

Рекомендации Маастрихт V/Флорентийского консенсуса по лечению хеликобактерной инфекции

С.И.Пиманов[✉], Е.В.Макаренко

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет». 210023, Республика Беларусь, Витебск, пр-т Фрунзе, д. 27
[✉]pimanovs@tut.by

Цель работы – анализ посвященного лечению инфекции *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) раздела Маастрихт-V-Флорентийского консенсуса. Резистентность *H. pylori* к антибиотикам растет в большинстве регионов мира. Для некоторых эрадикационных протоколов уровень эрадикации может быть предопределен, если известна как частота эрадикации для чувствительных и резистентных штаммов, так и распространенность резистентности в популяции. Для оценки индивидуальной антибиотикорезистентности конкретного пациента следует учитывать применение им ключевых антибиотиков в анамнезе, а не только низкий уровень резистентности к этим антибиотикам в популяции. Оценка результатов чувствительности должна основываться как на популяционных, так и на индивидуальных данных. В регионах с высокой (>15%) резистентностью к кларитромицину рекомендуется квадротерапия с висмутом или без висмута, а также сопутствующая терапия (ингибитор протонной помпы – ИПП, амоксициллин, кларитромицин и нитроимидазол). В регионах с высокой резистентностью к кларитромицину и метронидазолу одновременно висмутсодержащая квадротерапия рекомендуется в качестве терапии первой линии. Продолжительность эрадикационной квадротерапии с висмутом должна быть удлинена до 14 дней, хотя для отдельных регионов доказана эффективность 10-дневной терапии. Продолжительность эрадикационной тройной терапии с кларитромицином должна быть удлинена до 14 дней. В регионах с низкой резистентностью к кларитромицину стандартная ИПП-кларитромицин-содержащая тройная терапия рекомендуется в качестве эмпирической терапии первой линии. Висмутсодержащая квадротерапия является альтернативой. Использование высоких доз ИПП дважды в день повышает эффективность тройной терапии. Эзомепразол и рабепразол могут быть предпочтительны в Европе и Северной Америке, где распространенность экстенсивных метаболитов ИПП высокая. После безуспешности висмутсодержащей квадротерапии может быть рекомендована фторхинолонсодержащая тройная или квадротерапия. В случаях высокой резистентности к хинолонам оптимальной может быть комбинация висмута с другими антибиотиками или рифабутином. В целом при сравнении с предыдущим консенсусом для лечения хеликобактерной инфекции предлагается более агрессивная антибиотикотерапия.

Ключевые слова: инфекция *Helicobacter pylori*, резистентность *Helicobacter pylori* к антибиотикам, ингибиторы протонной помпы, кларитромицин, амоксициллин, метронидазол, висмутсодержащая квадротерапия, метаанализ.

Для цитирования: Пиманов С.И., Макаренко Е.В. Рекомендации Маастрихт V/Флорентийского консенсуса по лечению хеликобактерной инфекции. Consilium Medicum. 2017; 19 (8.1. Гастроэнтерология): 8–27.

ARTICLE

Recommendations of the Maastricht V/Florence consensus for the *Helicobacter pylori* infection treatment

S.I.Pimanov[✉], E.V.Makarenko

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University. 210023, Republic of Belarus, Vitebsk, pr-t Frunze, d. 27
[✉]pimanovs@tut.by

Abstract

The purpose of the work is to analyze section of the Maastricht-V-Florence consensus dedicated of *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) infection treatment. *H. pylori* resistance rates to antibiotics are increasing in most parts of the world. For any regimen, the eradication rate can be predicted if the cure rates are known for susceptible and resistant strains and the prevalence of resistance in the population. For an individual patient a history of any prior use of one of the key antibiotics proposed will identify likely antibiotic resistance despite low resistance rates in the population. Susceptibility based results simultaneously provide results that are both population- and individual-based. In areas of high (>15%) clarithromycin resistance, bismuth quadruple or non-bismuth quadruple, concomitant (proton pump inhibitor – PPI, amoxicillin, clarithromycin and a nitroimidazole) therapies are recommended. In areas of high dual clarithromycin and metronidazole resistance, bismuth quadruple therapy is the recommended first-line treatment. The treatment duration of bismuth quadruple therapy should be extended to 14 days, unless 10 day therapies are proven effective locally. The treatment duration of triple therapy with clarithromycin should be extended to 14 days. In areas of low clarithromycin resistance, triple therapy is recommended as first-line empirical treatment. Bismuth-containing quadruple therapy is an alternative. The use of high dose PPI twice daily increases the efficacy of triple therapy. Esomeprazole and rabeprazole may be preferred in Europe and North America where the prevalence of PPI extensive metabolisers is high. After failure of bismuth-containing quadruple therapy, a fluoroquinolone-containing triple or quadruple therapy may be recommended. In cases of high quinolone resistance, the combination of bismuth with other antibiotics, or rifabutin, may be an option. In general, when compared with the previous consensus, for the treatment of *H. pylori* infection more aggressive antibiotic therapy is offered.

Key words: *Helicobacter pylori* infection, *Helicobacter pylori* antibiotic resistance, proton pump inhibitor, clarithromycin, amoxicillin, metronidazole, bismuth-containing quadruple therapy, meta-analysis.

For citation: Pimanov S.I., Makarenko E.V. Recommendations of the Maastricht V/Florence consensus for the *Helicobacter pylori* treatment. Consilium Medicum. 2017; 19 (8.1. Gastroenterology): 8–27.

Введение

Современная медицина решает тактические и стратегические вопросы диагностики и лечения заболеваний с позиций доказательной медицины. Нормативно эти положения формулируются в виде международных согласительных документов. Типичным примером такого развития в гастроэнтерологии является серия Маастрихтских консенсусов, посвященных ведению пациентов с инфекцией *Helicobacter pylori* [1–3].

Очередной Маастрихт V/Флорентийский консенсус проходил 8–9 октября 2015 г. во Флоренции. На собрании 43 экспертов из 24 стран прошло обсуждение наиболее

важных вопросов, касающихся менеджмента инфекции *H. pylori*. Перед встречей в соответствии с Дельфийской системой была начата работа над положениями консенсуса. В последующем уточненные материалы консенсуса были опубликованы в журнале «Gut» с приоритетной датой поступления статьи 5 октября 2016 г. [4].

Целью последних дискуссий экспертов были выработка наиболее обоснованного и современного (state-of-the-art) руководства по диагностике, лечению и профилактике хеликобактерной инфекции и способствованию новым клиническим исследованиям в этой области.

Одна из пяти рабочих групп экспертов работала над вопросами лечения инфекции *H. pylori*, которые изложены в предлагаемой статье. Раздел, посвященный лечению хеликобактерной инфекции, является ключевым и наиболее объемным в консенсусе.

Ниже приводятся все положения экспертов консенсуса, комментарии экспертов консенсуса и комментарии авторов статьи, которые могут быть уместны для адаптированного понимания проблемы в наших условиях. Приводится только часть ссылок, процитированных в консенсусе.

☆ Такой символ соответствует комментариям авторов и отражает их субъективное мнение.

Кроме положений Маастрихт V/Флорентийского консенсуса в данном пособии при обсуждении ряда проблем приводятся позиции Киотского консенсуса по *H. pylori*-ассоциированным гастритам (2015 г.) [5], Руководства по ведению инфекции *H. pylori* в Италии (2015 г.) [6] и Торонтского консенсуса по лечению инфекции *H. pylori* у взрослых (Канада, 2016 г.) [7, 8].

Авторы надеются, что популяризация этого важного международного согласительного документа позволит практическим врачам в большей мере воспользоваться достижениями современной гастроэнтерологии.

Методология

Применен дельфийский (Delphi) метод консенсуса, используемый в доказательной медицине.

Этапами этого процесса были:

- отбор членов консенсусной группы;
- определение клинически значимой области обсуждения;
- систематизация литературных данных для идентификации доказательности в поддержку каждого положения, проекта положения и аргументов в процессе обсуждения для доказательства особенностей каждого положения.

Проводилось два раунда голосования. Делегатам предлагалось выбрать один из следующих рейтингов для каждого положения:

- полностью согласен;
- согласен с оговорками;
- не могу принять решение;
- не согласен;
- не согласен решительно.

Если полного согласия по оценке положения не было достигнуто, положение перефразировалось и голосование повторялось. Основанная на доказательствах дискуссия проводилась по каждому положению, по которому участ-

ники голосовали. Для принятия положения 80% участников обсуждения должны были быть полностью согласны или согласны с оговорками с предложенной формулировкой. Уровень доказательности и сила рекомендаций определялись только после отдельных встреч рабочей группы. Характеристика типов исследований, уровней достоверности доказательств (Level of evidence – уровень доказательности) и степени убедительности рекомендаций (Grade of recommendation – степень, или сила рекомендаций) была приведена в предыдущих консенсусах (табл. 1) [1–3].

☆ Фактически эксперты использовали эклектическую систему оценки уровня доказательности и степени рекомендаций, так как разные рабочие группы применяли несколько отличающиеся классификации оценки упомянутых показателей.

Если положения подходили для этого, оценка градаций проводилась по так называемой системе вопросов PICO (Patient, Intervention, Comparison, Outcome), т.е. анализ включал ясную формулировку проблемы (страдания пациента); вмешательства – действия, назначения процедуры или лечения и прочее; в сравнении с какими вмешательствами (например, с невмешательством) идет оценка; исход, которого нужно добиться.

Лечение

Положение 1

Резистентность H. pylori к антибиотикам растет в большинстве регионов мира.

Уровень доказательности: умеренный.

Степень рекомендации: сильная.

Хотя существуют региональные отличия, но в целом во всех регионах мира, где проводились соответствующие исследования, обнаруживается рост резистентности *H. pylori* к антибиотикам. Это касается стран как со средними, так и с низкими доходами. Недавний глобальный обзор по резистентности *H. pylori* к антибиотикам подтвердил, что уровень эрадикации снижается, тогда как распространенность антибиотикорезистентности растет [9]. Доказательства этому получены в исследованиях, проведенных в Европе, Японии, Корее, Китае, Иране, Греции, Болгарии и других странах.

☆ В формулировках всех последующих положений и в нижеследующем тексте термин «резистентность» означает резистентность штаммов *H. pylori* к обсуждаемому антибиотику, со-

Таблица 1. Уровни научной доказательности и соответствующие рекомендации, сформулированные Маастрихт IV/Флорентийским консенсусом

Степень рекомендаций*	Уровень доказательности	Тип исследования	
A	1	1a	Систематизированные обзоры рандомизированных исследований (рандомизированные контролируемые исследования высокого методического уровня и высокой однородности)
		1b	Единичное рандомизированное контролируемое исследование с ограниченным ДИ
		1c	Единичное рандомизированное контролируемое исследование с риском ошибки
B	2	2a	Систематизированные обзоры когортных исследований (однородных)
		2b	Единичные когортные исследования (включая рандомизированные контролируемые исследования низкого качества, например, в которых менее чем у 80% пациентов прослежены результаты после лечения)
		2c	Неконтролируемые когортные исследования/экологические исследования
	3	3a	Систематизированный обзор исследований случай–контроль (однородных)
		3b	Единичные исследования случай–контроль
C	4	Описания случаев/когортные исследования или исследования случай–контроль плохого качества	
D	5	Мнение экспертов без явной критической оценки или основанное на данных физиологии, экспериментальных результатах и «базовых принципах»	

*Наиболее высокий уровень рекомендаций не всегда соответствует наиболее высокому уровню доказательности.

ответственно, «чувствительность» – чувствительность штаммов *H. pylori* к антибиотикам.

Резистентность к кларитромицину достигла примерно 30% в Италии и Японии, 40% в Турции, 50% в Китае, хотя в Швеции и на Тайване составляет около 15%.

Недавнее исследование на Тайване изучило влияние правительственных ограничений применения антибиотиков на уровень резистентности *H. pylori*, показывающее рост резистентности к левофлоксацину при снижении доступности макролидов.

Положение 2

Следует отказаться от стандартной кларитромицин-содержащей тройной терапии без предварительного определения резистентности, если таковая к кларитромицину в регионе превышает 15%.

Уровень доказательности: очень низкий.

Степень рекомендации: слабая.

Существует несколько объяснений снижения эффективности стандартной тройной терапии (ингибитор протонной помпы – ИПП + кларитромицин + амоксициллин или метронидазол): комплаенс, высокая кислотопродукция, высокое бактериальное обсеменение, особенности штаммов, однако самым важным фактором считается рост резистентности *H. pylori* к кларитромицину. По рекомендациям Европейского медицинского агентства по чувствительности микроорганизмов к антибиотикам различают следующие варианты: обычно чувствительную (0–10% резистентность), непостоянно чувствительную (10–50% резистентность) и обычно резистентную (>50% резистентность). В настоящее время чувствительность *H. pylori* к антибиотикам в Европе, за исключением северных европейских стран, снизилась и попадает в категорию «непостоянно чувствительной». Принимая во внимание доверительные интервалы (ДИ) распространенности и региональных различий, рекомендованное граничное значение чувствительности *H. pylori* к антибиотикам составляет 15%.

☆ Это чрезвычайно важное положение в материалах консенсуса приведено без ссылок на какие-либо целенаправленные исследования и фактически отражает мнение экспертов. Примечательно, что в предыдущем Маастрихтском консенсусе граничное значение высокой и низкой резистентности к кларитромицину определено как 15–20%.

Положение 3

Для некоторых эрадикационных протоколов уровень эрадикации может быть предопределен, если известна как частота эрадикации для чувствительных и резистентных штаммов, так и распространенность резистентности в популяции.

Для оценки индивидуальной антибиотикорезистентности конкретного пациента следует учитывать применение им ключевых антибиотиков в анамнезе, а не только низкий уровень резистентности к этим антибиотикам в популяции. Оценка результатов чувствительности должна основываться как на популяционных, так и на индивидуальных данных.

Уровень доказательности: низкий.

Степень рекомендации: сильная.

Имеющиеся популяционные исследования нельзя переносить на другие географические районы с различными характеристиками по резистентности. Успех лечения конкретного пациента зависит от наличия у него резистентного к антибактериальным препаратам микроорганизма. В конечном итоге результат лечения определяется местным уровнем резистентности в регионе и предшествующим

приемом антибиотиков этим пациентом. Наиболее приемлемое лечение с учетом резистентности и чувствительности для одной популяции не обязательно будет оптимальным для другой при отсутствии данных о характеристиках микроорганизма. Эти данные не являются универсальными. Клинически полезная информация должна быть основана как на популяционной, так и индивидуальной чувствительности *H. pylori* к антибактериальным средствам. Это касается кларитромицина, метронидазола и левофлоксацина, но не амоксициллина или тетрациклина.

☆ Резистентность *H. pylori* к амоксициллину или тетрациклину очень низкая (0–5%) в различных популяциях.

Положение 4

В регионах с высокой (>15%) резистентностью к кларитромицину рекомендуется квадротерапия с висмутом или без висмута, а также сопутствующая (соп-сcomitant) терапия (ИПП, амоксициллин, кларитромицин и нитроимидазол).

В регионах с высокой резистентностью к кларитромицину и метронидазолу одновременно висмутосодержащая квадротерапия рекомендуется в качестве терапии 1-й линии.

Уровень доказательности: низкий.

Степень рекомендации: сильная.

При высокой резистентности к кларитромицину выбор лечения должен основываться на данных о резистентности к метронидазолу и двойной резистентности к кларитромицину и метронидазолу. В географических регионах, где резистентность к метронидазолу настолько низкая, что ею можно пренебречь (например, Япония), замена кларитромицина на метронидазол в тройной терапии (т.е. ИПП + метронидазол + амоксициллин) представляется отличным вариантом.

Двойная резистентность к кларитромицину и метронидазолу более 15% ухудшает эффективность всех распространенных вариантов лечения, кроме висмутовой квадротерапии.

☆ Оказалось, что по имеющимся раздельным значениям резистентности к кларитромицину и метронидазолу можно прогнозировать двойную резистентность, которая является определяющей в выборе тактики лечения хеликобактерной инфекции.

Ожидаемый уровень резистентности к лечению представлен в табл. 2. Предполагаемая популяционная резистентность всегда должна учитывать индивидуальную чувствительность к антибактериальным препаратам, если это возможно, или, по меньшей мере, анамнез пациента по приему антибиотиков. Если резистентность к метронидазолу составляет 30–40%, обычно при этом резистентность к кларитромицину равна 40–50%, а результатом является резкое снижение частоты эрадикации при использовании сопутствующей терапии.

