



Практическая гастроэнтерология

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

ДИАГНОСТИКА И ЭРАДИКАЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ ИНФЕКЦИИ *HELICOBACTER PYLORI*

2-е издание

С положениями консенсуса
Маастрихт VI (2022 г.)

Москва
2023

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

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

2-е издание

С положениями консенсуса
Маастрихт VI (2022 г.)

Москва
2023

УДК [616.33-002.27-022.7:579.84]-07-085

ББК 55.141-4-5

М13

Маев Игорь Вениаминович.

Диагностика и эрадикационная терапия инфекции *Helicobacter pylori*: с положениями консенсуса Маастрихт VI (2022 г.) / И.В. Маев, Д.Н. Андреев, Ю.А. Кучерявый. – 2-е изд. – М.: Прима Принт, 2023. – 36 с.: ил. – (Практическая гастроэнтерология). – ISBN 978-5-6048826-2-7.

I. Андреев Дмитрий Николаевич.

II. Кучерявый Юрий Александрович.

В настоящем издании изложены современные данные об инфекции *Helicobacter pylori*, включая вопросы эпидемиологии, ассоциированных заболеваний, диагностики и эрадикационной терапии. Особое внимание уделено алгоритмам ведения пациентов с *Helicobacter pylori*-ассоциированными заболеваниями с позиций доказательной медицины и положений консенсуса Маастрихт VI (2022 г.).

Пособие рекомендовано для врачей общей практики, терапевтов, гастроэнтерологов, студентов медицинских высших учебных заведений и врачей, обучающихся на циклах постдипломного образования.

Сведения об авторах:

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

Андреев Дмитрий Николаевич – кандидат медицинских наук, доцент, 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».

Рецензенты:

Трухманов Александр Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого МГМУ имени И.М. Сеченова.

Заборовский Андрей Владимирович – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой фармакологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

УДК [616.33-002.27-022.7:579.84]-07-085

ББК 55.141-4-5

ISBN 978-5-6048826-2-7

© Коллектив авторов, 2023 г.

Оглавление

Предисловие.....	4
Список сокращений.....	5
<i>H. pylori</i> и ассоциированные заболевания	6
Эпидемиология и пути передачи.....	7
Диагностика	10
Инвазивные методы.....	11
Неинвазивные методы.....	12
Эрадикационная терапия	14
Схемы эрадикации	15
Методы оптимизации	20
Литература	28

Предисловие

На настоящий момент *Helicobacter pylori* рассматривается в качестве одного из наиболее распространенных патогенов человека, играющих ведущую роль в развитии целого ряда заболеваний гастродуоденальной зоны, включая хронический гастрит, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, MALT-лимфому, а также аденокарциному желудка. Своевременная диагностика инфекции и последующее эффективное лечение позволяют снизить риск развития вышеперечисленных патологий.

В первом издании данного пособия, вышедшем в 2021 году, мы постарались систематизировать современные данные об инфекции *Helicobacter pylori*, включая вопросы эпидемиологии, ассоциированных заболеваний, диагностики и эрадикационной терапии. Однако, учитывая перманентную динамику медицинской науки, эти данные требуют постоянной актуализации. Во втором издании мы обновили разделы свежим материалом, стремясь, насколько возможно, сохранить общий характер оформления и логического изложения материала, внутреннюю организацию первого издания. Особое внимание в обновленном издании уделено алгоритмам ведения пациентов с *Helicobacter pylori*-ассоциированными заболеваниями с позиций доказательной медицины и положений последнего консенсуса Маастрихт VI (2022 г.).

Мы искренне надеемся, что предлагаемое издание будет полезно не только научным работникам, которые занимаются проблемой *Helicobacter pylori*-ассоциированной патологии, но и практическим врачам, а также студентам, клиническим ординаторам и аспирантам в их практической и научной деятельности.

*Искренне ваши,
авторы*

Список сокращений

- БУТ** – быстрый уреазный тест
- 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

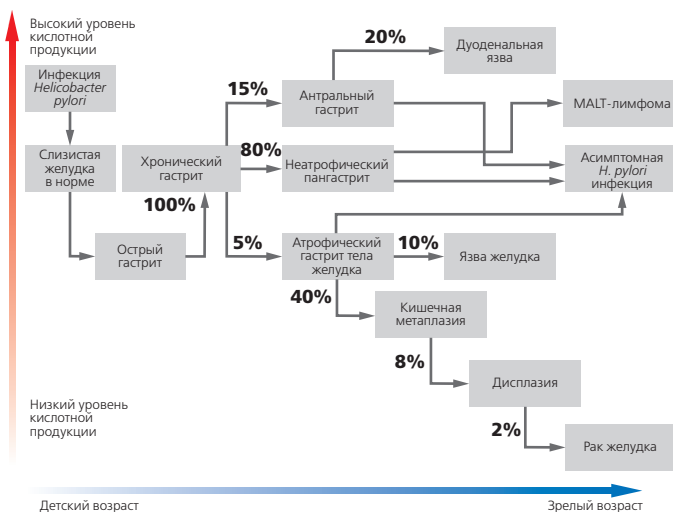
Helicobacter pylori (*H. pylori*) является одним из наиболее распространенных патогенов человека. Данный грамотрицательный микроорганизм колонизирует слизистую оболочку желудка и является ведущим каузативным фактором в развитии целого ряда заболеваний гастродуоденальной зоны. Клиническая значимость данной 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 В₁₂. 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 (ЭТ) 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*-ас-

