



Практическая гастроэнтерология

И.В. Маев, Д.Н. Андреев,
Ю.А. Кучерявый

ДИАГНОСТИКА И ЭРАДИКАЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ ИНФЕКЦИИ *HELICOBACTER PYLORI*

Пособие для врачей

Москва
2021

И.В. Маев, Д.Н. Андреев, Ю.А. Кучерявый

**ДИАГНОСТИКА
И ЭРАДИКАЦИОННАЯ
ТЕРАПИЯ ИНФЕКЦИИ
*HELICOBACTER PYLORI***

Пособие для врачей

Москва

2021

УДК [616.33-022.7:579.835.12](07)
ББК 55.141-4-5я7
М13

Маев И.В.

Диагностика и эрадикационная терапия инфекции *Helicobacter pylori*: пособие для врачей / И.В. Маев, Д.Н. Андреев, Ю.А. Кучерявый. – М., 2021. – 28 с.: ил. – (Практическая гастроэнтерология). – ISBN 978-5-6044391-9-7.

I. Андреев Д.Н.

II. Кучерявый Ю.А.

В настоящем издании изложены современные данные об инфекции *Helicobacter pylori*, включая вопросы эпидемиологии, ассоциированных заболеваний, диагностики и эрадикационной терапии.

Сведения об авторах:

Маев Игорь Вениаминович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, заслуженный врач РФ, заслуженный деятель науки РФ.

Андреев Дмитрий Николаевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

Кучерявый Юрий Александрович – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий гастроэнтерологическим отделением АО «Ильинская больница».

УДК [616.33-022.7:579.835.12](07)
ББК 55.141-4-5я7

ISBN 978-5-6044391-9-7

© Коллектив авторов, 2021 г.

Сдано в набор 03.11.2020
Подписано в печать 12.11.2020
Бумага мелованная, 115 г/м²
Гарнитура FreeSet. Печать офсетная
Тираж 7000 экз. Заказ ДФ351

Оригинал-макет подготовлен ООО «Прима Принт»

Оглавление

Список сокращений.....	4
<i>H. pylori</i> и ассоциированные заболевания	5
Эпидемиология и пути передачи.....	6
Диагностика	9
Инвазивные методы диагностики	10
Неинвазивные методы диагностики.....	11
Эрадикационная терапия	13
Оптимизация эрадикационной терапии.....	17
Литература	25

Список сокращений

- ДИ** – доверительный интервал
- ЖКТ** – желудочно-кишечный тракт
- ИПП** – ингибитор протонной помпы
- ИФА** – иммуноферментный анализ
- К-КБК** – калий-конкурентные блокаторы кислотопродукции
- ОШ** – отношение шансов
- ПЦР** – полимеразная цепная реакция
- СОЖ** – слизистая оболочка желудка
- УДТ** – уреазный дыхательный тест
- ЭГДС** – эзофагогастродуоденоскопия
- ЭТ** – эрадикационная терапия

***H. pylori* и ассоциированные заболевания**

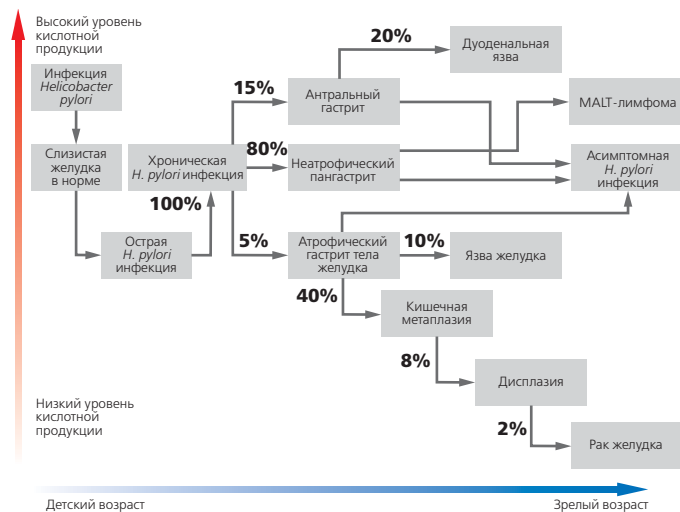
Helicobacter pylori (*H. pylori*) является одним из наиболее распространенных патогенов человека. Данный грамотрицательный микроорганизм колонизирует слизистую оболочку желудка и является ведущим каузативным фактором в развитии целого ряда заболеваний гастродуоденальной зоны. Клиническая значимость данной инфекции *H. pylori* определяется ее ведущей ролью в развитии хронического гастрита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, MALT-лимфомы, а также аденокарциномы желудка как кишечного, так и диффузного типа. Более того, к настоящему времени имеются доказательства ассоциации инфекции *H. pylori* с развитием ряда экстрагастродуоденальных патологий, представленных железодефицитной анемией неуточненной этиологии, идиопатической тромбоцитопенической пурпурой и дефицитом витамина B₁₂. Своевременная диагностика инфекции и последующее эффективное лечение позволяют снизить риск развития вышеперечисленных патологий. Осознание всей важности данной проблемы привело в ряде стран Западной Европы, США, Японии и Австралии к существенному снижению уровня инфицированности и заболеваемости *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями, а также к существенному вкладу в канцеропревенцию желудка. Действительно, согласно последнему метаанализу Ford A.C. и соавт. (2020 г.), обобщившему результаты 10 рандомизированных контролируемых исследований, эрадикационная терапия инфекции достоверно снижает частоту рака желудка (ОШ 0,54; 95% ДИ: 0,40-0,72) и смертность от этого злокачественного заболевания (ОШ 0,61; 95% ДИ: 0,40-0,92).

Инфицирование *H. pylori* приводит к развитию хронического активного гастрита различной тяжести у всех инфицированных лиц. На фоне гастрита повышается риск развития других *H. pylori*-ассоциированных заболеваний, включая язвенную болезнь и злокаче-

ственные поражения желудка (рис. 1). Вариабельность паттерна развития *H. pylori*-ассоциированного заболевания на фоне хронического гастрита обусловлена различными вирулентными и патогенными свойствами бактериального штамма, генетическими особенностями макроорганизма и средовыми факторами. В целом, для *H. pylori*-позитивных пациентов риск развития ЯБ в течение жизни составляет 10-20%, рака желудка – 1-2%, а MALT-лимфомы желудка – 0,01-0,1%.

Рисунок 1.