В регионах с высокой резистентностью *H. pylori* к кларитромицину (15–40%), но низкой или промежуточной резистентностью к метронидазолу (<40%), т.е. при варианте, наиболее часто встречающемся в Центральной и Южной Европе и в США, невисмутовая сопутствующая (соп-сcomitant) квадротерапия в течение 14 дней может быть эффективной альтернативой, если распространенность штаммов с двойной резистентностью менее 15%. Недавние исследования в Испании, Греции и Италии показали, что эффективность эрадикационной сопутствующей терапии находится в пределах 85–94%.

Висмутосодержащая квадротерапия доказала хорошую переносимость и высокую эффективность, несмотря на резистентность к метронидазолу в Европе [10].

Таблица 2. Ожидаемый уровень двойной резистентности штаммов *H. pylori* в популяции при известной резистентности к кларитромицину и метронидазолу (%)

Резистентность к метронидазолу	Резистентность к кларитромицину	Двойная резистентность
50	15	7,5
	20	10
	30	15
	40	20
	50	25
40	15	6
	20	8
	30	12
	40	16
	50	20
30	15	4,5
	20	6
	30	9
	40	12
	50	15
20	15	3
	20	4
	30	6
	40	8
	50	10

Примечание. Пороговые значения резистентности выделены фоном.

В регионах с высокой (>15%) двойной резистентностью *H. pylori* к кларитромицину и метронидазолу висмутсодержащая квадротерапия является лечением выбора. В идеале следует избегать назначения кларитромицина, а использовать комбинации альтернативных антибиотиков, к которым не отмечена резистентность (например, амоксициллин, тетрациклин, фуразолидон и рифабутин), или она может быть успешно преодолена путем увеличения дозы или длительности лечения (например, для метронидазола). В Китае, где резистентность к кларитромицину составляет 20–40%, а к метронидазолу – более 60%, квадротерапия, включающая ИПП, висмут и комбинацию двух антибиотиков (из следующих: фуразолидон, тетрациклин, метронидазол и амоксициллин) успешно прошла проверку с частотой эрадикации более 90%. В последней ситуации штаммы *H. pylori* были резистентными к метронидазолу, фторхинолонам и кларитромицину. В настоящее время в указанных регионах применение висмутсодержащей квадротерапии, включающей антибиотики, к которым редко развивается резистентность, а также метронидазола, рекомендуется как терапия 1-й линии.

☆ Наш опыт рандомизированного исследования свидетельствует, что протокол эрадикационной терапии (коллоидальный висмут + амоксициллин + фуразолидон), успешно работавший в Китае и относительно неплохо в России, оказался совершенно неэффективным даже при увеличении в 2 раза дозы фуразолидона. Только применение квадротерапии (ИПП + коллоидальный висмут + амоксициллин + фуразолидон) продолжительностью 2 нед позволило преодолеть барьер частоты эрадикации 80% [11]. Более детально эти положения приведены в комментариях к положению 18.

Если препараты висмута недоступны в случае двойной резистентности к кларитромицину и метронидазолу, можно применять левофлоксацин [12], рифабутин [13] и высокие дозы двойной терапии (ИПП + амоксициллин) [14].

☆ Последняя часть фразы приводится в виде текста со ссылками на исследования и детально не обсуждается, хотя является чрезвычайно важной, так как частично ориентирует, частично дезориентирует практического врача, поэтому требует детализации, пояснения и анализа работ, на которые ссылаются эксперты. Недоступность препаратов висмута упоминается, так как на рынке отдельных стран эта группа препаратов отсутствует. Существенное практическое значение имеет использование новых эффективных эрадикационных протоколов. В то же время широкое применение двухкомпонентной схемы может стать опасным заблуждением.

В исследовании A.Federico и соавт. в Неаполе и Болонье применялся новый вариант сопутствующей (concomitant) квадротерапии: эзомепразол 40 мг 2 раза в день + амоксициллин 1 г 2 раза в день + левофлоксацин 500 мг 2 раза в день + тинидазол 500 мг 2 раза в день, все в течение 5 дней. Другим вариантом была последовательная (sequential) терапия: эзомепразол 40 мг 2 раза в день + амоксициллин 1 г 2 раза в день в течение 5 дней, затем эзомепразол 40 мг 2 раза в день + левофлоксацин 500 мг 2 раза в день + тинидазол 500 мг 2 раза в день еще 5 дней. Результаты лечения, по данным автора исследования, не отличались, а частота эрадикации превышала 90% [12].

S.Toracchio и соавт. из Италии использовал 10-дневную тройную терапию с рифабутином: пантопразол 40 мг 2 раза в день + амоксициллин 1 г 2 раза в день + рифабутин 150 мг 2 раза в день. Частота эрадикации в целом превысила 80%, хотя пациенты были инфицированы резистентными к кларитромицину и тинидазолу штаммами. Как отмечает автор, в Северной Италии и Германии не было обнаружено штаммов *H. pylori*, резистентных к рифабутину. В то же время отмечается, что требуется мониторинг (общий анализ крови) во время лечения из-за миелотоксичности рифабутина [13].

Другая группа исследователей из Италии во главе с Angelo Zullo использовали многоцентровое исследование с 10-дневным лечением: эзомепразол 40 мг 2 раза в день + амоксициллин 1 г 2 раза в день. По данным авторов, частота эрадикации составила 87,5% [14, 15], что вряд ли достижимо в восточноевропейских регионах. Результаты последнего исследования, по мнению авторов этих строк, нельзя экстраполировать в нашу действительность, т.е. применять эту схему лечения. Примечательно, что даже в итальянском консенсусе по лечению инфекции *H. pylori* 2015 г. двойная терапия не указана в качестве возможной [6]. В Торонтском консенсусе при обсуждении двойной терапии указывается, что даже при 2-недельном применении больших доз ИПП и антибиотика (амоксициллин 750 мг 4 раза в день) рекомендовать такое лечение к применению в практической работе не следует [7].

Кроме того, существует гибридная (hybrid) терапия: ИПП + амоксициллин (7 дней), затем ИПП + амоксициллин + кларитромицин + тинидазол (7 дней) [14]. Обычно в последние годы применяется следующий вариант гибридной терапии: омепразол 40 мг 2 раза в день + амоксициллин 1000 мг 2 раза в день (7 дней), затем омепразол 40 мг 2 раза в день + амоксициллин 1000 мг 2 раза в день + кларитромицин 500 мг 2 раза в день + нитроимидазол 500 мг 2 раза в день (7 дней) [7, 16].

Раньше применялись сопутствующая и последовательная терапия со стандартной дозой ИПП [14], в настоящее время все чаще используется эзомепразол в максимальной дозировке.

Если нельзя использовать тетрациклин, то в регионах с двойной высокой резистентностью к кларитромицину и метронидазолу следует применять висмутсодержащую квадротерапию, включающую фуразолидон с метронидазолом или амоксициллин с метронидазолом [17, 18]. Также можно применять висмут с тройной терапией (ИПП + амоксициллин + кларитромицин или левофлоксацин), т.е. квадротерапию.

☆ Китайские специалисты использовали следующие варианты 2-недельной висмутсодержащей квадротерапии:

- 1) лансопразол 30 мг 2 раза в день + висмута калия цитрат 220 мг 2 раза в день + тетрациклин 500 мг 4 раза в день + фуразолидон 100 мг 3 раза в день;
- 2) лансопразол 30 мг 2 раза в день + висмута калия цитрат 220 мг 2 раза в день + тетрациклин 500 мг 4 раза в день + фуразолидон 100 мг 4 раза в день;
- 3) лансопразол 30 мг 2 раза в день + висмута калия цитрат 220 мг 2 раза в день + амоксицилин 1000 мг 3 раза в день + тетрациклин 500 мг 4 раза в день;
- 4) лансопразол 30 мг 2 раза в день + висмута калия цитрат 220 мг 2 раза в день + амоксицилин 1000 мг 3 раза в день + фуразолидон 100 мг 3 раза в день.

Частота успешной эрадикации (per protocol) при всех перечисленных вариантах превысила 90% [18]. В исследование включались пациенты (424 человека) с безуспешной эрадикационной терапией 1-й линии, включавшей классическую тройную терапию (ИПП + кларитромицин + метронидазол или амоксициллин), часть больных дополнительно безуспешно лечились схемой с левофлоксацином. Пациентам (188 человек) определялась чувствительность *H. pylori* культуральным методом. К амоксициллину, тетрациклину и фуразолидону чувствительность *H. pylori* имела место во всех случаях, а к метронидазолу практически отсутствовала, т.е. к нему резистентность имела место у 97% обследованных. Таким образом, вывод о резистентности к кларитромицину сделан на основании безуспешности тройной терапии. Тем не менее экстраполируют результаты на случаи двойной резистентности.

Выбор схемы лечения в регионах с высокой резистентностью к кларитромицину представлен на рис. 1.

Положение 5

Продолжительность эрадикационной квадротерапии с висмутом должна быть удлинена до 14 дней, хотя для отдельных регионов доказана эффективность 10-дневной терапии.

Уровень доказательности: очень низкий.

Степень рекомендации: слабая.

Обычно длительность эрадикационной висмутсодержащей терапии составляла 7–14 дней. Метаанализ, включивший 35 исследований и 4763 пациентов, показал, что лечение солями висмута самостоятельно или в комбинации с антимикробными препаратами хорошо переносится [10]. L.Fischbach и соавт. выполнил метаанализ по оценке эффективности, побочным эффектам и приверженности при использовании эрадикационной квадротерапии как 1-й линии лечения [19]. Эффективность висмутсодержащей квадроте-

рапии длительностью 1–3 дня, 4 дня или 7 дней была ниже, чем при лечении в течение 10–14 дней. Комбинация ИПП + висмут + метронидазол + тетрациклин в течение 10–14 дней позволяла достигать 85% эрадикации и более даже в регионах с высокой распространенностью резистентности.

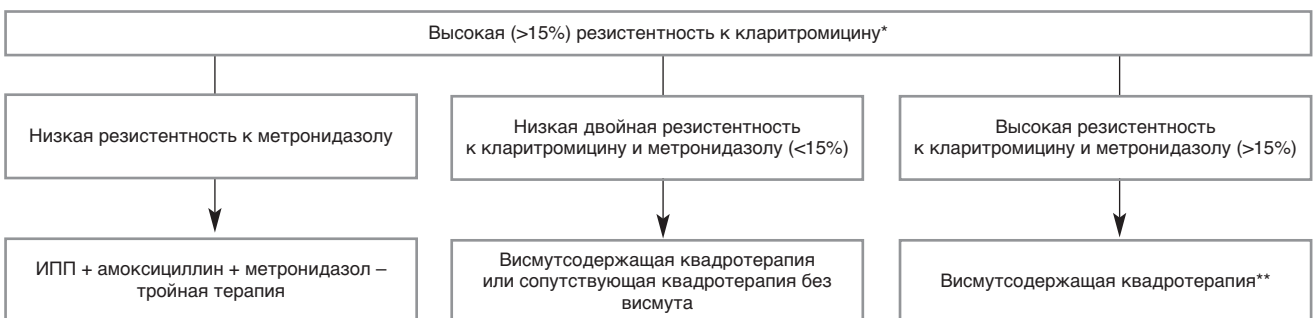
☆ Такую же позицию по необходимости 14-дневной продолжительности эрадикационной тройной терапии занял Торонтский консенсус (2016 г.) с умеренным качеством доказательности и сильной степенью рекомендаций этого положения [7].

Еще в 1996 г. был опубликован Кохрановский систематизированный обзор (Y.Yuan и соавт.), в котором проанализированы 75 исследований с целью установления оптимальной длительности режимов эрадикации *H. pylori*. Только 6 исследований с участием 1157 пациентов касались результатов висмутсодержащих протоколов (ИПП + висмут + два антибиотика квадротерапии). Эта комбинация антибиотиков включает следующие варианты: тетрациклин + метронидазол; фуразолидон + амоксициллин; кларитромицин + амоксициллин. Сравнивалась длительность лечения в течение 14 и 7 дней, 10 и 7 дней, 14 и 10 дней. Существенных различий в результатах лечения в зависимости от длительности обнаружено не было, однако количество исследований было небольшое. Единичное большое исследование посвящено сравнению эффективности и переносимости продолжительности висмутовой квадротерапии с приемом препаратов два раза в день при длительности лечения 14 или 10 дней. Частота эрадикации с использованием этих двух режимов существенно не различалась: при 14-дневной составила 91,6%, 10-дневной – 92,6%. Резистентность к метронидазолу в данной работе не определялась, но по данным предыдущих исследований в регионе проведения исследования она составляла 29%. В мультицентровом европейском исследовании резистентность *H. pylori* к метронидазолу имела уровень 30%.

Исследования последних лет в различных регионах показали эффективность висмутсодержащей квадротерапии ≥85% при длительности лечения 14 дней. В двух рандомизированных исследованиях изучалась эффективность эрадикации с использованием тройной капсулы (висмут + метронидазол + тетрациклин) с омепразолом в течение 10 дней и установлена частота эрадикации среди всех пациентов, кто начал лечение (intention to treat – ИТТ), ≥90%. Последующее исследование с аналогичным режимом выявило 93% частоту эрадикации у пациентов после безуспешной тройной терапии, т.е. при использовании висмутсодержащей квадротерапии как терапии «спасения» (rescue).

В регионах с высокой резистентностью к метронидазолу висмутсодержащая квадротерапия является эффективной, но дли-

Рис. 1. Алгоритм выбора эрадикационной схемы с учетом резистентности *H. pylori* к антибактериальным препаратам.



*Независимо от популяционной резистентности *H. pylori* к антибактериальным препаратам индивидуумы, которые предварительно принимали кларитромицин и/или метронидазол, должны рассматриваться как имеющие высокий риск резистентности; **если нельзя использовать препараты висмута (ограничения в некоторых странах), могут применяться левофлоксацин, рифабутин и высокая доза двойной терапии (ИПП + амоксициллин); если нельзя использовать тетрациклин, то висмутсодержащая квадротерапия в комбинации с фуразолидоном и метронидазолом или амоксициллином и метронидазолом может рассматриваться как рекомендованная для применения.

Таблица 3. Пример эффективности эрадикационных режимов с кларитромицином при известной индивидуальной резистентности к кларитромицину и метронидазолу (%)

Характеристика чувствительности к антибактериальным препаратам	7-дневная тройная терапия	14-дневная тройная терапия	10-дневная последовательная терапия	14-дневная последовательная терапия	10-дневная сопутствующая терапия	14-дневная сопутствующая терапия	14-дневная висмутовая квадратотерапия
Чувствительность к кларитромицину и метронидазолу	94	97	95	98	94	97	99
Резистентность к кларитромицину, чувствительность к метронидазолу	<20	50	80	88	94	97	99
Чувствительность к кларитромицину, резистентность к метронидазолу	94	97	75	75	94	97	95
Резистентность к кларитромицину и метронидазолу	<20	50	<20	<20	<25	<50	95

Примечание. Выделение фоном означает достижение успешного уровня эрадикации (>90%).

тельность лечения должна быть не менее 10 дней, предпочтительнее – 14 дней. Выбор 2-недельного лечения позволяет преодолеть резистентность к метронидазолу.

Ряд корейских исследований также продемонстрировал преимущества продолжительной эрадикационной висмут-содержащей квадратотерапии [20].

Положение 6

Резистентность к кларитромицину резко снижает эффективность тройной и последовательной терапии, резистентность к метронидазолу – эффективность последовательной терапии, а одновременная резистентность к кларитромицину и метронидазолу резко снижает эффективность последовательной, гибридной и сопутствующей терапии.

Уровень доказательности: средний.

Степень рекомендации: сильная.

В настоящее время ожидаемый терапевтический эффект кларитромицин-содержащей терапии или висмут-содержащей квадратотерапии предсказуем в зависимости от резистентности к кларитромицину и метронидазолу (табл. 3).

Все варианты невисмутовой квадратотерапии оказываются более эффективными, чем тройная терапия, и дают возможность преодолеть резистентность к кларитромицину. Последовательная (sequential) терапия позволяет достичь более высокой частоты успешной эрадикации кларитромицин-резистентных штаммов, чем 7-дневная или 10-дневная тройная терапия, но не превосходит 14-дневную тройную терапию [21, 22]. Последовательная терапия имеет меньшую эффективность эрадикации кларитромицин-резистентных штаммов *H. pylori*, чем сопутствующая (concomitant) квадратотерапия.

