты желудка, извлеченные из экспресс-тестов на уреазу (быстрый уреазный тест), можно повторно использовать для молекулярного тестирования с помощью ПЦР.
Положение 9	A1	91%	Перед назначением любой терапии, содержащей кларитромицин, рекомендуется провести тест на чувствительность к кларитромицину, если он доступен, с помощью молекулярных методов или посевов.
Положение 10	A1	96%	В краткосрочной перспективе после эрадикации (4–6 недель) не следует использовать антибиотики или висмут, чтобы обеспечить оптимальное тестирование на <i>H. pylori</i> . Ингибиторы протонной помпы следует отменить за 14 дней до исследования.
Положение 11	A1	91%	Тесты на сывороточные антитела IgG <i>H. pylori</i> могут служить скрининговым тестом в определенных клинических ситуациях.
Положение 12	A1	100%	Атрофия слизистой оболочки желудка определяется как потеря нативных желез. Атрофия является основной детерминантой риска наследственного рака желудка, оцениваемой с помощью эндоскопии и гистологии, и ее можно дополнительно оценить с помощью функциональной серологии желудка.
Положение 13	A1	97%	Гистологическая оценка атрофии должна привести к заключению о стадии гастрита (OLGA/OLGIM), которая оценивает риск развития рака у конкретного пациента. Гистологическая стадия делает клинически излишним субтипирование кишечной метаплазии.
Положение 14	B2	91%	При <i>H. pylori</i> -негативном гастрите (первичном или после эрадикации) при клиническом подозрении на аутоиммунный гастрит требуется определение гастрина, соотношения пепсиногенов, аутоантител к внутреннему фактору и париетальным клеткам. Клинические факторы и функциональная серология могут обосновать любую дальнейшую потребность в оценке эндоскопии/биопсии.
Положение 15	B2	97%	В настоящее время ни одно крупномасштабное исследование не предоставило доказательств того, что молекулярные биомаркеры могут надежно предсказывать риск наследственного рака желудка.
Положение 16	B1	100%	После эрадикации <i>H. pylori</i> пациенты с начальной стадией гастрита, правильно оцененного с помощью эндоскопии/гистологии, требуют только клинического наблюдения.
Положение 17	B1	100%	После успешной эрадикации <i>H. pylori</i> пациенты с высокой стадией гастрита (OLGA/OLGIM III–IV) и/или обширной эндоскопически оцененной атрофией по-прежнему подвержены риску развития рака желудка. Сроки эндоскопического наблюдения/биопсии определяются стадией гастрита, установленной при последнем осмотре.
Положение 18	A1	100%	Интраэпителиальная неоплазия низкой и высокой степени требует: 1) подтверждающей гистологической оценки; 2) картирования желудка с помощью эндоскопии высокого разрешения; 3) целевой эндоскопической резекции слизистой оболочки (EMR) или эндоскопической подслизистой диссекции (ESD), особенно для высокой степени, в центрах эндоскопии третьего уровня. Абляция не устраняет риск метахронного рака. Эрадикация <i>H. pylori</i> и наблюдение после абляции являются обязательными.

таблица 1,  
продолжение

Положение	Уровень доказанности	Согласие	
<b>Рбочая группа 3 (WG 3)</b>			
<b>Лечение</b>			
Положение 1	D2	91%	Разумно рекомендовать проведение тестов на чувствительность (молекулярных или посева) в плановом порядке, даже до назначения терапии первой линии, с целью рационального использования антибиотиков. Тем не менее, всеобщее использование такой стратегии, основанной на оценке чувствительности к антибиотикам, в рутинной клинической практике еще предстоит установить.
Положение 2	B1	92%	Если тест на индивидуальную чувствительность недоступен, в качестве терапии первой линии в районах с высокой (>15%) или неизвестной резистентностью к кларитромицину рекомендуется квадротерапия с висмутом. Если этот вариант недоступен, то можно рассмотреть квадротерапию без висмута.
Положение 3	D2	85%	Продолжительность квадротерапии с висмутом должна составлять 14 дней, за исключением случаев, когда доступна эффективная 10-дневная терапия.
Положение 4	B1	94%	При выборе квадротерапии без висмута предпочтительным выбором должна быть сопутствующая терапия (ИПП, амоксициллин, кларитромицин и метронидазол, принимаемые одновременно) с учетом ее доказанной воспроизводимой эффективности и меньшей сложности по сравнению с последовательной и гибридной терапией.