Спектр гастроудоденальных заболеваний, ассоциированных с инфекцией *H. pylori*



Эпидемиология и пути передачи

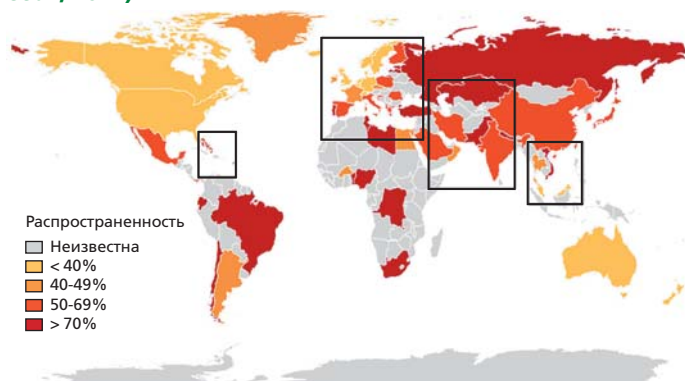
Согласно последнему систематическому обзору 2017 года, около 4,35 млрд человек инфицировано данным микроорганизмом, что соответствует 45,4% населения Земли. При этом наиболее высокие показатели распространенности инфекции *H. pylori*

наблюдаются в развивающихся странах, достигая 70-90% популяции. Наибольший показатель распространенности инфекции *H. pylori* отмечается в Африке (70,1%), тогда как в странах Океании выявлена самая низкая инфицированность населения (24,4%). Среди отдельных стран минимальный уровень распространенности инфекции отмечен в Швейцарии (18,9%), а наивысший – в Нигерии (87,7%) (рис. 2).

Истинная распространенность инфекции *H. pylori* в Российской Федерации неизвестна. Опираясь на ряд ранних региональных данных, можно сделать вывод, что данный показатель находится в среднем на уровне 75%. При этом стоит отметить, что в последнее время стали появляться публикации, демонстрирующие, что в нашей стране стал появляться тренд к снижению распространенности инфекции *H. pylori*. Так, по данным Plavnik R. и соавт. (2018 г.), полученным в 2016-2018 гг., во всех федеральных округах России, с использованием ¹³C-уреазного дыхательного теста, распространенность инфекции *H. pylori* составляет 42,5% (рис. 3).

Рисунок 2.

Распространенность инфекции *H. pylori* в мире (Hooi J.K.Y. et al., 2017)



Распространение *H. pylori* происходит путем передачи бактерии от человека к человеку без участия переносчиков и промежуточных хозяев. В литературе также описаны случаи контаминации водных ре-

Рисунок 3.

Распространенность инфекции *H. pylori* в Российской Федерации (Plavnik R. et al., 2018)



сурсов и пищи как возможного источника инфекции. Тем не менее, до сих пор однозначно не определено, какие факторы необходимы для обязательного заражения и почему не у всех лиц гарантированно и быстро возникают воспалительные изменения слизистой оболочки.

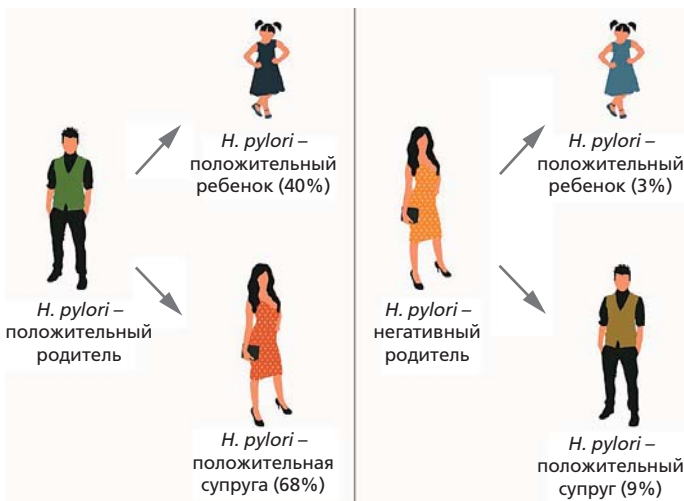
В целом предполагается три основных пути передачи бактерии:

- орально-оральный;
- фекально-оральный;
- ятрогенный (во время проведения эндоскопии, стоматологических вмешательств и пр.).

В этом контексте большое значение придают внутрисемейной передаче (рис. 4) с заражением в раннем детском возрасте, однако это факт до сих пор является предметом определенных дискуссий, поскольку механизмы передачи достаточно трудно изучать. Показано, что вероятность инфицирования коррелирует с числом детей в семье и что младшие дети более склонны к заражению, если их старшие братья и/или сестры были инфицированы.

Рисунок 4.

Внутрисемейная передача инфекции *H. pylori* (Malaty H.M., 2010)



Диагностика

На настоящий момент в клиническую практику было внедрено достаточно большое количество различных методов диагностики инфекции *H. pylori*, каждый из которых имеет свои достоинства, недостатки и ограничения. Традиционно все методы диагностики подразделяются на инвазивные и неинвазивные (табл. 1). Инвазивные методы требуют проведения эзофагогастродуоденоскопии с забо-

Таблица 1.

Методы диагностики инфекции *H. pylori*

Инвазивные методы диагностики	Неинвазивные методы диагностики
<ul style="list-style-type: none">• Культуральный метод• Гистологический метод• Быстрый уреазный тест• Молекулярно-генетическое (ПЦР) исследование биоптата	<ul style="list-style-type: none">• ИФА крови• ИФА или ПЦР кала• ¹³C-уреазный дыхательный тест

ром гастробиопсийного материала для его непосредственной оценки. С одной стороны, такое разнообразие позволяет дифференцированно подходить к решению различных клинических задач, но с другой, к сожалению, свидетельствует об отсутствии универсального метода исследования.

Инвазивные методы диагностики

В настоящее время классический культуральный метод диагностики инфекции *H. pylori* практически не используется в клинической практике, что обусловлено длительным временем его проведения, относительной дороговизной и методологическими трудностями. Единственным преимуществом этого метода является возможность оценки профиля чувствительности микроорганизма к антибиотикам, что нередко используется в научных исследованиях.

Гистологический метод диагностики инфекции *H. pylori* является одним из наиболее изученных методов выявления инфекции. Степень обсеменения слизистой оценивают при окраске гастробиопсийного материала по Гимзе или Граму. Чувствительность метода составляет 60-86%, а специфичность – 98-100%. Основным преимуществом гистологического метода диагностики инфекции является возможность оценить морфологическое состояние слизистой оболочки желудка. К недостаткам методики относятся длительное время проведения и относительная дороговизна. Использование иммуногистохимического анализа повышает точность метода, особенно у лиц с хроническим (активным) гастритом.

