



Обновленные рекомендации Маастрихт VI/Флорентийского консенсуса по лечению инфекции *Helicobacter pylori*

С.И. Пиманов[✉], Е.В. Макаренко

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Витебск, Беларусь

Аннотация

В новом Маастрихт VI/Флорентийском консенсусе уточнен ряд положений, которые раньше находились на стадии обсуждения. Позиционировано, что инфекция *Helicobacter pylori* всегда вызывает гастрит независимо от симптомов или осложнений. Перед постановкой убедительного диагноза функциональной диспепсии необходимо исключить хеликобактерный гастрит. Некоторые положения консенсуса, например тактика «тестируй и лечи», требуют элементов критического отношения с учетом региональных российских условий. Около 90% случаев рака желудка связано с *H. pylori*. Эрадикация *H. pylori* дает возможность предотвратить рак желудка в любом возрасте у взрослых, однако эффективность такой канцерпревенции уменьшается с возрастом. В алгоритме эрадикационной терапии предпочтение отдается квадротерапии с применением препаратов висмута. Снизилось значение тройной терапии с кларитромицином. Отмечается быстрый рост резистентности *H. pylori* к фторхинолонам. Финишным протоколом эрадикации названа тройная терапия с рифабутином.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, ингибиторы протонной помпы, эрадикация, тройная терапия, висмутовая квадротерапия, резистентность к антибиотикам, противомикробные лекарственные средства

Для цитирования: Пиманов С.И., Макаренко Е.В. Обновленные рекомендации Маастрихт VI/Флорентийского консенсуса по лечению инфекции *Helicobacter pylori*. Consilium Medicum. 2022;24(12):851–859. DOI: 10.26442/20751753.2022.12.202045

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

REVIEW

Updated the Maastricht VI/Florence Consensus recommendations for the treatment of *Helicobacter pylori* infection: A review

Sergei I. Pimanov[✉], Elena V. Makarenko

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Belarus

Abstract

The new Maastricht VI/Florence Consensus clarifies a number of provisions that were previously under discussion. It has been postulated that *Helicobacter pylori* infection always causes gastritis, regardless of symptoms or complications. Before making a convincing diagnosis of functional dyspepsia, it is necessary to exclude *Helicobacter's* gastritis. Some provisions of the consensus, such as the “test and treat” tactic, require elements of a critical attitude, taking into account Russian regional conditions. About 90% of stomach cancers are due to *H. pylori*. Eradication of *H. pylori* makes it possible to prevent gastric cancer at any age in adulthood, but the effectiveness of such cancer prevention decreases with age. Bismuth quadruple therapy is preferred in the eradication therapy algorithm. Decreased value of triple treatment with clarithromycin. There is a rapid increase in *H. pylori* resistance to fluoroquinolones. Triple therapy with rifabutin is called the final eradication protocol.

Keywords: *Helicobacter pylori*, proton pump inhibitors, eradication, triple therapy, bismuth quadruple therapy, resistance to antibiotics, antimicrobial drugs

For citation: Pimanov SI, Makarenko EV. Updated the Maastricht VI/Florence Consensus recommendations for the treatment of *Helicobacter pylori* infection: A review. Consilium Medicum. 2022;24(12):851–859. DOI: 10.26442/20751753.2022.12.202045

Введение

Одной из основных терапевтических проблем на протяжении многих десятилетий являлось лечение язвенной болезни и хронического гастрита, а также профилактика рака желудка. На сегодняшний день установлено, что эти заболевания в большинстве случаев обусловлены инфекцией *Helicobacter pylori*. Основные принципы диагностики и лечения хеликобактерной инфекции с позиций доказательной медицины сформулированы в серии Маастрихтских консенсусов, которые являются основой соответствующих национальных рекомендаций. В настоящее время в России

действуют «Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых» (2018 г.) [1]. Обновление положений Маастрихтского консенсуса и национальных рекомендаций является естественным процессом по мере проведения рандомизированных исследований и накопления новой информации. Очередной Маастрихт VI/Флорентийский консенсус проходил 27–28 сентября 2021 г. во Флоренции с участием 41 эксперта из 29 стран. Проведено обсуждение наиболее важных вопросов, касающихся менеджмента инфекции *H. pylori*. В соответствии с Дельфийской

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Пиманов Сергей Иванович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних болезней и ультразвуковой диагностики фак-та повышения квалификации и переподготовки кадров УО ВГМУ. E-mail: pimanovs@tut.by; ORCID: 0000-0001-6067-3600

Макаренко Елена Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних болезней и ультразвуковой диагностики фак-та повышения квалификации и переподготовки кадров УО ВГМУ. ORCID: 0000-0003-1425-985X

[✉]Sergei I. Pimanov – D. Sci. (Med.), Prof., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University. E-mail: pimanovs@tut.by; ORCID: 0000-0001-6067-3600

Elena V. Makarenko – D. Sci. (Med.), Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University. ORCID: 0000-0003-1425-985X

системой эксперты заблаговременно разрабатывали положения консенсуса, и его итоговые материалы опубликованы в сентябрьском номере журнала «Gut» в 2022 г. с приоритетной датой поступления статьи 29 апреля 2022 г. [2].

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 одним из наиболее объемных в консенсусе. Ниже приводятся все положения согласительного документа по разделу «Лечение», обоснования экспертов и комментарии авторов статьи, которые могут быть уместны для адаптированного понимания проблемы в наших условиях. Кроме того, в сформированном авторами статьи «Общем обзоре консенсуса» кратко приведены наиболее важные положения других разделов соглашения. Курсивом выделены дословно переведенные положения консенсуса.

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

Методология

Как и при разработке предыдущего Маастрихт V/Флорентийского консенсуса, применялся Дельфийский (Delphi) метод согласительного документа, используемый в доказательной медицине. Уровень достоверности доказательности и сила (степень) рекомендаций определялись только после отдельных встреч рабочей группы. Характеристика типов исследований, уровней достоверности доказательств и степени убедительности рекомендаций приведена в предыдущих консенсусах [3, 4].

В шестой версии Маастрихт/Флорентийского консенсуса каждое обсуждаемое положение получало такие характеристики, как «Согласие», т.е. указывалось относительное количество голосов экспертов, выразивших согласие с этим утверждением, в процентах, а также уровень достоверности доказательств и убедительности рекомендаций. Последние обозначены как «качество (уровень) доказательств» (Quality of evidence) с градациями A, B, C и D (табл. 1) и сила рекомендаций (Strength of recommendation). Сила рекомендаций описана двумя градациями (1 и 2). Градация 1 рекомендаций соответствует строгой рекомендации. Это означает, что существует настоятельная рекомендация для использования сформулированного положения или против его применения. Градация 2 рекомендаций имеет слабую силу. В таком случае недостаточно доказательств для того, чтобы рекомендовать к применению сформулированное положение или отказаться от него.