Положение 5	D2	100%	Рекомендуемая продолжительность квадротерапии без висмута (сопутствующая терапия) составляет 14 дней.
Положение 6	B1	94%	В регионах с низкой резистентностью к кларитромицину в качестве эмпирической терапии первой линии может быть рекомендована квадротерапия с висмутом или тройная терапия с кларитромицином, если местная эффективность доказана.
Положение 7	B1	100%	Рекомендуемая продолжительность тройной терапии с кларитромицином – 14 дней.
Положение 8	C2	97%	Использование высоких доз ИПП два раза в день повышает эффективность тройной терапии. Остается неясным, повышают ли высокие дозы ИПП два раза в день эффективность квадротерапии.
Положение 9	B2	100%	Калий-конкурентные блокаторы калиевых каналов (P-CAV) в комбинированной терапии превосходят традиционные ИПП или не уступают им в тройной терапии первой и второй линий, обладают преимуществами у пациентов с инфекцией, устойчивой к антибиотикам.
Положение 10	D2	94%	С целью оптимизации успеха лечения выбор эмпирической терапии второй линии и терапии спасения должны основываться на местных данных о резистентности, оцениваемых с помощью тестов на чувствительность, и сведениях об эффективности схем эрадикации.
Положение 11	C2	83%	При неэффективности квадротерапии с висмутом может быть рекомендована фторхинолонсодержащая квадротерапия (или тройная) или двойная терапия с высокими дозами ИПП и амоксициллина. В случаях высокой резистентности к фторхинолонам может быть эффективна комбинация висмута с другими антибиотиками или рифабутином.
Положение 12	C2	84%	После неэффективности тройной терапии (ИПП-кларитромицин-амоксициллин) в качестве терапии второй линии рекомендуются квадротерапия с висмутом, фторхинолон-содержащая квадротерапия или тройная терапия или двойная терапия высокими дозами ИПП и амоксициллина.
Положение 13	C2	87%	После неудачи квадротерапии без висмута рекомендуется либо квадротерапия с висмутом, либо квадротерапия (или тройная) терапия с фторхинолоном. Также можно рассмотреть двойную терапию высокими дозами ИПП и амоксициллина.
Положение 14	B2	86%	После неэффективности тройной терапии первой линии с кларитромицином или четырехкомпонентной терапии без висмута, также квадротерапии второй линии с висмутом, рекомендуется использовать схему, содержащую фторхинолоны. В регионах с известной высокой резистентностью к фторхинолонам рекомендована квадротерапия с висмутом и различными антибиотиками, терапии спасения с рифабутином или двойная терапия с высокими дозами ИПП и амоксициллином.

Положение	Уровень доказанности	Согласие	
Положение 15	B2	84%	После неэффективности тройной терапии первой линии, содержащей кларитромицин, или четырехкомпонентной терапии, не содержащей висмута, и терапии второй линии, содержащей фторхинолоны, рекомендуется использовать квадротерапию с висмутом. Если висмут недоступен, можно рассмотреть двойную схему с высокими дозами ИППП и амоксициллина или схему, содержащую рифабутин.
Положение 16	C2	90%	После неэффективности квадротерапии с висмутом первой линии и фторхинолонсодержащей терапии второй линии рекомендуется использовать тройную или квадротерапию на основе кларитромицина только в регионе с низкой (< 15%) резистентностью к кларитромицину. В противном случае необходимо использовать двойную терапию с высокими дозами ИППП и амоксициллина, или схему, содержащую рифабутин, или комбинацию висмута с различными антибиотиками.
Положение 17	C2	85%	Пациентам с аллергией на пенициллин в качестве терапии первой линии следует рекомендовать квадротерапию с висмутом (ИППП – висмут – тетрациклин – метронидазол). В качестве терапии второй линии квадротерапия с висмутом (если не назначалась ранее) и схема, содержащая фторхинолоны, могут представлять эмпирические варианты терапии спасения второй линии. Согласие 85%, уровень доказательности C2
<b>Рабочая группа 4 (WG 4)</b>			
<b>Рак желудка, вопросы профилактики</b>			
Положение 1	A1	100%	<i>H. pylori</i> является основным этиологическим фактором аденокарциномы желудка, включая проксимальный рак желудка.