☆ По объединенным результатам нескольких сравнительных исследований в разных странах в среднем, по данным экспертов консенсуса, частота эрадикации составила в случае кларитромицин-резистентных и метронидазол-чувствительных штаммов *H. pylori* при 10-дневной последовательной терапии 70%, а при 10-дневной сопутствующей – 84%.

Резистентность к метронидазолу является другим ключевым фактором, снижающим эффективность последовательной терапии. В отличие от резистентности к кларитромицину резистентность к метронидазолу может быть частично преодолена путем увеличения дозы, частоты и длительности применения антибиотика. Последовательная терапия предполагает прием метронидазола в течение 5–7 дней, гибридная – 7 дней, а сопутствующая – 10–14 дней. В сравнительных исследованиях эффективность последовательной терапии в лечении метронидазол-резистентных и кларитромицин-чувствительных штаммов *H. pylori* оказалась ниже, чем сопутствующей.

☆ По данным экспертов консенсуса, базирующихся на объединенных результатах нескольких сравнительных исследований, выполненных в разных странах, показано, что частота эрадикации кларитромицин-чувствительных и метронидазол-резистентных штаммов *H. pylori* при использовании последовательной терапии составила 81%, в то время как сопутствующей – 97%. В обоих вариантах эрадикации продолжительность лечения составляла 10 дней.

В исследовании, проведенном на Тайване, 14-дневная последовательная терапия оказалась эффективнее 14-дневной тройной терапии только при условии, что резистентность к метронидазолу была менее 40%. Последние обзоры и метаанализы показали отсутствие преимуществ последовательной терапии перед 14-дневной тройной терапией, когда имелась возрастающая резистентность к метронидазолу или двойная резистентность *H. pylori* к кларитромицину и метронидазолу [21].

Двойная резистентность (к кларитромицину и метронидазолу) является главным фактором, определяющим эффективность любой невисмутовой квадратотерапии.

☆ По объединенным результатам нескольких сравнительных исследований, проведенных в разных странах, в среднем, по данным экспертов консенсуса, частота эрадикации в случае кларитромицин-резистентных и метронидазол-резистентных штаммов *H. pylori* при 10-дневной последовательной терапии составила 47%, а в случае использования такой же продолжительности сопутствующей была равна 79%. Таким образом, сопутствующая терапия показала свое преимущество в сравнении с последовательным вариантом.

Частота эрадикации при использовании последовательной, гибридной или сопутствующей терапии всегда будет менее 90%, если двойная резистентность штаммов составляет более 5%, более 9% и более 15% соответственно. Эффективность последовательной эрадикации при двойной резистентности штаммов *H. pylori* к кларитромицину и метронидазолу была значительно ниже, чем сопутствующей терапии, по данным сравнительных исследований и последних публикаций. Что касается гибридной терапии, то имеется только два небольших исследования, которые показали хорошую эффективность (97%) такого варианта в отношении кларитромицин-чувствительных и метронидазол-резистентных штаммов и более скромный результат (50%) при двойной резистентности [22].

Положение 7

В настоящее время сопутствующая терапия (ИПП, амоксициллин, кларитромицин и нитроимидазол, назначенные одновременно) должна быть предпочтительным вариантом невисмутовой квадратотерапии, так как

она показала себя наиболее эффективной в преодолении антибиотикорезистентности.

Уровень доказательности: средний.

Степень рекомендации: сильная.

Все варианты невисмутовой квадротерапии (сопутствующая, гибридная, тройная и последовательная) дают прекрасные результаты эрадикации чувствительных штаммов *H. pylori*, но результаты могут различаться в популяциях с разной характеристикой резистентности [21, 23, 24]. Три метаанализа продемонстрировали сходные результаты эффективности последовательной или сопутствующей терапии [24–26], а еще один показал, что результаты гибридной терапии не хуже других [27].

☆ В то же время следует учитывать далеко не безупречную с методической точки зрения оценку результатов некоторых исследований в указанных метаанализах, когда сравнивались протоколы лечения разной продолжительности, например, 5-дневная сопутствующая терапия сопоставлялась с 10-дневной последовательной.

Два метаанализа показали, что эффективность сопутствующей терапии зависит от длительности лечения. Частота эрадикации при использовании сопутствующей терапии значительно выше, чем последовательной, если длительность лечения у них одинаковая.

Последовательная терапия является более комплексной и требует смены антибиотиков во время лечения, что может быть сложно для пациентов. В этом отношении сопутствующая терапия представляется более легкой для принятия ее пациентом в сравнении с последовательной терапией, а ее переносимость сходная со стандартной тройной терапией.

Данные по гибридной терапии являются немногочисленными. Возможно, в результате географических особенностей хорошие результаты были получены в Испании, Иране и на Тайване [28], а неудовлетворительные – в Италии и Корее [29].

Положение 8

Рекомендуемая длительность невисмутовой квадротерапии (сопутствующей) должна быть 14 дней, хотя для отдельных регионов доказана эффективность 10-дневной терапии.

Уровень доказательности: очень низкий.

Степень рекомендации: слабая.

Первые исследования в Европе и Японии убеждали, что короткие (3–5 дней) курсы эрадикации с тремя антибиотиками и ИПП позволяют достичь приемлемых результатов эрадикации. Один из первых метаанализов по оценке влияния длительности лечения на результаты эрадикации не выявил преимуществ более продолжительного курса эрадикации.

Имеется метаанализ, который включил 55 исследований, но не доказал преимуществ удлинения сроков эрадикационной терапии. В то же время ряд сравнительных исследований с одним и тем же протоколом сопутствующей терапии доказали преимущество более продолжительной эрадикации. Более того, далекие от оптимальных результатов были получены как при 5-дневной продолжительности лечения в Латинской Америке (73,5%) и Южной Корее (58,6%), так и в двух случаях использования 14-дневной эрадикационной терапии в Турции (75%) и Южной Корее (80,8%). Эти невысокие результаты были объяснены значительной распространенностью штаммов *H. pylori*, резистентных к кларитромицину и особенно метронидазолу в этих популяциях.

☆ В Торонтском консенсусе (2016 г.) указывается на необходимость проведения антихеликобактерной терапии в течение 14 дней. Отмечено, что это положение имеет сильную степень рекомендаций. Что касается доказательности, то для стандартной тройной терапии она среднего уровня, для остальных протоколов – слабая [7].

Недавно проанализированы результаты режима оптимизированной сопутствующей (optimised concomitant) эрадикации с использованием эзомепразола в дозе 40 мг дважды в день и увеличенной продолжительностью лечения до 14 дней. В сравнении со стандартной терапией обнаружено повышение эффективности лечения – с 86% до 91% [30, 31]. Частота побочных эффектов была выше при оптимизированной терапии, но, как считают авторы, они были незначительными и не повлияли негативно на compliance.

☆ Понятие оптимизированного эрадикационного лечения было введено в абстракте испанских исследователей J.Gisbert, J.Molina-Infante, Y.Harb и соавт. на DDW (Digestive Disease Week) 2014 г. для использования нового варианта сопутствующей терапии и означает ее удлинение до 14 дней и применение двойной дозы ИПП [32]. Такое новшество оказалось весьма полезным, т.е. повышающим частоту успешного лечения инфекции *H. pylori*, и поэтому стало использоваться в других эрадикационных протоколах.

В этой связи весьма показательное многоцентровое исследование OPTRICON, которое проводилось в 16 центрах в Испании и которое в комментариях к положению 8 упоминают эксперты консенсуса. Сравнивались эффективность и безопасность двух оптимизированных вариантов эрадикации – тройной (OPT-TRI часть) и сопутствующей (OPT-CON часть) терапии. Оптимизация заключалась в применении в качестве ИПП эзомепразола в дозе 40 мг 2 раза в день, а длительность эрадикационного курса составляла 14 дней. Таким образом, в OPT-TRI части 402 пациента получали эзомепразол (40 мг 2 раза в день) + кларитромицин (500 мг 2 раза в день) + амоксициллин (1000 мг 2 раза в день) в течение 14 дней. В OPT-CON фрагменте 375 пациентов получали эзомепразол (40 мг 2 раза в день) + кларитромицин (500 мг 2 раза в день) + амоксициллин (1000 мг 2 раза в день) + метронидазол (500 мг 2 раза в день) в течение 14 дней. Все лекарства принимались вместе, после еды. Чувствительность к антибиотикам и метронидазолу не определялась, т.е. лечение в этом отношении было эмпирическим. При оптимизированном тройном варианте частота эрадикации составила 82,3%, а сопутствующей терапии – 93,8% ($p < 0,001$). Частота побочных эффектов была выше при сопутствующей терапии, чем при тройной (47% и 39%), однако compliance был схожим в обеих группах [33]. К сожалению, это исследование не было рандомизированным.

По результатам исследования OPTRICON оптимизированная сопутствующая терапия обеспечивает наиболее высокую частоту эрадикации.

Положение 9

В регионах с низкой резистентностью к кларитромицину стандартная ИПП-кларитромицинсодержащая тройная терапия рекомендуется в качестве эмпирической терапии 1-й линии. Висмутсодержащая квадротерапия является альтернативой.

Уровень доказательности: высокий.

Степень рекомендации: сильная.

В таких регионах стандартная ИПП-кларитромицинсодержащая тройная терапия продолжает рекомендоваться в качестве 1-й линии. Висмутсодержащая квадротерапия является обоснованной альтернативой в качестве лечения 1-й линии.

☆ В Торонтском консенсусе (2016 г.) рекомендуется использовать висмутовую и невисмутовую сопутствующую квадротерапию как 1-ю линию лечения хеликобактерной инфекции в течение 14 дней.

По данным того же согласительного документа рекомендовано ограничить стандартную тройную терапию (ИППП + кларитромицин + амоксициллин или ИППП + кларитромицин + метронидазол) использованием только в регионах с низкой распространенностью резистентных к кларитромицину штаммов *H. pylori* – менее 15% (безоговорочно поддержали 12,5% экспертов, в целом согласились 75%, не поддержали 12,5%). Качество доказательности этого фрагмента положения было расценено как низкое.

Эксперты Торонтского консенсуса высказались против применения протоколов тройной терапии с левофлоксацином и последовательной терапии как 1-й линии эрадикационной терапии [7].

Положение 10

Использование высоких доз ИППП дважды в день повышает эффективность тройной терапии. Эзомепразол и рабепразол могут быть предпочтительны в Европе и Северной Америке, где распространенность экстенсивных метаболитов ИППП высокая.

Уровень доказательности: низкий.

Степень рекомендации: слабая.

H. pylori обычно находится в нерепликативном состоянии, если внутрижелудочная рН низкая (рН 3–6). При повышении рН бактерия переходит в репликативное состояние (начинает размножаться) и становится чувствительной к амоксициллину и кларитромицину. Значение ИППП поддерживается результатами нескольких метаанализов, которые показали значительно более высокий уровень эрадикации тройной терапии с назначением ИППП два раза в день в сравнении с однократным приемом.

☆ На сегодняшний день доказано совершенно убедительно, в том числе многочисленными метаанализами, что снижение кислотопroduкции желудка (подъем внутрижелудочной рН) повышает эффективность эрадикационной терапии, особенно при использовании амоксициллина и кларитромицина.

Еще в Маастрихт IV/Флорентийском консенсусе указывалось: «Существуют непрямые и прямые доказательства, что высокая доза ИППП в состоянии улучшить результаты эрадикации инфекции *H. pylori*. Прямые доказательства на основе метаанализов свидетельствуют, что высокие дозы ИППП повышают эффективность лечения на 6–10% в сравнении со стандартными дозами» [3]. Поэтому стандартной дозой в эрадикационных протоколах стала дозировка, например, для омепразола, равная 20 мг 2 раза в день. Однако в последние годы интенсивно изучается эффективность более высоких доз ИППП в протоколах эрадикации.

Метаанализ A. Villoria и соавт., помещенный в журнале «Alimentary Pharmacology & Therapeutics» в 2008 г. [34], наряду с данными ряда исследований, доказывающими преимущества использования удвоенной дозы ИППП при проведении тройной терапии (для омепразола – 40 мг 2 раза в день), приводит результаты выполненного нами рандомизированного исследования. По нашим данным применение удвоенной дозы омепразола (40 мг 2 раза в день) при использовании 1-недельного протокола позволяет достичь частоту эрадикации, сравнимую с таковой при 2-недельном лечении *H. pylori* [35, 36]. Неудивительно, что такой 1-недельный вариант с высокой дозой ИППП является фармакоэкономически оптимальным.

Кларитромицин и амоксициллин оказывают антибактериальный эффект при понижении внутрижелудочной кислотопroduкции. На действие тетрациклина уровень рН почти не влияет, а эффект метронидазола не зависит от значения рН.

Поэтому весьма логичны комментарии экспертов консенсуса о том, что «максимальный эффект достигался при использовании новых поколений ИППП в высоких дозах, конкретно эзомепразола 40 мг 2 раза в день в сравнении со стандартной дозой ИППП в терапии 1-й линии, а также эзомепразола в стандартной дозе 2 раза в день в сравнении со стандартной дозой ИППП I поколения, применяемого также 2 раза в день. Логическое обоснование полученным результатам базируется на том, что отличия в степени кислотопroduкции больше выражены при использовании удвоенных доз более сильных ИППП. В соответствии с данными анализа последних исследований увеличенные дозы ИППП, например эзомепразола или рабепразола, до 40 мг 2 раза в день в сравнении с омепразолом 20 мг 2 раза в день дает выигрыш в частоте эрадикации на 8–12%» [3].

Еще одним фактором, влияющим на эффективность эрадикации и тесно связанным с ИППП, является генетический полиморфизм изоформ фермента CYP2C19. Дело в том, что ИППП, например омепразол, является пролекарством, которое не влияет на кислотопroduцию. В печени под действием ферментов это пролекарство превращается в сульфенамид, который непосредственно и действует на парietальную клетку, точнее, необратимо блокирует H⁺-K⁺-аденозинтрифосфатазу, которая является переносчиком протонов водорода и обеспечивает образование соляной кислоты в желудке. Большинство европеоидов являются быстрыми (экстенсивными) метаболиторами, в отличие от жителей Азии. Более высокий уровень эрадикации имеют медленные или промежуточные метаболиторы в сравнении с быстрыми метаболиторами.

Ответ кислотопroduции пациента на прием ИППП строго детерминирован генетическим полиморфизмом CYP2C19 и MDR. Этот полиморфизм может влиять на эффективность эрадикационной терапии.

☆ Ген MDR1 (multidrug resistance gene) – ген множественной лекарственной устойчивости – кодирует Р-гликопротеин, который является трансмембранным переносчиком различных липофильных веществ (лекарственные средства, ксенобиотики, пептиды и вирусные частицы). Ген MDR1 экспрессируется в печени, головном мозге, почках и желудочно-кишечном тракте.

Высокие дозы ИППП, адекватно контролирующиеся внутрижелудочную рН, могут иметь решающее значение для быстрых метаболиторов в плане успешного лечения. Европеоиды имеют высокую распространенность быстрых метаболиторов (56–81%) в сравнении с пациентами из стран Азии, в частности из Японии.

☆ В азиатском регионе популяция быстрых метаболиторов составляет всего лишь 27–38% [30].

В ряде метаанализов установлено, что эффективность эрадикации, где в качестве ИППП использовался омепразол или лансопразол, зависит от генетического полиморфизма изоформ фермента CYP2C19, но это правило не касается рабепразола. Последний метаболизируется преимущественно неэнзиматическим путем, поэтому менее зависим от генетического полиморфизма CYP2C19. Эзомепразол, особенно в дозе 40 мг 2 раза в день, а также рабепразол обеспечивают в целом наиболее высокую частоту эрадикации, тогда как результаты лечения с применением рабепразола в дозе 10 и 20 мг 2 раза в день сравнимы с эффективностью схем эрадикационной терапии, в которых использовались ИППП I поколения [37].

☆ В приведенном метаанализе более высокая эффективность эрадикации *H. pylori* при сравнении протоколов лечения была в значительной степени обеспечена большой дозой ИППП (40 мг омепразола 2 раза в день). В выводе обсуждаемого метаанализа указывается, что «общие рекомендации по исполь-

зованию новых поколений ИПП во всех сценариях остаются неясными».