Быстрый уреазный тест (БУТ), основанный на оценке гастробиоптата на уреазную активность, представляется самым оптимальным инвазивным методом диагностики инфекции. Чувствительность БУТ составляет 80-95%, а специфичность – 97-99%. Достоинствами БУТ являются простота выполнения, относительная дешевизна и быстрота получения результата. Ложноположительные результаты редки, а ложноотрицательные результаты могут наблюдаться у пациентов с недавним желудочно-ки-

шечным кровотечением, у лиц, принимающих ИПП и или препараты висмута, а также в случае выраженных атрофических процессов слизистой и кишечной метаплазии. С целью повышения чувствительности теста необходим забор нескольких биоптатов из антрального и фундального отделов желудка.

ПЦР гастробиоптата обладает высокой чувствительностью и специфичностью при диагностике инфекции *H. pylori*, превышающими 95%. Помимо этого, данный метод позволяет произвести оценку антибиотикорезистентности микроорганизма (к макролидам, фторхинолонам). Тем не менее ПЦР гастробиоптата не получила широкого распространения в клинической практике, что отчасти определено относительной дороговизной метода.

Неинвазивные методы диагностики

ИФА крови, основанный на определении сывороточных (IgG) антител, является одним из наиболее распространенных методов диагностики инфекции *H. pylori*, позволяющим быстро получить результат. Чувствительность методики составляет 75-85%, а специфичность – 79-90%. Тем не менее ИФА крови не может быть использован для контроля эрадикации.

ИФА кала основан на определении антигенов микроорганизма в кале в лабораторных условиях или при амбулаторном приеме пациента методом иммунохроматографии. Чувствительность и специфичность данной методики превышает 95%. Аналогом по диагностической точности данного метода является ПЦР кала, позволяющая детектировать ДНК микроорганизма.

¹³C-уреазный дыхательный тест (УДТ) является оптимальным методом диагностики инфекции *H. pylori*, обладающим высокой чувствительностью, специфичностью (более 95%) и безопасностью. Согласно рекомендациям консенсуса Маастрихт V (2015 г.), ¹³C-УДТ является методом «выбора» для скрининга и контроля эрадикации. ¹⁴C-УДТ можно рассматривать как альтернативу в силу низкой стоимости, однако этот метод не должен использоваться у детей и беременных. Помимо этого, ¹⁴C является

радиоактивным изотопом и его применение имеет ряд ограничений и соответствующих гигиенических и технических условий эксплуатации. Значительным недостатком УДТ является его ограниченная доступность, определенная дороговизной необходимого оборудования (ИК-анализатор).

ИПП имеют собственную антихеликобактерную активность, снижая бактериальную нагрузку, что может приводить к ложноотрицательным результатам быстрого уреазного теста (БУТ), УДТ и иммуноферментного анализа кала, а также к снижению чувствительности ряда других методик (рис. 5). Антагонисты гистаминовых H_2 -рецепторов оказывают минимальное влияние на чувствительность УДТ, в то время как антациды не оказывают влияния на чувствительность УДТ и иммуноферментного анализа кала, однако использование этих классов препаратов в рамках ЭТ с современной точки зрения необоснованно. Для эффективной диагностики антибактериальные препараты и препараты висмута должны быть отменены как минимум за четыре недели до тестирования с целью увеличения детектируемой бактериальной нагрузки.

Сводные данные по диагностической точности рассмотренных выше методов детекции инфекции *H. pylori* приведены в таблице 2.

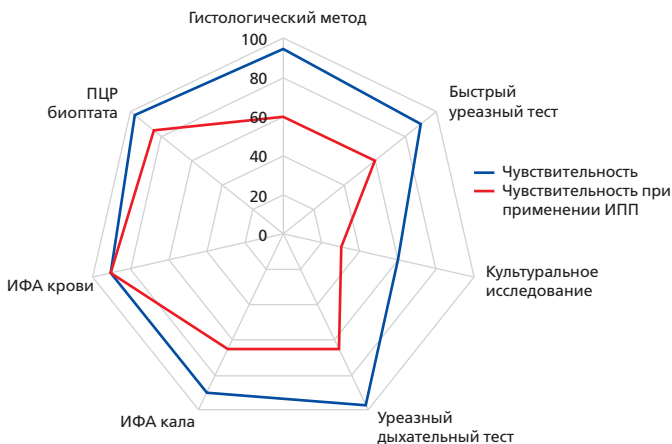
Таблица 2.

Методы диагностики инфекции *H. pylori*: чувствительность и специфичность (Маев И.В., Андреев Д.Н., 2018)

Метод	Чувствительность	Специфичность
Культуральное исследование	60%	100%
Гистологический метод	60-86%	98%
Быстрый уреазный тест	80-95%	97-99%
ПЦР биоптата	>95%	>95%
ИФА крови	75-85%	79-90%
ИФА кала	>95%	>95%
Уреазный дыхательный тест	>95%	>95%

Рисунок 5.

Применение ИПП и чувствительность диагностики *H. pylori* (Calvet X., 2015)



Эрадикационная терапия

Основным принципом лечения и профилактики заболеваний, ассоциированных с инфекцией *H. pylori*, является принцип эрадикации микроорганизма, подразумевающий полное уничтожение вегетативных и кокковых форм бактерии в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишке. На настоящий момент в рамках лечения *H. pylori*-ассоциированных заболеваний применяется большое количество протоколов эрадикационной терапии (ЭТ), обязательным компонентом которых являются антибактериальные препараты и ингибиторы протонной помпы (ИПП). Согласно современным представлениям, показаниями для выявления и лечения инфекции *H. pylori* у взрослых являются следующие состояния:

- необследованная диспепсия;
- хронический гастрит;
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки;

- MALT-лимфома желудка (вне зависимости от стадии);
- подготовка к длительной терапии нестероидными противовоспалительными препаратами, включая ацетилсалициловую кислоту;
- подготовка к длительной терапии ИПП;
- атрофия / кишечная метаплазия / дисплазия, выявленные при гистологическом исследовании слизистой оболочки желудка;
- лица, имеющие родственников (1-й степени родства), страдающих, оперированных или умерших от рака желудка;
- железодефицитная анемия неясного генеза (после тщательного исключения других возможных причин);
- идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура;
- болезнь Менетрие.

Важно отметить, что сегодняшний этап изучения инфекции *H. pylori* связан с негативным трендом снижения эффективности классических схем ЭТ, коррелирующим с ростом резистентных к антибиотикам штаммов бактерии в популяции. Основываясь на этих данных, современные рекомендации, включая консенсус Маастрихт V (2015 г.), Торонтский консенсус (2016 г.) и консенсус Американской коллегии гастроэнтерологов (2017 г.), регламентируют дифференцированный подход к назначению конкретной схемы ЭТ в зависимости от уровня региональной резистентности микроорганизма и локальных данных об эффективности различных режимов ЭТ. Помимо этого, вышеназванные европейские и североамериканские рекомендации постулируют необходимость пролонгации схем ЭТ до 14 дней (табл. 3).