Положение 2	A1	94%	<i>H. pylori</i> играет этиологическую роль в развитии аденокарциномы зоны желудочно-пищеводного соединения.
Положение 3	A1	100%	Воздействие факторов внешней среды второстепенно по отношению к роли инфекции <i>H. pylori</i> .
Положение 4	D2	100%	Наследственный рак желудка является отдельной болезнью. Роль инфекции <i>H. pylori</i> в клиническом течении заболевания еще предстоит выяснить.
Положение 5	A1	100%	Тяжелая атрофия (OLGA III/IV) при гастрите, ассоциированном с <i>H. pylori</i> , несет гораздо более высокий риск развития рака желудка по сравнению с атрофией при аутоиммунном гастрите.
Положение 6	C2	97%	<i>H. pylori</i> и вирус Эпштейна-Барра являются независимыми факторами риска рака желудка. Остается неясным, связана ли коинфекция <i>H. pylori</i> и вируса Эпштейна-Барра с более высоким риском рака желудка, чем любая из них по отдельности.
Положение 7	A1	100%	Эрадикация <i>H. pylori</i> устраняет а) активную воспалительную реакцию при хроническом активном неатрофическом гастрите и б) предотвращает дальнейшее прогрессирование до атрофии и кишечной метаплазии при хроническом неатрофическом гастрите.
Положение 8	A1	97%	Эрадикация <i>H. pylori</i> может обратить вспять атрофию желудка и в некоторой степени кишечную метаплазию, а также остановить прогрессирование хронического атрофического гастрита до рака у части пациентов.
Положение 9	A1	100%	Эрадикация <i>H. pylori</i> дает шанс для предотвращения рака желудка в любом совершеннолетнем возрасте. Величина пользы уменьшается с возрастом.
Положение 10	A1	100%	Эрадикация <i>H. pylori</i> наиболее эффективна для профилактики рака желудка до развития тяжелого хронического атрофического гастрита
Положение 11	C2	89%	Диагностические тесты для скрининга <i>H. pylori</i> с целью профилактики рака желудка желательны должны быть неинвазивными.
Положение 12	A2	91%	Если для диагностики <i>H. pylori</i> использован серологический метод, перед началом терапии требуется дополнительный тест (уреазный дыхательный тест, тест на моноклональный антиген в стуле), подтверждающий текущую инфекцию.
Положение 13	C2	89%	Эндоскопия с биопсией рекомендуется бессимптомным пациентам с семейным анамнезом рака желудка (не относится к наследственному раку желудка) в возрасте 45 лет и старше.
Положение 14	A1	97%	Бессимптомные лица в возрасте старше 50 лет считаются уязвимыми и подверженными повышенному риску рака желудка по сравнению с более молодыми.

таблица 1,  
продолжение

Положение	Уровень доказанности	Согласие	
Положение 15	B1	95%	Программы популяционного тестирования и лечения <i>H. pylori</i> для профилактики рака желудка требуют осторожности при выборе антибиотиков, чтобы свести к минимуму развитие устойчивости к противомикробным препаратам.
Положение 16	B2	84%	Широкое использование эрадикационной антихеликобактерной терапии с целью профилактики рака желудка не приводит к увеличению других тяжелых патологий.
Положение 17	A1	94%	Популяционная стратегия тестирования и лечения <i>H. pylori</i> обеспечивает дополнительные преимущества за счет предотвращения другой гастродуоденальной патологии.
Положение 18	C2	81%	Методы скрининга для профилактики рака желудка (неинвазивные или эндоскопические) могут применяться в сочетании со скринингом колоректального рака
Положение 19	A1	97%	Популяционная программа тестирования и лечения <i>H. pylori</i> экономически эффективна в популяциях со средней или высокой заболеваемостью раком желудка
Положение 20	B1	97%	Наблюдение через регулярные промежутки времени и с использованием эндоскопии с забором биоптатов согласно протоколам является обязательным для пациентов с тяжелым атрофическим гастритом (OLGA III/IV).
Положение 21	A1	100%	Эрадикация <i>H. pylori</i> обязательна для снижения риска метахронного рака желудка после лечебной эндоскопической резекции или субтотальной резекции желудка при ранней стадии рака желудка
Положение 22	C2	100%	Медикаментозная и специальная диетическая химиопрофилактика не может быть рекомендована пациентам с тяжелой атрофией желудка или кишечной метаплазией (OLGA III/IV) после эрадикации <i>H. pylori</i> .
