

CONSILIUM MEDICUM

Том 19, №8.1, 2017

VOL. 19, N8.1, 2017

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН В ПЕРЕЧЕНЬ ИЗДАНИЙ, РЕКОМЕНДОВАННЫХ ВЫСШЕЙ АТТЕСТАЦИОННОЙ КОМИССИЕЙ



гастроэнтерология

Рекомендации по лечению хеликобактерной
инфекции Маастрихт V/Флорентийского консенсуса

Ингибиторы протонной помпы и клопидогрел:
вопрос о лекарственных взаимодействиях

Терапия острого панкреатита легкой степени:
индивидуализированный подход

Функциональные расстройства желчного пузыря

Дивертикулярная болезнь

CONSIILIUM MEDICUM
2017 г., Том 19, №8.1. Гастроэнтерология.
2017, VOL. 19, NO. 8.1. Gastroenterology

Главный редактор номера:
С.И. Пиманов – д-р мед. наук, проф.
Editor-in-Chief of the issue:
Sergey I. Pimanov, prof., MD, PhD

Главный редактор журнала: Б.А. Филимонов
Editor-in-Chief: Boris A. Filimonov, PhD

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)

Рег. номер: ПИ №ФС77-63969.

Общий тираж 5 5 тыс. экз.

Учредитель ЗАО «Медицинские издания».

Издательство ЗАО «Консилиум Медикум».

Издание распространяется бесплатно.

Каталог «Пресса России» 11776.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором.

Информация для авторов на сайте www.hpmp.ru.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции журнала. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.

Все права защищены. 2017 г.

Научное производственно-практическое издание для профессионалов в области здравоохранения.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного производственно-практического издания допускаются без размещения знака информационной продукции.

«Объединённая редакция»
«Ob'edinyonnaya redaktsia»

Адрес: 123056, Москва, ул. Юлиуса Фучика, д. 6, стр. 2, ком. 16, пом. I, эт. 3

Телефон/факс:

+7 (499) 500-38-83

E-mail: or@hpmp.ru

Исполнительный директор:

Э.А. Батова

Научные редакторы:

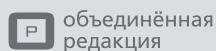
С.В. Гончаренко,

Д.А. Катаев,

Е.В. Наумова

Арт-директор:

Э.А. Шадзевский



Адрес издателя:

125167, Москва,

Новый Зыковский пр-д, д. 3, офис 40

Адрес типографии:

107023, Москва,

ул. Электровзводская, д. 21

ММА «МедиаМедика»

ММА «MediaMedica»

Адрес: 115054, Москва,

Жуков проезд, стр. 19

Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37

Телефон/факс: +7 (495) 926-29-83

E-mail: media@con-med.ru

Электронная версия: www.con-med.ru

Директор: Т.Л. Скоробогат

tatiana@con-med.ru

Менеджер по работе с ключевыми

клиентами: Н.А. Зуева

nelly@con-med.ru

Директор по рекламе: Н.М. Сурова

Менеджеры по рекламе: Т.А. Романовская,

С.Ю. Шульгина, Е.Д. Кандина, А.С. Баринаова,

А.С. Спирина

Менеджер по работе с подписчиками:

Телефон: +7 (495) 926-29-83 (доб. 125)

E-mail: subscribe@con-med.ru



РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

EDITORIAL BOARD

Аронов Д.М.,
профессор, д.м.н. (Москва)

David M. Aronov,
prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Бойцов С.А.,
чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Sergey A. Boytsov,
prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Захарова И.Н.,
профессор, д.м.н. (Москва)

Irina N. Zakharova,
prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Маев И.В.,
академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Igor V. Maev,
prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Поддубная И.В.,
академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Irina V. Poddubnaya,
prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Прилепская В.Н.,
профессор, д.м.н. (Москва)

Vera N. Prilepskaya,
prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Смулевич А.Б.,
академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Anatoly B. Smulevich,
prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Чазова И.Е.,
академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Irina E. Chazova,
prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шестакова М.В.,
академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Marina V. Shestakova,
prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**АКУШЕРСТВО и ГИНЕКОЛОГИЯ
(OBSTETRICS and GYNECOLOGY)**

Аполихина И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Inna A. Apolikhina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Кузнецова И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Irina V. Kuznetsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Макацария А.Д., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Alexandr D. Makatsariya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Серов В.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Vladimir N. Serov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Сметник В.П., профессор, д.м.н. (Москва)
Vera P. Smetnik, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**АЛЛЕРГОЛОГИЯ и ИММУНОЛОГИЯ
(ALLERGOLOGY and IMMUNOLOGY)**

Ильина Н.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Natalia I. Iliina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Феденко Е.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Elena S. Fedenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Хайтов Р.М., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Rahim M. Khaitov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ и РЕАНИМАТОЛОГИЯ
(ANESTHESIOLOGY and CRITICAL CARE MEDICINE)**

Блохин Б.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Boris M. Blokhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Бутров А.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei V. Butrov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Молчанов И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Igor V. Molchanov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Руднов В.А., профессор, д.м.н. (Екатеринбург)
Vladimir A. Rudnov, prof., MD, PhD (Ekaterinburg, Russia)

Цыпин Л.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Leonid E. Tsy-pin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шифман Е.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Efim M. Shifman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ и ГЕРИАТРИЯ
(INTERNAL MEDICINE and GERIATRICS)**

Дворецкий Л.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Leonid I. Dvoretzky, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Драпкина О.М., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Oxana M. Drapkina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Конев Ю.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii V. Konev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Лазебник Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Leonid B. Lazebnik, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Сыркин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Abram L. Syrkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Трухан Д.И., профессор, д.м.н. (Омск)
Dmitry I. Trukhan, prof., MD, PhD (Omsk, Russia)

Чукаева И.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Irina I. Chukaeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ и ГЕПАТОЛОГИЯ
(GASTROENTEROLOGY and HEPATOLOGY)**

Ивашкин В.Т., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Vladimir T. Ivashkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Калинин А.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei V. Kalinin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Минушкин О.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Oleg N. Minushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Надинская М.Ю., доцент, к.м.н. (Москва)
Mariia Yu. Nadinskaia, PhD (Moscow, Russia)

Парфенов А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Asfod I. Parfenov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Пиманов С.И., профессор, д.м.н. (Витебск, Республика Беларусь)
Sergei I. Pimanov, prof., MD, PhD (Vitebsk, Republic of Belarus)

Подымова С.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
Svetlana D. Podymova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Щербаков П.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Petr L. Shcherbakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ГЕМАТОЛОГИЯ и ОНКОЛОГИЯ
(HEMATOLOGY and ONCOLOGY)**

Гарин А.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Avgust M. Garin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Румянцев А.Г., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksandr G. Rumiantsev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ДЕРМАТОЛОГИЯ и ВЕНЕРОЛОГИЯ
(DERMATOLOGY and VENEROLOGY)**

Кисина В.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Vera I. Kisina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Кочергин Н.Г., профессор, д.м.н. (Москва)
Nikolay G. Kochergin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Федоров С.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei M. Fedorov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Халдин А.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksai A. Haldin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ИНФЕКЦИИ и АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ
(INFECTION and ANTIMICROBIAL THERAPY)**

Белобородова Н.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Natalia V. Beloborodova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Белобородов В.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Vladimir B. Beloborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Сидоренко С.В., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Sergei V. Sidorenko, prof., MD, PhD (St. Petersburg, Russia)

Яковлев С.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei V. Iakovlev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**КАРДИОЛОГИЯ
(CARDIOLOGY)**

Беленков Ю.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii N. Belenkov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Бунин Ю.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii A. Bunin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Гуревич М.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Mikhail A. Gurevich, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Мартынов А.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Anatolii I. Martynov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Остроумова О.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
Olga D. Ostroumova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Сидоренко Б.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Boris A. Sidorenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Терещенко С.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei N. Tereshchenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шляхто Е.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Evgenii V. Shliakhto, prof., MD, PhD (St. Petersburg, Russia)

**КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ
(CLINICAL PHARMACOLOGY)**

Белоусов Ю.Б., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii B. Belousov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Верткин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Arkadii L. Vertkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Морозова Т.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Tatiana E. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Сычѳв Д.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Dmitrii A. Sychev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Ушкалова Е.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Elena A. Ushkalova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Ших Е.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Evgenia V. Shikh, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА (RADIOLOGY)

Коков Л.С., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Leonid S. Kokov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Синицын В.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Valentin E. Sinitsyn, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**НЕВРОЛОГИЯ и НЕЙРОХИРУРГИЯ
(NEUROLOGY and NEUROSURGERY)**

Бойко А.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksai N. Boiko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Воробьева О.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Olga V. Vorobeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Гусев Е.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Evgenii I. Gusev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Дамулин И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Igor V. Damulin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Демина Т.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Tatiana L. Demina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Камчатнов П.Р., профессор, д.м.н. (Москва)
Pavel R. Kamchatnov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Крылов В.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Vladimir V. Krylov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Левин О.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Oleg S. Levin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Лихтерман Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Leonid B. Likhтерman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Скворцова В.И., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Veronika I. Skvortsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Стаховская Л.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Ludmila V. Stakhovskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Федин А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Anatolii I. Fedin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Яхно Н.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Nikolai N. Iakhno, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

НЕФРОЛОГИЯ (NEPHROLOGY)

Козловская Н.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Natalia L. Kozlovskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Мухин Н.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Nikolai A. Mukhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ (OTORHINOLARYNGOLOGY)

Богомильский М.Р., профессор, д.м.н. (Москва)
Mikhail R. Bogomilskii, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Косыков С.Я., профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei Ya. Kosyakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Крюков А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei I. Kriukov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Лопатин А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei S. Lopatin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Овчинников А.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei Yu. Ovchinnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ПЕДИАТРИЯ и ДЕТСКАЯ ХИРУРГИЯ (PEDIATRICS and PEDIATRIC SURGERY)

Баранов А.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksandr A. Baranov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Блохин Б.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Boris M. Blokhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Ванденплас И., профессор, д.м.н. (Брюссель)
Ivan Vandenplas, MD, PhD (Brussel, Belgium)

Геппе Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Natalia A. Geppe, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Горелов А.В., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Alexander V. Gorelov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Гуарино А., профессор, д.м.н. (Неаполь)
Alfredo Guarino, MD, PhD (Naples, Italy)

Диас Х.А., профессор, д.м.н. (Порто)
Jorge Amil Dias, MD (Porto, Portugal)

Зайцева О.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Olga V. Zaitceva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Колачек С., профессор, д.м.н. (Загреб)
Sanja Kolacek, MD, PhD (Zagreb, Croatia)

Ленц М., профессор, д.м.н. (Бонн, Тбилиси)
Michael Lentze, MD, PhD (Bonn, Germany; Tbilisi, Georgia)

Никитина И.Л., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Irina L. Nikitina, prof., MD, PhD (St. Petersburg, Russia)

Плудовский П., профессор, д.м.н. (Варшава)
Pludowski Pawel, MD, PhD (Warsaw, Poland)

Ревакина В.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Vera A. Reviakina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Румянцев А.Г., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksandr G. Rumiantsev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Савино Ф., профессор, д.м.н. (Турин, Италия)
Francesco Savino, MD, PhD (Torino, Italy)

Самсыгина Г.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Galina A. Samsygina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Таранушенко Т.Е., профессор, д.м.н. (Красноярск)
Tatyana E. Taranushenko, MD, PhD (Krasnoyarsk, Russia)

Таточенко В.К., профессор, д.м.н. (Москва)
Vladimir K. Tatochenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шамир Р., профессор, д.м.н. (Тель-Авив)
Raanan Shamir, MD, PhD (Tel Aviv, Israel)

ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ (OCCUPATIONAL MEDICINE)

Бабанов С.А., профессор, д.м.н. (Самара)
Sergei A. Babanov, MD, PhD (Samara, Russia)

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ и ФТИЗИАТРИЯ (PULMONOLOGY and PHTHISIOLOGY)

Авдеев С.Н., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei N. Avdeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Борисов С.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei E. Borisov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Белевский А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei S. Belevskii, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Визель А.А., профессор, д.м.н. (Казань)
Aleksandr A. Vazel, prof., MD, PhD (Kazan, Moscow)

Илькович М.М., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Mikhail M. Ilkovich, prof., MD, PhD (St. Petersburg, Russia)

Княжеская Н.П., доцент, к.м.н. (Москва)
Nadezhda P. Kniazheskaia, PhD (Moscow, Russia)

Мишин В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Vladimir Yu. Mishin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Овчаренко С.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Svetlana I. Ovcharenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Синопальников А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksandr I. Sinopalnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Степанян И.Э., профессор, д.м.н. (Москва)
Igor E. Stepanyan, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шмелев Е.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Evgenii I. Shmelev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Чучалин А.Г., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksandr G. Chuchalin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

РЕВМАТОЛОГИЯ (RHEUMATOLOGY)

Насонов Е.Л., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Evgenii L. Nasonov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шостак Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Nadezhda A. Shostak, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

СТОМАТОЛОГИЯ и ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВАЯ ХИРУРГИЯ (STOMATOLOGY and MAXILLOFACIAL SURGERY)

Макеева И.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Irina M. Makeeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Скатова Е.А., доцент, к.м.н. (Москва)
Ekaterina A. Skatova, PhD (Moscow, Russia)