соцированных заболеваний, включая язвенную болезнь и злокачественные 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 последним систематическим обзорам, около 44% (95% ДИ: 41-48) взрослой мировой популяции инфицировано *H. pylori*, тогда как у детей

и подростков данный показатель составляет примерно 33% (95% ДИ: 27-38). При этом наиболее высокие показатели распространенности инфекции *H. pylori* наблюдаются в развивающихся странах, превышая 70% популяции (рис. 2). В Российской Федерации распространенность инфекции *H. pylori* по состоянию на 2019 год составляет 35,6% и имеет тенденцию к снижению, наблюдаемую в ряде других стран мира (рис. 3).

Рисунок 2.

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

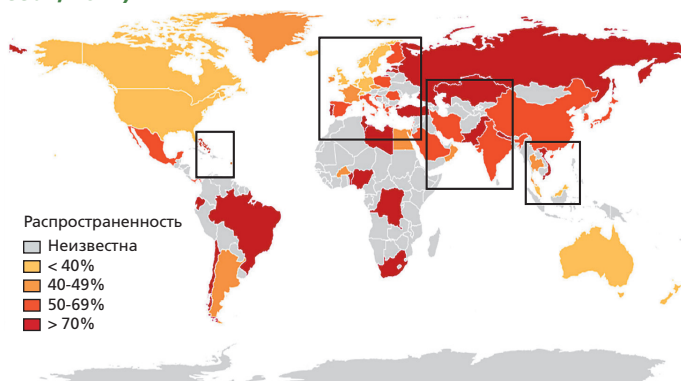
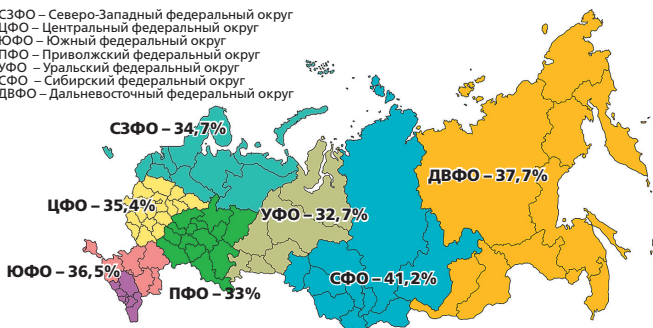


Рисунок 3.

Распространенность инфекции *H. pylori* в Российской Федерации (Bordin D. et al., 2020)

СЗФО – Северо-Западный федеральный округ
 ЦФО – Центральный федеральный округ
 ЮФО – Южный федеральный округ
 ПФО – Приволжский федеральный округ
 УФО – Уральский федеральный округ
 СФО – Сибирский федеральный округ
 ДВФО – Дальневосточный федеральный округ



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

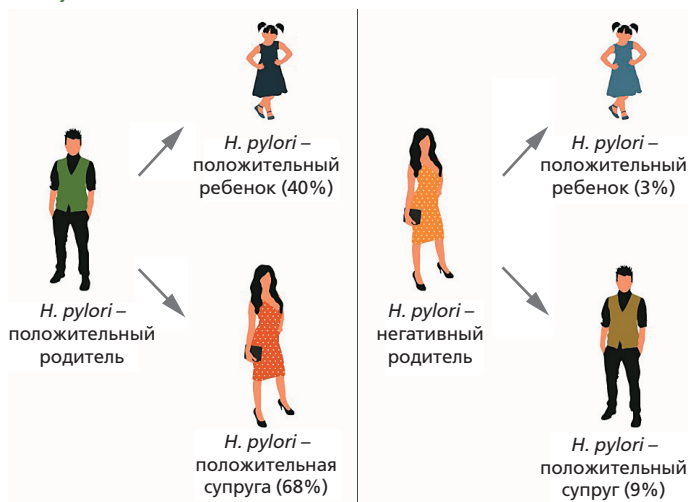
В целом предполагается три основных пути передачи бактерии:

- 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,

Рисунок 4.

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



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.

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 забором 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.

В соответствии с консенсусом Маастрихт VI (2022 г.), предпочтительной стратегией диагностики инфекции является неинвазивное тестирование: проведение уреазного дыхательного теста (УДТ) или теста на антиген *H. pylori* в кале (ИФА кала) как для первичной диагностики, так и для контроля эффективности ЭТ.