Положение 11

Длительность лечения ИПП-кларитромицинсодержащей тройной терапией должна быть увеличена до 14 дней, хотя менее продолжительное лечение может быть доказательно эффективным в отдельных районах.

Уровень доказательности: средний.

Степень рекомендации: сильная.

Несколько метаанализов со сходными результатами показали, что 14-дневная продолжительность эрадикации позволяет достичь лучших результатов, чем 7-дневная. Эрадикационный курс продолжительностью 10 дней более эффективен, чем такое же лечение в течение 7 дней. Также метаанализы доказали, что частота эрадикации выше при длительности терапии, равной 14 дням, в сравнении с 10-дневными протоколами антихеликобактерной терапии. При этом встречаемость побочных эффектов, согласно ряду обзоров, не отличалась. В конечном итоге выбор зависит от прописываемого лечения врачом в каждом регионе, принимая во внимание местную эффективность, частоту побочных эффектов и цену.

☆ Положение о необходимости 14-дневной продолжительности эрадикационной терапии является чрезвычайно важным для клинической практики. Необходимость продолжительного лечения была убедительно доказана и утверждена еще прошлыми Маастрихтскими консенсусами. В Маастрихт IV/Флорентийском консенсусе указывалось: «Увеличение длительности ИПП-кларитромицинсодержащей тройной терапии с 7 до 10–14 дней повышает успешность эрадикации примерно на 5% и может считаться обоснованным» (уровень доказательности Ia, степень рекомендаций A) [3]. Консенсус Маастрихт III указывал, что выигрыш от 2-недельной терапии в сравнении с 1-недельной составляет 12% [2].

В контексте продления терапии необходимо учитывать сердечно-сосудистые эффекты кларитромицина [38].

☆ Это весьма важное и тревожащее некоторых специалистов замечание в тексте комментариев экспертов консенсуса настоятельно рекомендует специалистам.

Речь идет о том, что макролидные антибиотики, применяемые в субпопуляции, как это было установлено более 15 лет назад, повышают смертность от острой кардиологической патологии. По результатам метаанализа 2015 г., обобщившего данные 33 исследований (20 779 963 человек) установлено, что использование макролидов повышает относительный риск (ОР) внезапной сердечной смерти или желудочковой тахикардии (ОР 2,42; 95% ДИ 1,61–3,63) внезапной сердечной смерти (ОР 2,52; 95% ДИ 1,91–3,31) а также сердечно-сосудистой смерти (ОР 1,31; 95% ДИ 1,06–1,62) [39]. ОР внезапной сердечной смерти или желудочковой тахикардии составлял 3,40 для азитромицина, 2,16 – для кларитромицина и 3,61 – для эритромицина. ОР сердечно-сосудистой смерти был равен, по данным авторов метаанализа, 1,54 – для азитромицина и 1,48 – для кларитромицина. Для рокситромицина неблагоприятных сердечно-сосудистых эффектов не выявлено. В то же время использование макролидов не привело к повышению общей смертности от всех причин, однако кларитромицин являлся здесь исключением, имея доказанную ассоциацию с ростом общей смертности. Примечательно, что амоксициллин не вызывал повышения нежелательных кардиологических побочных эффектов. В целом во время лечения стандартным курсом макролидами 1 млн человек произошло 118 дополнительных случаев внезапной сердечной смерти или желудочковой тахикардии, а также 32 дополнительных случая сердечно-сосудистой смерти.

Каков механизм кардиотоксического эффекта макролидов? Эти антибиотики блокируют специфические калиевые каналы (IKr) в сердце, кодируемые геном человека hERG (human ether-a-gogo related gene), что при исходном синдроме удлинения интервала QT увеличивает риск желудочковой тахикардии. Кроме того, удлинение QT возможно при гипокалиемии, гипомagneмией, назначении антиаритмических препаратов классов IA и III. Во всех этих случаях при сопутствующем назначении кларитромицина возрастает риск опасных аритмий. Также риск аритмии будет возрастать при бактериальной инфекции. Неблагоприятные эффекты рокситромицина на IKr значительно меньше, поэтому кардиотоксические эффекты от этого антибиотика пока не выявлены.

В разделе консенсуса, посвященном превенции и общественному здоровью, указывается на развитие резистентности к макролидам после курса эрадикационного лечения. Это касается *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* и *Staphylococcus aureus*. Поэтому при развитии инфекций нижних дыхательных путей это гипотетично может сыграть негативную роль, однако такие исследования не проводились.

Из приведенных рассуждений и замечаний по повышению сердечно-сосудистой смертности в результате применения кларитромицина и гипотетическому повышению смертности из-за развития резистентности к антибиотикам микрофлоры дыхательных путей вытекает ряд важных положений, касающихся стратегических рекомендаций по применению эрадикационной терапии. Если ранее отношение к тотальной эрадикации в регионах с высокой инфицированностью *H. pylori* и высокой заболеваемостью/смертностью от рака желудка было оптимистичным и ограничивалось только экономическими возможностями страны, в настоящее время эта проблема приобретает более сложную интерпретацию.

Подытоживая приведенные статистические данные и гипотетические рассуждения, можно констатировать, что имеющиеся на сегодняшний день доказательства свидетельствуют о бесспорном преимуществе при оценке «вред–польза» эрадикации *H. pylori* для снижения случаев язвенных кровотечений, перфораций и возникновения рака желудка.

В этой связи становится понятным весьма радикальный характер, на первый взгляд, одного из важнейших положений Киотского консенсуса: «Должны ли *H. pylori*-позитивные лица подвергаться эрадикационной терапии? Положение 17, IV раздел. *H. pylori*-позитивным лицам должна быть предложена эрадикационная терапия, если нет препятствующих этому обстоятельств (в оригинале: “*H. pylori* infected individuals should be offered eradication therapy, unless there are competing considerations”). Степень рекомендаций: сильная. Уровень доказательности: высокий. Уровень консенсуса: 100%». В комментариях к данному положению эксперты Киотского консенсуса указали: «*H. pylori*-инфицированным пациентам должна быть предложена эрадикационная терапия, если ее проведение не затрудняют какие-либо другие факторы, например: сопутствующие заболевания, высокая частота реинфекции в обществе, другие приоритеты здравоохранения в данном обществе либо финансовые аспекты. Однако следует помнить, что существует и озабоченность в отношении негативного влияния эрадикационной терапии на здоровье человека, такого как увеличение частоты аллергии или ожирения, а также нарушение кишечной микрофлоры» [5].

Таким образом, более тщательная (в какой-то степени, семантически-юридическая) оценка этого положения Киотского консенсуса и комментария позволяет понять, что императивный тон в этой фразе отсутствует и нет категорического требования осуществлять эрадикацию всем индивидуумам, имеющим инфекцию *H. pylori*. Иначе вместо фразы «должна быть предложена» в положении имелись бы слова «должна быть осуществлена».

В целом укороченные курсы эрадикационной терапии должны быть использованы только в регионах, где они действуют эффективно.

☆ Таким образом, запрет на менее продолжительный (10 дней), чем 14-дневный, курс эрадикационного лечения отсутствует, если в данном регионе эта схема эрадикационной терапии является эффективной.

Положение 12

После безуспешности висмутсодержащей квадротерапии может быть рекомендована фторхинолонсодержащая тройная или квадротерапия. В случаях высокой резистентности к хинолонам оптимальной может быть комбинация висмута с другими антибиотиками или рифабутином.

Уровень доказательности: очень низкий.

Степень рекомендации: слабая.

Теоретически после безуспешной висмутовой квадротерапии можно использовать любое лечение, включая то же лечение большей продолжительности с более высокой дозировкой метронидазола. Однако мудрее никогда не повторять лечение, которое уже один раз не дало эффекта. Имеются исследования по эффективности 3-й линии лечения, заключающиеся в применении 10-дневной комбинации ИППП + амоксициллин + левофлоксацин после безуспешного лечения тройной терапией в качестве 1-й линии и безуспешной 2-й линии лечения, включавшей висмутовую квадротерапию. Эффект эрадикации в таких случаях составил 60–85% [40–42].

Корейские авторы недавно опубликовали работу, в которой эрадикационная терапия 2-й линии с моксифлоксацином была эффективна в 67% случаев [43]. В Китае висмутовая терапия, использовавшаяся в качестве 1-й линии, позволила достичь эрадикации в 99% случаев, причем 2 пациентам с безуспешным таким лечением была проведена последовательная терапия, которая дала положительный эффект [44]. Использование кларитромицинсодержащей терапии в качестве 2-й линии лечения после безуспешности применения висмутовой квадротерапии представляется нелогичным, так как квадротерапия с препаратами висмута обычно применяется в качестве 1-й линии в регионах с высокой резистентностью к кларитромицину. Тройная терапия на основе левофлоксацина, которая, как известно, эффективна в качестве 2-й линии после безуспешной кларитромицинсодержащей терапии [45, 46], также рекомендуется при сохранении *H. pylori* после квадротерапии с препаратами висмута, т.е. ее безуспешности.

Положение 13

После безуспешности лечения ИППП-кларитромицинсодержащей тройной терапией в качестве терапии 2-й линии рекомендуется висмутсодержащая квадротерапия или фторхинолонсодержащая тройная или квадротерапия.

Уровень доказательности: низкий.

Степень рекомендации: слабая.

☆ Торонтский консенсус (2016 г.) отметил, что продолжительность такой терапии с левофлоксацином должна быть 14 дней [7].

После безуспешной тройной терапии ИППП + кларитромицин + амоксициллин можно предполагать наличие как первичной, так и приобретенной резистентности к кларитромицину, поэтому повторения того же режима лечения следует избегать. Объединенный анализ показал очень низкую частоту эрадикации (46%) при повторении тройной терапии с кларитромицином [47]. На основании метаанализов, продемонстрировавших сходную эффективность висмутсодержащей квадротерапии и левофлоксацинсодержащей тройной терапии, еще в консенсусе Маастрихт IV рекомендовалось использовать эти режимы

после безуспешного тройного лечения с кларитромицином [3].

☆ Эксперты Торонтского консенсуса единодушно высказались против повторения протоколов с кларитромицином после безуспешного применения эрадикационной терапии с этим антибиотиком. Аналогичное отношение к протоколам с левофлоксацином, если этот антибиотик уже использовался в эрадикационных схемах, которые не дали эффекта. Возможность применения последовательной терапии после предшествующего безуспешного лечения эксперты отвергают [7].

Недавний метаанализ рандомизированных клинических исследований подтвердил целесообразность применения висмутсодержащей квадротерапии и левофлоксацинсодержащей тройной терапии как 2-й линии лечения [47]. Эффективность висмутсодержащей квадротерапии и тройной терапии с левофлоксацином после 1-й линии с кларитромицином была схожей и равнялась соответственно 76% и 78%. Вместе с тем частота побочных эффектов была ниже при использовании схемы с левофлоксацином [48]. Анализ лечения в подгруппах показал схожий уровень эрадикации при использовании левофлоксацина в дозе 500 мг (1 раз в день 500 мг или 2 раза в день по 250 мг) и 1000 мг (2 раза в день по 500 мг), что позволяет предпочесть более низкую дозировку. Возрастание первичной резистентности *H. pylori* к левофлоксацину может приводить к снижению эффективности протоколов эрадикации, содержащих левофлоксацин. Поэтому висмутсодержащая квадротерапия остается надежной 2-й линией эрадикации, в частности, в регионах с высокой резистентностью к фторхинолонам. В качестве 2-й линии эрадикации 14-дневная висмутсодержащая квадротерапия позволяет достичь большей эффективности, чем 7-дневное лечение [49]. В этом отношении представляется возможным применение квадротерапии в виде «три лекарста в одном».

☆ В приведенном комментарии имеется ссылка на китайское рандомизированное исследование, в котором применялась квадротерапия: пантопризол 40 мг 2 раза в день + метронидазол 500 мг 3 раза в день + висмута субцитрат 300 мг 4 раза в день + тетрациклин 500 мг 4 раза в день. При оценке по показателю ИТТ частота эрадикации при использовании 7-дневной квадротерапии (98 пациентов) составила 81,6%, 14-дневной (101 пациент) – 85,1%. В случае оценки per protocol (PP), т.е. среди тех пациентов, кто полностью выполнил лечение, частота эрадикации была соответственно 89,6% и 96,2%. Различия были статистически значимыми в обеих парах сравнения. Частота побочных эффектов была без значимого различия и составила 15,3% и 21,8% при недельном и 2-недельном лечении соответственно.

Последние данные подтверждают, что комбинация висмута и левофлоксацина в 14-дневной квадротерапии является эффективным вариантом (≥90% эрадикации) 2-й линии лечения [50]. Ряд других исследований подтвердил эффективность этого варианта квадротерапии (ИППП, амоксициллин, левофлоксацин и висмут). В Китае и на Тайване такой вариант лечения использовался в качестве 1, 2 и 3-й линии лечения (7–14 дней) и позволил достичь эффекта в 73–87% случаев.

☆ В упомянутом проспективном мультицентровом исследовании использовался следующий протокол эрадикации, представляющий квадротерапию с левофлоксацином: эзомепразол 40 мг 2 раза в день + амоксициллин 1000 мг 2 раза в день + левофлоксацин 500 мг 1 раз в день + висмута субцитрат 240 мг 2 раза в день, все 14 дней [50]. Авторы рекомендовали применять эзомепразол, амоксициллин и висмут после еды утром и вечером, а левофлоксацин – только вечером. Указанный при-

ем ИПП, в данном случае эзомепразола, возможен только в том случае, если он в виде пеллет. Обычная форма выпуска ИПП в виде капсулы или таблетки требует их приема натощак за 30–60 мин перед завтраком, нельзя разжевывать или нарушать целостность таблетки/капсулы [51].

В исследование были включены 200 пациентов после безуспешной тройной, последовательной или сопутствующей терапии. Результаты эрадикации ИТТ и РР составили соответственно 90% и 91%. Побочные эффекты наблюдались в 46% случаев, чаще тошнота (17%) и диарея (16%), в 3% проявления были выраженными, однако серьезных побочных эффектов не было.

Использование тройной терапии с ИПП, амоксициллином и метронидазолом дают обнадеживающие результаты с общим уровнем эрадикации 87%. Возможно, этот хороший результат объясняется включением в анализ исследований, когда упомянутые препараты назначались 3 раза в день, хотя курс лечения был короткий [52].

★ Такие комментарии вызывают некоторое удивление, так как протокол «ИПП + амоксициллин + метронидазол» хорошо известен со времен Маастрихта II [1] и был оставлен как недостаточно эффективный. Более того, в приведенном обзоре A.Marin и соавт. [52] имеются ссылки на работы, где наибольшая эффективность эрадикации (95%) достигнута при использовании в Японии 5-дневной схемы (ИПП + амоксициллин 750 мг + метронидазол 250 мг 2 раза в день). Не вызывает никаких сомнений, что в современных условиях в Европе такое эрадикационное лечение не даст заявленного эффекта. Если к амоксициллину резистентность *H. pylori* почти не развивается, то к метронидазолу в Восточной Европе резистентность очень высокая, в отличие от чрезвычайно низкой в Японии. В изложенных комментариях экспертов положение 6 консенсуса в отношении резистентности микроорганизма к метронидазолу не предполагает игнорирование этого явления в процессе эрадикации.

Однако отсутствуют клинические исследования по сравнению тройной терапии (ИПП + амоксициллин + метронидазол) и висмутсодержащей квадротерапии. Имеется только два небольших сравнительных исследования вариантов антихеликобактерной терапии ИПП + амоксициллин + метронидазол и ИПП + левофлоксацин + амоксициллин.

★ Имеется корейское исследование, включающее 113 пациентов, где рандомизированно сравнивалась эффективность двух вариантов лечения:

- 1) лансопразол 30 мг 2 раза в день + левофлоксацин 500 мг 1 раз в день + метронидазол 500 мг 3 раза в день, продолжительность 7 дней;
- 2) лансопразол 30 мг + тетрациклин 500 мг 4 раза в день + висмута субцитрат 120 мг 4 раза в день + метронидазол 500 мг 3 раза в день [53].