ТЕРАПИЯ (THERAPY)

Кириченко А.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei A. Kirichenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

УРОЛОГИЯ (UROLOGY)

Аляев Ю.Г., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii G. Aliaev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Забиров К.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Konstantin I. Zabirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Кривобородов Г.Г., профессор, д.м.н. (Москва)
Grigori G. Krivoborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Лоран О.Б., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Oleg B. Loran, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Пушкарь Д.Ю., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Dmitrii Yu. Pushkar, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ХИРУРГИЯ (SURGERY)

Богачев В.Ю., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Vadim U. Bogachev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Дибиров М.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
Magomed D. Dibirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Золотухин И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Igor A. Zolotukhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Кириенко А.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksandr I. Kirienko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Кошкин В.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Valery M. Koshkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Покровский А.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Anatolii V. Pokrovskiy, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Стойко Ю.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii M. Stoyko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ (ENDOCRINOLOGY)

Аметов А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksandr S. Ametov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Дедов И.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Ivan I. Dedov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Демидова И.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Irina Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Демидова Т.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Tatiana Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Мельниченко Г.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Galina A. Melnichenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Петунина Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Petunina N.A. prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Трошина Е.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Ekaterina A. Troshina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Фадеев В.В., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Valentin V. Fadeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Содержание

Contents

| | | | |
|---|----|--|----|
| Рекомендации Маастрихт V/Флорентийского консенсуса по лечению хеликобактерной инфекции С.И.Пиманов, Е.В.Макаренко | 8 | ARTICLE Recommendations of the Maastricht V/Florence consensus for the <i>Helicobacter pylori</i> infection treatment S.I.Pimanov, E.V.Makarenko | 8 |
| Индивидуализированная антисекреторная и полиферментная терапия острого панкреатита легкой степени В.Е.Назаров, А.Н.Спирин | 28 | ARTICLE Individualized antisecretory and polyenzyme therapy of mild acute pancreatitis V.E.Nazarov, A.N.Spirin | 28 |
| Функциональные расстройства желчного пузыря в практике терапевта С.Н.Мехтиев, О.А.Мехтиева | 35 | REVIEW Functional disorders of the gallbladder in the practice of the therapist S.N.Mekhtiev, O.A.Mekhtieva | 35 |
| Дивертикулярная болезнь толстой кишки В.Л.Ривкин | 42 | SHORT SURVEY Diverticular Disease of the Colon V.L.Rivkin | 42 |
| Актуальные лекарственные взаимодействия: в фокусе – ингибиторы протонной помпы и клопидогрел Д.И.Трухан | 45 | REVIEW Topical drug interactions: in focus proton pump inhibitors and clopidogrel D.I.Trukhan | 45 |

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-кларитромицинсодержащая 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 the section of the Maastricht-V-Florence consensus dedicated to *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 способствование 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 процедур 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 антибиотика, 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) лансопризол 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) лансопризол 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) лансопризол 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) лансопризол 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.

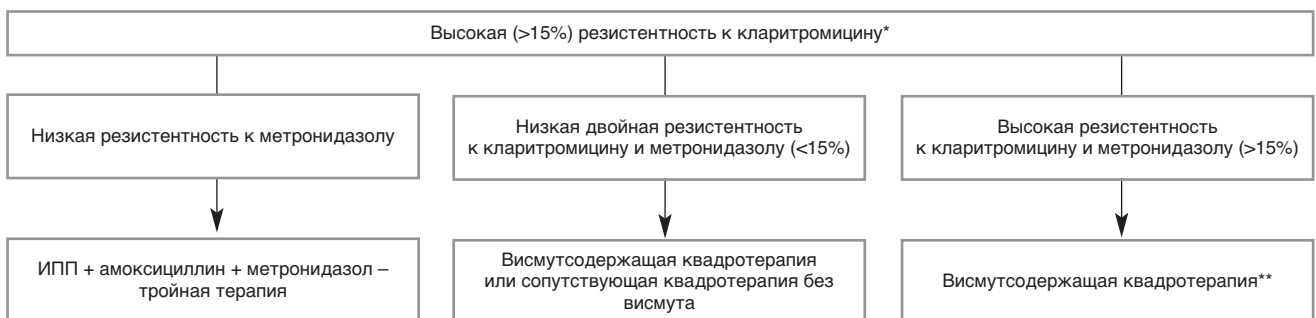
☆ Такую же позицию по необходимости 14-дневной продолжительности эрадикационной тройной терапии занял Торонтский консенсус (2016 г.) с умеренным качеством доказательности и сильной степенью рекомендаций этого положения [7].

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 $\geq 85\%$ 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), $\geq 90\%$. 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 кларитромицинсодержащей терапии или висмутсодержащей 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 ИППП 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 ИППП [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 ИППП 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 ИППП-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 ИППП-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 кислотности желудка (подъем внутрижелудочной рН) повышает эффективность эрадикационной терапии, особенно при использовании амоксициллина и кларитромицина.

Еще в Маастрихт IV/Флорентийском консенсусе указывалось: «Существуют неопосредованные 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 кислотности. 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 кислотности больше выражены при использовании удвоенных доз более сильных ИППП. В соответствии с данными анализа последних исследований увеличение 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 кислотность. 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) метаболитами, в отличие от жителей Азии. Более высокий уровень эрадикации имеют медленные или промежуточные метаболиты в сравнении с быстрыми метаболитами.

Ответ кислотности 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 контролируемые внутрижелудочную рН, могут иметь решающее значение для быстрых метаболитов в плане успешного лечения. Европеоиды имеют высокую распространенность быстрых метаболитов (56–81%) в сравнении с пациентами из стран Азии, в частности из Японии.

☆ В азиатском регионе популяция быстрых метаболитов 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%, 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 экспертных 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 висмутсодержащую 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. | % | 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*** | | |

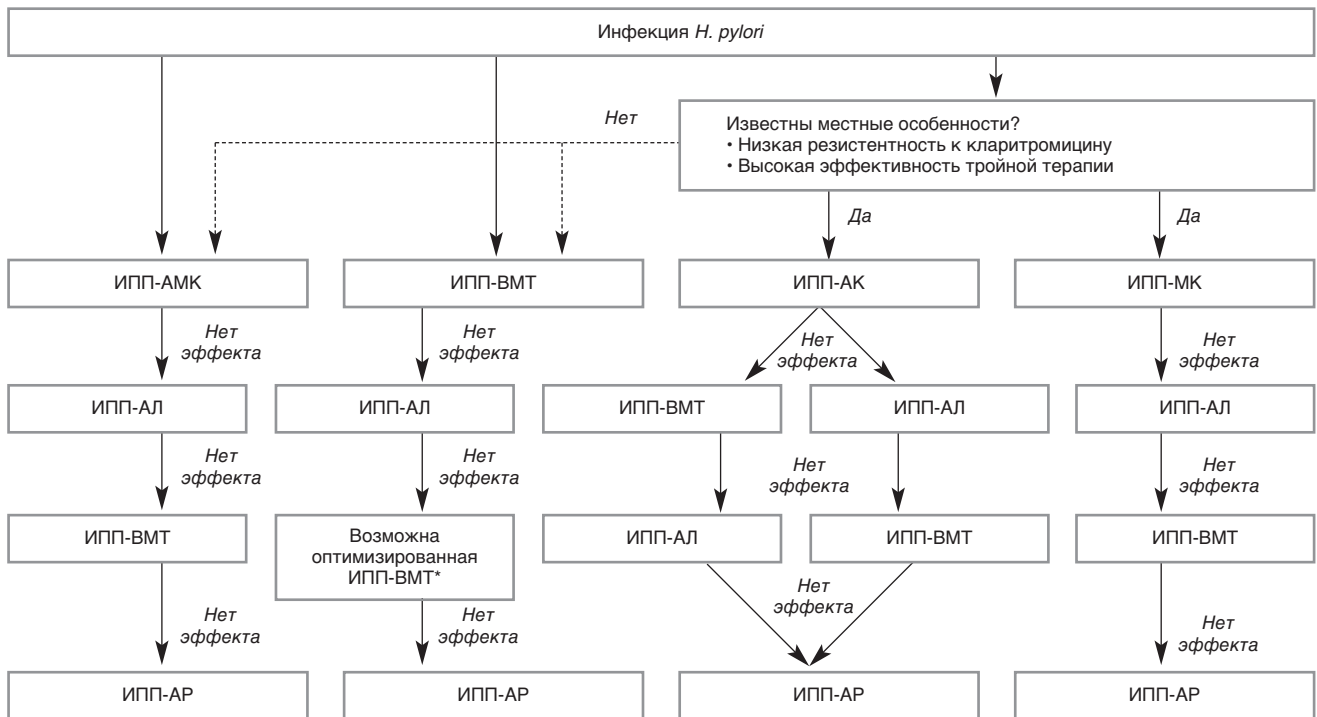
*Доза и кратность приема препаратов висмута зависят от варианта его использованной соли: для висмута субсалицилата (262 мг) – по 2 таблетки 4 раза в день; висмута трикалия дицитрат (140 мг) – по 3 таблетки 4 раза в день; в составе Рулега висмута натрия субцитрат (140 мг) – по 3 таблетки 4 раза в день. **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-Berjejo 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: klinicheskiy 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 antimikrobnaya 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*, opredeliasushchikh 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. / Yanovich 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

Индивидуализированная антисекреторная и полиферментная терапия острого панкреатита легкой степени

В.Е.Назаров[✉], А.Н.Спирин

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Минздрава России. 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41;

СПб ГБУЗ «Николаевская больница». 198510, Россия, Санкт-Петербург, Петергоф, ул. Константиновская, д. 1

[✉]venazarov@mail.ru

Статья посвящена изучению и разработке принципов дифференцированной антисекреторной и полиферментной терапии острого отечного панкреатита.

Цель исследования: оценить эффективность высоких доз полиферментных препаратов для лечения острого отечного панкреатита по сравнению с основными антисекреторными препаратами и определить основные показания к их дифференцированному применению.

Материал и методы. В статье использованы результаты лечения 165 больных острым панкреатитом легкой степени разной этиологии с применением только базисной терапии (11 пациентов – 6,7%), разных антисекреторных средств (91 пациент – 55,2%) и полиферментного препарата Эрми- таль 36 000 Ед (63 больных – 38,2%). Верификация диагноза осуществлялась на основании характерных жалоб и анамнеза, результатов ультразвукового исследования, фиброгастроуденоскопии и лабораторных исследований.

Результаты. Обзор литературных данных о механизмах отрицательной обратной связи позволил обосновать применение высоких доз полифер- ментных препаратов для подавления высвобождения панкреатических ферментов и обеспечения функционального покоя поджелудочной желе- зы при остром отечном панкреатите. На основе статистического анализа оценено влияние антисекреторных и полиферментных препаратов на динамику основных патофизиологических изменений у больных острым панкреатитом легкой степени. Собственные данные подтвердили эффек- тивность применения препарата Эрми таль 36 000 Ед. На основании этого определены принципы дифференцированной антисекреторной терапии и выработаны показания к применению высоких доз полиферментных препаратов в лечении острого панкреатита легкой степени. Дифференци- рованная антисекреторная терапия и применение полиферментных препаратов позволили нам на фоне ежегодного роста общей заболеваемости острым панкреатитом снизить частоту повторных госпитализаций в 6,6 раза (с 10,5 до 1,6%).

Ключевые слова: острый панкреатит легкой степени, антисекреторная терапия, полиферментные препараты.

Для цитирования: Назаров В.Е., Спирин А.Н. Индивидуализированная антисекреторная и полиферментная терапия острого панкреатита легкой степени. Consilium Medicum. 2017; 19 (8.1. Гастроэнтерология): 28–34.

ARTICLE

Individualized antisecretory and polyenzyme therapy of mild acute pancreatitis

V.E.Nazarov[✉], A.N.Spirin

I.I.Mechnikov State Northwestern Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 191015, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Kirochnaia, d. 41;

Nikolaev Hospital. 198510, Russian Federation, Saint Petersburg, Peterhof, ul. Konstantinovskaia, d. 1

[✉]venazarov@mail.ru

Abstract

The article is devoted to the study and elaboration of principles of differentiated antisecretory and multienzyme therapy of acute edematous pancreatitis.

The aim: to evaluate the effectiveness of high doses of multienzyme preparations for the treatment of acute edematous pancreatitis in comparison with the main antisecretory drugs and to determine the main indications for the differentiated application.

Material and methods. This article uses the results of treatment of 165 patients with acute mild pancreatitis of different etiology using only basic therapy (11 patients – 6.7%), various antisecretory drugs (91 patients – 55.2%) and multienzyme preparation, Ermytal 36 000 (63 patients – 38.2%). Verification of diagnosis was carried out based on the typical complaints and medical history, ultrasound, fibrogastroduodenoscopy and laboratory research.

Results. A review of the literature on the mechanisms of negative feedback is allowed to justify the use of high doses multienzyme drugs to suppress the release of pancreatic enzymes and functional rest the pancreas during acute edematous pancreatitis. Based on the statistical analysis assessed the impact of antisecretory and multienzyme preparations on dynamics of the main pathophysiological changes in patients with acute pancreatitis mild. Own data have confirmed the efficacy of the drug, Ermytal 36 000. Based on this, the principles of differentiated antisecretory therapy and worked out indications for use of high doses of multienzyme preparations in the treatment of acute pancreatitis are mild. Differentiated antisecretory therapy and the use of multienzyme preparations allowed us on the background of the annual growth of total incidence of acute pancreatitis is to decrease the frequency of readmissions from 10.5% to 1.6%.