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

Инвазивные методы

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 одной из наиболее изученных методик 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-кишечным 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

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%. Однако в настоящий момент методика не получила широкого распространения в России.

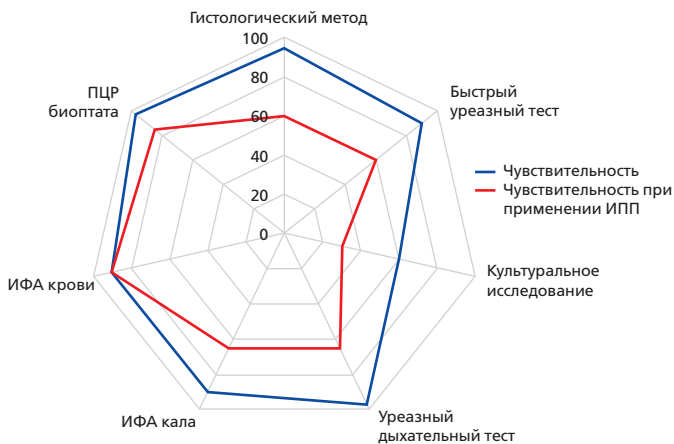
¹³C-УДТ является оптимальным методом диагностики инфекции *H. pylori*, обладающим высокой чувствительностью, специфичностью (более 95%) и безопасностью. Согласно рекомендациям консенсуса Маастрихт VI (2022 г.), ¹³C-УДТ является методом «выбора» для скрининга и контроля эрадикации. ¹⁴C-УДТ можно рассматривать 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, определен-

ная 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.

Рисунок 5.

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



Сводные данные о 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%

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 ЭТ, обязательным компонентом которых являются антибактериальные препараты и ингибиторы протонной помпы (ИПП). Согласно современным представлениям, показаниями для выявления и лечения инфекции *H. pylori* 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.

Схемы эрадикации

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 VI (2022 г.), регламентируют дифференцированный подход к назначению конкретной схемы ЭТ в зависимости от уровня региональной резистентности микроорганизма, в первую очередь к кларитромицину, и локальных данных об эффективности различных режимов ЭТ.

В соответствии с консенсусом Маастрихт VI, в качестве схем **первой линии** в регионах с низким уровнем резистентности к кларитромицину (<15%) рассматриваются и могут назначаться эмпирически тройная терапия (ИПП + кларитромицин + амоксициллин) и висмут-содержащая квадротерапия (ИПП + висмут + тетрациклин + метронидазол). В регионах с высокой резистентностью к кларитромицину (более 15%), а также в регионах с неизвестной устойчивостью к данному антибактериальному средству рекомендуется применение классической квадроте-

рапии 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. 6). 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»).

Согласно метаанализу Андреева Д.Н. и соавт. (2020 г.), целью которого явилась систематизация данных о резистентности *H. pylori* к антибактериальным препаратам в России, резистентность микроорганизма к кларитромицину составила 10,39% (95% ДИ: 7,103-14,219), метронидазолу – 33,95% (95% ДИ: 15,329-55,639), амоксициллину – 1,35% (95% ДИ: 0,281-3,202), левофлоксацину – 20,0% (95% ДИ: 12,637-28,574), тетрациклину – 0,98% (95% ДИ: 0,353-2,163), а двойная резистентность к кларитромицину и метронидазолу зарегистрирована в 2,37% (95% ДИ: 1,136-4,345) (табл. 3). Полученные результаты свидетельствуют, что устойчивость *H. pylori* к кларитромицину в России не превышает регламентированный Маастрихтским консенсусом порог в 15%, что позволяет рассматривать тройную схему с кларитромицином в качестве терапии I линии, что согласуется с позицией Российской гастроэнтерологической ассоциации (2020 г.). Вместе с тем для достижения максимальной эффективности лечения при использовании классической тройной терапии и нивелирования риска дальнейшей прогрессии кларитромициновой резистентности в России целесообразно использовать методы ее оптимизации.

Рисунок 6.

Схемы ЭТ инфекции *H. pylori*, регламентированные консенсусом Маастрихт VI (2022 г.) в зависимости от уровня региональной резистентности к антибактериальным препаратам