Положение 23	D1	94%	Популяционные программы тестирования и лечения <i>H. pylori</i> должны быть нацелены на особые потребности на региональном уровне (т.е. выбор соответствующих инструментов скрининга, схем эрадикации, наблюдения).
Положение 24	B1	94%	Популяционные программы тестирования и лечения <i>H. pylori</i> должны быть интегрированы в приоритеты здравоохранения, особенно в регионах со средней и высокой заболеваемостью раком желудка.
Положение 25	D2	100%	Использование генетических и эпигенетических маркеров для оценки риска рака желудка и прогрессирования рака желудка в клинической практике требует дальнейшей проверки.
Положение 26	A1	100%	Предпочтительно использовать эндоскопию с улучшенным изображением при эндоскопическом скрининге дисплазии и раннего рака желудка.
Положение 27	C1	100%	По-прежнему существует потребность в профилактической и/или терапевтической вакцине.
<b>Рабочая группа 5 (WG 5) <i>Helicobacter pylori</i> и микробиота желудка</b>			
Положение 1	B2	100%	Воздействие антибиотиков в раннем возрасте оказывает долгосрочный эффект на кишечную микробиоту.
Положение 2	B2	100%	Желудок человека колонизирован другими бактериями помимо <i>H. pylori</i> , так называемый микробиом желудка.
Положение 3	B2	91%	Бактерии желудка, отличные от <i>H. pylori</i> , также могут влиять на изменения, связанные с <i>H. pylori</i> .
Положение 4	C2	91%	Виды <i>Helicobacter</i> , не относящиеся к <i>H. pylori</i> , могут вызывать заболевания желудка у человека.
Положение 5	B2	89%	Эрадикационная терапия <i>H. pylori</i> может способствовать отбору резистентных штаммов микробиоты кишечника.
Положение 6	A2	89%	Доказано, что некоторые пробиотики эффективны в уменьшении побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, вызванных эрадикационной терапией <i>H. pylori</i> .
Положение 7	B2	80%	Некоторые пробиотики могут благотворно влиять на эрадикацию <i>H. pylori</i> за счет уменьшения побочных эффектов, связанных с антибиотиками.
Положение 8	B2	97%	Лечение антибиотиками по другим причинам может привести к формированию резистентных штаммов <i>H. pylori</i> .
Положение 9	A2	86%	Ротовая полость может влиять на состав микробиоты желудка.

**Таблица 2.**  
Основные преимущества и ограничения лечения, основанного на восприимчивости и эмпирического лечения инфекции *H. pylori*.

Лечение на основе восприимчивости (чувствительности)	Эмпирическое лечение
<p><b>Преимущества</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Позволяет проводить исследования резистентности с течением времени</li> <li>• Обеспечение индивидуального лечения</li> <li>• Сокращение ненужного назначения антибиотиков</li> <li>• Может ограничить появление устойчивости к антибиотикам во всем мире</li> <li>• Может позволить назначать стандартную тройную терапию на основе кларитромицина пациентам с чувствительными к кларитромицину штаммами в регионах с высокой общей резистентностью к кларитромицину</li> <li>• Молекулярные тесты (ПЦР), основанные на образце стула, могут позволить использовать более удобные методы</li> <li>• Можно рекомендовать регулярное проведение тестов на чувствительность в специализированных центрах для оценки распространенности устойчивости к антибиотикам при лечении пациентов, ранее не получивших лечения, а также для оценки влияния любой такой устойчивости на эффективность лечения</li> </ul>	<p><b>Преимущества</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Стратегия «тестируй и лечи» при диспепсии рекомендуется всеми консенсусами (для молодых пациентов без тревожных симптомов)</li> <li>• Резистентность к амоксициллину и тетрациклину встречается крайне редко, поэтому их можно назначать эмпирически</li> <li>• Резистентность <i>in vitro</i> к висмуту не описана, поэтому его также можно назначать эмпирически</li> <li>• Резистентность к метронидазолу <i>in vitro</i> оказывает ограниченное влияние на эффективность лечения при достаточно длительном лечении и в высоких дозах</li> <li>• Позиция в случае неудачи ясна: не назначать повторно ни один из антибиотиков, к которым <i>H. pylori</i>, вероятно, приобрел резистентность</li> <li>• Рифабутин и фуразолидон являются хорошей альтернативой для эмпирического лечения после нескольких неудач эрадикации</li> <li>• Кумулятивный уровень эрадикации <i>H. pylori</i> с помощью нескольких последовательных эмпирически назначенных терапий спасения достигает почти 100%-ной эффективности</li> </ul>