Key words: acute pancreatitis mild antisecretory therapy, multienzyme preparations.

For citation: Nazarov V.E., Spirin A.N. Individualized antisecretory and polyenzyme therapy of mild acute pancreatitis. Consilium Medicum. 2017; 19 (8.1. Gastroenterology): 28–34.

Введение

Несмотря на многочисленные проводимые исследования, острый панкреатит (ОП) сохраняет свою актуальность как проблема. В России за последние 30 лет повсеместно зарегистрирован рост заболеваемости ОП и хроническим панкреатитом в 2 раза [1–4]. По данным А.Н.Калягина [5] и А.В.Пугаева и соавт. [6], распространенность острого и хронического панкреатитов достигает 5–12% среди всех заболеваний органов пищеварения. В Российской Федерации заболеваемость ОП на 1 тыс. населения составляет 2,08% в год [4]. Медицинское и социально-экономическое значение проблемы заключается в том, что на-

блюдается неуклонное увеличение заболеваемости среди лиц работоспособного возраста [3, 4, 7].

Материал и методы

В условиях СПб ГБУЗ «Николаевская больница» прошли лечение 165 больных ОП легкой степени (ОПЛС) разной этиологии. Пациенты с тяжелым течением ОП (с деструктивными формами) в исследование не включались. Мужчин было 83 (50,3%), женщин – 82 (49,7%); пациентов трудоспособного возраста (24–60 лет) – 103 (62,4%), средний возраст составил 43,9±1,73 года (от 20 до 92 лет). Диагноз ОПЛС устанавливался на основании характерных жалоб,

анамнеза, результатов ультразвукового исследования – УЗИ (увеличение размеров головки и хвоста поджелудочной железы – ПЖ, повышение ее эхогенности, ширины холедоха), общеклинических и биохимических анализов крови. Помимо этого учитывались наличие в анамнезе желчнокаменной болезни (ЖКБ) и язвенной болезни, данные эзофагогастродуоденоскопии (выраженные изменения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки – ДПК, эрозивно-язвенные поражения или признаки желудочно-кишечного кровотечения).

Патогенетическое обоснование индивидуализированной терапии ОПЛС

Согласно современным представлениям, в основе развития ОП лежит сочетание панкреатической гиперсекреции и панкреатической гипертензии с токсическими воздействиями на ПЖ, ее ишемией или травмой, которые могут протекать на фоне некоторых эндогенных факторов (стриктура протоков, ряд наследственных заболеваний и т.д.).

Панкреатическая гиперсекреция наблюдается при частом и обильном употреблении алкоголя, сокогонной, жирной и острой пищи, медикаментозной стимуляции (прозерин, ацетилхолин и т.д.), ряде заболеваний, сопровождающихся гиперсекрецией соляной кислоты (язвенная болезнь, гастродуоденит, пищевая токсикоинфекция и т.д.).

Панкреатическая протоковая гипертензия может быть вызвана: спазмом большого дуоденального сосочка (БДС) ДПК или его отеком при гастродуодените любого происхождения, увеличением или снижением секреции соляной кислоты, желчными камнями (спазмы и отек БДС при их прохождении, папиллит, острая блокада БДС с желчно-панкреатическим рефлюксом), околососочковыми дивертикулами ДПК, повышением внутридуоденального давления при дуоденостазе, парезе кишечника, перитоните, травме кишки.

Поэтому лечебно-диагностический алгоритм при ОПЛС включает в себя выявление ведущего этиологического фактора для последующего устранения, ослабления или нейтрализации его действия на пациента. Так, при алкогольном панкреатите исключают прием алкоголя, при ЖКБ, холедохолитиазе либо стриктуре терминального отдела холедоха используют хирургические методы лечения (эндоскопическая папиллосфинктеротомия, холецистэктомия, дренирующие операции). ОП, вызванный инфекционным заболеванием, требует проведения этиотропной антибактериальной терапии, а при гастрогенном панкреатите – применения антисекреторных средств.

В основе антисекреторной терапии лежит понимание основных механизмов регуляции внешнесекреторной функции ПЖ, из которых ведущим является гуморальный механизм, осуществляемый интерстициальными гормонами [8]. Гуморальная регуляция делится на три вида: нейрокринная, эндокринная и паракринная [9]. Экспериментальным путем установлены стимуляторы и ингибиторы панкреатической секреции как общего действия, влияющие и на дуктальные, и на ацинарные клетки, так и селективные, действующие только на один вид клеток (рис. 1).

Секрецию сока ПЖ регулируют в основном гормоны секретин и холицистокинин-панкреозимин (ХЦК-ПЗ). Наиболее значимым ацинарным стимулятором является ХЦК, а дуктальным – секретин. Напротив, мощными ингибиторами ацинарной секреции являются глюкагон и соматостатин, а дуктальной – субстанция Р и соматостатин. Реализация эффекторного воздействия на ацинарную клетку осуществляется посредством мобилизации внутриклеточного кальция, действие же на дуктальную клетку связано с активацией аденилатциклазного механизма. Необходимо отметить, что ХЦК и секретин не являются селективными стимуляторами панкреатической секреции – они действуют как на ацинусы, так и на протоки ПЖ [10].

Рис. 1. Регуляция внешнесекреторной функции ПЖ.

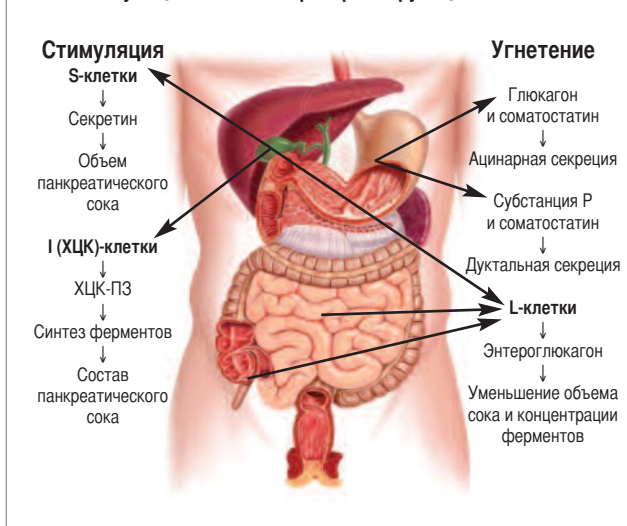


Рис. 2. Теоретическое обоснование ООС.



Основными механизмами стимуляции панкреатической секреции считаются секретиновый (обеспечивает преимущественно увеличение объема панкреатического сока) и ХЦК-панкреозиминный (регулирует преимущественно ферментный состав секрета). Поэтому основными направлениями антисекреторной терапии считаются: уменьшение объема панкреатического сока (достигается введением ингибиторов протонной помпы, H₂-блокаторов гистамина, октреотида); подавление высвобождения панкреатических ферментов (октреотид, трипсин и панкреатин интрадуоденально); блокада синтеза ферментов, антиметаболический эффект (цитостатики: 5-фторурацил – 5-ФТУ, фторафур) [2, 8]. Однако существующие на сегодняшний день методы подавления панкреатической секреции и купирования боли далеки от совершенства и оказывают положительное действие лишь в 30–65% случаев ОП [11]. На практике ни один из лекарственных препаратов не оказывает действия, необходимого для создания полного покоя ПЖ, поэтому разработка такого средства в настоящее время продолжается.

Изучая механизмы обратного торможения панкреатической секреции, многие исследователи указывают на тормозные эффекты основных панкреатических ферментов: амилазы, липазы и протеаз, по принципу отрицательной обратной связи (ООС); рис. 2. При этом отмечается влия-

| Основные патофизиологические изменения | Частота, % |
|--|------------|
| Отек | 76 |
| Фиброз | 40 |
| Протоковая панкреатическая гипертензия | 14 |
| Билиарная гипертензия | 40 |
| Цитолиз (уклонение ферментов) | 83 |
| Токсический гепатит | 75 |
| Гиперсекреция HCl | 56 |
| Воспаление | 79 |

ние дозы вводимого фермента на скорость и селективность панкреатического торможения – чем выше была доза вводимого интрадуоденально фермента (до определенного предела), тем быстрее происходило снижение секреции ПЖ, а эффект был более генерализованный [12–14].

Перечисленные принципы ООС создают предпосылки для применения высоких доз полиферментных препаратов в условиях ОПЛС. В нормальных условиях в ответ на прием пищи слизистой оболочкой ДПК вырабатывается ХЦК-релизинг-пептид (ХЦК-РП), который индуцирует продукцию и выделение I-клетками ХЦК, являющегося основным стимулятором выделения желчи и сока ПЖ, богатого пищеварительными ферментами. Физиологическими инактиваторами ХЦК-РП являются протеазы панкреатического сока, в основном трипсин. Во время приема пищи белок, поступая в ДПК, начинает связываться с трипсином, что приводит к росту ХЦК-РП в просвете ДПК, экспрессии ХЦК и усилению секреции ПЖ.

У больных в условиях ОПЛС данный механизм приводит к усилению болевого синдрома. На фоне низкой концентрации пищеварительных ферментов инактивация ХЦК-РП не происходит. В этих условиях стимуляция ПЖ-секреции ХЦК ведет к усугублению протоковой гипертензии и усилению болевого синдрома. При интрадуоденальном введении высоких доз полиферментных пре-

паратов наступает угнетение секреции ПЖ, возникает ее функциональный покой [16]. Значимым моментом в терапии ОПЛС с помощью высоких доз полиферментных препаратов являются коррекция избыточной закисленности и поддержание в просвете рН на уровне 5,5 и выше с помощью антисекреторных средств [2].

Данные факты легли в основу проведенного нами пилотного исследования по изучению использования полиферментных препаратов в высоких дозах для лечения ОПЛС, которое проводилось с 2008 по март 2011 г. при соблюдении международных и российских нормативных актов, регламентирующих правоотношения по проведению клинических исследований. Каждому пациенту были разъяснены цели, задачи исследования, необходимость применения используемых лекарственных препаратов.

В качестве полиферментного препарата был выбран Эрмиталь 36 000 Ед, потому что на момент начала исследования это был единственный зарегистрированный в России современный препарат панкреатина, содержащий высокие дозы ферментов (липаза 36 000 Ед, амилаза – 18 000 Ед, протеазы – 1200 Ед) в виде микротаблетированной лекарственной формы, которая способствует равномерному распределению по всему объему пищи в желудке. При этом каждая микротаблетка покрыта энтеросолюбильной оболочкой, что гарантирует высокую кислотостойкость ферментов в желудке и их быстрое высвобождение в ДПК.

Дизайн пилотного исследования и применение полиферментного препарата Эрмиталь 36 000 Ед на основании приведенных экспериментальных данных о физиологических механизмах отрицательной обратной связи были рассмотрены и утверждены на заседании ЛЭК СПб ГБУЗ «Николаевская больница».

Помимо дифференцированного применения антисекреторных и полиферментных препаратов в составе комплексного лечения осуществляли противовоспалительную, противотечную и дезинтоксикационную терапию, проводили назначение спазмолитиков или прокинетики для коррекции двигательного-эвакуаторных нарушений, при выявлении токсического гепатита – назначение гепатотропной терапии и т.д.

| ПФИ | Базис, % | 5-ФТУ, % | Октреотид, % | Фамотидин и омепразол, % | Эрмиталь, % | p |
|------------------------|----------|----------|--------------|--------------------------|-------------|-------|
| Отек | 77,8 | 72 | 71,8 | 84,6 | 77,4 | 0,01 |
| Фиброз | 70 | 78,6 | 95,2 | 81,8 | 77,8 | 0,01 |
| Протоковая гипертензия | – | 87,5 | 76,9 | 66,7 | 69,2 | 0,005 |
| Билиарная гипертензия | 81,8 | 100 | 73,3 | 87,9 | 77,4 | 0,03 |
| Цитолиз | 75 | 100 | 71,4 | 83,6 | 74,2 | 0,03 |
| Токсический гепатит | 75 | 75 | 78,6 | 88,1 | 78,2 | 0,01 |
| Воспаление | 76,5 | 81,5 | 73,3 | 87,3 | 83,1 | 0,005 |
| Гиперсекреция HCl | 55,6 | 75 | 71,4 | 78,1 | 73,3 | 0,07 |

| ПФИ | Базис, % | 5-ФТУ, % | Октреотид, % | Фамотидин и омепразол, % | Эрмиталь, % | p |
|------------------------|----------|----------|--------------|--------------------------|-------------|-------|
| Отек | 77,8 | 64 | 48,7 | 72,3 | 75,8 | 0,02 |
| Фиброз | 70 | 71,4 | 76,2 | 81,8 | 83,3 | 0,01 |
| Протоковая гипертензия | – | 75 | 53,9 | 66,7 | 69,2 | 0,005 |
| Билиарная гипертензия | 81,8 | 66,7 | 60 | 72,7 | 77,4 | 0,02 |
| Токсический гепатит | 75 | 64 | 59,5 | 74,6 | 78,2 | 0,01 |
| Цитолиз | 75 | – | 55,1 | 73,1 | 74,2 | 0,03 |
| Воспаление | 76,5 | 70,4 | 55,6 | 76,2 | 84,8 | 0,006 |
| Гиперсекреция HCl | 55,6 | 70,8 | 51,4 | 68,3 | 73,3 | 0,07 |

Таблица 4. Эффективность антисекреторных и полиферментных препаратов в зависимости от выделенных патофизиологических изменений

| ПФИ | Базис | 5-ФТУ | Октреотид (Октрид) | Фамотидин и омепразол | Эрмиталь |
|------------------------|-------|-------|--------------------|-----------------------|----------|
| Отек | + | - | - | + | + |
| Фиброз | - | - | + | + | - |
| Протоковая гипертензия | - | + | - | - | - |
| Билиарная гипертензия | + | + | - | + | - |
| Цитолиз | - | + | - | + | - |
| Токсический гепатит | - | - | + | + | + |
| Воспаление | - | + | - | + | + |
| Гиперсекреция HCl | - | - | + | + | + |



Результаты индивидуализированной антисекреторной и полиферментной терапии

Во многих руководствах, монографиях и методических рекомендациях указано, что консервативное лечение начинают с проведения базисной терапии, которая включает в себя: голод, назогастральное дренирование, местную гипотермию, анальгетики, спазмолитики, внутривенные инфузии, проводимые в режиме форсированного диуреза [4, 20]. Базисную терапию целесообразно усиливать антисекреторной и антиферментной терапией [21, 22].