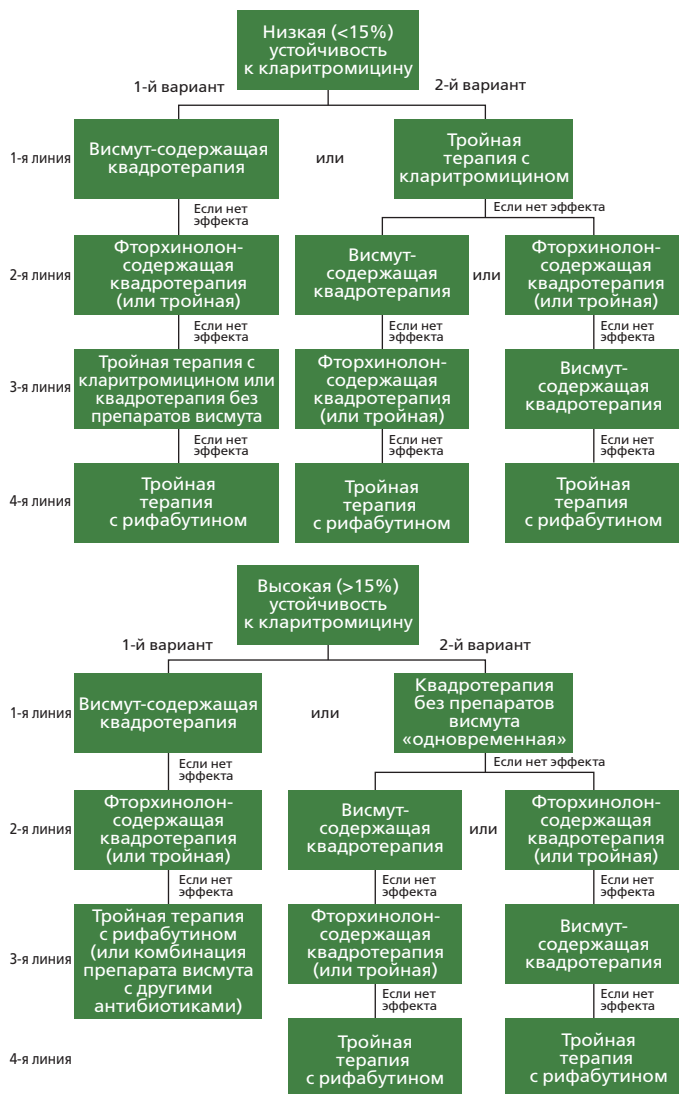


Таблица 3.

Резистентность *H. pylori* в Российской Федерации: метаанализ исследований (Андреев Д.Н. и др., 2020)

Антибактериальный препарат	Показатель резистентности	Показатель гетерогенности
Кларитромицин	10,39% (95% ДИ: 7,103-14,219)	$I^2=61,29\%$
Метронидазол	33,95% (95% ДИ: 15,329-55,639)	$I^2=96,46\%$
Амоксициллин	1,35% (95% ДИ: 0,281-3,202)	$I^2=54,64\%$
Левифлоксацин	20,0% (95% ДИ: 12,637-28,574)	$I^2=82,17\%$
Тетрациклин	0,98% (95% ДИ: 0,353-2,163)	$I^2=0,00\%$
Кларитромицин + метронидазол	2,37% (95% ДИ: 1,136-4,345)	$I^2=29,49\%$

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). Лимитирующим фактором использования фторхинолон-содержащих схем лечения может являться лишь высокая резистентность к антибактериальным препаратам этого ряда с динамикой к росту. 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).

В качестве **терапии «спасения»** при неэффективности вышеобозначенных схем ЭТ и отсутствия возможности провести анализ на чувствительность микроорганизма консенсусом Маастрихт VI регламентируется использование тройной терапии с рифабутином (ИПП + амоксициллин + рифабутин). Действительно, рифабутин рассматривается как пер-

спективное средство в рамках ЭТ, поскольку *H. pylori* обладает высокой *in vitro* чувствительностью к данному препарату, а также не имеет перекрестных механизмов резистентности с кларитромицином, метронидазолом или левофлоксацином. 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). Подобные результаты были получены в последнем метаанализе в США – 0,17% (95% ДИ: 0,0-10,9%). Согласно данным регистра Hp-EuReg, проанализировавшего 500 случаев применения рифабутин в схемах эрадикации, эффективность его применения в схемах второй линии составила 78%, третьей – 80%, а четвертой – 66%. Таким образом, данный антибактериальный препарат обладает существенным потенциалом для использования в рамках терапии «спасения» и может рассматриваться в России.

Отдельно в консенсусе Маастрихт VI рассматривается приоритезация схем ЭТ 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. 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 (ИПП + левофлоксацин + кларитромицин). В свою очередь замена амоксициллина на метронидазол в схеме классической тройной терапии считается неприемлемой. Эта позиция подтверждается данными Европейского регистра по ведению пациентов с инфекцией *H. pylori* (Hp-EuReg), который продемонстрировал, что у пациентов с аллергией на пенициллин показатель эффективности квадротерапии с висмутом значительно превышает таковой при ис-

пользовании схемы с ИПП, кларитромицином и метронидазолом (91% против 69%, $p < 0,001$).

Состав и классический режим дозирования вышеперечисленных схем ЭТ представлен в таблице 4.

Таблица 4.