Общий обзор консенсуса: что появилось нового

В новой версии Маастрихтского консенсуса благодаря проведенным в последние годы исследованиям и публикации результатов рандомизированных клинических исследований и метаанализов более точно сформулирован ряд положений, которые раньше находились на стадии обсуждения и являлись в какой-то степени размытыми. Кроме того, появились новые формулировки рекомендаций. Так, первое положение консенсуса звучит следующим образом:

*Инфекция *H. pylori* всегда вызывает гастрит, независимо от симптомов или осложнений.* Согласие: 100%; уровень доказательности и рекомендаций (далее – уровень): A1.

Это весьма важное положение было известно ранее, в частности приводилось в тексте Киотского консенсуса [5]. Как известно, *H. pylori*-ассоциированный гастрит может протекать бессимптомно или проявляться диспепсией. Необходимость выделения хеликобактерного гастрита подтверждается тем, что в Международной классификации болезней 11-го пересмотра он включен как отдельная позиция.

Таблица 1. Уровни доказательности в Маастрихт VI/Флорентийском консенсусе

Уровень доказательности	Характеристика
A. Высокое качество	Дальнейшие исследования вряд ли изменят уверенность в оценке эффекта
B. Умеренное качество	Дальнейшие исследования вряд ли существенно повлияют на уверенность в оценке эффекта и могут ее изменить
C. Низкое качество	Дальнейшие исследования, скорее всего, существенно повлияют на нашу уверенность в оценке эффекта и, вероятно, изменят ее
D. Очень низкое качество	Любая оценка эффекта является очень неопределенной

Назначать или нет «верхнюю эндоскопию» (эзофагогастроуденоскопию – ЭГДС) при диспепсии? Этот вопрос активно обсуждается в международных согласительных документах и актуален для практического врача. В соответствии с международными рекомендациями существует два варианта тактики обследования: «проверяй и лечи» (test and treat) или «смотри и лечи» (score-and-treat). Первый вариант предполагает диагностику инфекции *H. pylori* без предварительной эндоскопии и при положительном результате – назначение эрадикационной терапии. При отсутствии клинического эффекта от проведенного лечения рекомендуется выполнение эндоскопии. Второй вариант (score-and-treat) – осуществление ЭГДС как I этапа обследования наряду с банальными лабораторными тестами и ультразвуковым исследованием органов брюшной полости. Согласно многочисленным международным консенсусам и рекомендациям эндоскопическое исследование необходимо при наличии «симптомов тревоги» (необъяснимая потеря массы тела, повторяющаяся рвота, прогрессирующая дисфагия, желудочно-кишечные кровотечения), возрасте пациента старше 45–60 лет или в случае отягощенного анамнеза [6]. В обсуждаемом консенсусе с самым высоким уровнем доказательности и рекомендаций предлагаются следующие решения (положения консенсуса здесь и далее выделены курсивом).

Подход «тестируй и лечи» является подходящей стратегией при неисследованной диспепсии. Согласие: 94%. Уровень: A1.

*Эндоскопия не требуется при начальном исследовании диспепсии в районах с низкой распространенностью *H. pylori*.* Согласие: 92%. Уровень: A1.

*У молодых пациентов с диспепсией (возраст до 50 лет) без специфического риска и тревожных симптомов рекомендуется неинвазивное тестирование на инфекцию *H. pylori*.* Согласие: 97%. Уровень: A1.

У пациентов с диспепсией старше 50 лет требуется ЭГДС. Функциональная серология может рассматриваться как дополнительный диагностический инструмент. Согласие: 94%. Уровень: B1.

Следует учесть, что Россия и Беларусь относятся к регионам со значительной распространенностью инфекции *H. pylori* и высоким уровнем заболеваемости раком желудка, что исключает возможность принятия приведенных положений. Примечательно, что в консенсусе 2020 г. Объединенной европейской гастроэнтерологии и Европейского общества нейрогастроэнтерологии и моторики по функциональной диспепсии уже сформулированы положения по этой проблеме: «Эндоскопия верхних отделов желудочно-кишечного тракта обязательна для установления диагноза функциональной диспепсии. В первичном звене неисследованную диспепсию можно лечить без эндоскопии, если нет тревожных симптомов или факторов риска» [7]. Таким образом, существует противоречивость рядом стоящих положений в рекомендациях Объединенной европейской гастроэнтерологии и Европейского общества нейрогастроэнтерологии и моторики. Можно предположить, что

в западных странах использование относительно недорогого и доступного дыхательного теста имеет экономическое преимущество перед более затратным эндоскопическим исследованием.

В клинических рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии, а также гастрита и дуоденита вполне обоснованно указывается на необходимость проведения ЭГДС [8, 9]. Профессор А.А. Шептулин справедливо заметил, что следование формальным положениям указанных консенсусов чревато серьезными ошибками [10]. Таким образом, рекомендация Маастрихт VI/Флорентийского консенсуса по возможности стратегии «проверяй и лечи» без эндоскопии «у молодых пациентов с диспепсией (возраст до 50 лет)» нельзя считать для нас приемлемой. Кстати, по современной классификации Всемирной организации здравоохранения молодым считается возраст до 45 лет.

Без исключения хеликобактерного гастрита у больного диспепсией в настоящее время нельзя установить диагноз функциональной диспепсии. Это констатирует следующее новое важное положение консенсуса.

*Перед постановкой убедительного диагноза функциональной диспепсии необходимо исключить гастрит, вызванный *H. pylori*.* Согласие: 100%. Уровень: А1.

Предметом многолетних дискуссий является проблема ведения инфицированных *H. pylori* пациентов, которым необходимо принимать нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), ацетилсалициловую кислоту и/или антикоагулянты. На эту тему в консенсусе сформулирован ряд положений.

*Применение ацетилсалициловой кислоты или НПВП увеличивает риск язвенной болезни и ее осложнений у субъектов, инфицированных *H. pylori*.* Согласие: 100%. Уровень: А1.

*Тестирование и лечение *H. pylori* рекомендуется пациентам из группы высокого риска, которые уже длительное время принимают ацетилсалициловую кислоту. Тестирование и лечение *H. pylori* рекомендуется для больных, ранее не получавших лечение, которые начинают длительную терапию НПВП. Пациентам из группы высокого риска может потребоваться дополнительная терапия ингибиторами протонной помпы (ИПП). Согласие: 100%. Уровень: А1.*

*Нет никаких доказательств того, что антикоагулянты (кумарины, прямые пероральные антагонисты и антагонисты витамина К) увеличивают риск кровотечения у больных с инфекцией *H. pylori*.* Согласие: 91%. Уровень: А1.

Как известно, применение ИПП при хеликобактерном гастрите способствует его прогрессированию, в том числе топографически, т.е. распространению с антрального отдела на тело желудка. Поэтому традиционно считается целесообразной эрадикация инфекции *H. pylori*. Более детальное исследование связи длительного применения ИПП, прогрессирования атрофии и изменения микробиома желудка требует дальнейших исследований.

*Эрадикация *H. pylori* улучшает течение гастрита у длительно принимающих ИПП.* Согласие: 97%. Уровень: А1.