<p><b>Ограничения</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Лучшее время для выполнения посева (до первого лечения или только после неудачи в лечении) остается спорным моментом</li> <li>• Требуется выполнение эндоскопии, что дорого и неудобно</li> <li>• Низкий уровень принятия эндоскопии пациентами</li> <li>• Поскольку большинство результатов эндоскопии являются нормальными, эта процедура не способствует лечению</li> <li>• Посев требует времени и опыта</li> <li>• Посев не всегда доступен на регулярной основе</li> <li>• Посев низкочувствителен (&lt; 80%)</li> <li>• Несовершенная корреляция между тестированием на чувствительность, проведенным с помощью посева, и ПЦР</li> <li>• Посев дает полезную информацию только для кларитромицина, метронидазола и хинолонов</li> <li>• Несовершенная корреляция между результатами <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i> (в основном для метронидазола)</li> <li>• Дорого (в основном из-за эндоскопии)</li> </ul>	<p><b>Ограничения</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Резистентность <i>H. pylori</i> к антибиотикам во всем мире достигла тревожного уровня</li> <li>• Эмпирическое лечение может увеличить возникновение устойчивости к антибиотикам во всем мире</li> <li>• В ряде случаев это будет означать назначение антибиотика, который не будет эффективным</li> <li>• Увеличение количества ненужных назначений антибиотиков</li> <li>• Не позволяет проводить исследования резистентности</li> <li>• Не предоставляет индивидуального лечения</li> <li>• Может вызвать временное повышение устойчивости некоторых бактерий к антибиотикам</li> <li>• Может вызвать кратковременное нарушение микробиоты кишечника после эрадикации <i>H. pylori</i></li> </ul>

## Литература | References

- Malfetheriner P, Megraud F, Rokkas T, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2022;(71):1724–1762.
- Sugano K, Tack J, Kuipers E. J., et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015 Sep;64(9):1353–67. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309252.
- Venerito M., Schneider C., Costanzo R., et al. Contribution of *Helicobacter pylori* infection to the risk of peptic ulcer bleeding in patients on nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, anticoagulants, corticosteroids and selective serotonin reuptake inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018 Jun;47(11):1464–1471. doi: 10.1111/apt.14652.
- Zorniak M., Sirtl S., Mahajan U. M., et al. Influence of COVID-19 Pandemic on Endoscopic Procedures in Two European Large-Capacity Endoscopy Units: “Keep Calm, Keep Safe and Scope on?”. *Dig Dis*. 2021;39(5):540–548. doi: 10.1159/000511076.
- Kuzuu K., Misawa N., Ashikari K., et al. Gastrointestinal Cancer Stage at Diagnosis Before and During the COVID-19 Pandemic in Japan. *JAMA Netw Open*. 2021 Sep 1;4(9): e2126334. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.26334.
- Repici A., Aragona G., Cengia G., et al. Low risk of COVID-19 transmission in GI endoscopy. *Gut*. 2020 Nov;69(11):1925–1927. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321341.
- Graham D.Y., Runke D., Anderson S. Y., et al. Citric acid as the test meal for the 13C-urea breath test. *Am J Gastroenterol*. 1999 May;94(5):1214–7. doi: 10.1111/j.1572-0241.1999.01069.x.
- Leodolter A., Domínguez-Muñoz J.E., Von Arnim U., Malfetheriner P. Citric acid or orange juice for the 13C-urea breath test: the impact of pH and gastric emptying. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999 Aug;13(8):1057–62. doi: 10.1046/j.1365-2036.1999.00557.x.
- Nyssen O.P., Espada M., Gisbert J. P. Empirical vs. Susceptibility-Guided Treatment of *Helicobacter pylori* Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Microbiol*. 2022 Jun 14;13:913436. doi: 10.3389/fmicb.2022.913436.
- Bordin D.S., Embutnieks Yu.V., Vologzhanina L.G., et al. European registry *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg): how has clinical practice changed in Russia from 2013 to 2018 years. *Therapeutic Archive*. 2019;91(2):16–24. (In Russ.) doi: 10.26442/00403660.2019.02.000156.  