Частота успешной эрадикации (ИТТ и РР) была следующей: 67,9% и 73,1% соответственно в группе пациентов, получавших левофлоксацин, и 84,2% и 92,3% – квадротерапию с висмутом, т.е. в последнем случае эффект был статистически значимо выше. Авторы сделали вывод о меньшей эффективности схемы с левофлоксацином в сравнении с квадротерапией.

Еще в одном недавнем исследовании из Кореи у 949 пациентов изучали эрадикационную эффективность 7- и 14-дневной стандартной висмутовой квадротерапии и тройной терапии с фторхинолоном (ИПП в стандартной дозе 2 раза в день + моксифлоксацин 400 мг 1 раз в день + амоксициллин 1000 мг 2 раза в день) аналогичной продолжительности. Частота успешной эрадикации (ИТТ и РР) была следующей соответственно: 53,1%, 55,6% и 73%, 80,6% в группе пациентов, получавших схему с моксифлоксацином в течение 7 и 14 дней, 66,4%, 76,5% – 7-дневную квадротерапию с висмутом и 71,1%, 83,8% – 14-дневную квадротерапию с висмутом [54]. Таким образом,

за исключением низкоэффективной 1-недельной терапии с монофлоксацином остальные варианты эрадикации показали сходный приемлемый результат.

Одно из упомянутых экспертами исследований выполнялось в Японии, где в качестве 2-й линии лечения после безуспешной тройной терапии с кларитромицином и амоксициллином сравнивались две эрадикационные схемы продолжительностью 7 дней:

- 1) лансопразол 30 мг + левофлоксацин 300 мг + амоксициллин 1000 мг, все 2 раза в день;
- 2) лансопразол 30 мг + амоксициллин 1000 мг + метронидазол 500 мг 2 раза в день [55].

Частота успешной эрадикации (ИТТ и РР) была следующей: 70,0% и 72,4% соответственно в группе пациентов, принимавших левофлоксацин, и 96,7% и 100% – метронидазол, т.е. в последнем случае эффект был статистически значимо выше. Следует учитывать, что полученный результат возможен только в Японии или других странах, где резистентность *H. pylori* к метронидазолу практически отсутствует.

Второе исследование проводилось на Тайване и включало 90 пациентов [56]. Одна из двух рандомизированных групп пациентов получала следующее эрадикационное лечение: 40 мг эзомепразола 2 раза в день + амоксициллин 1000 мг 2 раза в день + 500 мг левофлоксацина 1 раз в день, продолжительность 7 дней. Вторая группа – 40 мг эзомепразола 2 раза в день + амоксициллин 1000 мг 2 раза в день + 250 мг метронидазола 4 раза в день, продолжительность 14 дней. Частота успешной эрадикации (ИТТ и РР) была следующей: 68,9% и 75,6% соответственно в группе пациентов, принимавших левофлоксацин, и 84,4% и 88,4% – метронидазол, статистически значимые отличия между группами отсутствовали. Обращает на себя внимание более продолжительное лечение схемой с метронидазолом.

Если, на первый взгляд, приведенные работы продемонстрировали по меньшей мере то, что эрадикационная схема с метронидазолом не уступает по эффективности схеме с левофлоксацином, в действительности для России такой вывод сделать ни в коем случае нельзя. Исследования проводились в популяциях с низкой первичной резистентностью к метронидазолу, а в российских регионах ситуация совершенно иная, что уже обсуждалось.

Положение 14

После безуспешной невисмутовой квадротерапии рекомендуется висмутсодержащая квадротерапия или фторхинолонсодержащая тройная или квадротерапия.

Уровень доказательности: очень низкий.

Степень рекомендации: слабая.

Для консенсуса Маастрихт V были выполнены систематизированный обзор и метаанализ для выяснения наиболее эффективного эрадикационного лечения 2-й линии после безуспешного применения невисмутовой квадротерапии. Было отобрано 16 исследований: в 7 лечение проводилось после сопутствующей терапии, в 15 – последовательной, 1 – гибридной. В большинстве исследований проводилась терапия «спасения» (rescue) с левофлоксацином, амоксициллином и ИПП, которая позволила получить частоту эрадикации 78% после безуспешного применения невисмутовой квадротерапии. Эта тройная терапия была одинаково эффективна после безуспешной последовательной (81%) и сопутствующей (78%) терапии. Проведено только одно исследование, в котором после безуспешного гибридного лечения оценивались возможности тройной терапии с левофлоксацином, причем эффективность эрадикации в последнем случае составила 50%.

Некоторые авторы заменяют левофлоксацин моксифлоксацином в упомянутой тройной терапии. Частота эрадикации при этом составила 71% после безуспешного применения невисмутовой квадротерапии. Эти данные долж-

ны быть интерпретированы с осторожностью по причине гетерогенности результатов и различий между характеристиками исследований.

Важным возражением против применения левофлоксацинсодержащей терапии является наличие резистентности *H. pylori* к фторхинолонам. Эффективность левофлоксацинсодержащей терапии снижается по мере роста резистентности к фторхинолонам. Висмут имеет синергический эффект с антибиотиками и преодолевает резистентность к кларитромицину и левофлоксацину. Квадротерапия с висмутом (ИПП, амоксициллин, левофлоксацин, висмут) показала обнадеживающие результаты [57–60].

☆ В рандомизированном исследовании, выполненном китайскими специалистами совместно с известным американским ученым David Y. Graham, было выделено 2 группы пациентов, не проводивших ранее эрадикационное лечение. Одна группа (81 человек) получала 30 мг лансопразола 2 раза в день + амоксициллин 1000 мг 2 раза в день + 500 мг левофлоксацина 1 раз в день, вторая (80 человек) – все то же + дополнительно висмута калия цитрат 220 мг 2 раза в день. Продолжительность лечения составляла 14 дней. Частота эрадикации (ИТТ и РР) составила 82,7% и 85,9% в группе, получавшей лечение без висмута, и 87,5% и 94,6% – с висмутом ($p=0,07$).

Резистентность к левофлоксацину имела место у 30,3% пациентов. Эффективность эрадикационной схемы без висмута составила 97,3%, если штамм *H. pylori* был чувствительный, и 37,5% – если резистентный к левофлоксацину. Лечение с висмутом было эффективным в 97,5% и 70,6% соответственно. Таким образом, применение квадротерапии, включающей висмут и левофлоксацин, позволяет преодолевать резистентность к фторхинолонам.

В целом имелась тенденция к более высокой частоте эрадикации при дополнении тройной терапии с левофлоксацином препаратами висмута.

Сходные результаты по частоте эрадикации были при 14-дневной эрадикации квадротерапии с висмутом и левофлоксацином в случае применения этой схемы как 2-й линии лечения после неудачной стандартной тройной терапии [50].

Поэтому квадротерапия с висмутом и левофлоксацином представляет собой обнадеживающую стратегию 2-й линии лечения не только для пациентов с предшествующей безуспешной терапией стандартной тройной терапией, но и с невисмутовой квадротерапией, т.е. последовательной или сопутствующей. Стандартная висмутсодержащая квадротерапия (ИПП + висмут + тетрациклин + метронидазол) после безуспешной невисмутовой квадротерапии является эффективной.

☆ Обращает на себя внимание, что единственное европейское (Хорватия, Босния) исследование, приведенное экспертами при обсуждении положения 14, касалось схемы с моксифлоксацином [58]. Во всех остальных случаях исследования выполнялись в Китае или в Гонконге. Следует учитывать популяционные различия, которые могут иметь влияние на конечный результат в данном случае, в частности, генетический полиморфизм, отличающуюся среднюю массу тела и другие характеристики.

Положение 15

*После безуспешной 2-й линии лечения рекомендуется осуществить выделение культуры *H. pylori* с определением чувствительности или провести молекулярно-генетическое типирование резистентности, что позволяет определить дальнейшую тактику антибиотикотерапии. Уровень доказательности: очень низкий. Степень рекомендации: слабая.*

После безуспешной 2-й линии лечения следует, если возможно, определить чувствительность к антибактериальным препаратам. Резистентность к кларитромицину, левофлоксацину или рифабутину имеет большое негативное значение в эффективности тройной терапии. Резистентность к метронидазолу имеет менее значимый отрицательный эффект. Тройная терапия 1-й линии, осуществляемая с учетом антибактериальной чувствительности, является более эффективной, чем эмпирическая. В систематизированном обзоре польза подобранного с учетом чувствительности лечения 2-й линии остается неясной, и нет сравнительных данных для 3-й линии лечения. В большинстве исследований штаммы тестировались на чувствительность только к кларитромицину.

Отсутствуют данные по сравнению результатов последовательной терапии, назначенной эмпирически и с учетом чувствительности *H. pylori* к антибиотикам. Однако имеется исследование, которое показало оптимальные результаты последовательной терапии, использовавшейся в качестве 3-й линии лечения после генетического определения резистентности [61].

Результаты невисмутовой квадротерапии весьма зависят от резистентности к двум антибактериальным препаратам. Преимущества эрадикационной терапии, подобранной с учетом чувствительности, над эмпирической сопутствующей были продемонстрированы в регионе с высокой резистентностью *H. pylori* к кларитромицину [62].

☆ Недавно опубликованное исследование, на которое указали эксперты, проводилось в Испании. Сравнились эмпирическая сопутствующая квадротерапия и разные варианты тройной терапии – как стандартная, включавшая ИПП + кларитромицин + амоксициллин или ИПП + кларитромицин + метронидазол, так и схема с фторхинолоном – ИПП + амоксициллин + левофлоксацин. В последнем случае левофлоксацин применялся в дозе 500 мг 2 раза в день. Результаты тройной терапии, подобранной с учетом чувствительности *H. pylori* к антибиотикам, имели выраженную тенденцию к более высокой частоте эрадикации, чем при использовании эмпирически назначенной сопутствующей квадротерапии.

Висмутсодержащая квадротерапия является наименее зависимой от антибиотикорезистентности. Резистентность *H. pylori* к тетрациклину является крайне редкой и не приводит к неуспешной эрадикации. Резистентность к метронидазолу не снижает уровень эрадикации.

☆ Последнее утверждение экспертов о возможности применения метронидазола, несмотря на наличие к нему резистентности, несколько неожиданное и спорное, хотя в определенной степени подтверждено рядом работ. Так, в европейском многоцентровом рандомизированном исследовании сравнивалась стандартная тройная терапия с 10-дневной стандартной квадротерапией. Оказалось, что при резистентности *H. pylori* к метронидазолу частота эрадикации (РР) составила 91%, а при отсутствии резистентности – 95% [63]. В другом аналогичном американско-канадском многоцентровом исследовании с теми же протоколами лечения соответствующие показатели составили 80,4% и 91,7% ($p=0,06$) [64]. Еще одно европейское исследование, которое приводят эксперты в подтверждение своих рассуждений, было выполнено достаточно давно и имеет дизайн, аналогичный приведенному. При резистентности *H. pylori* к метронидазолу частота эрадикации (РР) составила 95%, а при отсутствии резистентности – 99% [65].

Положение 16

После безуспешной 1-й линии лечения (на основе кларитромицина) и 2-й линии лечения (висмутсодержащей квадротерапии) рекомендуется использовать фторхинолонсодержащие схемы. В регионах с известной рези-

стенностью к фторхинолонам должна использоваться комбинация висмута с различными антибиотиками или рифабутинсодержащая терапия «спасения».

Уровень доказательности: очень низкий.

Степень рекомендации: слабая.

Этот сценарий отражает терапевтический подход по применению 1 и 2-й линии терапии, предложенный Маастрихт IV/Флорентийским консенсусом.

☆ Последние Протоколы диагностики и лечения гастроэнтерологических заболеваний Министерства здравоохранения Республики Беларусь предусматривают применение тройной терапии с левофлоксацином как 3-й линии эрадикационной терапии [66].

Исследователи из Греции апробировали такой подход в клинической практике и использовали 3-ю линию эмпирического лечения на основе левофлоксацина. Был достигнут высокий кумулятивный (суммирующий) уровень эрадикации инфекции *H. pylori* [68]. Несколько последующих исследований подтвердили эффективность схемы «ИПП + амоксициллин + левофлоксацин» как 3-й линии эрадикации *H. pylori* после двух безуспешных попыток эрадикации. Эффективность эрадикации была в таких случаях 60–85%, причем применение 1 и 2-й линии лечения осуществлялось в соответствии с рекомендациями Маастрихт III и Маастрихт IV/Флорентийского консенсусов, т.е. в качестве 1-й линии применялась тройная терапия, а в качестве 2-й – квадротерапия с препаратом висмута. Однако следует принимать во внимание рост резистентности *H. pylori* к левофлоксацину.

☆ В приложении к консенсусу авторы приводят таблицу, в которой продемонстрированы результаты 3-й линии эрадикационной терапии – схемы «ИПП + левофлоксацин + амоксициллин» (10 дней). В качестве 1-й линии использовалась стандартная тройная терапия, второй – квадротерапия с висмутом. Эффективность эрадикации протоколом с левофлоксацином составила 60–85%. В цитируемом экспертами консенсуса греческом исследовании, выполненном под руководством T.Rokkas, частота эрадикации (PP) при использовании стандартной тройной терапии в качестве 1-й линии эрадикации составила 76%, стандартной квадротерапии с висмутом (среди пациентов с безуспешным применением 1-й линии) – 73,4%, тройной терапии с левофлоксацином (среди пациентов с безуспешным применением 2-й линии) – 70%. Кумулятивный эффект эрадикации всех трех линий лечения составил 98,1%. Во всех случаях длительность лечения составляла 10 дней [68].

Однако следует принимать во внимание рост резистентности *H. pylori* к левофлоксацину. Известны регионы с высокой локальной резистентностью к фторхинолонам. В таких случаях лучшим вариантом является «терапия спасения» – рифабутинсодержащая схема [67].

☆ Как известно, рифабутин является противотуберкулезным препаратом II ряда, представляет собой полусинтетический антибиотик из группы ансамицинов, производное рифамицина S. Оказывает бактерицидный эффект. После приема внутрь быстро и полностью всасывается, биодоступность составляет 20%, максимальная концентрация достигается через 2–4 ч, минимальная ингибирующая концентрация для *Mycobacterium tuberculosis* сохраняется до 30 ч после приема, период полувыведения составляет 16–69 ч (в среднем 45 ч). Применяется внутрь, независимо от приема пищи. Для лечения туберкулеза используется в комбинации с другими средствами. Хотя резистентность к *M. tuberculosis* является актуальной проблемой, эпизодическое применение рифампицина не может существенно повлиять на развитие этой устойчивости.

Проведенный анализ показал, что в составе тройного лечения (ИПП + амоксициллин + рифабутин) оптимально применение рифабутина в дозе 300 мг/сут (150 мг 2 раза в день или 300 мг 1 раз в день) в течение 10 дней. В связи с обычным применением схемы с рифабутином в качестве 3-й линии лечения или 4–5-й частота эрадикации является относительно невысокой, составляя около 63–79%. Имеется наблюдение, показавшее, что при использовании повышенной дозы амоксициллина (1000 мг 3 раза в день) и высокой дозы ИПП (пантопразол 80 мг 3 раза в день) в составе тройной терапии с рифабутином достигается высокая эффективность эрадикации (97%) при 12-дневном лечении.

Резистентность *H. pylori* к рифабутину в настоящее время практически отсутствует. Как уже упоминалось, следует учитывать возможный миелотоксический эффект рифабутина.

Эксперты Торонтского консенсуса считают, что протокол с рифабутином следует применять после проведения трех безуспешных линий эрадикационной терапии [7].

Положение 17

После безуспешной 1-й линии лечения (тройной или невисмутовой квадротерапии) и 2-й линии лечения (фторхинолонсодержащая терапия) рекомендуется использовать висмутсодержащую квадротерапию.

Уровень доказательности: очень низкий.

Степень рекомендации: слабая.

Квадротерапия, включающая висмут, метронидазол, тетрациклин и омепразол, обеспечивает высокий уровень эрадикации у пациентов, которые ранее безуспешно проводили эрадикацию *H. pylori*. Эта висмутсодержащая схема представляется эффективной возможностью терапии «спасения». Более того, результаты висмутсодержащей квадротерапии не зависят от резистентности штаммов *H. pylori* к кларитромицину и фторхинолонам.

Положение 18

После безуспешной 1-й линии лечения висмутсодержащей квадротерапией и 2-й линии лечения фторхинолонсодержащими схемами рекомендуется использовать тройную или квадротерапию на основе кларитромицина. Комбинация висмута с различными антибиотиками может быть другим возможным вариантом.