В соответствии с консенсусом Маастрихт V (2015 г.), выбор схемы эрадикационной терапии основывается на сведениях о распространенности резистентных штаммов *H. pylori* к кларитромицину и метронидазолу (включая двойную устойчивость к этим препаратам) в конкретном регионе

Таблица 3.

Основные тенденции в лечении инфекции *H. pylori* у взрослых пациентов (обзор последних рекомендаций)

	Маастрихт V (2015 г.)	Торонтский консенсус (2016 г.)	Рекоменда- ции АСГ (2017 г.)
Кому назначать?	Всем инфицированным пациентам		
Выбор схемы	В зависимости от региональной резистентности		
Длительность терапии	14 дней	14 дней	10-14 дней
Использование тройной терапии с кларитромицином	Только в регионах с низкой резистентностью (<15%)		
Использование квадротерапии с висмутом	В качестве терапии первой или второй линии		

мира (табл. 4). В регионах с низким уровнем резистентности к кларитромицину (<15%) тройная терапия (ИПП + кларитромицин + амоксициллин) рассматривается в качестве терапии первой линии и может назначаться эмпирически. Квадротерапия с препаратами висмута (ИПП + метронидазол + тетрациклин + висмута трикалия дицитрат) является альтернативной. В регионах с высокой резистентностью к кларитромицину (>15%) рекомендуется применение классической квадротерапии или квадротерапии без препаратов висмута (ИПП + амоксициллин + кларитромицин + метронидазол). В регионах с высоким показателем двойной резистентности как кларитромицину, так и метронидазолу рекомендуется классическая квадротерапия в качестве эрадикационной терапии первой линии. В случае неэффективности вышеперечисленных схем первой линии предполагается эмпирическое назначение схем второй линии без определения антибиотикорезистентности. В случае неэффективности классической тройной терапии рекомендуется классическая квадротерапия с препаратами висмута или тройная/квадро терапия с включением фторхинолонов. При неэффективности классической квадротерапии с препаратами висмута рекомендуется применение фторхинолон-содержащей тройной/квадро терапии. Не-

эффективность квадротерапии без препаратов висмута позволяет эмпирически рассматривать квадротерапию с препаратами висмута или фторхинолон-содержащую тройную/квардро терапию как схемы второй линии.

Таблица 4.

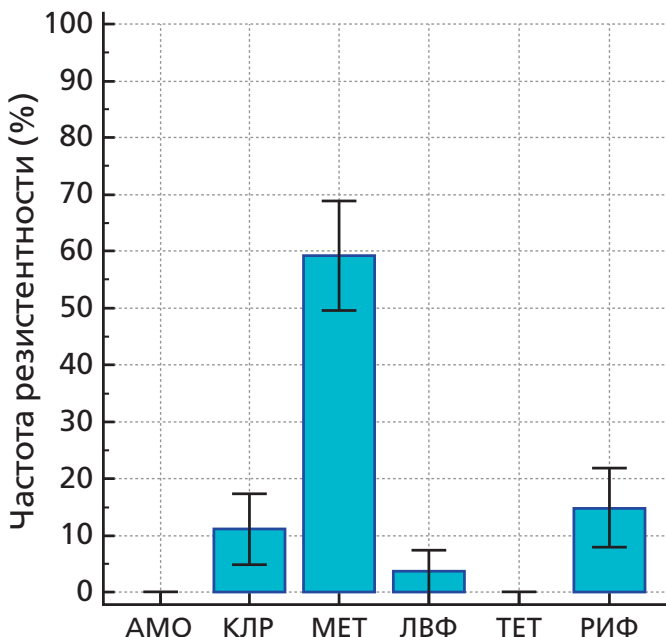
Схемы ЭТ инфекции *H. pylori*, регламентированные консенсусом Маастрихт V в зависимости от уровня региональной резистентности к антибактериальным препаратам (Malferteiner P. et al., 2016)

Низкая резистентность к кларитромицину (<15 %)				
Первая линия	Тройная терапия с кларитромицином		Висмут-содержащая квадротерапия	
Вторая линия	Висмут-содержащая квардро терапия		Фторхинолон-содержащая тройная/квардро терапия	
Высокая резистентность к кларитромицину (>15 %)				
	Низкая резистентность к метронидазолу	Низкая двойная резистентность (<15 %)		Высокая двойная резистентность (>15 %)
Первая линия	Тройная терапия с метронидазолом	Висмут-содержащая квардро терапия	Квардотерапия без препаратов висмута	Висмут-содержащая квардро терапия
Вторая линия	Висмут-содержащая квардро терапия	Фторхинолон-содержащая тройная/квардро терапия	Висмут-содержащая квардро терапия	Фторхинолон-содержащая тройная/квардро терапия
	Фторхинолон-содержащая тройная/квардро терапия		Фторхинолон-содержащая тройная/квардро терапия	

В настоящее время данных федерального уровня об антибиотикорезистентности *H. pylori* в России не существует. Последнее исследование, проведенное нашей группой, оценивающее антибиотикорезистентность *H. pylori* в европейской части Российской Федерации (2020 г.), также продемонстрировало, что уровень устойчивости кларитромицину не превышает пороговое значение и составляет 11,1% (рис. 6). В совокупности эти данные подчеркивают, что стандартная тройная терапия остается актуальной и востребованной схемой в нашей стране.

Рисунок 6.

Антибиотикорезистентность *H. pylori* в европейской части Российской Федерации (Маев И.В. и соавт., 2020)



Оптимизация эрадикационной терапии

Российская гастроэнтерологическая ассоциация рекомендует использовать дополнительные меры по повышению эффективности стандартной тройной терапии:

- Подробное инструктирование пациента и контроль за точным соблюдением назначенного режима приема лекарственных средств.
- Пролонгация курса до 14 дней.
- Назначение дважды в день повышенной дозы ИПП (удвоенной по сравнению со стандартной).
- Использование ИПП последних поколений (рабепразол и эзомепразол).
- Добавление к стандартной тройной терапии висмута трикалия дигидрата (240 мг 2 раза в сутки).

- Добавление к стандартной тройной терапии цитопротектора ребамипида (100 мг 3 раза в сутки).
- Добавление к стандартной тройной терапии пробиотика с доказанной эффективностью в рамках контролируемых исследований.