Бордин Д. С., Эмбутниекс Ю. В., Вологжанина Л. Г., и др. Европейский регистр *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg): как изменилась клиническая практика в России с 2013 по 2018 г. *Терапевтический архив*. 2019;91:16–24. doi: 10.26442/00403660.2019.02.000156.
- Bordin D. S., Voynovan I. N., Embutnieks Yu.V., et al. European registry on *Helicobacter pylori* management (Hp-EuReg) as a tool to evaluate and improve clinical practice in Moscow. *Therapeutic Archive*. 2020;92(2):12–18. (In Russ.) doi: 10.26442/00403660.2020.02.000567.  
Бордин Д. С., Войнован И. Н., Эмбутниекс Ю. В. и др. Европейский регистр *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg) как инструмент для оценки и улучшения клинической практики в Москве. *Терапевтический архив*. 2020;92:12–18. doi: 10.26442/00403660.2020.02.000567.
- Abdulkhakov S.R., Bordin D.S., Abdulkhakov R. A., et al. European Registry on the management of *Helicobacter pylori* infection: features of diagnosis and treatment in Kazan. *Therapeutic Archive*. 2020; 92 (8): 52–59. (in Russ.) doi: 10.26442/00403660.2020.08.000758  
Абдулхаков С. Р., Бордин Д. С., Абдулхаков Р. А., и соавт. Европейский регистр ведения инфекции *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg): особенности диагностики и лечения в Казани. *Терапевтический архив* 2020;92:52–59.
- McNicholl A.G., Bordin D. S., Lucendo A., et al. Combination of Bismuth and Standard Triple Therapy Eradicates *Helicobacter pylori* Infection in More than 90% of Patients. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020 Jan;18(1):89–98. doi: 10.1016/j.cgh.2019.03.048.
- Nyssen O.P., Vaira D., Tepes B., et al. Room for Improvement in the Treatment of *Helicobacter pylori* Infection: Lessons from the European Registry on *H. pylori* Management (Hp-EuReg). *J Clin Gastroenterol*. 2022 Feb 1;56(2): e98-e108. doi: 10.1097/MCG.0000000000001482.
- Nyssen O.P., Bordin D., Tepes B., et al. European Registry on *Helicobacter pylori* management (Hp-EuReg): patterns and trends in first-line empirical eradication prescription and outcomes of 5 years and 21 533 patients. *Gut*. 2021 Jan;70(1):40–54. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321372.
- Yeo Y.H., Hsu C. C., Lee C. C., Ho H. J., Lin J. T., Wu M. S., Liou J.M., Wu C. Y.; Taiwan Gastrointestinal Disease and Helicobacter Consortium. Systematic review and network meta-analysis: Comparative effectiveness of therapies for second-line *Helicobacter pylori* eradication. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019 Jan;34(1):59–67. doi: 10.1111/jgh.14462.
- Chen J., Li P., Huang Y., et al. Primary Antibiotic Resistance of *Helicobacter pylori* in Different Regions of China: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pathogens*. 2022 Jul 12;11(7):786. doi: 10.3390/pathogens11070786.
- Ho J.J.C., Navarro M., Sawyer K., et al. *Helicobacter pylori* Antibiotic Resistance in the United States Between 2011 and 2021: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2022 Aug 1;117(8):1221–1230. doi: 10.14309/ajg.0000000000001828.
- Andreev D.N., Maev I. V., Kucheryavyy Y. A. *Helicobacter pylori* resistance in the Russian Federation: a meta-analysis of studies over the past 10 years. *Therapeutic Archive*. 2020; 92 (11): 24–30. (in Russ.) doi: 10.26442/00403660.2020.11.000.  
Андреев Д. Н., Маев И. В., Кучерявый Ю. А. Резистентность *Helicobacter pylori* в Российской Федерации: метаанализ исследований за последние 10 лет. *Терапевтический архив*. 2020;92(11):24–30.
- Gisbert J. P. Rifabutin for the Treatment of *Helicobacter Pylori* Infection: A Review. *Pathogens*. 2020 Dec 28; 10(1):15. doi: 10.3390/pathogens10010015.