Консенсус подтвердил целесообразность эрадикации при заболеваниях, не связанных с патологией желудка.

*Эрадикация *H. pylori* рекомендуется пациентам с необъяснимой железодефицитной анемией, идиопатической тромбоцитопенической пурпурой и дефицитом витамина В₁₂.* Согласие: 97%. Уровень: А1.

В настоящее время возникает вопрос о связи COVID-19 и хеликобактерной инфекции. Ответ консенсуса следующий:

*Пандемия COVID-19 негативно повлияла на лечение заболеваний, связанных с *H. pylori*.* Согласие: 86%. Уровень: А1.

Негативное влияние COVID-19 связано с ограничением возможностей профилактических и лечебных мероприятий в системе здравоохранения при инфекции *H. pylori*.

Как указывается в материалах консенсуса, около 90% случаев рака желудка связано с *H. pylori*. В регионах с высо-

кой инфицированностью *H. pylori*, например в Японии, это значение достигает 95%.

*Инфекция *H. pylori* является основным этиологическим фактором аденокарциномы желудка, включая проксимальный рак желудка.* Согласие: 100%. Уровень: А1.

Атрофия слизистой оболочки желудка обычно возникает в результате многолетнего хеликобактерного гастрита, реже – аутоиммунного гастрита. Аутоиммунный гастрит поражает тело желудка, а хеликобактерный гастрит – сначала антральный отдел, а затем распространяется проксимально. Развитие рака желудка при хеликобактерном атрофическом гастрите происходит значительно чаще, чем при аутоиммунном гастрите.

*Тяжелая атрофия (OLGA III/IV) на фоне гастрита, вызванного *H. pylori*, несет гораздо более высокий риск развития рака желудка по сравнению с атрофией на фоне аутоиммунного гастрита.* Согласие: 100%. Уровень: А1.

*Эрадикация *H. pylori* устраняет (1) активную воспалительную реакцию при хроническом активном неатрофическом гастрите и (2) предотвращает дальнейшее прогрессирование атрофии и кишечной метаплазии при хроническом неатрофическом гастрите.* Согласие: 100%. Уровень: А1.

Эрадикационная терапия является единственным методом лечения хеликобактерного гастрита. Положительная динамика морфологических и функциональных показателей слизистой оболочки желудка после эрадикации *H. pylori* достаточно детально описана около 20 лет назад [11].

*Эрадикация *H. pylori* может обратить вспять атрофию желудка и в некоторой степени кишечную метаплазию, а также остановить прогрессирование хронического атрофического гастрита в неопластические поражения у части пациентов.* Согласие: 97%. Уровень: А1.

*Эрадикация *H. pylori* дает возможность предотвратить рак желудка в любом периоде жизни взрослого человека. Величина пользы уменьшается с возрастом.* Согласие: 97%. Уровень: А1.

*Эрадикация *H. pylori* наиболее эффективна для профилактики рака желудка до развития тяжелого хронического атрофического гастрита.* Согласие: 97%. Уровень: А1.

Консенсус подтвердил целесообразность диагностики *H. pylori* и эрадикационной терапии не только для профилактики рака желудка, но и для предотвращения гастроуденальных язв и хронического гастрита.

*Стратегия тестирования и лечения *H. pylori* на уровне популяции обеспечивает дополнительные преимущества за счет предотвращения других гастроуденальных патологий.* Согласие: 94%. Уровень: А1.

Что касается использования генетических и эпигенетических маркеров для оценки риска рака желудка и прогрессирования рака желудка, то эксперты отметили, что на сегодняшний день однозначных рекомендаций сделать нельзя, эта проблема требует дальнейших исследований.

Чрезвычайно важным в последнем Маастрихтском консенсусе является раздел, посвященный взаимосвязи *H. pylori* и микробиоты желудочно-кишечного тракта. Неслучайно разработчики консенсуса объединены в Европейскую исследовательскую группу *Helicobacter* и микробиоты.

В последние годы установлено, что применение антибиотиков в раннем детском возрасте оказывает многолетнее влияние на микробиом, который в свою очередь предопределяет разнообразные системные эффекты. Имеется метаанализ, который показал, что использование антибиотиков является значимым фактором риска развития болезни Крона у детей [12].

Применение антибиотиков в раннем детском возрасте оказывает долгосрочное воздействие на кишечную микробиоту. Согласие: 100%. Уровень: В2.

Как известно, Б. Маршалл и Р. Уоррен около 40 лет назад разрушили один из догматов об отсутствии постоянного

нахождения какой-либо микрофлоры в желудке человека, так как показали возможность заселения поверхности слизистой оболочки граммотрицательной микроаэрофильной бактерией *H. pylori*. В настоящее время, как указывается в материалах консенсуса, при использовании молекулярно-генетических методов на основе 16S rRNA секвенирования доказана колонизация желудка различными микроорганизмами, в основном *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Fusobacteria* и *Proteobacteria*, причем установлено превалирование *Streptococcus*. Эти микроорганизмы могут влиять на желудочные эффекты *H. pylori*, но доминирующее значение хеликобактерной инфекции по воздействию на слизистую оболочку желудка и ее триггерная роль в канцерогенезе не вызывают сомнений.

Желудок человека колонизирован помимо H. pylori другими бактериями, которые называются желудочным микробиомом. Согласие: 94%. Уровень: A1.

Желудочные бактерии, отличные от H. pylori, также могут влиять на изменения слизистой оболочки желудка, которые вызываются хеликобактерной инфекцией. Согласие: 91%. Уровень: B2.

Влияет ли эрадикационная терапия на кишечный микробиом? Эксперты консенсуса дают положительный ответ на этот вопрос. Прежде всего имеет значение, что увеличивается количество резистентных к использованному антибиотику штаммов различных микроорганизмов. Также происходит формирование штаммов *H. pylori*, резистентных к антибиотикам, которые применялись в связи с эрадикацией или по другим причинам. Фактически только сейчас стали появляться ответы на вопросы, которые возникали у клиницистов при широком распространении эрадикационной терапии еще 30 лет назад.

Эрадикационная терапия может привести к селекции резистентных штаммов кишечной микробиоты. Согласие: 89%. Уровень: B2.

Весьма примечательно следующее заявление экспертов консенсуса: «Широкое использование антибиотиков в производстве пищевых продуктов привело к появлению комменсальных устойчивых к антибиотикам бактерий в кишечнике человека, и эти штаммы могут действовать как резервуар генов устойчивости к антибиотикам, а также как источник распространения устойчивости к антибиотикам». Возможно, этим объясняется более высокая резистентность к антибиотикам среди всеядных людей в сравнении с вегетарианцами, ово-лакто-вегетарианцами и веганами [13].

Установлено, что пробиотики, содержащие *Lactobacilli* и *Saccharomyces boulardii* (одноклеточные микроскопические дрожжевые грибки из рода сахаромицетов), уменьшают частоту побочных эффектов при эрадикационной терапии и, что самое важное, в конечном итоге повышают ее эффективность. Ряд метаанализов рандомизированных клинических исследований доказал положительные эффекты пробиотиков при эрадикации *H. pylori* [14].