Детализация схем ЭТ: состав и классический режим дозирования

Название схемы	Препараты и дозировка
Тройная терапия с кларитромицином	ИПП (в стандартной дозе 2 раза в сутки) + кларитромицин (500 мг 2 раза в сутки) + амоксициллин (1000 мг 2 раза в сутки)
Висмут-содержащая квадротерапия	ИПП (в стандартной дозе 2 раза в сутки) + висмут (120 мг 4 раза в сутки) + тетрациклин (500 мг 4 раза в сутки) + метронидазол (500 мг 3 раза в сутки)
Квадротерапия без препаратов висмута («одновременная» или «сопутствующая»)	ИПП (в стандартной дозе 2 раза в сутки) + кларитромицин (500 мг 2 раза в сутки) + амоксициллин (1000 мг 2 раза в сутки) + метронидазол (500 мг 3 раза в сутки)
Фторхинолон-содержащая тройная терапия	ИПП (в стандартной дозе 2 раза в сутки) + левофлоксацин (500 мг 2 раза в сутки) + амоксициллин (1000 мг 2 раза в сутки)
Фторхинолон-содержащая квадротерапия	ИПП (в стандартной дозе 2 раза в сутки) + левофлоксацин (500 мг 2 раза в сутки) + амоксициллин (1000 мг 2 раза в сутки) + висмут (120 мг 4 раза в сутки)
Фторхинолон-содержащая тройная терапия для пациентов с аллергией на пенициллины	ИПП (в стандартной дозе 2 раза в сутки) + левофлоксацин (500 мг 2 раза в сутки) + кларитромицин (500 мг 2 раза в сутки)
Тройная терапия с рифабутином	ИПП (в стандартной дозе 2 раза в сутки) + амоксициллин (1000 мг 2 раза в сутки) + рифабутин (150 мг 2 раза в сутки)

Особое внимание в консенсусе Маастрихт VI 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. ИПП следует отметить за 14 дней до теста.

Методы оптимизации

Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА) в серии своих последних клинических рекомендаций предлагает использовать в качестве терапии первой линии стандартную тройную терапию, при-

меня дополнительные меры по повышению ее эффективности:

- 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 дицитрата (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 ≤85% рекомендованных доз) этот показатель составил лишь 33%. Основным инструментом повышения комплаенса пациента, доступным любому практическому врачу, является бе-

седа 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 предупрежден 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% преимуществ 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 VI 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 резуль-

татам метаанализа, проведенного Villoria A. и соавт. (2008 г.), двойные дозы ИПП дают в среднем 8% преимущества перед стандартными дозами ИПП. В консенсусе Маастрихт VI также сделаны акценты на оптимизации схем ЭТ 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.

Обоснованность концепции о необходимости более мощной антисекреторной терапии для повышения уровня эрадикации нашла свое отражение и в последнем метаанализе McNicholl A.G. 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% соответственно (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 ЭТ за счет различных факторов, среди которых наиболее важным можно признать повышение устойчивости кларитромицина и амоксициллина при слабокислых значениях pH.

Перспективным методом улучшения эффективности ЭТ является применение нового класса антисекреторных препаратов – калий-конкурентных блокаторов кислотопродукции (К-КБК). Вонопрозан 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^+ -АТФа-

зы, 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. В консенсусе Маастрихт VI указано, что К-КБК в комбинированной терапии превосходят традиционные ИПП или не уступают им в тройной терапии первой и второй линии 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 К-КБК в схемах эрадикации значительно повышает эффективность лечения в сравнении с традиционными ИПП (ОР: 1,17; 95% ДИ: 1,08-1,28).

Эффективность использования в схемах ЭТ висмута трикалия дицитрата и цитопротектора ребамипида была продемонстрирована в двух крупных метаанализах, опубликованных в 2019 году. Так, препараты висмута достоверно повышают эффективность эрадикации (ОШ 1,83; 95% ДИ: 1,57-2,13, $p < 0,001$), тогда как добавление ребамипида обладает аналогичным эффектом (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 ЭТ представляется многообещающим направлением опти-

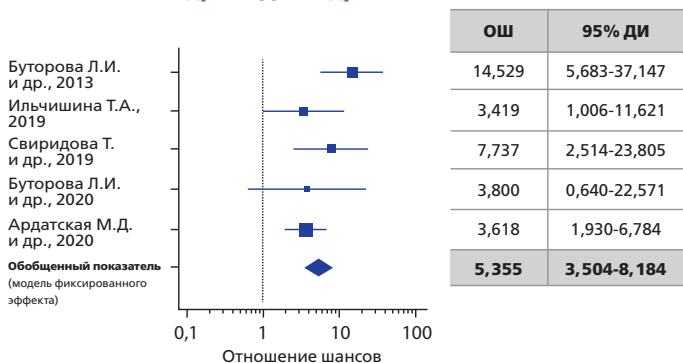
мизации протоколов лечения и активно изучается. Действительно, в некоторых работах была показана антагонистическая роль ряда пробиотиков по отношению к *H. pylori* как *in vitro*, так и *in vivo*. Согласно последнему метаанализу, обобщившему результаты 40 исследований, пробиотики достоверно повышают 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. Изученными в схемах ЭТ в рамках рандомизированных контролируемых исследований пробиотиками, доступными на территории России, являются также препараты, содержащие *Saccharomyces boulardii* и *Lactobacillus reuteri* DSMZ 17648, *Lactobacillus rhamnosus* GG, а также некоторые мультиштаммовые пробиотики.