- Fiorini G., Zullo A., Vakil N., et al. Rifabutin Triple Therapy is Effective in Patients With Multidrug-resistant Strains of *Helicobacter pylori*. *J Clin Gastroenterol*. 2018 Feb;52(2):137–140. doi: 10.1097/MCG.0000000000000540.
- Chen J., Li P., Huang Y., et al. Primary Antibiotic Resistance of *Helicobacter pylori* in Different Regions of China: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pathogens*. 2022 Jul 12;11(7):786. doi: 10.3390/pathogens11070786.
- Nyssen O.P., Vaira D., Saracino I. M., et al. Experience with Rifabutin-Containing Therapy in 500 Patients from the European Registry on *Helicobacter pylori* Management (Hp-EuReg). *J Clin Med*. 2022 Mar 16;11(6):1658. doi: 10.3390/jcm11061658.
- Zhang M., Pang M., Zhang M. Efficacy and safety of potassium-competitive acid blockers versus proton pump inhibitors as *Helicobacter pylori* eradication therapy: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Clinics (Sao Paulo)*. 2022 Jul 7;77:100058. doi: 10.1016/j.clinsp.2022.100058.



25. Macy E. Penicillin and beta-lactam allergy: epidemiology and diagnosis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2014 Nov;14(11):476. doi: 10.1007/s11882-014-0476-y.
26. Castells M., Khan D. A., Phillips E. J. Penicillin allergy. *N Engl J Med.* 2019 Dec 12;381(24):2338-2351. doi: 10.1056/NEJMra1807761.
27. Nyssen O.P., Pérez-Aisa Á., Tepes B., et al; Hp-EuReg Investigators. *Helicobacter pylori* first-line and rescue treatments in patients allergic to penicillin: Experience from the European Registry on H pylori management (Hp-EuReg). *Helicobacter.* 2020 Jun;25(3): e12686. doi: 10.1111/hel.12686.
28. Graham D. Y. Transitioning of *Helicobacter pylori* Therapy from Trial and Error to Antimicrobial Stewardship. *Antibiotics (Basel).* 2020 Oct 3;9(10):671. doi: 10.3390/antibiotics9100671.
29. Bosman FT C.F., Hruban R. H., Theise N. D. International Agency for Research on Cancer. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. WHO Press 2010;4th Edition.
30. Cavaleiro-Pinto M., Peleteiro B., Lunet N., Barros H. *Helicobacter pylori* infection and gastric cardia cancer: systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes Control.* 2011 Mar;22(3):375-87. doi: 10.1007/s10552-010-9707-2.
31. McColl K.E., Going J.J. Aetiology and classification of adenocarcinoma of the gastro-oesophageal junction/cardia. *Gut.* 2010 Mar;59(3):282-4. doi: 10.1136/gut.2009.186825.
32. Derakhshan M.H., Malekzadeh R., Watabe H., et al. Combination of gastric atrophy, reflux symptoms and histological subtype indicates two distinct aetiologies of gastric cardia cancer. *Gut.* 2008 Mar;57(3):298-305. doi: 10.1136/gut.2007.137364.
33. Hansen S., Vollset S.E., Derakhshan M. H., et al. Two distinct aetiologies of cardia cancer; evidence from premorbid serological markers of gastric atrophy and *Helicobacter pylori* status. *Gut.* 2007 Jul;56(7):918-25. doi: 10.1136/gut.2006.114504.
34. Sipponen P., Graham D. Y. Importance of atrophic gastritis in diagnostics and prevention of gastric cancer: application of plasma biomarkers. *Scand J Gastroenterol.* 2007 Jan;42(1):2-10. doi: 10.1080/00365520600863720.
35. Roman L.D., Lukyanchuk R., Sablin O. A., et al. Prevalence of *H. pylori* Infection and Atrophic Gastritis in a Population-based Screening with Serum Biomarker Panel (GastroPanel®) in St. Petersburg. *Anticancer Res.* 2016 Aug;36(8):4129-38. PMID: 27466521.
36. Tepes B., Seruga M., Vujasinovic M., et al. Premalignant Gastric Lesions in Patients Included in National Colorectal Cancer Screening. *Radiol Oncol.* 2017 Dec 7;52(1):7-13. doi: 10.1515/raon-2017-0054.