Понятие комплаентности стало активно обсуждаться в нашей стране как практикующими клиницистами, так и исследователями на протяжении последнего десятилетия. Ведь разработка и применение усовершенствованных методов лечения может натолкнуться на непреодолимое препятствие, заключающееся в низкой приверженности пациента к лечению. Ввиду этого приоритетной задачей клинициста с целью обеспечения оптимального уровня эффективности ЭТ у конкретного больного является достижение высокой комплаентности в сочетании с корректным назначением ЭТ. Низкая приверженность пациента к проводимому лечению является одной из основных причин неэффективности антихеликобактерной терапии. В исследовании J. Wermeille семидневная тройная ЭТ позволяла добиться эрадикации в 69,6% случаев при высокой приверженности пациентов к проводимому лечению (приняли > 85% рекомендованных доз), тогда как у пациентов с низким комплаенсом (приняли \leq 85% рекомендованных доз) этот показатель составил лишь 33%. Основным инструментом повышения комплаенса пациента, доступным любому практическому врачу, является беседа с подробным обсуждением основных проблем *H. pylori*-ассоциированных заболеваний, рисков, связанных с длительным персистированием этой инфекции в организме человека, потенциальных отрицательных сторон ЭТ и пользы, достигаемой в случае ее успешного проведения. Дополнительную помощь могут оказать информационные листки и брошюры, а также дневник приема препаратов. Лечащему врачу важно предусматривать вероятность развития наиболее часто встречающихся побочных эффектов и заранее информировать о них пациента, предлагая возможные пути их преодоления. В этом случае пациент не испытывает тревоги, т.к. заранее преду-

прежде о путях коррекции нежелательного явления в случае его возникновения, что также повышает комплаентность пациента.

Пролонгация курса ЭТ является самым распространенным и наиболее изученным способом повышения эффективности лечения. Тем не менее в эру растущей антибиотикорезистентности актуальность этого способа снижается. Если ранее согласно выводам консенсуса Маастрихт III (2005 г.) пролонгация курса ЭТ с 7 до 10-14 дней повышала уровень эффективности на 9-12%, то в настоящее время этот шаг обеспечивает всего 3-5% преимущества при потенциально неблагоприятных фармакоэкономических показателях (увеличение стоимости курса лечения ИПП и антибактериальными препаратами). Помимо этого, пролонгация курса ЭТ, как правило, увеличивает частоту нежелательных побочных явлений от лечения, оказывая негативное влияние на комплаентность пациента. Тем не менее, согласно положениям консенсуса Маастрихт V (2015 г.) длительность ЭТ с использованием классической тройной и квадротерапии должна быть пролонгирована до 14 дней, в случае если отсутствуют локальные данные о приемлемой эффективности 7- или 10-дневного курса лечения.

Назначение ИПП в высоких дозах (удвоенная стандартная доза для приема дважды в сутки) является еще одним решением проблемы снижающейся эффективности стандартных схем ЭТ. Так, по результатам метаанализа, проведенного A. Villoria и соавт. (2008 г.), двойные дозы ИПП дают в среднем 8% преимущества перед стандартными дозами ИПП.

Обоснованность концепции о необходимости более мощной антисекреторной терапии для повышения уровня эрадикации нашла свое отражение и в последнем метаанализе A.G. McNicholl и соавт. (2012 г.), включавшем 35 исследований (5998 пациентов). Данная работа показала достоверные преимущества более мощных в плане антисекреторного эффекта эзомепразола и рабепразола над ИПП первых генераций в схемах ЭТ на 4,7% и 4,1% соответ-

ственно (ОШ 1,32 (95% ДИ: 1,01-1,73) и 1,21 (95% ДИ: 1,02-1,42) соответственно). Рабепразол и эзомепразол отличаются от других ИПП минимальной зависимостью от фенотипически детерминированных вариантов печеночного метаболизма, обладая более предсказуемым антисекреторным эффектом. Более выраженное антисекреторное действие ИПП последних поколений определяет значимое повышение эффективности схем эрадикационной терапии за счет различных факторов, среди которых наиболее важным можно признать повышение устойчивости кларитромицина и амоксициллина при слабокислых значениях рН.

Перспективным методом улучшения эффективности ЭТ является применение нового класса антисекреторных препаратов – калий-конкурентных блокаторов кислотопродукции (К-КБК). Вонопразан является первым зарегистрированным К-КБК и в настоящий момент используется в Японии. Как и ИПП, К-КБК также блокируют конечную стадию кислотообразования париетальной клетки – H^+/K^+ -АТФазу. Однако в отличие от ИПП, которые реализуют свой кислотосупрессивный эффект за счет ковалентного связывания с цистеиновыми группами H^+/K^+ -АТФазы, К-КБК конкурентно взаимодействуют с ионным K^+ -связывающим доменом H^+/K^+ -АТФазы. Все К-КБК являются кислотостабильными, липофильными, слабыми основаниями с высокими показателями константы ионизации (pK_a), варьирующимися в зависимости от препарата от 5,6 до 9,06, что обеспечивает очень высокую аккумуляцию действующего вещества в секреторных канальцах париетальной клетки. Все вышеописанные свойства позволяют К-КБК оказывать более длительный и быстрый антисекреторный эффект. Согласно одному из последних метаанализов, использование онопразана позволяет повысить эффективность эрадикации на 16,6% по сравнению с использованием ИПП.

Эффективность использования в схемах эрадикации висмута трикалия дицитрата и цитопротектора ребамипида была продемонстрирована в недавних

крупных метаанализах, опубликованных в 2019 году. Препараты висмута достоверно повышают эффективность эрадикации (ОШ 1,83; 95% ДИ: 1,57-2,13; $p < 0,001$). В свою очередь добавление ребамипида в схемы эрадикации достоверно повышает эффективность лечения (ОШ 1,753; 95% ДИ: 1,312-2,343; $p < 0,001$). Дополнительным преимуществом ребамипида, актуализирующим его применение в постэрадикационный период, является эффективность препарата в рамках редукции воспалительных изменений слизистой оболочки желудка, которые могут сохраняться даже после успешной эрадикации *H. pylori*. Данное свойство было продемонстрировано в нескольких исследованиях с большим периодом наблюдения.