Определенные пробиотики эффективны в уменьшении со стороны желудочно-кишечного тракта побочных эффектов, вызванных эрадикационной терапией H. pylori. Согласие: 89%. Уровень: A2.

Определенные пробиотики могут оказывать благотворное влияние на эффективность эрадикационной терапии за счет уменьшения побочных эффектов антибиотиков. Согласие: 80%. Уровень: B2.

Установлено, что пробиотики ингибируют *H. pylori* несколькими путями, включая продукцию антимикробных веществ или конкурируя с *H. pylori* в процессе колонизации слизистой оболочки желудка. Несмотря на эти данные, большинство авторов склоняются к мнению, что пробиотики, по-видимому, увеличивают частоту эрадикации *H. pylori* за счет уменьшения побочных эффектов при лечении, а не в результате прямого воздействия на микро-

организм. Как заключают эксперты, эта проблема требует дальнейшего изучения.

Лечение

Резистентность *H. pylori* к антимикробным препаратам является определяющим фактором эффективности существующих протоколов эрадикации микроорганизма. Возможной резистентностью *H. pylori* к амоксициллину, тетрациклину и рифабутину можно пренебречь, так как ее частота обычно не превышает 2%. К препаратам висмута формирование устойчивости *H. pylori* отсутствует. Что касается кларитромицина, фторхинолонов и метронидазола, то резистентность к этим препаратам встречается повсеместно и является ключевой проблемой в лечении хеликобактерной инфекции.

В предыдущем Маастрихт V/Флорентийском консенсусе настоятельно рекомендовано начинать эрадикационную терапию с определения региональной резистентности *H. pylori* к кларитромицину, фторхинолонам и метронидазолу [3]. Если отсутствие чувствительности к какому-либо антибиотику в субпопуляции встречается у 15% населения и чаще, резистентность считается высокой, и использование этого лекарственного средства (ЛС) при эрадикации нецелесообразно. Разумеется, даже при высокочувствительном определении региональной антибактериальной резистентности *H. pylori* является не всегда выполнимой задачей. В этой ситуации предлагается учитывать ряд косвенных показателей:

- 1) индивидуальный недавний анамнез пациента по приему антибиотиков;
- 2) эффективность протокола, намеченного для применения, по личному опыту врача в последние годы;
- 3) эффективность протокола, намеченного для применения, по личному опыту коллег, работающих в том же регионе.

Если нет информации об этих показателях, как и данных о резистентности к кларитромицину, эксперты советуют априорно считать, что она высокая. Начинать лечение в этом случае рекомендуется с висмутсодержащей квадротерапии (ВКТ). Отмечено значительное преимущество невисмутовой сопутствующей квадротерапии над последовательным вариантом эрадикации в случае резистентных к кларитромицину штаммов *H. pylori*. Частота эрадикации при использовании этих схем терапии составляет 92 и 62% соответственно [15]. По данным Европейского регистра по лечению инфекции *H. pylori*, как ВКТ, так и сопутствующий вариант эрадикационного протокола обеспечивает успех более чем в 90% случаев во всех регионах Европы. Другие схемы лечения хеликобактерной инфекции не позволяют достичь такого высокого результата [16].

Учитывая первостепенную важность для практического врача вопросов лечения хеликобактерной инфекции, все положения Маастрихт VI/Флорентийского консенсуса, касающиеся этого раздела, приведены ниже в полном объеме (табл. 2). В консенсусе не указываются протоколы (схемы) эрадикации с перечнем разовых дозировок, частоты и длительности приема ЛС. Имеются ссылки на исследования, в которых есть описание методики лечения. Кроме того, детальный анализ протоколов лечения, упомянутых ранее в Маастрихт V/Флорентийском и Торонтском консенсусах (2016 г.), а также в Американских рекомендациях (2017 г.), проведен нами ранее [17].

По сравнению с предыдущим консенсусом принципиальных изменений в эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* не произошло. Конкретизировался алгоритм лечения в плане последовательности применения различных схем терапии (рис. 1, 2), критическое отношение высказано к наиболее популярному тройному протоколу с кларитромицином и позитивное – к высокодозной двойной терапии. Вместе с тем, как и в предыдущем консенсусе, ряд

Рис. 1. Алгоритм эрадикационной терапии *H. pylori* в случае отсутствия индивидуальных результатов на чувствительность микроорганизма к антибиотикам при низкой популяционной резистентности к кларитромицину.



Примечание: Здесь и на рис. 2: *возможным вариантом лечения может быть двойная терапия высокими дозами ИПП и амоксицилина.

Рис. 2. Алгоритм эрадикационной терапии *H. pylori* в случае отсутствия индивидуальных результатов на чувствительность микроорганизма к антибиотикам при высокой популяционной резистентности к кларитромицину.



положений по лечению имеет низкий уровень доказательности. Конкретные варианты протоколов и их содержание приведены в табл. 2.

Положение 1:

Для рационального использования антибиотиков перед эрадикацией целесообразно рекомендовать проводить тесты на чувствительность (молекулярные или культу-

Таблица 2. Основные эрадикационные протоколы, рекомендованные для использования или упоминаемые в положениях Маастрихт VI/Флорентийского консенсуса

№ п/п	Название протокола	Содержание (компоненты протокола)	Длительность лечения, дни
1	Оптимизированная тройная терапия	ИПП в удвоенной дозе (например, омепразол 40 мг) 2 раза в день	14
		+ кларитромицин 500 мг 2 раза в день	
		+ амоксициллин 1000 мг (или метронидазол 500 мг) 2 раза в день	
2	Стандартная ВКТ	ИПП в стандартной дозе 2 раза в день	10 или 14
		+ коллоидный субцитрат висмута 120 мг 4 раза в день	
		+ тетрациклин 500 мг 4 раза в день	
		+ метронидазол 500 мг 3 раза в день	
3	Оптимизированная ВКТ	ИПП в удвоенной дозе (например, омепразол 40 мг) 2 раза в день	14
		+ коллоидный субцитрат висмута 120 мг 4 раза в день	
		+ тетрациклин 500 мг 4 раза в день	
		+ метронидазол 500 мг 4 раза в день	
4	Сопутствующая (concomitant) терапия – квадротерапия без препаратов висмута	ИПП в стандартной дозе 2 раза в день	14
		+ амоксициллин 1000 мг 2 раза в день	
		+ кларитромицин 500 мг 2 раза в день	
		+ метронидазол 500 мг 2 раза в день	
5	Оптимизированная сопутствующая терапия	ИПП в удвоенной дозе 2 раза в день	14
		+ амоксициллин 1000 мг 2 раза в день	
		+ кларитромицин 500 мг 2 раза в день	
9	Двойная высокодозная терапия	ИПП в стандартной дозе 4 раза в день или в удвоенной дозе 2, 3 или 4 раза в день	14
		+ амоксициллин в дозе ≥2 г/сут, например 750 мг 4 раза в день или 1000 мг 3 раза в день	
10	Левифлоксацин-содержащая тройная терапия	ИПП в стандартной дозе 2 раза в день	10–14
		+ левофлоксацин 500 мг 1 или 2 раза в день	
		+ амоксициллин 1000 мг 2 раза в день	
11	ВКТ с левофлоксацином	Эзомепразол 40 мг 2 раза в день	14
		+ 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	

ральные) в плановом порядке, лучше до назначения терапии 1-й линии. Тем не менее возможность использования такой стратегии, ориентированной на чувствительность, в рутинной клинической практике еще предстоит установить. Согласие: 91%. Уровень: D2.