37. Selgrad M., Bornschein J., Kandulski A., Weigt J., Roessner A., Wex T., Malfertheiner P. Combined Gastric and Colorectal Cancer Screening-A New Strategy. *Int J Mol Sci.* 2018 Dec 3;19(12):3854. doi: 10.3390/ijms19123854.
38. Pimentel-Nunes P., Libanio D., Marcos-Pinto R., et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. *Endoscopy.* 2019 Apr;51(4):365-388. doi: 10.1055/a-0859-1883.
39. Saka A., Yagi K., Nimura S. OLGA- and OLGIM-based staging of gastritis using narrow-band imaging magnifying endoscopy. *Dig Endosc.* 2015 Nov;27(7):734-41. doi: 10.1111/den.12483.
40. Choi I.J., Kook M. C., Kim Y. I., et al. *Helicobacter pylori* Therapy for the Prevention of Metachronous Gastric Cancer. *N Engl J Med.* 2018 Mar 22;378(12):1085-1095. doi: 10.1056/NEJMoa1708423.
41. Fukase K., Kato M., Kikuchi S., et al. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2008 Aug 2;372(9636):392-7. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61159-9.
42. Li W.Q., Zhang J. Y., Ma J. L., et al. Effects of *Helicobacter pylori* treatment and vitamin and garlic supplementation on gastric cancer incidence and mortality: follow-up of a randomized intervention trial. *BMJ.* 2019 Sep 11;366: l5016. doi: 10.1136/bmj.l5016.
43. Ma J.L., Zhang L., Brown L. M., et al. Fifteen-year effects of *Helicobacter pylori*, garlic, and vitamin treatments on gastric cancer incidence and mortality. *J Natl Cancer Inst.* 2012 Mar 21;104(6):488-92. doi: 10.1093/jnci/djs003.
44. Correa P., Fontham E. T., Bravo J. C., et al. Chemoprevention of gastric dysplasia: randomized trial of antioxidant supplements and anti-helicobacter pylori therapy. *J Natl Cancer Inst.* 2000 Dec 6;92(23):1881-8. doi: 10.1093/jnci/92.23.1881.
45. Cheung K.S., Leung W.K. Risk of gastric cancer development after eradication of *Helicobacter pylori*. *World J Gastrointest Oncol.* 2018 May 15;10(5):115-123. doi: 10.4251/wjgo.v10.i5.115.
46. Schulz C., Schutte K., Malfertheiner P. *Helicobacter pylori* and Other Gastric Microbiota in Gastrointestinal Pathologies. *Dig Dis.* 2016;34(3):210-6. doi: 10.1159/000443353.
47. Dang Y., Reinhardt J. D., Zhou X., Zhang G. The effect of probiotics supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during eradication therapy: a meta-analysis. *PLoS One.* 2014 Nov 3;9(11): e111030. doi: 10.1371/journal.pone.0111030.
48. Lv Z., Wang B., Zhou X., et al. Efficacy and safety of probiotics as adjuvant agents for *Helicobacter pylori* infection: A meta-analysis. *Exp Ther Med.* 2015 Mar;9(3):707-716. doi: 10.3892/etm.2015.2174.
49. Tong J.L., Ran Z. H., Shen J., et al. Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007 Jan 15;25(2):155-68. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.03179.x.
50. Wang Z.H., Gao Q. Y., Fang J. Y. Meta-analysis of the efficacy and safety of Lactobacillus-containing and Bifidobacterium-containing probiotic compound preparation in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *J Clin Gastroenterol.* 2013 Jan;47(1):25-32. doi: 10.1097/MCG.0b013e318266f6cf.
51. Zheng X., Lyu L., Mei Z. Lactobacillus-containing probiotic supplementation increases *Helicobacter pylori* eradication rate: evidence from a meta-analysis. *Rev Esp Enferm Dig.* 2013 Sep;105(8):445-53. doi: 10.4321/s1130-01082013000800002.
52. Zhou B.G., Chen L. X., Li B., et al. Saccharomyces boulardii as an adjuvant therapy for *Helicobacter pylori* eradication: A systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *Helicobacter.* 2019 Oct;24(5): e12651. doi: 10.1111/hel.12651.
53. Zhang M., Zhang C., Zhao J., et al. Meta-analysis of the efficacy of probiotic-supplemented therapy on the eradication of *H. pylori* and incidence of therapy-associated side effects. *Microb Pathog.* 2020 Oct;147:104403. doi: 10.1016/j.micpath.2020.104403.