Для проведения оценки влияния основных антисекреторных и полиферментных препаратов в проводимом проспективном исследовании на первоначальном этапе мы решили определить частоту встречаемости основных

патофизиологических изменений (ПФИ) у больных ОПЛС. Данные расчетов представлены в табл. 1.

Далее мы решили оценить влияние основных антисекреторных препаратов на течение выделенных ПФИ и, соответственно, эффективность проводимой терапии. Эффективность оценивалась по двум интегральным критериям: объективное улучшение (по динамике общеклинических и биохимических показателей сыворотки крови при поступлении, на 3 и 7-е сутки и УЗИ при поступлении и на 7-е сутки) и субъективное улучшение (по результатам специально адаптированного опросника по скорости регресса болевого синдрома, исчезновения диспепсических жалоб, положительной динамики клинической картины, времени возобновления питания). Данные расчеты приведены в табл. 2, 3.

Так, на отек ПЖ лучше всего действовали фамотидин, Эрмиталь и базисные средства, а октреотид и 5-ФТУ – хуже. При фиброзе ПЖ лучшее влияние оказывали октреотид и фамотидин, а 5-ФТУ и Эрмиталь – умеренное влияние. Синдром протоковой гипертензии лучше всего влиялся с помощью 5-ФТУ, а остальные антисекреторные препараты и базисные средства оказывали минимальное действие. При синдроме билиарной гипертензии работали лучше 5-ФТУ, фамотидин и базисные средства, а остальные препараты – хуже. При синдроме цитолиза рекомендуется назначать 5-ФТУ и фамотидин; при синдроме токсического гепатита – фамотидин, Эрмиталь и октреотид, а 5-ФТУ и базисные препараты работают хуже. При воспалении лучше действовали фамотидин, Эрмиталь и 5-ФТУ. При синдроме гиперсекреции хлороводорода (НСI) средствами выбора были фамотидин и омепразол, умеренное влияние оказывали октреотид и 5-ФТУ.

Схематически все данные представлены в итоговой табл. 4.

Таким образом, на тот или иной синдром оказывают влияние все перечисленные препараты в зависимости от механизма действия, и действие их разнонаправленное (что-то больше уменьшает отек, что-то лучше нормализует биохимические показатели и т.д.). Дифференцированная антисекреторная и полиферментная терапия проводится с учетом имеющихся у конкретного больного патофизиологических изменений и особенностей действия препаратов.

Так, фамотидин и омепразол, снижая преимущественно секрецию соляной кислоты, корректируют связанные с гиперсекрецией нарушения: отек, воспаление, цитолиз, фиброз, токсический гепатит и билиарную гипертензию.

Октреотид, обладая более мощным и универсальным антисекреторным и трофическим действием, может применяться как при фиброзе и развитии токсического гепатита, так и при поражениях, связанных с гиперсекрецией соляной кислоты, но при отсутствии билиарной гипертензии.

5-ФТУ, являясь антиметаболитом, подавляет синтез и активацию ферментов, что приводит к снижению преимущественно цитолиза, воспаления, протоковой и билиарной гипертензии.

Кроме того, оказалось, что эффективность применения панкреатина в высокой дозе не уступает действию основных антисекреторных средств, а иногда и лучше корректирует те или иные синдромы (например, при воспалении или токсическом гепатите). Для оценки эффективности полиферментной терапии высокими дозами мы провели дополнительные расчеты субъективной и объективной эффективности данных препаратов и сравнили их с базисными средствами и антисекреторными препаратами (рис. 3, 4). Как видно из представленных данных, при использовании Эрмитала 36 000 Ед в составе консервативной терапии при ОПЛС улучшение отмечали 79,4 и 80,2% пациентов соответственно. Вместе с тем 15,8% (против 2,2%) больных на фоне проводимой терапии отметили ухудшение.

При оценке результатов объективной эффективности проводимой полиферментной терапии (см. рис. 4) картина была сходной, однако имела ряд отличий. Так, положительная динамика данных лабораторных и инструментальных исследований наблюдалась статистически значимо чаще ($p < 0,05$) при назначении Эрмитала 36 000 Ед, чем при использовании традиционных антисекреторных препаратов (77,8 и 57,1% соответственно), однако при этом относительно чаще наблюдали и ухудшение клинических показателей (17,5% против 3,3%).

Проанализировав представленные данные, а также особенности течения заболевания у больных с отсутствием эффекта или ухудшением состояния, мы определили показания и противопоказания для проведения полиферментной терапии высокими дозами при ОПЛС:

- Применение полиферментных препаратов в высоких дозах (ПФВД) в составе комплексной терапии показано

большинству больных ОПЛС, особенно алкогольного генеза. При этом ПФВД назначают натощак 3 раза в день во время обострения и перед едой – при расширении диеты. В последующем, после выписки из стационара, целесообразно продолжить полиферментную терапию в стандартных дозировках, согласно инструкции по применению.

- Применение ПФВД малоэффективно у пожилых больных (преимущественно женщин) с острым билиарным панкреатитом (при повышении уровня билирубина и трансаминаз в сыворотке крови или наличии ЖКБ), у которых обострение заболевания протекает с выраженной амилаземией при нормальных показателях периферической крови на фоне билиарной гипертензии и отсутствии увеличения УЗИ-размеров ПЖ.

Заключение

Говоря о результатах дифференцированного применения антисекреторных средств, хочется отметить одну особенность СПб ГБУЗ «Николаевская больница»: она является центральной районной больницей г. Петродворца, и повторные госпитализации пациентов происходят, как правило, в этот же стационар. Поэтому нам удалось проследить частоту повторных госпитализаций больных ОПЛС в хирургический стационар (рис. 5).

Комментируя рис. 5, следует выделить следующие периоды. До 2002 г. включительно лечение ОПЛС ограничивалось лишь применением стандартной базисной терапии. С 2003 по 2006 г. началось активное использование антисекреторных препаратов, которое было недифференцированным, а выбор определялся лишь предпочтениями врача, организационными и экономическими причинами. С 2007 по 2009 г. антисекреторные препараты стали применяться дифференцированно, согласно определенным критериям с рекомендациями продолжить поддерживающее лечение после выписки из стационара (антисекреторные и полиферментные препараты, спазмолитики).

В 2011 г. мы выполнили основную часть данного исследования. Как видно из рис. 5, дифференцированная антисекреторная терапия и применение полиферментных препаратов позволили нам на фоне ежегодного роста общей заболеваемости ОП снизить частоту повторных госпитализаций в 6,6 раза (с 10,5 до 1,6%).

Литература/References

1. Нестеренко Ю.А., Глобай В.П., Шаповальянц С.Г. Хронический панкреатит. М., 2000. / Nesterenko Ju.A., Global V.P., Shapoval'iants S.G. Khronicheskii pankreatit. M., 2000. [in Russian]
2. Губергриц Н.Б. Практическая панкреатология. Донецк, 2006. / Gubergrits N.B. Prakticheskaia pankreatologija. Donetsk, 2006. [in Russian]
3. Панов В.П. Диагностика и комплексное лечение острого панкреатита. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2006. / Panov V.P. Diagnostika i kompleksnoe lechenie ostrogo pankreatita. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. SPb., 2006. [in Russian]
4. Шабунин А.В., Араблинский А.В., Лукин А.Ю. Панкреонекроз: диагностика и лечение. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. / Shabunin A.V., Arablinskii A.V., Lukin A.Yu. Pankreonekroz: diagnostika i lechenie. M.: GEOTAR-Media, 2014. [in Russian]
5. Калягин А.Н. Современный взгляд на применение кваматела при панкреатитах. Терапевт. 2005; 6 (7): 44–7. / Kaliagin A.N. Sovremenniy vzglad na primenenie kvamatela pri pankreatitakh. Terapevt. 2005; 6 (7): 44–7. [in Russian]
6. Пугаев А.В., Ачкасов Е.Е. Острый панкреатит. М., 2007. / Pugaev A.V., Achkasov E.E. Ostryi pankreatit. M., 2007. [in Russian]
7. Гольцов В.Р. Диагностика и лечение острого панкреатита в ферментативной фазе заболевания. Дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2005. / Goltsov V.R. Diagnostika i lechenie ostrogo pankreatita v fermentativnoi faze zabolevaniia. Dis. ... d-ra med. nauk. SPb., 2005. [in Russian]
8. Губергриц Н.Б., Христин Т.Н. Клиническая панкреатология. Донецк, 2000. / Gubergrits N.B., Khristich T.N. Klinicheskaja pankreatologija. Donetsk, 2000. [in Russian]
9. Богер, М.М. Панкреатиты (физиологический и патофизиологический аспекты). Новосибирск: Наука, 1984. / Boger, M.M. Pankreatity (fiziologicheskii i patofiziologicheskii aspekty). Novosibirsk: Nauka, 1984. [in Russian]

10. Коротко Г.Ф. Секрeция поджелудочной железы. М., 2002. / Korot'ko G.F. Sekreitsiia podzheludochnoi zhelezy. M., 2002. [in Russian]
11. Buchler M, Friess H. Inhibition of pancreatic secretion to prevent postoperative complications following pancreatic resection. *Acta Gastroenterol Belg* 1993; 56 (4): 271–8.
12. Восканян С.Э., Коротко Г.Ф., Оноприев В.И. и др. Минимизация функциональной активности поджелудочной железы в хирургической гастроэнтерологии. Материалы VII Российской гастроэнтерологической недели. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2001; 11 (5); Прил. 15. / Voskaniian S.E., Korot'ko G.F., Onopriev V.I. i dr. Minimizatsiia funktsional'noi aktivnosti podzheludochnoi zhelezy v khirurgicheskoi gastroenterologii. *Materialy VII Rossiiskoi gastroenterologicheskoi nedeli. Ros. zhurn. gastroenterol., gepatol., koloproktol.* 2001; 11 (5); Pril. 15. [in Russian]
13. Olds B, Lyman RM. Factor involved in the intestinal feedback regulation of pancreatic enzyme secretion in the rat. *Proc Soc Exp Biol* 1975; 148 (3): 897–903.
14. Osnes M, Hanssen LE. The influence of intraduodenal administration of pancreatic juice on the bile – induced pancreatic secretion and immunoreactive secretion release in man. *Scand J Gastroeterol* 1980; 15 (8): 1041–7.
15. Yasui A, Nmiura Y, Hayakawa N. Feedback regulation of basal pancreatic secretion in humans. *Pancreas* 1988; 3: 681–7.
16. Li P, Dexter L, Chang O. A cholecystokinin releasing peptid mediates feedback regulation of pancreatic secretion. *Am J Physiol* 1989; 256 (2): 430–5.
17. Оноприев В.И., Коротко Г.Ф., Восканян С.Э. и др. Эндоскопически ассистированная дуоденальная энзимингибция секреции поджелудочной железы в лечении острого панкреатита. Материалы V Московского Международного конгресса по эндоскопической хирургии. М., 2001; с. 322–4. / Onopriev V.I., Korot'ko G.F., Voskaniian S.E. i dr. Endoskopicheski assistirovannaia duodenal'naia enzimoingibitsiia sekretsii podzheludochnoi zhelezy v lechenii ostrogo pankreatita. *Materialy V Moskovskogo Mezh-dunarodnogo kongressa po endoskopicheskoi khirurgii.* M., 2001; s. 322–4. [in Russian]
18. Andren-Sandberg A, Ihsii I. Regulatori effects on the pancreas of introduced pancreatic juice and tripsin in the Syrian golden hamster. *Scand J Gastroeterol* 1983; 18 (5): 697–706.
19. Slaff J, Jacobson D, Tillman CR. Protease-specific supression o pancreatic exocrine secretion. *Gastroeterology* 1984; 87 (1): 44–52.
20. Легос А.А., Соседова В.В., Фатихова Л.Т. К вопросу о консервативном лечении острого панкреатита. Материалы VII Всероссийского съезда анестезиологов и реаниматологов. СПб., 2000. / Legos A.A., Sosedova V.V., Fatikhova L.T. K voprosu o konservativnom lechenii ostrogo pankreatita. *Materialy VII Vserossiiskogo s'ezda anesteziologov i reanimatologov.* SPb., 2000. [in Russian]
21. Толстой А.Д., Курыгин А.А., Панов В.П., Стойко Ю.М. Панкреатогенные оментобурситы (патогенез, диагностика, лечение). СПб., 2003. / Tolstoi A.D., Kurygin A.A., Panov V.P., Stoiko Iu.M. Pankreatogennye omentobursity (patogenez, diagnostika, lechenie). SPb., 2003. [in Russian]
22. Назаров В.Е., Спириин А.Н. Применение высоких доз полиферментных препаратов для лечения острого отечного панкреатита. *Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол.* 2012; 3: 35–42. / Nazarov V.E., Spirin A.N. Primenenie vysokikh doz polifermentnykh preparatov dlia lecheniia ostrogo otechnogo pankreatita. *Klin. perspektivy gastroenterol., gepatol.* 2012; 3: 35–42. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Назаров Виталий Евгеньевич – д-р мед. наук, проф. ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И.Мечникова». E-mail: venazarov@mail.ru

Спириин Алексей Николаевич – канд. мед. наук, врач-хирург СПб ГБУЗ «Николаевская больница». E-mail: aspirin_77@mail.ru

Функциональные расстройства желчного пузыря в практике терапевта

С.Н.Мехтиев✉, О.А.Мехтиева

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8
✉sabirm@mail.ru

В статье обсуждается проблема функциональных билиарных расстройств, в частности, функционального расстройства желчного пузыря: новые взгляды на этиопатогенетические механизмы развития данной патологии, современные клинические и лабораторно-инструментальные критерии диагностики, правила формулировки диагноза, подходы к медикаментозному и хирургическому лечению, предложена рабочая схема терапии и профилактики заболевания с позиции Римских критериев IV, принятых в 2016 г., и собственного клинического опыта.