Имеется несколько метаанализов, которые показали более высокий уровень эрадикации *H. pylori* после использования тройной терапии как 1-й линии при наличии чувствительности микроорганизма к ее компонентам. Сравнение осуществлялось с эмпирической терапией [2]. Совершенно иная ситуация отмечена в случае применения ВКТ. По данным метаанализа 2020 г. не обнаружено различий в частоте эрадикации *H. pylori* после назначения ВКТ с предварительным определением резистентности к ее компонентам и при эмпирическом использовании квадротерапии [18]. В этом исследовании также показано, что генетический полиморфизм CYP2C19 не влиял на результаты ВКТ. Поэтому экспертами консенсуса сделан важный вывод, сформулированный во втором положении раздела «Лечение».

Положение 2:

Если тестирование индивидуальной чувствительности невозможно, рекомендуемым лечением 1-й линии в регионах с высокой (>15%) или неизвестной резистентностью к кларитромицину является квадротерапия с препаратом висмута. Если это лечение недоступно, можно рассмотреть возможность использования квадротерапии без висмута. Согласие: 92%. Уровень: В1.

«Недоступность» лечения препаратами висмута возникает в странах, где административно ограничено использование такого ЛС. В последние годы значение классической тройной эрадикационной терапии с кларитромицином за рубежом поставлено под сомнение, так как повсеместно регистрируется снижение эффективности такого варианта лечения. Следует также учитывать, что при синдроме удлиненного интервала QT назначение макролидов противопоказано [4, 17]. В то же время резервы тройного протокола не исчерпаны, если использовать, как указано в «Клинических рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых» (2018 г.), методы, повышающие эффективность эрадикации [1]. Как отметил на 28-й Объединенной Российской гастроэнтерологической неделе (2022 г.) профессор А.А. Шептулин, общими мерами, повышающими эффективность эрадикации *H. pylori*, являются увеличение продолжительности курса лечения, надлежащий выбор ИПП и его дозы, включение в схемы эрадикации висмута трикалия дицитрата, прием антибиотика в более высоких дозах, включение пробиотиков и ребамипида в схемы эрадикации, а также повышение приверженности больных лечению. Использование двойной дозы ИПП 2 раза в день, 2-недельная продолжительность лечения и некоторое увеличение суточной дозы метронидазола в протоколе ВКТ успешно применяется уже несколько лет во всем мире под названием «оптимизированная эрадикационная терапия» [17].

Повышение приверженности пациентов лечению трудно переоценить, так как ежедневно на протяжении курса лечения ВКТ существует необходимость приема более 30 таблеток в день. Если взаимодействие «врач–больной» ограничивается уровнем комплаенса, сложно ожидать успешной эрадикации в большинстве случаев. Комплаенс (compliance) – поведение пациента, соответствующее предписанным рекомендациям врача без какого-либо согласования лечения с больным во время визита. Процесс назначения фармакотерапии ограничивается авторитарным указанием врача. Приверженность (adherence) – прием ЛС в соответствии с медицинскими рекомендациями, причем пациент исходно согласился следовать таким назначениям врача. Согласование (concordance) – это выполнение больным договоренности, достигнутой между ним и врачом

Таблица 2. Основные эрадикационные протоколы, рекомендованные для использования или упоминаемые в положениях Маастрихт VI/Флорентийского консенсуса (Окончание)

№ п/п	Название протокола	Содержание (компоненты протокола)	Длительность лечения, дни
13	ВКТ с фуразолидоном и амоксициллином	ИПП в стандартной дозе 2 раза в день	14
		+ коллоидный субцитрат висмута 240 мг 2 раза в день	
		+ амоксициллин 1000 мг 2 раза в день	
		+ фуразолидон 200 мг 2 раза в день	14
		или:	
		ИПП в стандартной дозе 2 раза в день	
+ висмута калия цитрат 220 мг 2 раза в день	14		
+ амоксициллин 1000 мг 3 раза в день			
+ фуразолидон 100 мг 3 раза в день			
14	ВКТ с фуразолидоном и тетрациклином	ИПП в стандартной дозе 2 раза в день	14
		+ препарат висмута в стандартной дозе 2 раза в день	
15	ВКТ с амоксициллином и тетрациклином	ИПП в стандартной дозе 2 раза в день	14
		+ препарат висмута в стандартной дозе 2 раза в день	
		+ амоксициллин 1000 мг 3 раза в день	
		+ тетрациклин 500 мг 4 раза в день	
16	Тройная терапия с рифабутином	ИПП в стандартной или удвоенной дозе	10
		+ амоксициллин 1000 мг 2 раза в день	
		+ рифабутин 300 мг 1 раз в день (или рифабутин 150 мг 2 раза в день)	

в отношении лечения. При назначении ЛС в этом случае врач учитывает пожелания, возможности и убеждения пациента, касающиеся лечения. Больной в свою очередь собирается следовать рекомендациям врача [19]. Таким образом, при эрадикационной терапии требуется уровень взаимодействия «врач–больной», соответствующий приверженности или согласованию.

Положение 3:

Продолжительность квадротерапии с препаратами висмута должна составлять 14 дней, если 10-дневные протоколы одинаково эффективны, их можно применять. Согласие: 85%. Уровень: D2.

Необходимость увеличения длительности лечения до 14 дней отмечена еще в предыдущем консенсусе. Это являлось одним из компонентов «оптимизированной» эрадикации. Возможность применения 10-дневных протоколов эрадикационной терапии существует, если результаты такого лечения в данном регионе удовлетворительные, т.е. частота эрадикации превышает 80%. Эксперты отметили, что продолжительность тройной терапии с кларитромицином должна составлять 14 дней, если в регионе не доказана эффективность менее продолжительного лечения.

Положение 4:

При выборе протокола лечения без висмута предпочтителен вариант сопутствующей терапии (ИПП, амоксициллин, кларитромицин и нитроимидазол одновременно), учитывая его доказанную воспроизводимую эффективность и меньшую сложность по сравнению с последовательной и гибридной терапией. Согласие: 94%. Уровень: В1.

Положение 5:

Рекомендуемая продолжительность квадротерапии без препаратов висмута составляет 14 дней. Согласие: 100%. Уровень: D2.