В настоящий момент адьювантная терапия с включением пробиотиков в стандартные схемы эрадикации представляется многообещающим направлением оптимизации протоколов лечения и активно изучается. Действительно, в некоторых работах была показана антагонистическая роль ряда пробиотиков по отношению к *H. pylori* как *in vitro*, так и *in vivo*. Согласно последнему метаанализу, обобщившему результаты 40 исследований, пробиотики достоверно повышают эффективность эрадикации (ОШ 1,140; 95% ДИ: 1,101-1,180) и способствуют снижению частоты побочных явлений (ОШ 0,470; 95% ДИ: 0,391-0,565). Вместе с тем стоит отметить, что нередко в таких метааналитических работах производится оценка эффективности весьма гетерогенных штаммов микроорганизмов, а также разных дозировок и режимов использования, которые вероятно несравнимы, что является систематической ошибкой, не позволяющей объективизировать результаты и экстраполировать их на клиническую практику. Так, в работах по изучению эффективности *Saccharomyces boulardii* остается нерешенным вопрос касательно дозы и длительности применения, которые значительно разнятся. Помимо этого, в отношении *Saccharomyces boulardii* нет достоверных данных о том, влияет ли их включение в состав схем

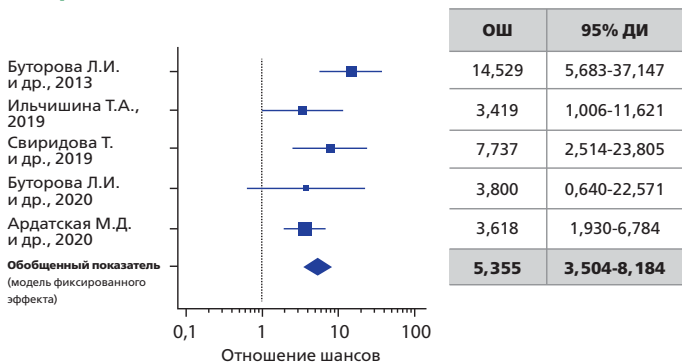
на другие побочные явления ЭТ, такие как тошнота, рвота, вздутие, боль/дискомфорт в абдоминальной области, дисгевзия и прочее. Вышеперечисленное можно отнести и к ряду других пробиотиков.

Важно отметить, что ЭТ приводит к качественным и количественным негативным изменениям микробиома кишечника, снижая бактериальное разнообразие, уменьшая абсолютное количество представителей *Bifidobacteria*, *Lactobacilli*, а также бутират-продуцирующих микроорганизмов. Исходя из этих данных достаточно перспективным представляется включение масляной кислоты (бутирата) в состав схем ЭТ. Экспериментальные данные свидетельствуют, что масляная кислота и ее производные способны ингибировать рост *H. pylori* и оказывать деструктивное действие на клеточную оболочку микроорганизма. В свою очередь, в некоторых клинических исследованиях отмечено, что сочетанное применение масляной кислоты со стандартной тройной схемой ЭТ приводит к повышению комплаентности пациентов к лечению за счет улучшения профиля безопасности терапии. В связи с этим мы провели собственный метаанализ, целью которого явилась систематизация данных об эффективности и безопасности включения масляной кислоты в схемы эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*. В данную работу было включено 6 контролируемых исследований (1 – Италия, 5 – Россия) с участием 736 пациентов (381 – в группах эрадикационной терапии с масляной кислотой; 355 – в группах сравнения). Эффективность эрадикации оценивалась в 5 включенных контролируемых исследованиях с участием 706 пациентов (363 – в группах ЭТ с масляной кислотой; 343 – в группах сравнения). Обобщенная эффективность эрадикации в группах с масляной кислотой составила 90,23% (95% ДИ: 86,734-93,069), тогда как в группах сравнения – 65,69% (95% ДИ: 60,441-70,669). Метаанализ показал, что добавление масляной кислоты в схемы ЭТ достоверно повышает эффективность эрадикации (ОШ 5,355; 95% ДИ: 3,504-8,184; $p < 0,001$). Значимой гетерогенно-

сти между результатами исследований выявлено не было ($p = 0,1408$; $I^2 = 42,1\%$), поэтому при результирующем анализе использовалась модель фиксированных эффектов (рис. 7).

Рисунок 7.

Форест-диаграмма, демонстрирующая ОШ и 95% ДИ эффективности включения масляной кислоты в схемы ЭТ (Андреев Д.Н. и соавт., 2020)



В рамках метаанализа нами также анализировалось влияние масляной кислоты на безопасность ЭТ: оценивалась частота развития таких побочных явлений, как вздутие живота и диарея (частота стула более 3 раз в сутки) через неделю после начала терапии в сравниваемых группах. Метаанализ показал, что добавление масляной кислоты в схемы ЭТ достоверно снижает риск развития диареи (ОШ 0,225; 95% ДИ: 0,0923-0,549; $p = 0,001$; $I^2 = 34,21\%$) и вздутия живота (ОШ 0,357; 95% ДИ: 0,155-0,818; $p = 0,015$; $I^2 = 80,13\%$) к концу первой недели лечения. Отдельно мы оценили риск развития горечи во рту на фоне ЭТ, который анализировался в трех работах. Так, добавление масляной кислоты в схемы ЭТ способствовало снижению риска этого побочного явления к концу первой недели лечения без статистической значимости (ОШ 0,454; 95% ДИ: 0,161-1,278; $p = 0,135$; $I^2 = 79,33\%$), однако при анализе результатов через 2 недели от начала ЭТ результаты приобретают статическую достоверность (ОШ 0,30; 95% ДИ: 0,107-0,842; $p = 0,022$; $I^2 = 80,29\%$).

Таким образом, по всей видимости, увеличение эффективности эрадикации *H. pylori* при включении в состав схем ЭТ масляной кислоты в первую очередь обусловлено повышением комплаентности пациентов к лечению за счет улучшения профиля безопасности терапии. Действительно, многими авторами отсутствие комплаентности рассматривается как главная причина неэффективности ЭТ при чувствительных к назначенным антибактериальным препаратам штаммах *H. pylori*. Вместе с тем тенденция к повышению этого показателя отмечена в ряде исследований при включении масляной кислоты в состав схем ЭТ, что коррелировало со снижением частоты побочных явлений. Важно отметить, что одним из ключевых механизмов развития диареи и ассоциированных проявлений (вздутие и дискомфорт в животе, флатуленция) на фоне антибактериальной терапии является снижение количества и видового разнообразия бактерий, образующих масляную кислоту, – бутиратпродуцирующих бактерий. Это лишний раз актуализирует целесообразность применения масляной кислоты в рамках ЭТ.

Отдельно стоит отметить, что во всех исследованиях, включенных в данный метаанализ, в качестве препарата масляной кислоты использовался Закофальк (Др. Фальк Фарма ГмбХ, Германия). Активность масляной кислоты в препарате Закофальк усиливается присутствием инулина, который обладает способностью стимулировать рост физиологической кишечной флоры и вносит свой вклад в эндогенную продукцию масляной кислоты. Такое взаимное потенцирование пребиотических эффектов особенно актуально, учитывая тот факт, что ЭТ приводит к дисбиотическим изменениям микробиома кишечника, уменьшая абсолютное количество представителей *Bifidobacteria*, *Lactobacilli*, а также бутират-продуцирующих микроорганизмов.