Ключевые слова: функциональные билиарные расстройства, функциональное расстройство желчного пузыря, гимекромон, урсодезоксихолевая кислота, холецистэктомия.

Для цитирования: Мехтиев С.Н., Мехтиева О.А. Функциональные расстройства желчного пузыря в практике терапевта. Consilium Medicum. 2017; 19 (8.1. Гастроэнтерология): 35–41.

REVIEW

Functional disorders of the gallbladder in the practice of the therapist

S.N.Mekhtiev✉, O.A.Mekhtieva

I.M.Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. L'va Tolstogo, d. 6/8
✉sabirm@mail.ru

Abstract

The article discusses the problem of functional biliary disorders, particularly functional disorders of the gallbladder: new views of etiopathogenetic mechanisms of development of this pathology, modern clinical and laboratory criteria for diagnosis, the rules of the formulation of the diagnosis, approaches to pharmacological and surgical treatment proposed working scheme of therapy and prevention of the disease, from the perspective of the Roman criteria IV taken in 2016, and our own clinical experience.

Key words: functional biliary disorder, a functional disorder of the gallbladder, gimekromon, ursodeoxycholic acid, cholecystectomy.

For citation: Mekhtiev S.N., Mekhtieva O.A. Functional disorders of the gallbladder in the practice of the therapist. Consilium Medicum. 2017; 19 (8.1. Gastroenterology): 35–41.

Н а сегодняшний день функциональные билиарные расстройства (ФБР) являются довольно частой патологией, с которой сталкиваются врачи-интернисты в своей практике. Это связано с широкой распространенностью заболеваний билиарной системы, встречающихся у 15% взрослого населения в экономически развитых странах. Важно отметить, что в 2/3 всех случаев ФБР – это вторичное заболевание, которое развивается на фоне существующего поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в том числе других функциональных гастроинтестинальных расстройств [1, 2].

По определению, ФБР представляют собой комплекс клинических симптомов, обусловленных моторно-тонической дисфункцией желчного пузыря (ЖП) и сфинктеров желчевыводящих путей, прежде всего сфинктера Одди (СО). Они проявляются нарушением оттока желчи и/или повышением давления в двенадцатиперстной кишке (ДПК) с развитием болевого абдоминального синдрома в эпигастральной области, правом или левом подреберье [1, 3, 4].

Функциональное расстройство ЖП (ФРЖП) составляет 12,5% среди всех ФБР. Причем в клинической практике наиболее часто (около 60–70% всех случаев) встречается гипотоническая форма заболевания [5, 6].

В мае 2016 г. состоялась официальная презентация Римских критериев IV, посвященных функциональной патологии ЖКТ, в которых была отмечена большая актуальность и сложность проблемы ФРЖП в связи с ее значимым ростом и недостаточно изученными механизмами развития данной патологии. При этом эксперты подчеркивают необходимость усовершенствования лечебно-диагностических алгоритмов, позволяющих верифицировать диагноз, уменьшить количество инвазивных диагностических вмешательств и холецистэктомии [7].

В этой связи для практикующих врачей довольно актуальными являются вопросы:

1. Какие в настоящее время известны основные этиопатогенетические механизмы развития ФРЖП?
2. Какие существуют современные клинические критерии диагностики ФРЖП?
3. Какие лабораторно-инструментальные методы необходимы для постановки диагноза ФРЖП?
4. Как правильно сформулировать диагноз ФРЖП?
5. Какие существуют современные подходы к лечению ФРЖП?
6. Каковы показания для хирургического лечения ФРЖП?

Этиопатогенетические механизмы развития ФРЖП

Существует большой спектр первичных и вторичных причин, которые обуславливают высокую распространенность ФБР и, в частности, ФРЖП (табл. 1) [1, 3, 8].

Ряд специалистов считают, что для нарушения моторики ЖП актуальными являются факторы риска желчнокаменной болезни (ЖКБ). Так, комплекс предрасполагающих причин, приводящих к нарушениям реологических свойств желчи и ФРЖП, был сформулирован Д.Дивером еще в конце XIX в. (правило пяти "f").

Правила J.Deaver (1855–1931):

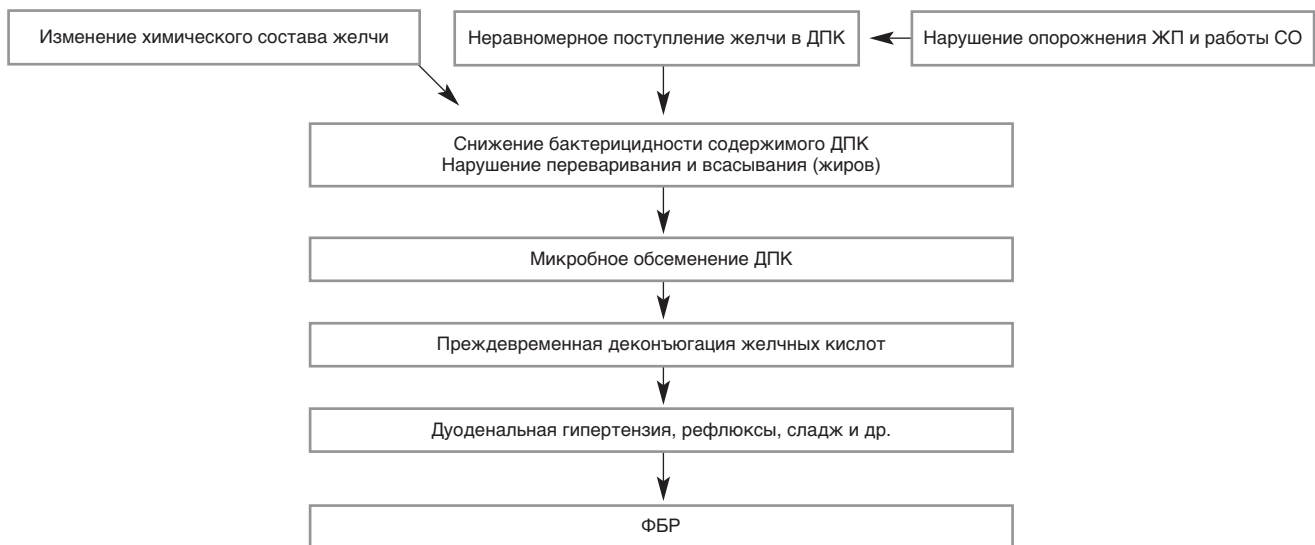
- 1) female – женщина;
- 2) fat – полная;
- 3) fair – блондинка;
- 4) forties – старше 40 лет;
- 5) fertile – неоднократно рожавшая.

В них подчеркивается роль генетических, дисметаболических, гормональных и возрастных факторов.

На основе данных, полученных современными методами диагностики, показано, что при ФРЖП большое значение может иметь развитие микрохолецистолитиаза и воспалительных изменений его стенки, которые приводят к

| Первичные | Вторичные |
|--|---|
| <p>Наследственная предрасположенность (ферментативные дефекты синтеза солюбилизаторов желчи, синдром Жильбера)</p> <p>Врожденная патология (слабость гладкой мускулатуры ЖП, аномалии строения ЖП, желчевыводящих путей)</p> <p>Конституциональная предрасположенность (астенический тип телосложения или ожирение)</p> <p>Пожилой возраст (снижение чувствительности мышц ЖП и СО к нейрогормональным стимулам)</p> <p>Нарушение регуляции вегетативной нервной системы (дискоординация ЖП и пузырного протока)</p> | <p>Хронические заболевания ЖКТ (гастрит, дуоденит, колит, илеит, язвенная болезнь, целиакия), при которых нарушается выработка кишечных гормонов (гастрина, секретина, холецистокинина и др.), влияющих на моторику ЖП</p> <p>Хронические заболевания печени (нарушение выработки желчных кислот, холестаза)</p> <p>Хронические воспалительные процессы органов брюшной полости и малого таза: аднексит, киста яичника, пиелонефрит и др. В ответ на раздражение пораженного органа (висцеро-висцеральные рефлексy) изменяется чувствительность ЖП</p> <p>Инфекции (бактериальные, вирусные, глистные, паразитарные, лямблиоз). Токсины вирусов и бактерий воздействуют на нервно-мышечный аппарат ЖП, вызывая повышенное раздражение</p> <p>Гормональные расстройства: сахарный диабет, гипер- и гипотиреоз, гиперэстрогемия (в том числе при беременности), ожирение</p> <p>Послеоперационные состояния при холецистэктомии (в случае развития функционального расстройства СО), резекции желудка, кишки, наложении анастомозов, ваготомии</p> <p>Аллергические заболевания (повышенное раздражение аллергенами нервно-мышечного аппарата ЖП нарушает взаимосвязь между сокращением и расслаблением)</p> <p>Психозомоциональные перегрузки (приводят к нарушению вегетативной регуляции)</p> <p>Гиподинамия (приводит к застою желчи)</p> <p>Алиментарные нарушения (пища, бедная растительными волокнами, а также с избытком углеводов и животных белков, нерегулярное питание, переедание, быстрая еда, непережевывание, голодание с резкой редукцией массы тела, длительное парентеральное питание)</p> <p>Применение лекарственных препаратов, приводящих к нарушению реологических свойств желчи (пероральные контрацептивы, препараты для нормализации липидного обмена, цефтриаксон, производные сандостатина)</p> |

Рис. 1. Механизм развития ФБР.



нарушениям чувствительности ЖП к регулирующим гормонам и развитию его гипотонии [9–12].

На сегодняшний день при данной патологии выявлены множественные дефекты сократимости ЖП, в том числе его спонтанной активности и аномальных реакций, как на нервную стимуляцию, так и на стимуляцию холецистокинином (ХЦК). Имеются пока только экспериментальные доказательства причастности нескольких молекул, которые могут связывать воспаление с моторикой, наиболее важной из которых является простагландин E_2 [9, 11].

При этом почти в 30% ФРЖП обусловлено его повышенной сократимостью и гипертонусом, которые могут быть связаны с выраженной ваготонией, а также воспалительными изменениями [7, 13].

Чем же чревато появление ФРЖП для пациента?