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. Недавний метаанализ Андреева Д.Н. и соавт. (2021 г.)

продемонстрировал, что добавление масляной кислоты в ЭТ достоверно повышает эффективность эрадикации (ОШ 5,355; 95% ДИ: 3,504-8,184, $p < 0,001$) (рис. 7). 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). Помимо этого, добавление масляной кислоты в схемы ЭТ достоверно снижает риск развития диареи (ОШ 0,225; 95% ДИ: 0,0923-0,549, $p = 0,001$) и вздутия живота (ОШ 0,357; 95% ДИ: 0,155-0,818, $p = 0,015$) к концу первой недели лечения, а также риск горечи во рту на фоне лечения (ОШ 0,30; 95% ДИ: 0,107-0,842, $p = 0,022$) к концу второй недели. 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.

Рисунок 7.

Эффективность включения масляной кислоты в схемы ЭТ: метаанализ (Андреев Д.Н. и др., 2021)



Обновленный метаанализ также показал, что добавление масляной кислоты в схемы антибактериальной терапии способствует достоверной регрессии общей частоты побочных явлений со стороны ЖКТ (ОШ 0,424; 95% ДИ: 0,218-0,824), частоты развития диареи на первой неделе (ОШ 0,228; 95% ДИ: 0,103-0,507)

и второй (ОШ 0,141; 95% ДИ: 0,0732-0,271), вздутия живота на первой неделе (ОШ 0,392; 95% ДИ: 0,180-0,854) и второй (ОШ 0,136; 95% ДИ: 0,0480-0,384), горечи во рту на второй неделе (ОШ 0,284; 95% ДИ: 0,115-0,700).

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. Этошний раз актуализирует целесообразность применения масляной кислоты в рамках ЭТ.

Отдельно стоит отметить, что во всех исследованиях, включенных в вышеупомянутые метаанализы, 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.

Включение Закофалька в многокомпонентную схему эрадикации не оказывает отрицательного влияния на приверженность терапии благодаря удобной схеме (однократно утром), не увеличивающей кратность приема. Закофальк принимается с первого дня антихеликобактерной терапии по 2 таблетки в день, курс 14 дней, при необходимости, продолжить до 1 месяца.

Литература

1. Авалуева Е., Сказываева Е., Бакулин И., Ситкин С. Повышение комплаентности при эрадикационной терапии хронического Нр-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. Факторы микро и макроорганизма, влияющие на эффективность антихеликобактерной терапии. Cons Med. 2013; 8: 5-9.
4. Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Казюлин А.Н., Маев И.В. Влияние адьювантной терапии с применением масляной кислоты на профиль безопасности пероральной антибактериальной терапии: метаанализ контролируемых исследований. Consilium Medicum. 2021; 23 (5): 402-406.
5. 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. 2021; 93(2): 158-163.
6. Андреев Д.Н., Маев И.В., Бордин Д.С. и др. Эффективность включения ребамипида в схемы эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* в России: метаанализ контролируемых исследований. Consilium Medicum. 2022; 24(5): 333-338.
7. 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.
8. Андреев Д.Н., Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Дичева Д.Т., Парцваня-Виноградова Е.В. Эффективность и безопасность антихеликобактерной терапии у пациентов с сопутствующим хроническим гепатитом С. Терапевтический архив. 2016; 4: 75-81.
9. 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.

10. 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.
11. Ардатская М.Д., Топчий Т.Б., Буторова Л.И., Туаева Е.М., Саютина Е.В. Масляная кислота в эрадикации *Helicobacter pylori*. Лечащий Врач. 2020; 23: 11.
12. Бакулин И.Г., Пирогов С.С., Бакулина Н.В. и др. Профилактика и ранняя диагностика рака желудка. Доказательная гастроэнтерология. 2018; 2: 44-58.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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; (9): 5-21.
17. Буторова Л.И., Ардатская М.Д., Осадчук М.А. и др. Сравнение клинико-метаболической эффективности пре- и пробиотиков при проведении оптимизированных протоколов эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*. Терапевтический архив. 2020; 92 (4): 64-69.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассо-