Уровень доказательности: очень низкий.

Степень рекомендации: слабая.

По этому сценарию кларитромицинсодержащие схемы эрадикации не должны быть использованы ранее. Поэтому тройная терапия с кларитромицином (в регионах с низкой резистентностью к кларитромицину) или невисмутовая квадротерапия (в регионах с высокой резистентностью к кларитромицину) является эффективным вариантом выбора. Другим возможным вариантом лечения является повтор схемы с препаратом висмута и комбинацией двух антибиотиков, которые не использовались ранее [69].

☆ Упомянутая ссылка касается, в частности, применения в Китае вариантов протокола «ИПП + висмут + фуразолидон + амоксициллин». Часть исследований, несмотря на неплохую частоту эрадикации, представляются явно неприемлемыми из-за применения низкой дозы ИПП или 1-дневной продолжительности лечения. В одном из исследований (2011 г.) проводилась 1-недельная квадротерапия: рабепразол (20 мг 2 раза в день) + висмута калия цитрат (220 мг 2 раза в день) + фуразолидон (100 мг 2 раза в день) + амоксициллин (1000 мг 2 раза в день), частота эрадикации (PP) составила 88,9%. В точно таком же исследовании, отличавшемся только продолжительностью (10 дней), частота эрадикации (PP) была чуть выше – 91,3% [70]. В другом исследовании, выполненном в Китае (2013 г.) среди пациентов с резистентностью к кларитромицину, метронидазолу

лу и фторхинолону, применялась аналогичная схема в течение 14 дней с большей дозой фуразолидона и амоксициллина: лансопразол (30 мг 2 раза в день) + висмута калия цитрат (220 мг 2 раза в день) + фуразолидон (100 мг 3 раза в день) + амоксициллин (1000 мг 3 раза в день), при этом частота эрадикации (PP) составила 99,0% [71].

Как уже указывалось, экстраполировать без оговорок результаты исследования, проведенного в Юго-Азиатском регионе, на европейскую популяцию не совсем корректно, учитывая, например, отличия генетического полиморфизма ферментов метаболизма и массы тела пациентов. Поэтому представляет интерес исследование, выполненное в Иране, с использованием 2-недельной схемы «ИПП + коллоидный препарат висмута + амоксициллин + фуразолидон», причем ее эффективность наблюдалась только при увеличении суточной дозы фуразолидона до 400 мг, частота эрадикации в таком случае составила 92,0% [72]. Такая же закономерность в те же годы обнаружилась в нашем исследовании [11].

Нами проводилось рандомизированное исследование эрадикации инфекции *H. pylori* с применением 7 протоколов лечения:

- Вариант 1 – 1-недельная тройная терапия: 20 мг омепразола, 500 мг кларитромицина и 1000 мг амоксициллина, каждый из препаратов 2 раза в день (ОКА-7).
- Вариант 2 – тройная терапия с теми же препаратами и дозами, но продолжительность лечения составляла 14 дней (ОКА-14).
- Вариант 3 – 1-недельная тройная терапия с теми же препаратами и дозами, кроме омепразола, который использовался в двойной дозе (ООКА-7).
- Вариант 4 – 1-недельная терапия: 20 мг рабепразола, 500 мг кларитромицина и 1000 мг амоксициллина, каждый из препаратов 2 раза в день (РКА-7).
- Вариант 5 – 1-недельная терапия: 240 мг коллоидного субцитрата висмута, 1000 мг амоксициллина и 200 мг фуразолидона, каждый из препаратов 2 раза в день (ВАФ-7).
- Вариант 6 – 1-недельная квадротерапия: 20 мг омепразола, 240 мг коллоидного субцитрата висмута, 1000 мг амоксициллина и 200 мг фуразолидона, каждый из препаратов 2 раза в день (ОВАФ-7).
- Вариант 7 – 2-недельная квадротерапия с теми же препаратами и дозами (ОВАФ-14). Результаты исследования представлены в табл. 4.

По нашим данным эрадикационная квадротерапия с фуразолидоном позволяет достичь эффекта, если применяется в течение 2 нед, а суточная доза фуразолидона составляет 400 мг [35, 36].

Кроме того, следует учитывать снижение приверженности лечению при использовании метронидазола в протоколах эрадикации. В случаях, когда нельзя избежать эпизодического

приема алкоголя в процессе лечения, следует применять в той же дозировке орнидазол вместо метронидазола, который совместим с алкоголем, но обеспечивает аналогичный эрадикационный эффект [73].

Положение 19

Если у пациента имеется аллергия к пенициллину, в регионах с низкой резистентностью к кларитромицину в качестве терапии 1-й линии может быть назначена комбинация ИПП + кларитромицин + метронидазол, а в регионах с высокой резистентностью к кларитромицину следует предпочесть висмутосодержащую квадротерапию.

Уровень доказательности: очень низкий.

Степень рекомендации: слабая.

Только небольшая часть пациентов с аллергией к пенициллину в анамнезе имеют доказательства иммуноопосредованной гиперчувствительности. Отрицательные аллергические тесты к пенициллину позволяют при необходимости использовать антибиотики этой группы в качестве 1-й линии лечения, т.е. нет смысла исключать возможность применения этими пациентами одного из лучших вариантов терапии. Замена амоксициллина метронидазолом не является эффективным выбором в случае двойной резистентности. Имеются исследования, которые показали эрадикационную эффективность 10-дневных протоколов «ИПП + тетрациклин + метронидазол» у пациентов с документированной аллергией к пенициллину. Если добавить к этой тройной терапии 1-й линии висмут, т.е. превратить в квадротерапию, то результаты лечения становятся еще лучше. Особенно хорошие результаты были достигнуты в регионах с высокой резистентностью *H. pylori* к метронидазолу и/или кларитромицину. Показано, что 10- и 14-дневные режимы квадротерапии в классическом (ИПП + висмут + тетрациклин + метронидазол) или модифицированном (ИПП + висмут + тетрациклин + фуразолидон) вариантах у пациентов с предшествующей безуспешной эрадикацией (ИПП + кларитромицин + метронидазол) являются очень эффективными.

☆ Первая часть этого положения уже повторялась в предыдущих консенсусах, вторая часть логична и предсказуема.

Положение 20

Терапия «спасения»: фторхинолонсодержащие протоколы могут рассматриваться как эмпирический вариант терапии 2-й линии при наличии у пациента аллергии к пенициллинам.

Таблица 4. Результаты эрадикационной терапии

Вариант	Схема	Число больных		Частота эрадикации							
				ИТТ				РР			
		ИТТ	РР	уреазный тест		уреазный тест + гистология		уреазный тест		уреазный тест + гистология	
				абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	ОКА-7	38	35	27	71,1	14	36,8	27	77,1	14	40,0
2	ОКА-14	35	32	31	88,6	18	51,4	31	96,9	18	56,3
3	ООКА-7	36	33	32	88,9	19	52,8	32	97,0	19	57,6
4	РКА-7	32	31	26	81,3	15	46,9	26	83,9	15	48,4
5	ВАФ-7	20	16	2	10,0	1	5,0	2	12,5	1	6,3
6	ОВАФ-7	38	33	12	31,6	7	18,4	12	36,4	7	21,2
7	ОВАФ-14	34	32	30	88,2	15	44,1	30	93,8	15	46,9

Примечание: абс. – абсолютное число больных, у кого произошла эрадикация, % – то же в процентах. Пояснение в тексте.

Уровень доказательности: очень низкий.
Степень рекомендации: слабая.

Разные варианты фторхинолонсодержащих режимов лечения являются эффективными, однако резистентность к фторхинолонам возникает быстро, особенно в странах с частым применением этих препаратов. Одним из вариантов лечения является применение схем с ситафлоксацином, что успешно апробировано в Японии.

☆ Примечательно, что в Маастрихт V/Флорентийском консенсусе обсуждение конкретных доз препаратов, входящих в эрадикационные схемы, практически отсутствует, а в Торонтском консенсусе этому вопросу уделено значительное внимание (табл. 5). Более того, «неудобные» вопросы, которые редко обсуждаются в печати, являются весьма актуальными. Известный американский специалист David Y.Graham в комментариях к Торонтскому консенсусу отметил, что пока доказательно не установлено, как лучше принимать препарат висмута – по одной дозе 4 раза в день или по 2 дозы 2 раза в день, тетрацилин – 2 или 4 раза в день, метронидазол 800 мг 2 раза в день или 400 мг 4 раза в день [8].

☆ Эксперты Маастрихт V/Флорентийского консенсуса в публикуемых материалах отдельно не привели рекомендуемых оптимальных протоколов эрадикации *H. pylori* с указанием препаратов, доз и длительности лечения. Вместе с тем в положениях и комментариях консенсуса, а также в прилагаемых к нему материалах и в исследованиях, на которые ссылаются авторы, приводятся разные варианты эрадикационных протоколов. Если в предыдущих Маастрихтских консенсусах количество возможных протоколов эрадикационного лечения было строго ограничено, в последнем варианте их количество значительно увеличилось.

Анализируя эрадикационные протоколы, рекомендованные для использования в положениях консенсуса и в комментариях экспертов, можно предложить следующие варианты, представленные в табл. 6. Кроме данных Маастрихт V/Флорентийского консенсуса в содержание этой таблицы внесена информация Торонтского консенсуса по лечению обсуждаемой инфекции у взрослых (Канада, 2016) [7, 8]. Торонтский консенсус фактически отражает североамериканский подход к эрадикационной терапии. Торонтский консенсус, в отличие от Маастрихт V/Флорентийского, посвящен только лечению хеликобактерной инфекции, но все положения, касающиеся этого вопроса, тщательно проанализированы и имеют доказательную базу. Какой уровень резистентности *H. pylori* к антибиотикам, применяемым при эрадикации, в России? Такие исследования проводились, результаты их существенно различаются. Разумеется, полученные данные зависят от метода исследования, контингента пациентов, вошедших в анализируемую группу (субпопуляции), времени исследования, так как неизбежен рост резистентности. Наиболее важны результаты нынешнего десятилетия. В исследовании В.И.Симаненкова и соавт., проведенном с мая 2013 г. по июнь 2014 г. в Санкт-Петербурге и опубликованном в 2015 г., первичная резистентность *H. pylori* к метронидазолу составила 42,5%, кларитромицину – 25,0%, амоксициллину – 6,3%, тетрациклину – 0,0%, левофлоксацину – 27,1%, полирезистентность (≥3 антибиотиков) – 11,1%. Применялся бактериологический метод выделения микроорганизма, и последующим этапом было использование метода серийных разведений.

По данным других исследований, в Санкт-Петербурге резистентность *H. pylori* к кларитромицину определена от 7,7% (О.А.Саблин и соавт., 2012) до 36,7% (А.Б.Жебрун и соавт., 2012). В Москве, по данным публикации Л.Б.Лазебника и соавт. (2012 г.), при использовании молекулярно-генетического метода (полимеразной цепной реакции) выявления точечных

Таблица 5. Рекомендуемая дозировка компонентов эрадикационной терапии (по материалам Торонтского консенсуса, 2016)

Вариант эрадикации	Лекарственное средство	Разовая доза	Кратность приема	
Квадротерапия с препаратами висмута	Коллоидный висмута субцитрат (120 мг)*	1 таблетка по 120 мг или 2 таблетки по 120 мг	4 раза в день (QID) 2 раза в день (BID)	
	Метронидазол	500 мг	3 раза в день (TID) или 4 раза в день**	
	ИПП	Стандартная доза омепразол 20 мг эзомепразол 20 мг лансопразол 20 мг пантопразол 40 мг рабепразол 20 мг		2 раза в день
		или удвоенная доза, например, эзомепразол 40 мг		2 раза в день
	Тетрацилин	500 мг	4 раза в день	
Все другие варианты эрадикации, кроме квадротерапии с препаратами висмута – стандартная тройная, сопутствующая, последовательная, невисмутовая квадротерапия, тройная с левофлоксацином или рифабутином	Амоксициллин	1000 мг	2 раза в день	
	Кларитромицин	500 мг	2 раза в день	
	Левофлоксацин	500 мг или	1 раз в день (QD)	
		250 мг	2 раза в день	
	Метронидазол	500 мг	2 раза в день	
	ИПП	Стандартная доза или	2 раза в день	
		удвоенная доза	2 раза в день	
Рифабутин	150 мг	2 раза в день***		

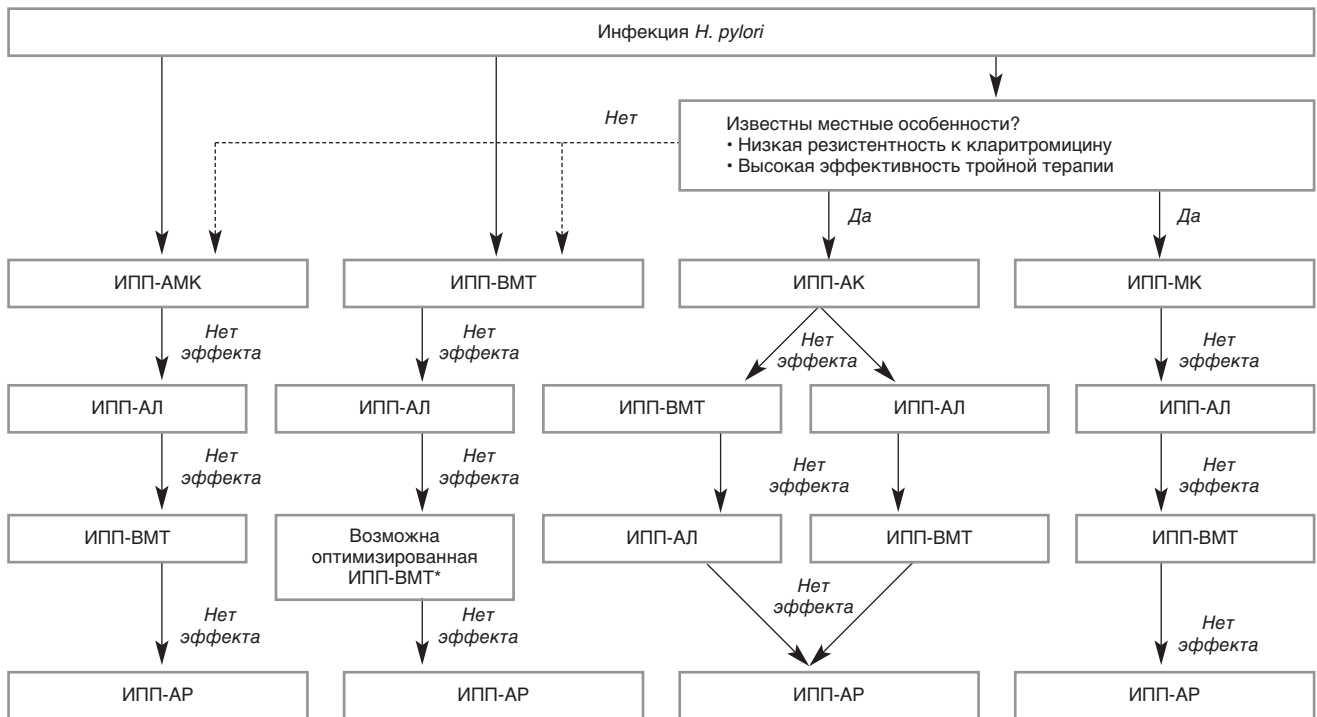
*Доза и кратность приема препаратов висмута зависят от варианта его использованной соли: для висмута субсалицилата (262 мг) – по 2 таблетки 4 раза в день; висмута трикалия дицитрат (140 мг) – по 3 таблетки 4 раза в день; в составе Рулега висмута натрия субцитрат (140 мг) – по 3 таблетки 4 раза в день. **Убедительные доказательства в преимуществе применения метронидазола 4 раза в день недостаточные, однако часть экспертов убеждены в более высокой эффективности эрадикации при таком режиме приема. Если в стране выпускается форма метронидазола 400 мг, использование такой дозы 4 раза в день является достаточной. ***Эффективность рифабутина в случае приема 150 мг 2 раза в день не отличается от его применения в дозе 300 мг 1 раз в день.

Таблица 6. Основные эрадикационные протоколы, упоминаемые и рекомендованные для использования в положениях Маастрихт V/Флорентийского консенсуса (2016 г.) и/или Торонтского консенсуса (2016 г.)