По данным исследователей, при нарушениях работы ЖП и оттока желчи развивается целый комплекс патологических нарушений, а именно:

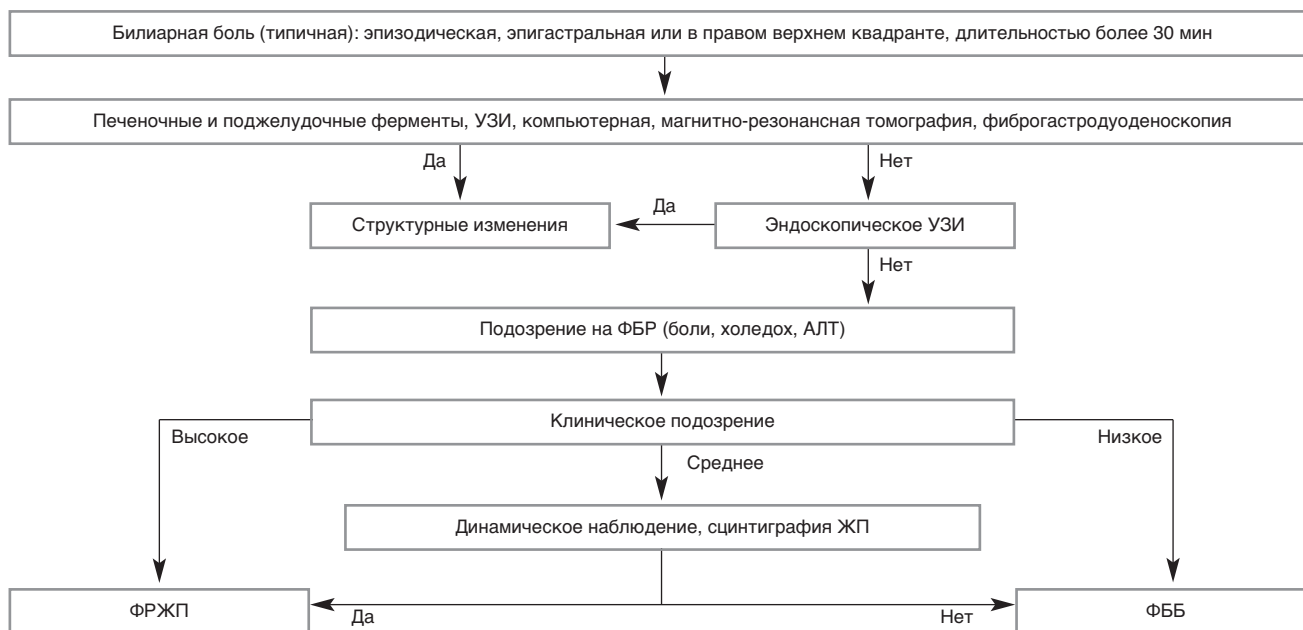
- нарушение переваривания и всасывания жиров с возникновением стеатореи (вследствие нарушения их

эмульгирования и снижения активирования панкреатических ферментов);

- нарушение всасывания жирорастворимых витаминов;
- развитие кишечной диспепсии в виде диареи, чередующейся с запорами (вследствие развития синдрома избыточного бактериального роста – СИБР при снижении бактериостатического эффекта желчи, нарушения кишечной перистальтики);
- нарушение гепатоэнтеральной циркуляции желчных кислот (вследствие нарушения оттока желчи, преждевременной деконъюгации желчных кислот в ДПК и потери их с калом в условиях СИБР), приводящее к ухудшению физико-химических свойств желчи, ЖКБ, усугублению нарушения всасывания жиров;
- формирование дуоденальной гипертензии (вследствие нарушения переваривания и всасывания жиров в ДПК, развития в ней СИБР) с возникновением дуодено-гастрального рефлюкса, что усугубляет расстройство оттока желчи и панкреатического сока в ДПК и нарушение всасывания жиров (рис. 1).

| Признак | Гиперкинезия ЖП | Гипокинезия ЖП |
|------------------------|---|--|
| Болевой синдром | Приступообразная, интенсивная, в эпигастрии и правом подреберье | Постоянная, ноющая, чувство тяжести в правом подреберье, уменьшающаяся после желчегонных средств |
| Диспептический синдром | Рвота усиливает боль, тошнота, горечь во рту | Рвота приносит облегчение, отрыжка горьким, тошнота, запоры может быть диарея после жирной пищи |

Рис. 2. Алгоритм верификации диагноза ФРЖП.



Примечание. ФББ – функциональная билиарная боль.

Клинические критерии диагностики ФРЖП

Наиболее актуальными для ФРЖП клиническими синдромами в зависимости от типа нарушений его моторной функции являются (табл. 2):

1. Болевой абдоминальный (боль в эпигастрии и правом подреберье).
2. Диспептический в виде билиарной диспепсии (горечь во рту, воздушные отрыжки, чувство быстрого насыщения, тяжести и болей в эпигастрии, тошноты и эпизодической рвоты с желчью); кишечной диспепсии (неустойчивый стул, безболевого поносы, чередующиеся с запорами, дискомфорт в брюшной полости).
3. Астеновегетативный (раздражительность, повышенная утомляемость, головная боль, повышенная потливость).

При этом важно учитывать общие признаки, характерные для всех функциональных расстройств органов ЖКТ, в том числе ФБР:

- продолжительность основных симптомов не менее 3 мес на протяжении последнего года;
- отсутствие органической патологии;
- множественный характер жалоб при общем хорошем состоянии и благоприятное течение заболевания без заметного прогрессирования;
- важна роль психоэмоциональных факторов в провоцировании приступов боли.

Основные признаки ФРЖП (Римские критерии IV, 2016)

1. Билиарная боль, соответствующая следующим характеристикам:
 - нарастает и становится постоянной, продолжительностью до 30 мин и более;
 - рецидивирует с разными промежутками времени (не обязательно ежедневно);

- достаточно интенсивная, чтобы мешать повседневной деятельности или быть причиной экстренной госпитализации;
 - не достоверно (менее 20%) связана с моторикой кишечника (не уменьшается после стула);
 - несущественно (менее 20%) уменьшается после приема антацидов, подавлении секреции соляной кислоты, после еды или изменения положения тела;
 - может быть связана с тошнотой и/или рвотой;
 - иррадирует в спину и/или правую подлопаточную область;
 - вызывает нарушения сна (может приводить к пробуждению ночью).
2. Сохранный ЖП.
 3. Отсутствие камней в ЖП или других структурных нарушений.

Поддерживающие критерии ФРЖП:

1. Низкая сократительная способность ЖП [фракция выброса (ФВ) ЖП – ФВЖП] по данным визуализирующих методов исследования (не является специфическим признаком и не требуется для постановки диагноза).
 2. Нормальные размеры холедоха (до 0,6 см).
 3. Нормальные показатели печеночных ферментов, билирубина, амилазы/липазы.
- Во время физикального обследования пациента с ФРЖП можно обнаружить появление налета желто-коричневого цвета на корне языка (при развитии дуодено-гастрального рефлюкса), болезненность при пальпации в точке Маккензи (точке ЖП).

Итак, согласно Римским критериям IV, принятым в 2016 г., ФРЖП диагностируется у пациентов с билиарной болью и неповрежденным ЖП (без камней или сладжа, по крайней мере вначале), при возможных нарушениях его моторики,

неизменных размерах холедоха (до 0,6 см) и нормальных в большинстве случаев биохимических показателей крови (аланинаминотрансферазы – АЛТ, аспартатамино-трансферазы – АСТ, билирубина, амилазы, липазы). Последние, однако, могут повышаться на фоне приступа боли и имеющейся неалкогольной жировой болезни печени [7].

Лабораторно-инструментальные методы, необходимые для постановки диагноза ФРЖП

При лабораторном обследовании пациента с ФРЖП важно исключить активный воспалительный процесс в ЖП (лейкоциты, скорость оседания эритроцитов, С-реактивный белок), а также оценить показатели печеночных ферментов (АЛТ, АСТ, γ -глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, билирубина и амилазы/липазы). В случае их повышения требуется проведение дифференциального диагноза с холециститом, панкреатитом, гепатитом, функциональным расстройством СО. При этом в ряде случаев при патологии печени повышение биохимических маркеров не исключает наличие ФРЖП, в связи с чем данные параметры отнесены не к основным, а поддерживающим критериям ФРЖП.

Учитывая частую коморбидность ФРЖП с другой патологией ЖКТ, а также метаболическими нарушениями, необходимо исследование показателей липидограммы, гликемии, копрограммы.

Ключевой вопрос, ответ на который до сих пор не дан экспертами, – какие инструментальные методы оценки сократительной функции ЖП являются наиболее информативными для диагностики ФРЖП в повседневной клинической практике.

Так, динамическая гепатобилиарная сцинтиграфия является принятым методом диагностики нарушений функции ЖП, но трактовка ее результатов до настоящего времени является спорной. Исследование включает внутривенное введение меченых техницием 99m (Тс 99m) радиофармпрепаратов. Эти соединения легко выводятся из организма в составе желчи и хорошо концентрируются в ЖП. Кривую активности/времени для ЖП получают из серийных наблюдений за опорожнением ЖП, которая выражается как ФВЖП.

Эксперты считают, что при рассмотрении вопроса необходимости выполнения ХЦК-индуцированной сцинтиграфии важным шагом является надлежащий отбор пациентов [14, 15]. Так, было выявлено, что замедленное опорожнение ЖП диагностируется и во многих других случаях, в том числе у лиц с бессимптомным течением и больных с другими функциональными гастроинтестинальными расстройствами. Кроме того, было установлено, что инъекция ХЦК может вызвать билиарную боль и стимуляцию перистальтики кишечника, что в свою очередь также может вызвать неприятные симптомы. Важно также, что в некоторых странах ХЦК-содержащие препараты не утверждены для использования человеком. Именно поэтому диагностическая ценность теста ХЦК-стимулированной сцинтиграфии находится под вопросом. Таким образом, в настоящее время нет достаточных доказательств для рекомендации этого метода в широкой клинической практике вследствие отсутствия четких показаний и данных о его прогностической ценности.

Сократительная способность ЖП также может быть оценена с помощью повторного динамического ультразвукового исследования (УЗИ) после стимуляции сорбитом или ксилитом, но данная методика еще не стала популярной и общепринятой в рутинной клинической практике.

Сейчас предпринимаются попытки изучить закономерности опорожнения ЖП в ходе магнитно-резонансной холестистопанкреатографии при сопоставлении ее с результатами при холедистографии [16, 17].

В целом необходимо отметить, что основная проблема в оценке диагностических инструментальных методов при

ФРЖП – это отсутствие «золотого стандарта» на сегодняшний день.

В рамках дифференциальной диагностики ФРЖП с другими заболеваниями ЖКТ рекомендуется выполнять фиброгастроудоденоскопию, а в ряде случаев – эндоскопическое УЗИ, которое позволяет выявлять микрохолецистохоледохолитиаз с размерами конкрементов менее 3 мм, стриктуры холедоха и другие органические изменения панкреатобилиарной системы.

Алгоритм диагностики ФРЖП, предложенный в Римских критериях IV, представлен на рис. 2.

Правила формулировки диагноза ФРЖП

При формулировке диагноза ФРЖП необходимо отметить тип ФРЖП (наличие гипер- или гипомоторики), наличие деформации (перегибов) ЖП, присутствие билиарного сладжа и его тип, сопутствующую патологию.

Пример формулировки диагноза: ЖКБ, I стадия. Билиарный сладж. Функциональное расстройство ЖП по гипомоторному типу. Деформация ЖП.

Следует отметить, что в Международной классификации болезней 10-го пересмотра выделен специальный шифр – K82.8 Дискинезия желчного пузыря и пузырного протока.

Современные подходы к лечению ФРЖП

На сегодняшний день существуют общие немедикаментозные и медикаментозные подходы к лечению ФРЖП и алгоритмы, рекомендованные в Римских критериях IV.

Немедикаментозные подходы

Важным аспектом является соблюдение диеты и рекомендаций по образу жизни, направленных на обеспечение регулярного оттока желчи и улучшение ее реологических качеств.

Для пациентов с ФРЖП рекомендуется диета №5: режим питания с частыми приемами небольших количеств пищи (5–6-разовое питание) с последним приемом пищи непосредственно перед сном, что способствует регулярному опорожнению желчных путей, устранению застоя желчи. При гипертоническом типе показано ограничение продуктов, стимулирующих сокращения ЖП, – животные жиры, мясные, рыбные, грибные бульоны. При дисфункции ЖП по гипотоническому типу пища должна содержать достаточное количество растительного жира (до 80 г/сут), яйца, морковь, тыкву, кабачки, зелень, отруби.

Помимо коррекции питания большую роль играет нормализация психоэмоциональной сферы, физической активности, лечение сопутствующих заболеваний органов брюшной полости, дисгормональных нарушений, компенсация углеводного и липидного обмена, исключение лекарственных препаратов, ухудшающих моторику ЖП и реологию желчи.

Медикаментозные подходы

При лечении ФРЖП необходимо решать следующие задачи:

1. Нормализация моторики ЖП (селективные спазмолитики, холекинетики, прокинетики).

Среди селективных спазмолитиков, применяемых для лечения ФРЖП, высокую эффективность по результатам многочисленных исследований продемонстрировал гимекромон (Одестон) [18–20].

Действующее вещество препарата (4-метил-умбеллиферон) представляет собой гидроксипроизводное кумарина. Модифицированный 4-метил-умбеллиферон в форме гликозида, глюкуронида и терпеновых спиртов содержится во многих лекарственных растениях (любисток – *Levisticum officinale*, ромашка – *Matricaria recutita*, анис – *Pimpinella anisum*, кориандре – *Coriandrum sativum*), но особенно им богаты зонтичные растения.

Гимекромон оказывает избирательное спазмолитическое действие на сфинктер ЖП и СО. Этот эффект можно объяснить прямым миотропным влиянием препарата на гладкую мускулатуру, свойственным кумариновым производным, которые способны расслаблять гладкую мускулатуру даже в условиях спазма, вызванного ацетилхолином, адреналином, хлоридом бария. Это связывают с влиянием на концентрацию оксида азота и циклического аденозин-/гуанозинмонофосфата, которые снижают концентрацию Ca^{2+} в клетке [21, 22]. В связи с тем, что гимекромон практически не проникает в системный кровоток, а концентрируется в желчи, его спазмолитическое действие выражено именно в отношении билиарных сфинктеров [20].

Расслабляя сфинктеры ЖП и Одди, гимекромон обладает желчегонным свойством, что приводит к уменьшению застоя желчи в ЖП, препятствует образованию билиарного сладжа и камней. Препарат способствует адекватному поступлению желчи в ДПК, что улучшает процесс пищеварения в ней и тем самым уменьшает дуоденальную гипертензию. Гимекромон усиливает энтерогепатическую рециркуляцию желчных кислот, в результате чего улучшаются физико-химические свойства желчи.