- циации «Эндоскопическое общество РЭНДО» по диагностике и лечению гастрита, дуоденита. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021; 31(4): 70-99.
23. 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.
 24. Ильчишина Т.А. Комплаенс при эрадикации *Helicobacter pylori*: современные подходы к повышению приверженности и результаты собственного исследования. Лечащий Врач. 2019; 5: 71-75.
 25. Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Перспективы лечения больных с кислотозависимыми заболеваниями. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2014; 2: 15-24.
 26. Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Баркалова Е.В. Клинико-молекулярные аспекты резистентности *Helicobacter pylori* к антибактериальным препаратам. Мед. совет. 2013; 10: 11-5.
 27. Маев И.В., Андреев Д.Н. Инфекция *Helicobacter pylori* и ассоциированные заболевания. М.: Ремедиум, 2018.
 28. Маев И.В., Андреев Д.Н. Молекулярно-генетические предикторы резистентности к антихеликобактерной терапии. Терапевтический архив. 2017; 89(8): 5-12.
 29. Маев И.В., Андреев Д.Н., Баркалова Е.В., Кучерявый Ю.А. Функциональные заболевания пищеварительной системы. М., 2022.
 30. 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.
 31. Маев И.В., Андреев Д.Н., Гончаренко А.Ю., Дичева Д.Т. Ингибиторы протонной помпы как основа лечения кислотозависимых заболеваний. Справочник поликлинического врача. 2013; (7-8): 42-44.
 32. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Фармакотерапия заболеваний верхних отделов ЖКТ - М.: ООО «Рекламное агентство «Ре Медиа», 2021.
 33. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Хронический гастрит с позиций современной медицины. М., 2022.
 34. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Язвенная болезнь с позиций современной медицины. М., 2022.
 35. 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.
 36. Маев И.В., Андреев Д.Н., Самсонов А.А., Фоменко А.К. *Helicobacter pylori*-ассоциированный хронический гастрит: современное состояние проблемы. Медицинский Совет. 2022; (15): 35-45.
 37. Маев И.В., Андреев Д.Н., Самсонов А.А., Черёмушкина А.С. Язвенная болезнь: современное состояние проблемы. Медицинский Совет. 2022; (6): 100-108.

38. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Актуальные возможности оптимизации антихеликобактерной терапии. *Лечащий Врач*. 2014; 4: 73-79.
39. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Антибиотикорезистентность *Helicobacter pylori*: от клинического значения до молекулярных механизмов. *Лечащий Врач*. 2014; 2: 34-39.
40. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. и др. Современные аспекты диагностики и лечения инфекции *Helicobacter pylori* (по материалам консенсуса Маастрихт IV, Флоренция, 2010). *Медицинский Совет*. 2012; 8: 10-19.
41. 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.
42. Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н. и др. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021; 20(1): 2758.
43. Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н. и др. Эпителий-протективная терапия при коморбидных заболеваниях. Практические рекомендации для врачей. *Терапевтический архив*. 2022; 94(8): 6-22.
44. Тактика врача-гастроэнтеролога. Практическое руководство / Под редакцией И.В. Маева. М., 2021.
45. 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.
46. 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.
47. Bordin D., Morozov S., Plavnik R. et al. *Helicobacter pylori* infection prevalence in ambulatory settings in 2017-2019 in RUSSIA: The data of real-world national multicenter trial. *Helicobacter*. 2022; 27(5): e12924.
48. Bordin D., Plavnik R., Tivanova E. et al. Trends in the prevalence of *Helicobacter pylori* in Russia. *Helicobacter*. 2020; 25(Suppl. 1): e12745: 64-65.
49. Bordin D.S., Voynovan I.N., Andreev D.N., Maev I.V. Current *Helicobacter pylori* Diagnostics. *Diagnostics (Basel)*. 2021; 11(8): 1458.
50. Calvet X. Diagnosis of *Helicobacter pylori* Infection in the Proton Pump Inhibitor Era. *Gastroenterol Clin North Am*. 2015 Sep; 44(3): 507-518.
51. Castells M., Khan D.A., Phillips E.J. Penicillin allergy. *N Engl J Med*. 2019; 381: 2338-2351.
52. Chen J., Li P., Huang Y., Guo Y., Ding Z., Lu H. Primary Antibiotic Resistance of *Helicobacter pylori* in Different Regions of China: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pathogens*. 2022; 11(7): 786.
53. 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.
54. 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.