Название протокола	Содержание (компоненты протокола)	Длительность лечения, дни	Основные показания и характеристика
Оптимизированная тройная терапия	ИПП в удвоенной дозе (например, эзомепразол 40 мг) 2 раза в день + кларитромицин 500 мг 2 раза в день + амоксициллин 1000 мг (или метронидазол 500 мг) 2 раза в день	14	1-я линия лечения в регионах с низкой (<15%) резистентностью <i>H. pylori</i> к кларитромицину
Стандартная висмутсодержащая квадротерапия	ИПП в стандартной дозе (например, эзомепразол 20 мг) 2 раза в день + коллоидный субцитрат висмута 120 мг 4 раза в день + тетрациклин 500 мг 4 раза в день + метронидазол 500 мг 3 раза в день	10 или 14	2-я линия лечения в регионах с низкой (<15%) резистентностью <i>H. pylori</i> к кларитромицину или один из вариантов 1-й линии эрадикации в регионах с высокой резистентностью к кларитромицину
Оптимизированная висмутсодержащая квадротерапия	ИПП в удвоенной дозе (например, эзомепразол 40 мг) 2 раза в день + коллоидный субцитрат висмута 120 мг 4 раза в день + тетрациклин 500 мг 4 раза в день + метронидазол 500 мг 4 раза в день	14	Те же
Сопутствующая терапия – квадротерапия без препаратов висмута	ИПП в стандартной дозе 2 раза в день + амоксициллин 1000 мг 2 раза в день + кларитромицин 500 мг 2 раза в день + метронидазол 500 мг 2 раза в день	10	Один из вариантов 1-й линии эрадикации или 2–3-й линии при неэффективности предшествующих схем. Не рекомендуется Торонтским консенсусом (2016 г.) как терапия «спасения» в регионах с высокой резистентностью к кларитромицину
Оптимизированная сопутствующая терапия	Эзомепразол 40 мг 2 раза в день + амоксициллин 1000 мг 2 раза в день + кларитромицин 500 мг 2 раза в день + метронидазол 500 мг 2 раза в день	14	Те же
Последовательная терапия – квадротерапия без препаратов висмута	I этап (5 дней): ИПП в стандартной дозе 2 раза в день + амоксициллин 1000 мг 2 раза в день II этап (5 дней): ИПП в стандартной дозе 2 раза в день + кларитромицин 500 мг 2 раза в день + метронидазол 500 мг 2 раза в день	5+5	Может использоваться в качестве 1-й линии эрадикации при низкой резистентности к кларитромицину и метронидазолу. Не рекомендуется Торонтским консенсусом (2016 г.) как 1-я линия лечения и как терапия «спасения»
Оптимизированная последовательная терапия	I этап (7 дней): эзомепразол 40 мг 2 раза в день + амоксициллин 1000 мг 2 раза в день II этап (7 дней): эзомепразол 40 мг 2 раза в день + кларитромицин 500 мг 2 раза в день + метронидазол 500 мг 2 раза в день	7+7	Те же
Новый вариант последовательной терапии с левофлоксацином	I этап (5 дней): эзомепразол 40 мг 2 раза в день + амоксициллин 1000 мг 2 раза в день II этап (5 дней): эзомепразол 40 мг 2 раза в день + левофлоксацин 500 мг 2 раза в день + тинидазол 500 мг 2 раза в день	5+5	Как 2 или 3-я линия эрадикации
Гибридная терапия	I этап (7 дней): ИПП в удвоенной дозе (например, омепразол 40 мг) 2 раза в день + амоксициллин 1000 мг 2 раза в день (7 дней) II этап (7 дней): ИПП в удвоенной дозе (например, омепразол 40 мг) 2 раза в день + амоксициллин 1000 мг 2 раза в день + кларитромицин 500 мг 2 раза в день + нитроимидазол 500 мг 2 раза в день (7 дней)	7+7	Как 2 или 3-я линия эрадикации
Левофлоксацинсодержащая тройная терапия	ИПП в стандартной дозе 2 раза в день + левофлоксацин 500 мг 1 или 2 раза в день + амоксициллин 1000 мг 2 раза в день	10–14	Как 2 или 3-я линия эрадикации
Квадротерапия с левофлоксацином	Эзомепразол 40 мг 2 раза в день + амоксициллин 1000 мг 2 раза в день + левофлоксацин 500 мг 1 раз в день (или 250 мг 2 раза в день) + висмута субцитрат 240 мг 2 раза в день	14	Показания соответствуют протоколу с левофлоксацином (2–3-я линия эрадикации)
Висмутсодержащая квадротерапия с фуразолидоном и амоксициллином	ИПП в стандартной дозе 2 раза в день + коллоидный субцитрат висмута 240 мг 2 раза в день + амоксициллин 1000 мг 2 раза в день + фуразолидон 200 мг 2 раза в день или	14	Как 1, 2 или 3-я линия эрадикации
	ИПП в стандартной дозе 2 раза в день + висмута калия цитрат 220 мг 2 раза в день + амоксициллин 1000 мг 3 раза в день + фуразолидон 100 мг 3 раза в день	14	
Висмутсодержащая квадротерапия с фуразолидоном и тетрациклином	ИПП в стандартной дозе 2 раза в день + препарат висмута в стандартной дозе 2 раза в день + тетрациклин 500 мг 4 раза в день + фуразолидон 100 мг 4 раза в день	14	Использована в единичных исследованиях
Висмутсодержащая квадротерапия с амоксициллином и тетрациклином	ИПП в стандартной дозе 2 раза в день + препарат висмута в стандартной дозе 2 раза в день + амоксициллин 1000 мг 3 раза в день + тетрациклин 500 мг 4 раза в день	14	Использована в единичных исследованиях
Тройная терапия с рифабутином	ИПП в стандартной или удвоенной дозе + амоксициллин 1000 мг 2 раза в день + рифабутин 300 мг 1 раз в день (или рифабутин 150 мг 2 раза в день)	10	Финишный вариант при безуспешности предшествующих линий эрадикации (хотя бы трех)

Примечание. Прием всех препаратов, кроме метронидазола и фуразолидона, традиционно осуществляется за 30–60 мин до еды. Метронидазол и фуразолидон принимают во время или после еды. Рифабутин принимается независимо от приема пищи. Возможна замена метронидазола тинидазолом. Нитроимидазол – общее название группы, куда входят метронидазол, тинидазол и орнидазол, т.е. можно использовать любой из этих препаратов.

Рис. 2. Алгоритм выбора эрадикационной терапии в соответствии с Торонтским консенсусом (2016 г.).



Обозначения эрадикационных протоколов: ИПП-АМК – ИПП + амоксициллин + метронидазол + кларитромицин; ИПП-ВМТ – ИПП + препарат висмута + метронидазол + тетрациклин; ИПП-АК – ИПП + амоксициллин + кларитромицин; ИПП-МК – ИПП + метронидазол + кларитромицин; ИПП-АЛ – ИПП + амоксициллин + левофлоксацин; ИПП-АР – ИПП + амоксициллин + рифабутин.
*Часть экспертов предпочитают использование протокола с рифабутином.

мутаций резистентность *H. pylori* к кларитромицину составила 14,5%, а в исследовании Л.В.Кудрявцевой еще в 2005 г. – 19,3% при использовании бактериологического метода. Таким образом, в наиболее крупных городах, в условиях избыточной антибиотикотерапии, особенно среди детей, можно ожидать уровень резистентности к кларитромицину, превосходящий граничное значение 15%.

В российских регионах результаты исследований резистентности *H. pylori* к кларитромицину чаще дают менее высокие значения: в Новосибирске – 6,0% (М.Ф.Осипенко и соавт., 2012), Смоленске – 7,6% (Н.Н.Дехнич и соавт., 2010), Казани – 12,9% (Р.А.Абдулхаков и соавт., 2012). В то же время есть данные и о более высокой резистентности: в Уфе среди детей – 18,5% (А.А.Нижевич и соавт., 2010), Курске – 24,1% (А.А.Калугин и соавт., 2016).

В детской субпопуляции частота резистентности к кларитромицину существенно выше, чем во взрослой (Н.И.Паролова и соавт., 2008; Е.А.Корниенко и соавт., 2010).

В Республике Беларусь в двух областных центрах (Витебск и Гомель) резистентность *H. pylori* к кларитромицину, по данным 2010–2011 гг., методом полимеразной цепной реакции выявления мутаций составила около 5,5% [75], а в Минске – 15,2%.

По приведенным F.Megraud данным на Европейской гастроэнтерологической неделе в Стокгольме (2011 г.) первичная резистентность *H. pylori* к кларитромицину в Европе существенно отличается в разных странах: в Австрии она составила 35,5%, Венгрии – 33,3%, Португалии – 32,0%, Италии – 26,7%, Греции – 24,7%, Польше – 22,4%, Бельгии и Хорватии – 22,0%, Франции – 20,2%, Словении – 20,0%, Испании – 14%, Англии – 9,0%, Литве – 7,8%, Норвегии – 7,0%, Германии – 6,8%, Финляндии – 6,0%, Нидерландах – 5,7%. Первичная резистентность к фторхинолонам в Европе превышала в те годы 20% только в Бельгии, Португалии, Венгрии и Австрии. В Польше этот показатель составлял 8,2%, в Литве – 5,9%.

Резистентность *H. pylori* к метронидазолу интенсивно изучалась в прошлом десятилетии и, по данным Российской группы по изучению *H. pylori*, считается стабилизировавшейся на

уровне 55% в 2001 г. [74]. Вместе с тем есть данные о весьма невысокой резистентности *H. pylori* к метронидазолу (Н.Н.Дехнич и соавт., 2011).

Что делать практическому врачу при неизвестном уровне резистентности штаммов *H. pylori* к антибактериальным лекарственным средствам в регионе (популяции) и неизвестной индивидуальной чувствительности микроорганизма у конкретного пациента? На такой вопрос конкретного ответа в МаастрихтV/Флорентийском консенсусе нет. Впрочем, этот вопрос даже не ставится. Тем не менее, учитывая ряд доказанных положений консенсуса и логику выбора протокола лечения, можно попытаться на этот вопрос об эмпирическом выборе варианта эрадикации ответить в порядке дискуссии. Если эту проблему замолчать, то участковому терапевту, семейному врачу и другим специалистам придется искать ответ на поставленный вопрос, обладая порой недостаточным объемом информации и небольшим опытом.

Примечательно, что Торонтский консенсус включает обсуждение «неудобных» ситуаций, когда неизвестна популяционная резистентность *H. pylori* к антибиотикам, применяемым при эрадикации. Алгоритм эрадикационной терапии Торонтского консенсуса предполагает в таком случае (как и в регионах с известной высокой резистентностью к кларитромицину) в качестве 1-й линии лечения использовать квадротерапию безвисмутую (ИПП + амоксициллин + метронидазол + кларитромицин) или стандартную висмутую (рис. 2). При безуспешности такого лечения 2-й линией эрадикации является использование тройной терапии с левофлоксацином. В случае неэффективности эрадикации 3-й линией является висмутовая квадротерапия, если она ранее не использовалась, в противном случае – оптимизированная висмутовая квадротерапия (более высокая доза ИПП или метронидазола) или тройная схема с рифабутином. Четвертой линией является тройная терапия с рифабутином, если этот протокол не использовался на предыдущей ступени.

Выбор эрадикационной терапии в зависимости от региональной чувствительности к антибиотикам является проблемой не только для нас. На сложность решения этой задачи, имея в ви-

ду американские условия, указал David Y.Graham в комментариях к Торонтскому консенсусу [8].

Если известно, что в популяции резистентность *H. pylori* к кларитромицину низкая, а стандартная тройная терапия дает хороший эффект в регионе, по Торонтскому консенсусу 1-й линией лечения является стандартная тройная терапия (ИПП + кларитромицин + амоксициллин или метронидазол). При безуспешном лечении в качестве 2 или 3-й линии эрадикации рекомендуется висмутовая квадротерапия или тройная терапия с левофлоксацином. Если лечение оказалось неэффективным и в этом случае, в качестве 4-й линии эрадикации рекомендуется тройная схема с рифабутином [7].

Эрадикационную терапию с левофлоксацином можно применять не ранее 2-й линии лечения, но в отличие от Торонтского консенсуса (2016 г.), согласно рекомендациям Маастрихт V/Флорентийского консенсуса, этот протокол с левофлоксацином назначается только после неэффективности висмутовой квадротерапии. Такой подход представляется предпочтительным.

На наш субъективный взгляд, при отсутствии информации по популяционной резистентности *H. pylori* к антибактериальным лекарственным средствам, отсутствию индивидуального анамнеза по приему антибактериальных препаратов (кларитромицин, амоксициллин, метронидазол, фторхинолоны), т.е. они не принимались пациентом ранее, в регионах (небольшие города, сельская местность) в качестве 1-й линии лечения можно наряду с рекомендациями Маастрихтского и Торонтского консенсусов использовать оптимизированную тройную терапию с удвоенной дозой эзомепразола в течение 14 дней. Это положение не имеет однозначной доказательной базы. Тем не менее резервы тройной терапии еще, вероятно, не истощены.

Опыт показывает, что стандартная квадротерапия с препаратом висмута требует создания высокой мотивации к эрадикационному лечению у пациента. Если используются обычная таблетированная форма тетрациклина по 100 мг, то суммарное ежедневное количество таблеток, которое необходимо принять больному, превышает 30 (!). Принимая во внимание среднестатистический менталитет нашего пациента, комплаенс будет достигнут далеко не всегда. В этом отношении тройная терапия воспринимается больными более благосклонно.

При неэффективности тройной терапии следует применить 14-дневную висмутовую квадротерапию (2-я линия). В случае отсутствия эффекта от примененных эрадикационных схем в качестве 3-й линии оптимальным вариантом будет 10-дневный протокол лечения с левофлоксацином. Четвертой линией может быть схема с рифабутином.

В случае региональной высокой резистентности к кларитромицину или применения кларитромицина в анамнезе конкретным пациентом эрадикационную терапию следует начать с висмутосодержащей квадротерапии, или левофлоксациносодержащей терапии, или невисмутосодержащей квадротерапии без кларитромицина. Определенная сложность отказа от тройной терапии иллюстрируется отсутствием единодушия экспертов при голосовании по этому положению и его низким уровнем доказательности. При неэффективности 1-й линии лечения используют одну из последних приведенных схем эрадикации в соответствии с алгоритмом на рис. 1, 2. В качестве финишной линии может быть схема с рифабутином.

Что касается дополнительной терапии пробиотиками при эрадикации, эксперты Торонтского консенсуса высказались против рутинного применения пробиотиков для снижения побочных эффектов и повышения эффективности эрадикации как не имеющего убедительных доказательств. Эксперты Маастрихт V/Флорентийского консенсуса отметили положительный эффект отдельных пробиотиков (*Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus*) на снижение побочных эффектов во время проведения эрадикационного лечения, однако в заключение этого раздела указывается на необходимость дальнейших исследований для более определенного понимания проблемы.

☆ Выводы

1. Тактика выбора режимов эрадикации *H. pylori* должна определяться региональной (популяционной) резистентностью микроорганизма к кларитромицину, метронидазолу и фторхинолонам. Кроме того, следует учитывать индивидуальный анамнез применения этих антибактериальных препаратов.
2. В случае высокой резистентности *H. pylori* к кларитромицину в популяции использование стандартной тройной терапии не рекомендуется. Порог высокой резистентности микроорганизма к антибиотикам составляет 15%. Начинать эрадикационную терапию в таких случаях следует с висмутосодержащей квадротерапии или безвисмутовой квадротерапии без кларитромицина. При неэффективности 1-й линии лечения используют протокол с левофлоксацином.
3. Стандартная тройная и висмутосодержащая квадротерапия должны иметь длительность лечения, равную 14 дням. Рекомендуется увеличить продолжительность последовательной и сопутствующей терапии до 14 дней.
4. Почти все новые варианты эрадикационных протоколов предполагают использование двойной дозы ИПП 2 раз в день, чаще применяется эзомепразол 40 мг 2 раза в день.
5. Большинство положений Маастрихт V/Флорентийский консенсуса, касающихся эрадикационной терапии, имеют низкий или очень низкий уровень доказательности и слабую степень рекомендаций.