Существуют также данные, что гимекромон оказывает противовоспалительное действие [18].

Важно отметить, что по результатам исследований данный препарат не провоцирует желчные колики у пациентов с ЖКБ [23].

2. Улучшение процессов пищеварения и всасывания в ДПК и коррекция дуоденальной гипертензии, дуоденогастрального рефлюкса (ферменты, антациды, деконтаминация ДПК: кишечные антисептики, про-, пребиотики).

3. Коррекция реологических свойств желчи (препараты урсодезоксихолевой кислоты – УДХК).

Единственным фармакологическим средством, обладающим доказанным воздействием на реологию желчи, является УДХК (Урдокса), терапия которой общепризнанно рассматривается в качестве основы базисного лечения всех пациентов с ФБР, в частности ФРЖП [12, 24]. На сегодняшний день известно, что УДХК обладает литолитическим и холеретическим действием, оказывает позитивный эффект на все звенья энтерогепатической циркуляции желчных кислот. Являясь гидрофильной кислотой, препарат имеет терапевтический потенциал в виде уменьшения избытка холестерина в мышечных клетках ЖП у пациентов с литогенной желчью.

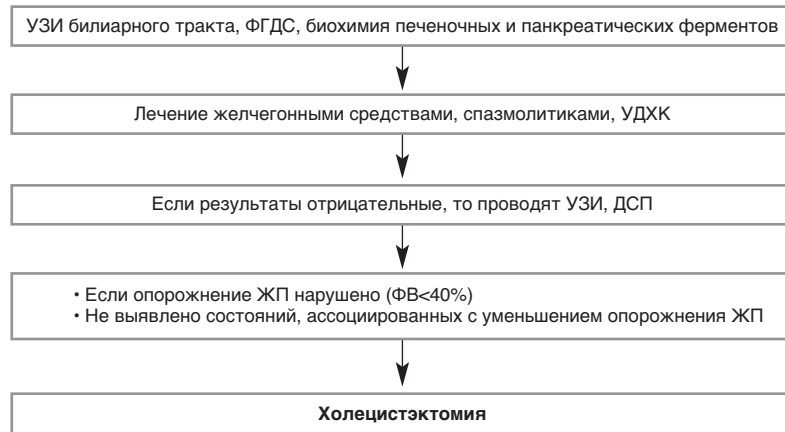
Лечение препаратом Урдокса следует проводить с целью нормализации физико-химических и реологических свойств желчи, уменьшения в желчи количества микролитов, предупреждения камнеобразования и возможного растворения имеющихся мелких конкрементов. Урдокса назначается в стартовой дозе 10 мг/кг массы тела и постепенно увеличивается до 15 мг/кг массы тела. Прием всей дозы осуществляется однократно вечером, через час после ужина или на ночь. Длительность приема зависит от клинической ситуации, составляя интервал примерно от 3 до 24 мес.

При возникновении болевого абдоминального и диспептического синдромов дозу препарата Урдокса следует титровать, начиная с минимальной 250 мг, ориентировочно через час после ужина, примерно на 7–14 дней с дальнейшим повышением на 250 мг через аналогичные временные интервалы до максимально эффективной. При этом целесообразным является терапия прикрытия, включающая параллельное применение селективных спазмолитиков, действующих прицельно на желчевыводящие пути.

Стоит отметить, что курс терапии препаратом Урдокса экономически является более выгодным по сравнению со стоимостью лечения другими препаратами, содержащими УДХК.

4. Коррекция психоэмоционального состояния (седативные препараты: amitриптилин, Элениум, настойка валерьяны, пустырника).

Рис. 3. Алгоритм ведения пациента с ФРЖП.



| ФРЖП |
|--|
| Лечение обострения |
| Диета №5, дробное питание не менее 5 раз в день, исключая жирное, жареное, острое, копченое, алкоголь. Включает продукты, способствующие желчеоттоку (овсянка, греча, творог, нежирные сорта рыбы и др.), естественные пребиотики |
| Коррекция моторики ЖП и дуоденальной гипертензии: <ul style="list-style-type: none"> • Эукинетик (гимекромон 200 мг за 30 мин до еды – при гипомоторном типе; мебеверин 200 мг за 20–30 мин до завтрака и до ужина – при гипермоторном типе – 4–8 нед) • Фермент (панкреатин по 10 000 ЕД 3 раза в день во время еды – 4 нед, затем 1 раз в день в максимальный прием пищи) • Антацид 3–4 раза в день через 30 мин после еды и на ночь – 2 нед |
| Коррекция кишечного дисбиоза (по показаниям): <ul style="list-style-type: none"> • Пребиотик (Максилак) – 4 нед • Пробиотик (Максилак) – 4 нед • Деконтаминация тонкой кишки (при избыточном росте условно-патогенной флоры) – рифаксимин 400 мг 3 раза в день 7 дней в комбинации с пробиотиками |
| Нормализация реологических свойств желчи: <ul style="list-style-type: none"> • УДХК (Урдокса) 250 мг по 1 капсуле через 30–60 мин после ужина 1 раз в неделю, затем еженедельное титрование дозы до 10–15 мг/кг в сутки в течение 3–6 мес |
| Противорецидивное лечение |
| Диета №5, гидрохолеретики (щелочные минеральные воды: «Боржоми», «Ессентуки» №4, 17, «Белинска Киселка» по 1/2–1 стакану без газа комнатной температуры, за 30 мин до еды 3 раза в день. Курс – 1 мес 2–3 раза в год) <ul style="list-style-type: none"> • Курсы УДХК (Урдокса) в дозе 5–10 мг/кг однократно вечером 3 мес 2 раза в год или постоянная поддерживающая терапия • Курсы гимекромона по 400 мг 3 раза в день за 30 мин до еды, курсами 8–12 нед 2 раза в год • Курсы пребиотиков 2 раза в год • При гипотонии ЖП и отсутствии холелитиаза – беззондовые тюбажи (с отваром шиповника, кукурузными рыльцами, магнием, минеральной водой) 1 раз в неделю • Фитотерапия: препараты артишока, желчегонные сборы курсами по 4 нед 2–3 раза в год • Коррекция факторов риска (гиподинамии, ожирения, дислипидемии, стрессов, хронических очагов инфекции, сопутствующих заболеваний печени, ЖКТ, эндокринной системы и др.) |
| Хирургическое лечение (лапароскопическая холецистэктомия) |
| При отсутствии эффекта терапии и выявлении снижения ФВЖП (при динамическом УЗИ или гепатобилисцинтиграфии) менее 35–20% |

5. Применение желчегонных средств у лиц с резкой гипотонией ЖП:

- холекинетики (повышают тонус ЖП, снижают тонус СО) – гимекромон, ксилит, сорбит, магния сульфат, масло растительное;
- холеретики (стимулируют образование желчи) – препараты, содержащие желчные кислоты (хологон, аллохол, фестал, дигестал, холензим), синтетические (никотин, циквалон), растительные (бессмертник, кукурузные рыльца, мята, холосас, петрушка, артишок), гидрохолеретики (минеральные воды «Ессентуки», «Арзни», «Смирновская»).

Дополнительным подходом терапии у пациентов с ФРЖП по гипотоническому типу является применение беззондовых тюбажей с отваром шиповника, кукурузных рылец, теплой минеральной водой, 10–25% раствором магния сульфата по 1–2 столовые ложки или 10% раствором сорбита (ксилита).

Перед применением холеретиков и тюбажей важно предварительно убедиться в отсутствии активного воспа-

лительного процесса в ЖП, наличия холелитиаза, выраженных его деформаций и перегибов.

Специалисты, занимающиеся лечением ФРЖП, указывают, что боли у пациентов с данной патологией могут купироваться в ответ на психическую релаксацию и медикаментозную терапию спазмолитиками, нейромодуляторами или УДХК. Однако эффективность всех указанных лекарственных препаратов не была оценена в рамках контролируемых исследований [7].

Показания для холецистэктомии при ФРЖП

Важно отметить, что симптомы, которыми проявляется ФРЖП, часто могут проходить спонтанно, поэтому раннее хирургическое вмешательство, по мнению большинства специалистов, является необоснованным [25].

Холецистэктомия считается оправданной, когда все медикаментозные методы и/или их комбинации не дают результата, а симптомы продолжают серьезно беспокоить пациента, приводя к стойкому нарушению трудоспособности и госпитализации.

При этом опубликованные результаты хирургических операций сильно различаются. Ряд специалистов показывают, что холецистэктомия эффективна более чем у 80% пациентов, но большинство исследований, подтверждающих данное положение, низкого качества. На сегодняшний день имеется только одно небольшое рандомизированное исследование, подтверждающее эффективность холецистэктомии [26]. Большая часть экспертов утверждают о необходимости проведения контролируемых исследований.

Тем не менее доказано, что холецистэктомия может быть обоснована для большинства пациентов с «типичной» билиарной симптоматикой при выявлении низкой ФВЖП (менее 20–35%).

Так, облегчение симптомов после холецистэктомии регистрируется у 94% больных с низкой ФВЖП и у 85% пациентов с нормальной ФВЖП [27].

При этом сообщается, что «слепая» холецистэктомия, основанная только на симптомах без данных ХЦК-стимулированной скintiграфии, имела показатель удовлетворенности более 90%.

Тот факт, что многим пациентам с подозрением на ФРЖП не помогает холецистэктомия, проявляется в последующем в значительном числе больных, у которых развиваются «постхолецистэктомические боли». Не исключено, что у них имеются другие причины, например функциональные расстройства СО.

В целом имеющиеся данные позволяют сделать вывод о том, что холецистэктомия может обеспечить облегчение симптомов у значительного числа пациентов с бескаменной билиарной болью на фоне низкой ФВЖП.

Тактика ведения пациента с ФРЖП с определением показаний для плановой холецистэктомии показана на рис. 3.

С учетом имеющихся подходов лечения ФРЖП, предложенных в Римских критериях IV, а также собственного клинического опыта предлагается схема лечения и профилактики ФРЖП (табл. 3).

Таким образом, несмотря на недостаточно полные данные о патогенезе, стандартах диагностики и лечения ФБР, предложенных в Римских критериях IV, в настоящее время унифицирована клиническая картина ФРЖП, уточнены показания для диагностических манипуляций, оптимизирована фармакотерапия и определена оперативная тактика. В дополнение к этому существующие отечественные подходы, основанные на большом клиническом опыте специалистов, дают возможность эффективно оказывать помощь пациенту с ФРЖП.