В материалах консенсуса указывается, что квадротерапия более рациональна с включением препарата висмута, чем третьего антибактериального ЛС. Это целесообразно для уменьшения риска формирования антибиотикорезистентности в популяции, а также снижения вероятности развития побочных эффектов, в том числе нарушения кишечного микробиома.

Положение 6:

В регионах с низкой резистентностью к кларитромицину квадротерапия с препаратами висмута или тройная терапия с кларитромицином могут быть рекомендованы в качестве эмпирического лечения 1-й линии, если эффективность такого варианта будет доказана. Согласие: 94%. Уровень: В1.

По результатам недавно опубликованного метаанализа (11 исследований, 808 изолятов) в России резистентность *H. pylori* к кларитромицину составила 10,39%, метронидазолу – 33,95%, амоксициллину – 1,35%, левофлоксацину – 20,0%, тетрациклину – 0,98%, двойная резистентность к кларитромицину и метронидазолу зарегистрирована в 2,37% случаев [20]. В Смоленской области резистентность штаммов *H. pylori* к кларитромицину, выделенных в 2015–2017 гг., составила 6,3%, амоксициллину – 1,4%, метронидазолу – 23,8%, левофлоксацину – 24,5%, тетрациклину – 0,7% [21]. Особенно быстро растет резистентность микроорганизма к метронидазолу и левофлоксацину. Вместе с тем обсуждаемая резистентность к кларитромицину пока не достигла критического значения в 15%, что позволяет использовать тройную терапию. По результатам последнего масштабного исследования резистентности *H. pylori* к антибактериальным препаратам в Европе и США установлено, что 22,2% изолятов не чувствительно к кларитромицину, 1,2% – к амоксициллину и 69,2% – к метронидазолу [22]. По данным самого большого аналогичного исследования в различных регионах США установлен рост резистентности *H. pylori* к метронидазолу, а максимальные значения отсутствия чувствительности составили 23,2% к кларитромицину, 8,3% – к амоксициллину и 49,7% – к метронидазолу. Максимальная региональная резистентность по отношению к тетрациклину равнялась 5,3%, левофлоксацину – 68,4% [23]. Резистентность *H. pylori* к рифампицину не зарегистрирована. Оценка чувствительности в обоих последних исследованиях проводилась культуральным методом. Несмотря на отсутствие резистентности *H. pylori* к рифампицину, не следует считать это ЛС идеальным вариантом лечения из-за возможности развития побочного эффекта – супрессии костномозгового кровотока.

Преодоление резистентности микроорганизма к антибактериальному ЛС обычно происходит при увеличении его дозы и продолжительности приема. Поэтому появился «оптимизированный» вариант протоколов эрадикации.

Положение 7:

Рекомендуемая продолжительность лечения тройной терапией на основе ИПП-кларитромицин составляет 14 дней. Согласие: 100%. Уровень: В1.

Положение 8:

Применение высоких доз ИПП 2 раза в день повышает эффективность тройной терапии. Остается неясным, могут ли высокие дозы ИПП 2 раза в день повысить эффективность четырехкомпонентной терапии. Согласие: 97%. Уровень: С2.

Положение 9:

Лечение калий-конкурентными блокаторами протонной помпы (Р-САВ) в комбинации с противомикробными препаратами превосходит или не уступает традиционной тройной терапии на основе ИПП при использовании в качестве 1 и 2-й линии, а также превосходит такую эффективность у пациентов с доказанной устойчивостью к противомикробным препаратам. Согласие: 100%. Уровень: В2.

В клинической практике только начинает использоваться группа антисекреторных препаратов Р-САВ. В частности, это ЛС японской фирмы «Такеда» вонопрозан (Воцинти) в таблетках 10 и 20 мг. В России препарат включен в Государственный реестр ЛС.

Положение 10:

Эмпирическая терапия 2-й линии и терапия спасения должны основываться на местных характеристиках резистентности, оцениваемых с помощью тестирования чувствительности и показателей эрадикации, чтобы оптимизировать успех лечения. Согласие: 94%. Уровень: D2.

Положение 11:

При неэффективности висмутсодержащей квадротерапии может быть рекомендована фторхинолонсодержащая квадротерапия (или тройная) или двойная терапия высокими дозами ИПП-амоксициллин. В случаях высокой резистентности к фторхинолонам возможна комбинация висмута с другими антибиотиками или рифабутинном. Согласие: 83%. Уровень: С2.

Двойная терапия высокими дозами ИПП и амоксицилина нередко вызывает настороженное отношение гастроэнтерологов и терапевтов, которые более 20 лет занимаются эрадикационной терапией и помнят, с каким трудом по рекомендациям первых Маастрихтских консенсусов изживалась моно- и двойная эрадикационная терапия. Показано, что последние варианты эрадикации при использовании ЛС в обычной дозировке не давали достаточного эффекта, в то время как тройная терапия с кларитромицином обеспечивала хороший результат более чем в 80% случаев [24]. Тогда же предложена высокодозная двойная терапия, которая по результатам ряда исследований оказалась достаточно удачной. В настоящее время имеется несколько выполненных преимущественно китайскими специалистами метаанализов, подтверждающих, что высокодозная двойная терапия по результатам эрадикации не уступает стандартным вариантам эрадикации, а количество побочных эффектов при ней ниже, что повышает приверженность лечению [2]. Вместе с тем в 2022 г. опубликованы результаты Европейского регистра по лечению *H. pylori* по использованию высокодозной двойной терапии в условиях реальной клинической практики: успешная эрадикация имела место всего лишь у 52% пациентов, побочные проявления наблюдались у 30% из них, причем наиболее часто (20% больных) – диарея, в то же время серьезных побочных эффектов не отмечено. Примечательно, что добавление препаратов висмута к высокодозной двойной терапии не повысило частоту эрадикации инфекции *H. pylori* [25]. Авторы исследования сделали заключение, что в европейском регионе высокодозная двойная терапия недостаточно эффективна.

ВКТ с фуразолидоном может рассматриваться как вполне приемлемый вариант эрадикации в случае продолжительности курса лечения 14 дней [26]. В основном тексте

Маастрихт VI/Флорентийского консенсуса упоминания об этом протоколе нет, однако в приложении этого согласительного документа фуразолидон как возможный компонент эрадикационной терапии упоминается [2]. В предыдущем консенсусе фуразолидон также рекомендовался для эрадикации инфекции *H. pylori* [3].

Что касается указанной в 11-м положении консенсуса «комбинации препаратов висмута с рифабутином», то имеется только одно пилотное итальянское исследование, в котором сравнивались результаты обычной тройной терапии с рифабутином и такая же схема, но при дополнительном назначении субцитрата висмута 240 мг 2 раза в день. Применение протоколов с рифабутином обеспечило эрадикацию в 66,7 и 96,6% случаев соответственно, т.е. дополнительное применение препарата висмута дало существенный положительный эффект [27]. Всем пациентам до использования протокола с рифабутином проводилось две линии эрадикации в соответствии со стандартными схемами тройной и квадротерапии, которые оказались безуспешными. Включение пациентов в группы осуществлялось параллельно, но рандомизация пациентов не проводилась. Неудивительно, что эксперты признали это положение как соответствующее слабой рекомендации и низкому уровню доказательности.