55. 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.
56. 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.
57. Fiorini G., Zullo A., Vakil N., Saracino I.M., Ricci C., Castelli V., Gatta L., Vaira D. Rifabutin Triple Therapy is Effective in Patients With Multidrug-resistant Strains of Helicobacter pylori. *J Clin Gastroenterol*. 2018; 52(2): 137-140.
58. 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.
59. 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.
60. Gisbert J.P. Rifabutin for the Treatment of Helicobacter Pylori Infection: A Review. *Pathogens*. 2020; 10(1): 15.
61. Ho J.J.C., Navarro M., Sawyer K., Elfanagely Y., Moss S.F. 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.
62. 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): 156-161.
63. 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.
64. 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: 676-682.
65. Leonel A.J., Alvarez-Leite JI. Butyrate: implications for intestinal function. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2012; 15(5): 474-479.
66. 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): 139-146.
67. 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): 604-610.
68. Louis P., Flint H.J. Formation of propionate and butyrate by the human colonic microbiota. *Environ Microbiol*. 2017; 19(1): 29-41.
69. Lyu Q.J., Pu Q.H., Zhong X.F., Zhang J. Efficacy and Safety of Voprazan-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.

70. Macy E. Penicillin and beta-lactam allergy: epidemiology and diagnosis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2014; 14: 476.
71. Maev I.V., Andreev D.N., Kucheryavyi Yu.A., Dicheva D.T. Host factors influencing the eradication rate of *Helicobacter pylori*. *World Applied Sci J.* 2014; 30: 134-140.
72. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut.* 2017; 66(1): 6-30.
73. Malfertheiner P., Megraud F., Rokkas T. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut.* 2022; 71: 1724-1762.
74. Malfertheiner P., Venerito M., Schulz C. *Helicobacter pylori* Infection: New Facts in Clinical Management. *Curr. Treat. Options Gastroenterol.* 2018; 16(4): 605-615.
75. 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.
76. 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; 13: 913436.
77. 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; 11(6): 1658.
78. 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.
79. 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): 7520-7524.
80. Sleisenger and Fordtran's *Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management* / edited by Mark Feldman, Lawrence S Friedman, Laurence J Brandt. – 11th ed. 2020.
81. 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): 1353-1367.
82. 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): 514-533.
83. 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): 868-877.
84. 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.

85. 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): 25088-25097.
86. 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.
87. Yeo Y.H., Hsu C.C., Lee C.C. et al. Systematic review and network meta-analysis: Comparative effectiveness of therapies for second-line *Helicobacter pylori* eradication. *J Gastroenterol Hepatol.* 2019; 34(1): 59-67.
88. 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.
89. 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.
90. Zabala Torres B., Lucero Y., Lagomarcino A.J. et al. Prevalence and dynamics of *Helicobacter pylori* infection during childhood. *Helicobacter.* 2017; 22(5).
91. 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; 77: 100058.

ДОБАВЛЕНИЕ ЗАКОФАЛЬКА К КУРСУ ЭРАДИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ *Helicobacter pylori*¹



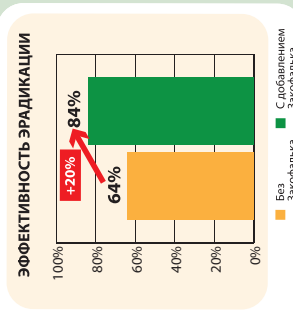
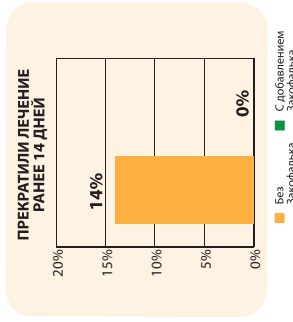
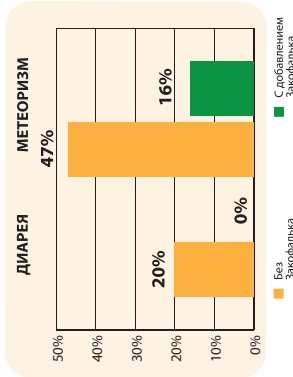
УЛУЧШАЕТ
ПЕРЕНОСИМОСТЬ
ЭРАДИКАЦИОННОЙ
ТЕРАПИИ



Позволяет не
отказываться от
приема антибиотиков
в течение всего курса



Повышает
эффективность
эрадикационной
терапии на 20%



2 ТАБЛЕТКИ
ОДНОКРАТНО
ИЛИ РАЗДЕЛЬНО



С ПЕРВОГО ДНЯ
ПРИЕМА
ЭРАДИКАЦИОННОЙ
ТЕРАПИИ



КУРС
14 ДНЕЙ



1 УПАКОВКА
НА КУРС



Все
о Закофальке
на сайте



¹ Дурлептер В.М., Корочанская Н.В., Попандупуло К.И., Серикова С.Н. Современные подходы к хирургическому и медикаментозному лечению язв желудка. Учебно-методическое пособие. – Краснодар, 2017.

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

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

2-е издание

С положениями консенсуса Маастрихт VI (2022 г.)

Сдано в набор 14.02.2023
Подписано в печать 12.03.2023
Бумага мелованная, 115 г/м²
Гарнитура FreeSet. Печать офсетная
Тираж 5000 экз. Заказ ДФ491

Оригинал-макет подготовлен ООО «Прима Принт»