Литература

1. Авалуева Е., Сказываева Е., Бакулин И., Ситкин С. Повышение комплаентности при эрадикационной терапии хронического *hр*-ассоциированного гастрита. *Врач.* 2018; 29(12): 9-13.
2. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Маев И.В. Возможности оптимизации эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* в современной клинической практике. *Терапевтический архив.* 2017; 2: 76-83.
3. Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Маев И.В. Эффективность включения масляной кислоты в схемы эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*: метаанализ контролируемых исследований. *Терапевтический архив.* 2020.
4. Андреев Д.Н., Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Дичева Д.Т., Парцвания-Виноградова Е.В. Эффективность и безопасность антихеликобактерной терапии у пациентов с сопутствующим хроническим гепатитом С. *Терапевтический архив.* 2016; 4: 75-81.
5. Андреев Д.Н., Маев И.В., Самсонов А.А. Значение пробиотиков в рамках оптимизации эффективности и безопасности эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*. *Медицинский совет.* 2020; (5): 9-16.
6. Андреев Д.Н., Маев И.В., Самсонов А.А. и др. Безопасность эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*: систематизация литературных данных. *Фарматека.* 2017; 13: 71-79.
7. Ардатская М.Д., Топчий Т.Б., Буторова Л.И. и др. Повышение эффективности эрадикационной терапии *H. pylori*: фокус на приверженность пациентов и безопасность лечения. *Лечащий врач.* 2020; 11: 54-61.
8. Бакулин И.Г., Пирогов С.С., Бакулина Н.В. и др. Профилактика и ранняя диагностика рака желудка. *Доказательная гастроэнтерология.* 2018; 2: 44-58.
9. Бакулина Н.В., Маев И.В., Савилова И.В. и др. Эффективность эрадикации *Helicobacter pylori* в зависимости от генетического полиморфизма CYP2C19, MDR1 и IL-1 β . *Терапевтический архив.* 2019; 91(8): 34-40.
10. Бордин Д.С., Войнован И.Н., Колбасников С.В., Эмбутниекс Ю.В. Методы диагностики инфекции *Helicobacter pylori* в клинической практике. *Терапевтический архив,* 2018; 12: 133-139.
11. Буторова Л.И., Ардатская М.Д., Осадчук М.А., Кадникова Н.Г., Лукьянова Е.И., Плавник Р.Г., Саютина Е.В., Топчий Т.Б., Туаева Е.М. Сравнение клинико-метаболической эффективности пре- и пробиотиков при проведении оптимизированных протоколов эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*. *Терапевтический архив.* 2020; 92(4): 64-69.
12. Буторова Л.И., Плавник Т.А., Кадникова Н.Г., Рекель С.Р. Значение дисбиотических нарушений толстой кишки в патогенезе *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваний гастродуоденальной зоны. Роль пребиотиков в повышении эффективности антихеликобактерной терапии. *Лечащий Врач.* 2013; (3): 92-96.
13. Заборовский А.В., Маев И.В., Андреев Д.Н., Тарарина Л.А. Плейотропные эффекты рабепразола и их роль в лечении пациентов с кислотозависимыми заболеваниями. *Росс. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2017; 27(3): 18-26.

14. Захарова Н.В., Бакулин И.Г., Симаненков В.И., Маслыгина А.А. Обзор рекомендаций пятого Маастрихтского/ Флорентийского консенсуса по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori*. Фарматека. 2016; 55: 8-26.
15. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Каприн А.Д. и др. Раннее выявление онкологических заболеваний органов пищеварения (методическое руководство Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации онкологов России для врачей первичного звена здравоохранения). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019; 29(5): 53-74.
16. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. РЖГК. 2018; 28(1): 55-70.
17. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Царьков П.В. и др. Диагностика и лечение язвенной болезни у взрослых (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества колоректальных хирургов и Российского эндоскопического общества). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020; 30(1): 49-70.
18. Ильчишина Т.А. Комплаенс при эрадикации *Helicobacter pylori*: современные подходы к повышению приверженности и результаты собственного исследования. Лечащий врач. 2019; 5: 71-75.
19. Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Баркалова Е.В. Клинико-молекулярные аспекты резистентности *Helicobacter pylori* к антибактериальным препаратам. Мед. совет. 2013; 10: 11-5.
20. Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Шабуров Р.И. Ингибиторы протонной помпы в практике врача-терапевта. Терапия. 2019; 5(31): 120-26.
21. Маев И.В., Андреев Д.Н. Инфекция *Helicobacter pylori* и ассоциированные заболевания. М.: Ремедиум, 2018.
22. Маев И.В., Андреев Д.Н. Молекулярно-генетические предикторы резистентности к антихеликобактерной терапии. Терапевтический архив. 2017; 89(8): 5-12.
23. Маев И.В., Андреев Д.Н., Говорун В.М. и др. Антибиотикорезистентность *Helicobacter pylori* в Европейской части Российской Федерации: первые результаты. Терапевтический архив. 2020; 8: 24-28.
24. Маев И.В., Андреев Д.Н., Самсонов А.А. и др. Эволюция представлений о дефиниции, классификации, диагностике и лечении гастрита, ассоциированного с инфекцией *Helicobacter pylori*. Фарматека. 2016; 6: 24-33.
25. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. Возможности применения домперидона в комплексной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Медицинский совет. 2012; 2: 56-60.
26. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Антибиотикорезистентность *Helicobacter pylori*: от клинического значения до молекулярных механизмов. Лечащий врач. 2014; 2: 34-39.
27. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Инфекция *Helicobacter pylori*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016.
28. Свиридова Т., Алексеев Н., Ольховик И., Астахова А. Роль масляной кислоты и инулина в повышении эффективности и переносимости эрадикационной терапии. Врач. 2019; (5): 40-46.
29. Alkim H., Koksal A.R., Boga S. et al. Role of Bismuth in the Eradication of *Helicobacter pylori*. Am J Ther. 2017; 24(6): e751-e757.