Положение 12:

При неэффективности тройной терапии (ИПП-кларитромицин-амоксциллин) в качестве терапии 2-й линии рекомендуются квадротерапия с висмутом, квадротерапия (или тройная) с фторхинолонами или двойная терапия высокими дозами ИПП-амоксциллин. Согласие: 84%. Уровень: С2.

Положение 13:

После безуспешной безвисмутовой квадротерапии рекомендуется либо висмутосодержащая квадротерапия, либо четырехкомпонентный (или тройной) протокол с фторхинолоном. Также можно рассмотреть возможность применения высокодозной двойной терапии ИПП и амоксициллина. Согласие: 87%. Уровень: С2.

Положение 14:

После неэффективности эрадикации, когда в качестве 1-й линии использовалась тройная терапия с кларитромицином или невисмутовая квадротерапия, 2-й линии – висмутосодержащая квадротерапия, рекомендуется применить протокол с фторхинолоном. В регионах с заведомо известной высокой резистентностью к фторхинолонам следует рассмотреть возможность применения висмутосодержащей квадротерапии с другими антибиотиками, «терапии спасения» с рифабутином или высокодозной двойной терапии ИПП и амоксициллином. Согласие: 86%. Уровень: В2.

Положение 15:

После неэффективности эрадикации, когда в качестве 1-й линии использовалась тройная терапия с кларитромицином или квадротерапия без препаратов висмута, 2-й линии – протокол с фторхинолоном, рекомендуется использовать квадротерапию на основе висмута. Если использование препаратов висмута невозможно, следует рассмотреть двойную схему лечения высокими дозами ИПП с амоксициллином или протокол, содержащий рифабутин. Согласие: 84%. Уровень: В2.

Положение 16:

После неэффективности эрадикации, когда в качестве 1-й линии использовалась висмутосодержащая квадротерапия, 2-й линии – протокол с фторхинолоном, рекомендуется использовать тройную или квадротерапию с кларитромицином на основе кларитромицина, только в областях

с низкой (<15%) резистентностью к кларитромицину. В противном случае следует использовать высокодозную двойную терапию ИПП-амоксциллин, схему, содержащую рифабутин, или комбинацию висмута с различными антибиотиками. Согласие: 90%. Уровень: С2.

Положение 17:

Пациентам с подтвержденной аллергией на пенициллин в качестве терапии 1-й линии следует рекомендовать висмутосодержащую квадротерапию (ИПП-висмут-тетрациклин-метронидазол). В качестве терапии 2-й линии назначается висмутосодержащая квадротерапия (если она не назначена ранее) и протокол с фторхинолоном как эмпирические варианты «терапии спасения» 2-й линии. Согласие: 85%. Уровень: С2.

Ни в последнем, ни в предыдущих Маастрихтских консенсусах не оговариваются такие важные практические детали лечения, как применение ЛС с учетом приема пищи и времени суток. Вполне понятно назначение ИПП: они принимаются утром натощак за 30–60 мин до завтрака [28], а повторный прием осуществляются примерно через 12 ч. Теоретически существует обычно игнорируемый риск частичной абсорбции ряда веществ и некоторых антибиотиков препаратами висмута [29]. В инструкции к применению иногда не рекомендуется употреблять напитки, молоко, фрукты или фруктовые соки в течение получаса до или после приема препаратов висмута. Что касается противомикробных препаратов, то их назначение регламентируется инструкцией. Прием большинства ЛС, 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. Нитроимидазолы, о которых идет речь в консенсусе, – общее название группы, куда входят метронидазол, тинидазол и орнидазол, т.е. можно использовать любой из этих препаратов. Фуразолидон и метронидазол несовместимы с алкоголем, что следует учитывать при выборе протокола эрадикации. В такой ситуации уровень приверженности лечению напрямую определяет его эффективность. Если врач не достигнет соглашения с пациентом о возможности исключения приема алкоголя более чем на 2 нед, значит использовать указанные ЛС нельзя. Метронидазол можно заменить орнидазолом, использование которого одновременно с алкоголем не вызывает выраженных побочных эффектов.