Литература/References

1. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection – The Maastricht 2-2000 Consensus Report. Aliment Pharmacol Ther 2002; 16: 167–80.
2. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection – The Maastricht III Consensus Report. Gut 2007; 56: 772–81.
3. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA et al. Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. Gut 2012; 61: 646–64.
4. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C et al. Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report. Gut 2017; 66 (1): 6–30.
5. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ et al. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. Gut 2015; 64: 1353–67.
6. Zagari RM, Romano M, Ojetti V et al. Guidelines for the management of Helicobacter pylori infection in Italy: The III Working Group Consensus Report 2015. Dig Liver Dis 2015; 47: 903–12.
7. Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV et al. The Toronto consensus for the treatment of Helicobacter pylori infection in adults. Gastroenterology 2016; 151 (1): 51–69.
8. Graham D, Laine L. Toronto H. pylori Consensus Recommendations in Context. Gastroenterology 2016; 151 (1): 9–12.
9. Thung I, Aramin H, Vavinskaya V et al. Review article: the global emergence of Helicobacter pylori antibiotic resistance. Aliment Pharmacol Ther 2016; 43: 514–33.
10. Ford AC, Malfertheiner P, Giguere M et al. Adverse events with bismuth salts for Helicobacter pylori eradication: systematic review and meta-analysis. World J Gastroenterol 2008; 14: 7361–70.
11. Пиманов С.И., Макаренко Е.В. Анализ эффективности протоколов эрадикации инфекций Helicobacter pylori. Рецпт. 2005; 1: 19–23. / Pimanov S.I., Makarenko E.V. Analiz effektivnosti protokolov eradikatsii infektsii Helicobacter pylori. Retsept. 2005; 1: 19–23. [in Russian]
12. Federico A, Nardone G, Gravina AG et al. Efficacy of 5-day levofloxacin-containing concomitant therapy in eradication of Helicobacter pylori infection. Gastroenterology 2012; 143: 55–61.e1; quiz e13–14.
13. Toracchio S, Capodicasa S, Soraja DB et al. Rifabutin based triple therapy for eradication of H. pylori primary and secondary resistant to tinidazole and clarithromycin. Dig Liver Dis 2005; 37: 33–8.
14. Ince AT, Tozlu M, Baysal B et al. Yields of dual therapy containing high-dose proton pump inhibitor in eradication of H. pylori positive dyspeptic patients. Hepatogastroenterology 2014; 61: 1454–8.
15. Romano M, Fernandez-Bermejo M, Gravina AG et al. Optimized Nonbismuth Quadruple Therapies Cure Most Patients With Helicobacter pylori Infection in Populations With High Rates of Antibiotic Resistance. Gastroenterology 2013; 145 (1): 121–8.
16. Zullo A, Scaccianoce G, De Francesco V et al. Concomitant, sequential, and hybrid therapy for H. pylori eradication: a pilot study. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2013; 37: 647–50.

17. Liu WZ, Xie Y, Cheng H et al. Fourth Chinese National Consensus Report on the management of *Helicobacter pylori* infection. *J Dig Dis* 2013; 14: 211–21.
18. Liang X, Xu X, Zheng Q et al. Efficacy of bismuth-containing quadruple therapies for clarithromycin-, metronidazole-, and fluoroquinolone-resistant *Helicobacter pylori* infections in a prospective study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 802–7.
19. Fischbach L, Evans EL. Meta-analysis: the effect of antibiotic resistance status on the efficacy of triple and quadruple first-line therapies for *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 343–57.
20. Lee BH, Kim N, Hwang TJ et al. Bismuth-containing quadruple therapy as second-line treatment for *Helicobacter pylori* infection: effect of treatment duration and antibiotic resistance on the eradication rate in Korea. *Helicobacter* 2010; 15: 38–45.
21. Liou JM, Chen CC, Chen MJ et al. Sequential versus triple therapy for the first-line treatment of *Helicobacter pylori*: a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet* 2013; 381: 205–13.
22. Gatta L, Vakil N, Vaira D et al. Global eradication rates for *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis of sequential therapy. *BMJ* 2013; 347: f4587.
23. Feng L, Wen MY, Zhu YJ et al. Sequential therapy or standard triple therapy for *Helicobacter pylori* infection: an updated systematic review. *Am J Ther* 2016; 23: e880–93.
24. Graham DY, Lee YC, Wu MS. Rational *Helicobacter pylori* therapy: evidence-based medicine rather than medicine-based evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 177–86.
25. He L, Deng T, Luo H. Meta-analysis of sequential, concomitant and hybrid therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Intern Med* 2015; 54: 703–10.
26. Kim JS, Park SM, Kim BW. Sequential or concomitant therapy for eradication of *Helicobacter pylori* infection: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30: 1338–45.
27. Wang B, Wang YH, Lv ZF et al. Review: efficacy and safety of hybrid therapy for *Helicobacter pylori* infection: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter* 2015; 20: 79–88.
28. Sardarian H, Fakheri H, Hosseini V et al. Comparison of hybrid and sequential therapies for *Helicobacter pylori* eradication in Iran: a prospective randomized trial. *Helicobacter* 2013; 18: 129–34.
29. De Francesco V, Hassan C, Ridola L et al. Sequential, concomitant and hybrid first-line therapies for *Helicobacter pylori* eradication: a prospective randomized study. *J Med Microbiol* 2014; 63 (Pt 5): 748–52.
30. Molina-Infante J, Gisbert JP. Optimizing clarithromycin-containing therapy for *Helicobacter pylori* in the era of antibiotic resistance. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 10338–47.
31. McNicholl A, Molina-Infante J, Bermejo F et al. Non-bismuth quadruple concomitant therapies in the eradication of *Helicobacter pylori*: standard vs. optimized (14 days, high-dose PPI) regimens in clinical practice. *Helicobacter* 2014; 19: 11.
32. Gisbert JP, Molina-Infante J, Harb Y et al. Nonbismuth quadruple (concomitant) therapy for eradication of *H. pylori*: standard vs. optimized (14-day, high-dose PPI) regimen (abstr Su1172). *Gastroenterology* 2014; 146: S394–S395.
33. Molina-Infante J, Lucendo AJ, Angueira T, et al. Optimised empiric triple and concomitant therapy for *Helicobacter pylori* eradication in clinical practice: the OPRICON study. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 581–9.
34. Villoria A, Garcia P, Calvet X et al. Meta-analysis: high-dose proton pump inhibitors vs. Standard dose in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 68–77.
35. Makarenka AV, Pimanov SI. Eradication Rate After Randomized Treatment in a Population with High Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection. *Helicobacter* 2005; 10: 535.
36. Пиманов С.И., Макаренко Е.В., Овчинников В.В. и др. Эрадикация инфекции *Helicobacter pylori* при использовании тройной терапии первого выбора. *Мед. панорама*. 2008; 88 (5): 46–8. / Pimanov S.I., Makarenko E.V., Ovchinnikov V.V. i dr. Eradikatsiia infektsii *Helicobacter pylori* pri ispol'zovanii troinnoi terapii pervogo vybora. *Med. panorama*. 2008; 88 (5): 46–8. [in Russian]
37. McNicholl AG, Linares PM, Nyssen OP et al. Meta-analysis: esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 414–25.
38. Wong AYS, Root A, Douglas IJ et al. Cardiovascular outcomes associated with use of clarithromycin: population based study. *BMJ* 2016; 352: h6926.
39. Cheng Y-J, Nie X-Y, Chen X-M. The Role of Macrolide Antibiotics in Increasing Cardiovascular Risk. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 2173–84.
40. Gatta L, Zullo A, Perna F et al. A 10-day levofloxacin-based triple therapy in patients who have failed two eradication courses. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 45–9.
41. Gisbert JP, Gisbert JL, Marcos S et al. Third-line rescue therapy with levofloxacin is more effective than rifabutin rescue regimen after two *Helicobacter pylori* treatment failures. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 1469–74.
42. Rokkas T, Sechopoulos P, Robotis I et al. Cumulative *H. pylori* eradication rates in clinical practice by adopting first and second-line regimens proposed by the Maastricht III consensus and a third-line empirical regimen. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 21–5.
43. Kang KK, Lee DH, Oh DH et al. *Helicobacter pylori* eradication with moxifloxacin-containing therapy following failed first-line therapies in South Korea. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 6932–8.
44. Liu KSH, Hung IFN, Seto WKW et al. Ten day sequential versus 10 day modified bismuth quadruple therapy as empirical firstline and secondline treatment for *Helicobacter pylori* in Chinese patients: an open label, randomised, crossover trial. *Gut* 2014; 63: 1410–5.
45. Gisbert JP, Morena F. Systematic review and meta-analysis: levofloxacin-based rescue regimens after *Helicobacter pylori* treatment failure. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 35–44.
46. Saad RJ, Schoenfeld P, Kim HM et al. Levofloxacin-based triple therapy versus bismuth-based quadruple therapy for persistent *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 488–96.
47. Marin AC, McNicholl AG, Gisbert JP. A review of rescue regimens after clarithromycin-containing triple therapy failure (for *Helicobacter pylori* eradication). *Expert Opin Pharmacother* 2013; 14: 843–61.
48. Di Caro S, Fini L, Daoud Y et al. Levofloxacin/amoxicillin-based schemes vs quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication in second-line. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 5669–78.
49. Chung JW, Lee JH, Jung HY et al. Second-line *Helicobacter pylori* eradication: a randomized comparison of 1-week or 2-week bismuth-containing quadruple therapy. *Helicobacter* 2011; 16: 289–94.
50. Gisbert JP, Romano M, Gravina AG et al. *Helicobacter pylori* second-line rescue therapy with levofloxacin- and bismuth-containing quadruple therapy, after failure of standard triple or non-bismuth quadruple treatments. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 768–75.
51. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 308–8.
52. Marin AC, McNicholl AG, Gisbert JP. A review of rescue regimens after clarithromycin-containing triple therapy failure (for *Helicobacter pylori* eradication). *Expert Opin Pharmacother* 2013; 14: 843–61.
53. Moon JY, Kim GH, You HS et al. Levofloxacin, Metronidazole, and Lansoprazole Triple Therapy Compared to Quadruple Therapy as a Second-Line Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Korea. *Gut Liver* 2013; 7 (4): 406–10.
54. Lee S, Lee DH, Lim JH. Efficacy of 7-Day and 14-Day Bismuth-Containing Quadruple Therapy and 7-Day and 14-Day Moxifloxacin-Based Triple Therapy as Second-Line Eradication for *Helicobacter pylori* Infection. *Gut and Gut Liver* 2015; 9 (4): 478–85.
55. Matsumoto Y, Miki I, Aoyama N et al. Levofloxacin- versus metronidazole-based rescue therapy for *H. pylori* infection in Japan. *Dig Liver Dis* 2005; 37: 821–5.
56. Hu TH, Chuah SK, Hsu PI et al. Randomized comparison of two nonbismuth-containing rescue therapies for *Helicobacter pylori*. *Am J Med Sci* 2011; 342: 177–81.
57. Liao J, Zheng Q, Liang X et al. Effect of fluoroquinolone resistance on 14-day levofloxacin triple and triple plus bismuth quadruple therapy. *Helicobacter* 2013; 18: 373–7.
58. Bago P, Vcev A, Tomic M et al. High eradication rate of *H. pylori* with moxifloxacin-based treatment: a randomized controlled trial. *Wien Klin Wochenschr* 2007; 119: 372–8.
59. Gao X-Z, Qiao X-L, Song W-C, et al. Standard triple, bismuth pectin quadruple and sequential therapies for *Helicobacter pylori* eradication. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 4357–62.
60. Yee YK, Cheung TK, Chu KM et al. Clinical trial: levofloxacin-based quadruple therapy was inferior to traditional quadruple therapy in the treatment of resistant *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 1063–7.
61. Liou JM, Chen CC, Chang CY et al. Efficacy of genotypic resistance-guided sequential therapy in the third-line treatment of refractory *Helicobacter pylori* infection: a multicentre clinical trial. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68: 450–6.
62. Cosme A, Lizaosoan J, Montes M et al. Antimicrobial susceptibility-guided therapy versus empirical concomitant therapy for eradication of *Helicobacter pylori* in a region with high rate of clarithromycin resistance. *Helicobacter* 2016; 21: 29–34.
63. Malfertheiner P, Bazzoli F, Delchier JC et al. *Helicobacter pylori* eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet* 2011; 377: 905–13.
64. Laine L, Hunt R, El-Zimaity H et al. Bismuth-based quadruple therapy using a single capsule of bismuth biskaltrate, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus omeprazole, amoxicillin, and clarithromycin for eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer patients: a prospective, randomized, multicenter, North American trial. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 562–7.
65. O'Morain C, Borody T, Farley A et al. Efficacy and safety of single-triple capsules of bismuth biskaltrate, metronidazole and tetracycline, given with omeprazole, for the eradication of *Helicobacter pylori*: an international multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 415–20.
66. Горгун Ю.В., Мараховский Ю.Х., Пиманов С.И. и др. Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения: клинический протокол. Минск: Про-

- фессиональные издания, 2016. / Gorgun Iu.V., Marakhovskii Iu.Kh., Pimanov S.I. i dr. Diagnostika i lechenie patsientov s zabolevaniami organov pishchevarenii: klinicheskii protokol. Minsk: Professional'nye izdaniia, 2016. [in Russian]
67. Gisbert JP, Calvet X. Review article: rifabutin in the treatment of refractory *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 209–21.
 68. Rokkas T, Sechopoulos P, Robotis I et al. Cumulative *H. pylori* eradication rates in clinical practice by adopting first and second-line regimens proposed by the Maastricht III consensus and a third-line empirical regimen. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 21–5.
 69. Lu H, Zhang W, Graham DY. Bismuth-containing quadruple therapy for *Helicobacter pylori*: lessons from China. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25: 1134–40.
 70. Lv NH, Xie Y, Guo XB et al. Eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcers based on furazolidone triple therapy and quadruple therapy: a multicenter, randomized, control trial. *Helicobacter* 2011; 10 (Suppl. 1): 87.
 71. Liang X, Xu X, Zheng Q et al. Efficacy of bismuth-containing quadruple therapies for clarithromycin-, metronidazole-, and fluoroquinolone-resistant *Helicobacter pylori* infections in a prospective study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11 (7): 802–7.
 72. Fakheri H, Merat S, Hosseini V et al. Low-dose furazolidone in triple and quadruple regimens for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19 (1): 89–93.
 73. Исаева Г.Ш. Резистентность *H. pylori* к антибактериальным препаратам и методы ее определения. *Клин. микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2010; 12 (1): 57–66. / Isaeva G.Sh. Rezistentnost' *H. pylori* k antibakterial'nym preparatam i metody ee opredeleniia. *Klin. mikrobiologiya i antimikrobnaiia khimioterapiia*. 2010; 12 (1): 57–66. [in Russian]
 74. Воропаева А.В., Воропаев Е.В., Баранов О.Ю. и др. Молекулярно-генетическое тестирование мутаций гена 23S рРНК *Helicobacter pylori*, определяющих резистентность к кларитромицину в Беларуси. *Медико-биологические проблемы жизнедеятельности*. 2010; 1 (3): 30–5. / Voropaeva A.V., Voropaev E.V., Baranov O.Iu. i dr. Molekuliarno-geneticheskoe testirovanie mutatsii gena 23S rRNK *Helicobacter pylori*, opredeliaushchikh rezistentnost' k klaritromitsinu v Belarusi. *Mediko-biologicheskie problemy zhiznedeiatel'nosti*. 2010; 1 (3): 30–5. [in Russian]
 75. Янович О.О., Носова Е.С., Титов Л.П., Дорошко М.В. Оценка резистентности *Helicobacter pylori* к кларитромицину методом ПЦР у больных хеликобактериозом. *Здравоохранение*. 2011; 12: 9–12. / Ianovich O.O., Nosova E.S., Titov L.P., Doroshko M.V. Otsenka rezistentnosti *Helicobacter pylori* k klaritromitsinu metodom PtsR u bol'nykh khelikobakteriozom. *Zdravookhranenie*. 2011; 12: 9–12. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Пиманов Сергей Иванович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии №2 фак-та повышения квалификации и переподготовки кадров УО ВГМУ. E-mail: pimanovs@tut.by
Макаренко Елена Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. терапии №2 фак-та повышения квалификации и переподготовки кадров УО ВГМУ