30. Andreev D.N., Maev I.V., Dicheva D.T. Efficiency of the Inclusion of Rebamipide in the Eradication Therapy for Helicobacter pylori Infection: Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies. *J Clin Med.* 2019 Sep 19; 8(9). pii: E1498.
31. Calvet X. Diagnosis of Helicobacter pylori Infection in the Proton Pump Inhibitor Era. *Gastroenterol Clin North Am.* 2015 Sep; 44(3): 507-18.
32. Chey W.D., Leontiadis G.I., Howden C.W., Moss S.F. ACG Clinical Guideline: Treatment of Helicobacter pylori Infection. *Am J Gastroenterol.* 2017; 112(2): 212-239.
33. Cushing K., Alvarado D.M., Ciorba M.A. Butyrate and Mucosal Inflammation: New Scientific Evidence Supports Clinical Observation. *Clin Transl Gastroenterol.* 2015; 6(8): e108.
34. Fallone C.A., Chiba N., van Zanten S.V., Fischbach L., Gisbert J.P., Hunt R.H., Jones N.L., Render C., Leontiadis G.I., Moayyedi P., Marshall J.K. The Toronto Consensus for the Treatment of Helicobacter pylori Infection in Adults. *Gastroenterology.* 2016; 151(1): 51-69.e14.
35. Fang H.R., Zhang G.Q., Cheng J.Y., Li Z.Y. Efficacy of Lactobacillus-supplemented triple therapy for Helicobacter pylori infection in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Pediatr.* 2019; 178(1): 7-16.
36. Ford A.C., Yuan Y., Moayyedi P. Helicobacter pylori eradication therapy to prevent gastric cancer: systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2020 Mar 23; gutjnl-2020-320839.
37. Fu X., Liu Z., Zhu C., Mou H., Kong Q. Nondigestible carbohydrates, butyrate, and butyrate-producing bacteria. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2019; 59(sup1): S130-S152.
38. Imase K., Takahashi M., Tanaka A., Tokunaga K., Sugano H., Tanaka M., Ishida H., Kamiya S., Takahashi S. Efficacy of Clostridium butyricum preparation concomitantly with Helicobacter pylori eradication therapy in relation to changes in the intestinal microbiota. *Microbiol Immunol.* 2008; 52(3): 156-61.
39. Ko S.W., Kim Y.J., Chung W.C., Lee S.J. Bismuth supplements as the first-line regimen for Helicobacter pylori eradication therapy: Systemic review and meta-analysis. *Helicobacter.* 2019; 24(2): e12565.
40. Lee Y.C., Chen T.H., Chiu H.M., Shun C.T., Chiang H., Liu T.Y., Wu M.S., Lin J.T. The benefit of mass eradication of Helicobacter pylori infection: a community-based study of gastric cancer prevention. *Gut* 2013; 62: 676-82.
41. Leonel A.J., Alvarez-Leite J.I. Butyrate: implications for intestinal function. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2012; 15(5): 474-9.
42. Li L., Zhou X., Xiao S., Ye F., Zhang G. The Effect of Helicobacter pylori Eradication on the Gastrointestinal Microbiota in Patients with Duodenal Ulcer. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2016; 25(2): 139-46.
43. Lo C.Y., Cheng H.L., Hsu J.L., Liao M.H., Yen R.L., Chen Y.C. The antimicrobial activities of phenylbutyrates against Helicobacter pylori. *Chem Pharm Bull (Tokyo).* 2013; 61(6): 604-10.
44. Louis P., Flint H.J. Formation of propionate and butyrate by the human colonic microbiota. *Environ Microbiol.* 2017; 19(1): 29-41.
45. Lyu Q.J., Pu Q.H., Zhong X.F., Zhang J. Efficacy and Safety of Vono-prazan-Based versus Proton Pump Inhibitor-Based Triple Therapy for Helicobacter pylori Eradication: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Biomed Res Int.* 2019; 2019: 9781212.
46. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., Gisbert J.P., Kuipers E.J., Axon A.T., Bazzoli F., Gasbarrini A., Atherton J., Graham D.Y., Hunt R.,

- Moayyedi P., Rokkas T., Rugge M., Selgrad M., Suerbaum S., Sugano K., El-Omar E.M. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017; 66(1): 6-30.
47. Malfertheiner P., Venerito M., Schulz C. *Helicobacter pylori* Infection: New Facts in Clinical Management. *Curr. Treat. Options Gastroenterol*. 2018; 16(4): 605-615.
 48. Nista E.C., Candelli M., Finizio R., Cazzato A., Sparano L., Cammarota G., Gasbarrini G., Gasbarrini A. Effect of butyric acid and inulin supplementation on side effects of anti-*H. pylori* therapy: Preliminary data. *Digestive and Liver Disease*. 2006; 38(S1): S72.
 49. Plavnik R., Nevmerzhitskiy V., Embutniex Yu. et al. The prevalence of *Helicobacter pylori* in Russia. *Helicobacter*. 2018; 23(S1): 24.
 50. Shi X., Zhang J., Mo L., Shi J., Qin M., Huang X. Efficacy and safety of probiotics in eradicating *Helicobacter pylori*: A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(15): e15180.
 51. Shimbo I., Yamaguchi T., Odaka T., Nakajima K., Koide A., Koyama H., Saisho H. Effect of *Clostridium butyricum* on fecal flora in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *World J Gastroenterol*. 2005 Dec 21; 11(47): 7520-4.
 52. Sleisenger and Fordtran's *Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management* / edited by Mark Feldman, Lawrence S Friedman, Laurence J Brandt. – 11th ed. 2020.
 53. Sugano K., Tack J., Kuipers E.J., Graham D.Y., El-Omar E.M., Miura S., Haruma K., Asaka M., Uemura N., Malfertheiner P.; faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015; 64(9): 1353-67.
 54. Thung I., Aramin H., Vavinskaya V., Gupta S., Park J.Y., Crowe S.E., Valasek M.A. Review article: the global emergence of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016; 43(4): 514-33.
 55. Villoria A., Garcia P., Calvet X., Gisbert J.P., Vergara M. Meta-analysis: high-dose proton pump inhibitors vs. standard dose in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008; 28(7): 868-77.
 56. Wermeille J., Cunningham M., Dederding J.P. et al. Failure of *Helicobacter pylori* eradication: is poor compliance the main cause? *Gastroenterol Clin Biol*. 2002; 26 (3): 216-219.
 57. Yadav H., Lee J.H., Lloyd J., Walter P., Rane S.G. Beneficial metabolic effects of a probiotic via butyrate-induced GLP-1 hormone secretion. *J Biol Chem*. 2013 Aug 30; 288(35): 25088-97.
 58. Ye Q., Shao X., Shen R., Chen D., Shen J. Changes in the human gut microbiota composition caused by *Helicobacter pylori* eradication therapy: A systematic review and meta-analysis. *Helicobacter*. 2020: e12713.
 59. Yonezawa H., Osaki T., Hanawa T., Kurata S., Zaman C., Woo T.D.H., Takahashi M., Matsubara S., Kawakami H., Ochiai K., Kamiya S. Destructive effects of butyrate on the cell envelope of *Helicobacter pylori*. *J Med Microbiol*. 2012; 61(Pt 4): 582-589.
 60. Yu M., Zhang R., Ni P., Chen S., Duan G. Efficacy of *Lactobacillus*-supplemented triple therapy for *H. pylori* eradication: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2019; 14(10): e0223309.