Заключение

В новом Маастрихт VI/Флорентийском консенсусе уточнен ряд положений, которые раньше находились на стадии обсуждения. Позиционировано, что инфекция *H. pylori* всегда вызывает гастрит независимо от симптомов или осложнений. Перед постановкой убедительного диагноза функциональной диспепсии необходимо исключить хеликобактерный гастрит. Некоторые положения консенсуса, например тактика «тестируй и лечи», требуют элементов критического отношения с учетом региональных российских условий. Около 90% случаев рака желудка связано с *H. pylori*. Эрадикация *H. pylori* дает возможность предотвратить возникновение рака желудка в любом периоде жизни взрослого человека, однако эффективность такой канцерпревенции уменьшается с возрастом. В алгоритме эрадикационной терапии предпочтение отдается висмутосодержащей квадротерапии. Снизилось значение тройного лечения с кларитромицином. Отмечается быстрый рост резистентности *H. pylori* к фторхинолонам. Финишным протоколом эрадикации названа тройная терапия с рифабутином.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2018;28(1):55-70 [Ivashkin VT, Maev IV, Lapina TL, et al. Diagnostics and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults: Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Coloproctology*. 2018;28(1):55-70 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70
- Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht V/Florence consensus report. *Gut*. 2022;71(9):1724-62. DOI:10.1136/gutjnl-2022-327745
- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66(1):6-30. DOI:10.1136/gutjnl-2016-312288
- Пиманов С.И., Макаренко Е.В. Рекомендации Маастрихт V/Флорентийского консенсуса по лечению хеликобактерной инфекции. *Consilium Medicum*. 2017;19(8):8-27 [Pimanov SI, Makarenko EV. Recommendations of the Maastricht V/Florence consensus for the *Helicobacter pylori* treatment. *Consilium Medicum*. 2017;9(8):8-27 (in Russian)].
- Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015;64(9):1353-67. DOI:10.1136/gutjnl-2015-309252
- Stanghellini V, Chan FK, Hasler WL, et al. Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1380-92. DOI:10.1053/j.gastro.2016.02.011
- Wauters L, Dickman R, Drug V, et al. United European Gastroenterology (UEG) and European Society for Neurogastroenterology and Motility (ESNM) consensus on functional dyspepsia. *United European Gastroenterol J*. 2021;9(3):307-31. DOI:10.1002/ueg2.12061
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации «Эндоскопическое общество РЭНДО» по диагностике и лечению гастрита, дуоденита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2021;31(4):70-9 [Ivashkin VT, Maev IV, Lapina TL, et al. Clinical Recommendations of Russian Gastroenterological Association and RENDO Endoscopic Society on Diagnosis and Treatment of Gastritis and Duodenitis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Coloproctology*. 2021;31(4):70-99 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2021-31-4-70-99
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А., и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2017;27(1):50-61 [Ivashkin VT, Maev IV, Sheptulin AA, et al. Diagnosis and treatment of the functional dyspepsia: clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Coloproctology*. 2017;27(1):50-61 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2017-27-1-50-61
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., и др. Воспаление, нарушение моторной функции и висцеральная гиперчувствительность: основные механизмы функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (обзор литературы и резолюция Совета Экспертов). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2022;32(1):7-14 [Ivashkin VT, Maev IV, Trukhmanov AS, et al. Inflammation, impaired motor function and visceral hypersensitivity: the main mechanisms of functional disorders of the gastrointestinal tract (materials of the Expert Council and literature review). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Coloproctology*. 2022;32(1):7-14 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2022-32-1-7-14
- Пиманов С.И., Макаренко Е.В., Воропаева А.В., Матвеев М.Е. Динамика морфологических и функциональных характеристик слизистой оболочки желудка после эрадикации *Helicobacter pylori* у больных с язвами двенадцатиперстной кишки. *Терапевтический архив*. 2006;78(2):26-31 [Pimanov SI, Makarenko EV, Voropaeva AV, Matveenko ME. Time course changes in morphological and functional characteristics of gastric mucosa after eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcers. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2006;78(2):26-31 (in Russian)].
- Ungaro R, Bernstein CN, Geary R, et al. Antibiotics associated with increased risk of new-onset Crohn's disease but not ulcerative colitis: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(11):1728-38. DOI:10.1038/ajg.2014.246
- Milanović V, Osimani A, Cardinali F, et al. Erythromycin-resistant lactic acid bacteria in the healthy gut of vegans, ovo-lacto vegetarians and omnivores. *PLoS One*. 2019;14(8):e0220549. DOI:10.1371/journal.pone.0220549
- Zhang M, Zhang C, Zhao J, et al. Meta-analysis of the efficacy of probiotic-supplemented therapy on the eradication of *H. pylori* and incidence of therapy-associated side effects. *Microb Pathog*. 2020;147:104403. DOI:10.1016/j.micpath.2020.104403
- Gisbert JP, McNicol AG. Eradication of *Helicobacter pylori* infection with non-bismuth quadruple concomitant therapy. In: AU Rahman, MI Choudhary, eds. *Frontiers in anti-infective drug discovery* Bentham science publishers, 2020; p. 1-34.
- Nyssen OP, Bordin D, Tepes B, et al. European Registry on *Helicobacter pylori* management (Hp-EuReg): patterns and trends in first-line empirical eradication prescription and outcomes of 5 years and 21533 patients. *Gut*. 2021;70(1):40-54. DOI:10.1136/gutjnl-2020-321372
- Пиманов С.И., Макаренко Е.В. Оптимизированные эрадикационные протоколы: рекомендации американской коллегии гастроэнтерологов, Маастрихт V/Флорентийского и Торонтского консенсусов. *Медицинский Совет*. 2017;15:10-7 [Pimanov SI, Makarenko EV. Optimized eradication protocols: recommendations of the American gastroenterologist board, Maastricht V/Florentine and Toronto consensus. *Meditsinskii Sovet*. 2017;15:10-7 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2017-15-10-17
- Espada M, Nyssen OP, Gisbert JP. Empirical versus susceptibility-guided treatment of *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *United European Gastroenterol J*. 2020;8:251.
- Пиманов С.И., Макаренко Е.В., Дикарева Е.А. Соблюдение схемы терапии ингибиторами протонного насоса при постоянном приеме нестероидных противовоспалительных средств. *Терапевтический архив*. 2015;87(4):58-61 [Pimanov SI, Makarenko EV, Dikareva EA. Adherence with proton pump inhibitor therapy, by continuously taking nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2015;87(4):58-61 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh201587458-61
- Андреев Д.Н., Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Резистентность *Helicobacter pylori* в Российской Федерации: метаанализ исследований за последние 10 лет. *Терапевтический архив*. 2020;92(11):24-30 [Andreev DN, Maev IV, Kucheryavyy YA. *Helicobacter pylori* resistance in the Russian Federation: a meta-analysis of studies over the past 10 years. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(11):24-30 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.11.000795
- Дехнич Н.Н., Иванчик Н.В., Козлов Р.С., и др. Антибиотикорезистентность *Helicobacter pylori* в Смоленске. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2018;20(1):42-8 [Dehnich NN, Ivanchik NV, Kozlov RS, et al. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in Smolensk. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2018;20(1):42-8 (in Russian)]. DOI:10.36488/cmca.2018.1.42-48
- Mégraud F, Graham DY, Howden CW, et al. Rates of Antimicrobial Resistance in *Helicobacter pylori* Isolates from Clinical Trial Patients Across the US and Europe. *Am J Gastroenterol*. 2022. DOI:10.14309/ajg.000000000002045.
- Hulten KG, Lamberth LB, Kalfus IN, Graham DY. National and Regional US Antibiotic Resistance to *Helicobacter pylori*: Lessons From a Clinical Trial. *Gastroenterology*. 2021;161(1):342-4.e1. DOI:10.1053/j.gastro.2021.03.045.
- Пиманов С.И., Попов С.А., Макаренко Е.В. Мета-анализ эффективности эрадикационной терапии *Helicobacter pylori* по протоколу «омепразол-кларитромицин-амоксциллин». *Consilium Medicum. Гастроэнтерология*. 2003;2:11-3 [Pimanov SI, Popov SA, Makarenko EV. Meta-analysis of the effectiveness of *Helicobacter pylori* eradication therapy according to the protocol "omeprazole-clarithromycin-amoxicillin". *Consilium Medicum. Gastroenterology*. 2003;2:11-3 (in Russian)].
- Fernández-Salazar L, Campillo A, Rodrigo L, et al. Effectiveness and Safety of High-Dose Dual Therapy: Results of the European Registry on the Management of *Helicobacter pylori* Infection (Hp-EuReg). *J Clin Med*. 2022;11(12):3544. DOI:10.3390/jcm11123544
- 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.e1. DOI:10.1016/j.cgh.2013.01.008
- Ciccaglione AF, Tavani R, Grossi L, et al. Rifabutin Containing Triple Therapy and Rifabutin with Bismuth Containing Quadruple Therapy for Third-Line Treatment of *Helicobacter pylori* Infection: Two Pilot Studies. *Helicobacter*. 2016;21(5):375-81. DOI:10.1111/hel.12296
- Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(3):308-28. DOI:10.1038/ajg.2012.444
- Ericsson CD, Feldman S, Pickering LK, Cleary TG. Influence of subsalicylate bismuth on absorption of doxycycline. *JAMA*. 1982;247(16):2266-7.

Статья поступила в редакцию /

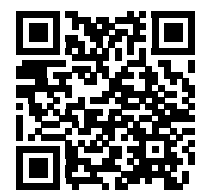
The article received:

25.11.2022

Статья принята к печати /

The article approved for publication:

21.12.2022



OMNIDOCTOR.RU