Литература/References

- Ильченко А.А. Болезни желчного пузыря и желчных путей. Руководство для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицинское информационное агентство, 2011. / Il'chenko A.A. Bolezni zhelchnogo puzyria i zhelchnykh putei. Rukovodstvo dlia vrachei. 2-e izd., pererab. i dop. M.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2011. [in Russian]
- Amaral J, Xiao ZL, Chen Q et al. Gallbladder muscle dysfunction in patients with chronic acalculous disease. *Gastroenterology* 2001; 120: 506–11.
- Лейшнер У. Практическое руководство по заболеваниям желчных путей. М.: ГЭОТАР-Медицина, 2001. / Leishner U. Prakticheskoe rukovodstvo po zabolevaniyam zhelchnykh putei. M.: GEOTAR-Meditsina, 2001. [in Russian]
- Behar J, Corazzari E, Guelrud M et al. Functional Gallbladder and Sphincter of Oddi Disorders. *Gastroenterology* 2006; 130: 1498–509.
- Bielefeldt K, Saligram S, Zickmund SL et al. Cholecystectomy for biliary dyskinesia: how did we get there? *Dig Dis Sci* 2014; 59: 2850–63.
- Preston JF, Diggs BS, Dolan JP et al. Biliary dyskinesia: a surgical disease rarely found outside the United States. *Am J Surg* 2015; 209: 799–803.
- Cotton PB, Elta GH, Carter CR et al. Rome IV. Gallbladder and Sphincter of Oddi Disorders. *Gastroenterology* 2016; pii: S0016-5085(16)00224-9.
- Маев И.В., Вьючнова Е.С., Левченко О.Б. Дисфункция билиарного тракта: от патогенеза к выбору оптимальной терапии. *PMЖ*. 2011; 28: 1736–41. / Maev I.V., V'uchnova E.S., Levchenko O.B. Disfunktsiia biliarnogo trakta: ot patogeneza k vyboru optimal'noi terapii. *RMZh*. 2011; 28: 1736–41. [in Russian]
- Alcon S, Morales S, Camello PJ et al. Contribution of different phospholipases and arachidonic acid metabolites in the response of gallbladder smooth muscle to cholecystokinin. *Biochem Pharmacol* 2002; 64: 1157–67.
- Lee YS, Kang BK, Hwang IK et al. Long-term Outcomes of Symptomatic Gallbladder Sludge. *J Clin Gastroenterol* 2015; 49 (7): 594–8.
- Pozo MJ, Camello PJ, Mawe GM. Chemical mediators of gallbladder dysmotility. *Curr Med Chem* 2004; 11: 1801–12.
- Sharma BC, Agarwal DK, Dhiman RK et al. Bile lithogenicity and gallbladder emptying in patients with microlithiasis: effect of bile acid therapy. *Gastroenterology* 1998; 115: 124–8.
- Ozden N, DiBaise JK. Gallbladder ejection fraction and symptom outcome in patients with acalculous biliary-like pain. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 890–7.
- Delgado-Aros S, Cremonini F, Bredenoord AJ et al. Systematic review and meta-analysis: does gall-bladder ejection fraction on cholecystokinin cholecintigraphy predict outcome after cholecystectomy in suspected functional biliary pain? *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 167–74.
- DiBaise JK, Richmond BK, Ziessman HA et al. Cholecystokinin-cholescintigraphy in adults: consensus recommendations of an interdisciplinary panel. *Clin Nucl Med* 2012; 37: 63–70.
- Corwin MT, Lamba R, McGahan JP. Functional MR cholangiography of the cystic duct and sphincter of Oddi using gadoxetate disodium: is a 30-minute delay long enough? *J Magn Reson Imaging* 2013; 37: 993–8.
- Fidler JL, Knudsen JM, Collins DA et al. Prospective assessment of dynamic CT and MR cholangiography in functional biliary pain. *AJR Am J Roentgenol* 2013; 201: W271–W282.
- Abate A, Dimartino V, Spina P et al. Hymecromone in the treatment of motor disorders of the bile ducts: a multicenter, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Drugs Exp Clin Res* 2001; 27 (5–6): 223–31.
- Garrett ER, Venitz J. Comparisons of detections, stabilities, and kinetics of degradation of hymecromone and its glucuronide and sulfate metabolites. *J Pharm Sci* 1994; 83 (1): 115–6.
- Hoffmann RM, Schwarz G, Pohl C et al. Bile acid-independent effect of hymecromone on bile secretion and common bile duct motility. *DMW* 2005; 130 (34–35): 1938–43.
- Hoult JR, Paya M. Pharmacological and biochemical actions of simple coumarins: natural products with therapeutic potential. *Gen Pharmacol* 1996; 27 (4): 713–22.
- Najmanova I, Dosedel M, Hrdina R et al. Cardiovascular effects of coumarins besides their antioxidant activity. *Curr Top Med Chem* 2015; 15 (9): 830–49.
- Насонова С.В., Цветкова Л.И. Опыт применения Одестона в лечении хронических заболеваний желчного пузыря и желчевыводящих путей. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2000; 3: 87–90. / Nasonova S.V., Tsvetkova L.I. Opyt primeneniia Odestona v lechenii khronicheskikh zabolevaniy zhelchnogo puzyria i zhelchevyvodiashchikh putei. *Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2000; 3: 87–90. [in Russian]
- Симаненков В.И. и др. Применение урсодезоксихолевой кислоты (Урдоксы) у пациентов с дискинезиями желчевыводящих путей. *Методические рекомендации*. СПб.: Фармпроект, 2010. / Simanenkov V.I. i dr. Primeneniye ursodezoksikhoлевой kisloty (Urdoksy) u patsientov s diskineziami zhelchevyvodiashchikh putei. *Metodicheskie rekomendatsii*. SPb.: Farmproekt, 2010. [in Russian]
- Goussous N, Kowdley GC, Sardana N et al. Gallbladder dysfunction: how much longer will it be controversial? *Digestion* 2014; 90 (3): 147–54.
- Carr JA, Walls J, Bryan LJ et al. The treatment of gall-bladder dyskinesia based upon symptoms: results of a 2-year, prospective, nonrandomized, concurrent cohort study. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2009; 19: 222–6.
- Veenstra BR, Deal RA, Redondo RE et al. Long-term efficacy of laparoscopic cholecystectomy for the treatment of biliary dyskinesia. *Am J Surg* 2014; 207: 366–70.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мехтиев Сабир Насреддинович – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии им. акад. М.В.Черноруцкого ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова». E-mail: sabirm@mail.ru
Мехтиева Ольга Александровна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии им. акад. М.В.Черноруцкого ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова»

Дивертикулярная болезнь толстой кишки

В.Л.Ривкин✉

ЗАО «Центр эндохирургии и литотрипсии». 111123, Россия, Москва, ш. Энтузиастов, д. 62
✉rivkin@celt.ru

У пожилых людей при периодических не связанных с едой болях в животе и нарушениях стула (поносы/запоры) при рентгенографии толстой кишки и колоноскопии часто обнаруживают множественные выпячивания стенок толстой кишки – дивертикулы. Этот патологический синдром – дивертикулез, дивертикулярная болезнь толстой кишки – характеризуется периодическими болями в животе, расстройствами стула и в тяжелой форме – острыми воспалительными осложнениями, требующими неотложной хирургии.

Ключевые слова: толстая кишка, дивертикулы, дивертикулез.

Для цитирования: Ривкин В.Л. Дивертикулярная болезнь толстой кишки. Consilium Medicum. 2017; 19 (8.1. Гастроэнтерология): 42–44

SHORT SURVEY

Diverticular Disease of the Colon

V.L.Rivkin✉

The Center of Endosurgery and Lithotripsy. 111123, Russian Federation, Moscow, sh. Entuziastov, d. 62
✉rivkin@celt.ru

Abstract

In elderly patients with periodic not food-related abdominal pain and stool disorders (diarrhea/constipation) when radiography of the colon and colonoscopy often exhibit multiple protrusions of the walls of the colon – diverticula. This pathological syndrome – diverticulosis, diverticular disease of the colon is characterized by recurrent abdominal pain, disorders of stool and in severe form is acute inflammatory complications, requiring emergency surgery.

Key words: colon, diverticula, diverticulosis.

For citation: Rivkin V.L. Diverticular Disease of the Colon. Consilium Medicum. 2017; 19 (8.1. Gastroenterology): 42–44.

На приеме проктолога каждый 8–10-й пациент, чаще всего пожилые тучные женщины, жалуется на боли в левой половине живота и неустойчивый стул. В разное время суток и независимо от еды в брюшной полости, чаще в левой половине живота, возникают периодические коликообразные боли, совпадающие с повышенным газообразованием и расстройствами стула (поносы/запоры с преобладанием первых). Эта симптоматика чаще всего связана с поражением толстой кишки дивертикулами, «грыжами» кишечной стенки. При множественных дивертикулах возникает известный синдром – дивертикулярная болезнь (ДБ). К этиологическим причинам ДБ относят прежде всего запоры, при которых повышение внутрикишечного давления способствует формированию дивертикул. Запоры, в свою очередь, типичны для жителей индустриально развитых стран («болезнь цивилизации»), употребляющих в пищу рафинированные продукты, почти готовые к перевариванию в тонкой кишке, что уменьшает объем каловых масс в толстой кишке, уплотняет их, что и ведет к запорам. Если прежде ДБ считали казуистикой, то в наше время в индустриально развитых странах, особенно в Англии и США, дивертикулез приобретает чуть ли не эпидемический характер [1]. Известно [2], что у жителей Африки и Индии, употребляющих в пищу много грубой клетчатки (овощи, фрукты, травы), объем толстокишечных каловых масс вдвое выше, чем, к примеру, у англичан, и запоры у африканцев очень редки («стул, как паста из тубика») [3]. При запорах возникает своеобразная сегментация участков толстой кишки – временное закрытие ее отделов (чаще всего сигмовидной кишки) сверху и снизу спазмами мышц кишечной стенки, в этих отдельных сегментах нарастает внутрикишечное давление, что и приводит к формированию грыж стенок кишки. Кроме того, с возрастом снижается эластичность мышц стенок толстой кишки, нарастание в них фиброзной ткани.

При обследовании у больных хронической ДБ пальпация брюшной стенки слегка болезненна, особенно в зоне сигмовидной кишки, симптомов раздражения брюшины обычно нет, пальцевое ректальное исследование без особенностей или определяется геморрой, не имеющий отно-

шения к основному заболеванию. При первой же квалифицированной ирригоскопии в толстой кишке, чаще всего в левых отделах, обнаруживаются одиночные или множественные локальные выпячивания кишечной стенки – дивертикулы (от лат. diverticulum – ответвление) размером от 0,5 до 1–1,5 см, заполняемые бариевой взвесью («бариевые пятна»). При колоноскопии на внутренних стенках ободочной кишки видны мелкие овальные «кратеры» – внутренние отверстия дивертикул, в зоне которых слизистая оболочка кишки не изменена. При лапароскопии видны сами выпячивания по наружному контуру ободочной кишки, компьютерная томография уточняет локализацию дивертикул и толщину кишечной стенки в этих зонах. При морфологических секционных исследованиях [4, 5] мелкие множественные дивертикулы относят к приобретенным, при которых за пределы кишечной стенки выпячивается только слизистая оболочка кишки, тогда как при очень редких одиночных врожденных крупных дивертикулах (дивертикул Ценкера в пищеводе и меккелев дивертикул подвздошной кишки) выпячиваются наружу все слои кишечной стенки. По морфологическим критериям выделяют спастический и атонический варианты толстокишечного дивертикулеза. В первом варианте анатомически превалируют мелкие воспаленные, а во втором крупные дивертикулы, в просвете которых часто обнаруживают каловые камни. ДБ – болезнь пожилых людей, с возрастом нарастают изменения соединительнотканного каркаса стенки толстой кишки, а именно гиперэластоз продольного мышечного слоя, что вызывает ригидность кишечных теней и также увеличивает сегментацию отделов ободочной кишки [6]. Более чем в 1/2 случаев дивертикулы локализуются в сигмовидной кишке («классическая» ДБ), очень редко во всей толстой кишке.

В большинстве случаев клинические проявления болезни минимальны: редкие небольшие кишечные кровотечения (принимаемые пожилыми больными чаще всего за геморрой), периодическое вздутие живота, расстройства стула и разнохарактерные, чаще коликообразные, не локализованные боли в животе. При обследовании живот безболезненный, пальцевое ректальное исследование без патологии (или с признаками возрастного геморроя). Ирри-

госкопия, колоноскопия и лапароскопия диагноз удостоверяют. Это первая наиболее частая форма ДБ – дивертикулез без выраженных клинических проявлений, выявляемый в основном при профилактических колоноскопиях, и некоторые проктологи [7] считают это просто вариантом строения толстой кишки. Наши данные [8] показывают, что клинически невыраженные дивертикулы толстой кишки обнаруживаются у 12–13% пациентов любых (не проктологических) терапевтических стационаров в возрасте старше 50 лет. Такая хроническая ДБ маскируется под многую другую патологию, чаще всего под хронические неинфекционные колиты, особенно под синдром раздраженного кишечника [9], и врач-терапевт должен помнить о ДБ и направлять таких больных на ирригоскопию и/или колоноскопию, что сразу выявляет дивертикулы и заодно является важнейшим методом выявления бессимптомных полипов толстой кишки, очень частых у пожилых людей. Более агрессивно, но также без острых хирургических осложнений болезнь протекает у молодых людей [10]. Вторая форма – острый дивертикулит с болями в животе, кишечными кровотечениями и признаками перитонита. Таких больных нередко оперируют по экстренным показаниям, с разными диагнозами, чаще всего «аппендицит, холецистит, кишечная непроходимость» и др.

Наш собственный многолетний опыт и данные других авторов [11, 12] позволяют схематизировать тактику лечения ДБ в зависимости от формы болезни. Случайно обнаруженный бессимптомный дивертикулез толстой кишки лечения не требует, необходимо провести колоноскопию, исследовать кал на скрытую кровь и дать советы о диете и профилактике запоров. В этом плане важно рекомендовать прием пищевых отрубей, в частности, препараты Cit-

rusel, Metamucil, Koncyl. Следует также предупредить пациента о возможности усиления болей в животе и расстройств стула, а также о необходимости в таких случаях предупредить врача о ранее выявленных дивертикулах. Такое консервативное амбулаторное ведение позволяет больным жить без особого дискомфорта в течение многих лет. Более сложно выбрать метод лечения при остро рецидивирующих формах ДБ. По некоторым данным [13], больные в возрасте до 50 лет должны быть сразу оперированы при второй острой атаке. На наш взгляд, дело не в числе острых приступов, а в их выраженности; операция во время обострения ДБ обычно затруднена из-за спаек в зоне аффекта, часто не диагностированных межкишечных свищей и трудностей в определении воспаленных дивертикул в зоне предполагаемой резекции. При вовремя диагностированной первой острой атаке (что имеет место не так часто, так как врачи бригад скорой помощи до сих пор редко учитывают эту патологию) в течение 5–7 дней следует проводить консервативную терапию: жидкая щадящая диета, капельное вливание глюкозы и электролитов под контролем кислотно-щелочного баланса, антибиотики широкого спектра (гентамицин, ампициллин, цефотоксин). В большинстве случаев такое лечение дает эффект: острый процесс купируется, и в дальнейшем проводится амбулаторное лечение с регулированием диеты и стула. При повторении таких острых приступов возникают показания к плановой лапароскопической резекции пораженного участка толстой кишки (чаще всего это сигма) с наложением толсто-толстокишечного анастомоза. При распространенном процессе, выраженном объемном воспалении резекцию и анастомоз лучше проводить с наложением временной проксимальной колостомы, которую

закрывают через 4–6 мес. При тяжелом остром приступе ДБ, возникающем, как правило, при перфорации дивертикула в брюшную полость, налицо типичная клиническая картина острого живота (как сказано ранее, трудноотличимая от таковой при остром перфоративном аппендиците или холецистите) со вздутием живота, напряжением брюшной стенки, симптомами раздражения брюшной полости, болезненными инфильтратами по ходу сигмовидной кишки, т.е. с картиной перитонита. Тактика в таких случаях индивидуальна, сводится к резекции пораженного отдела кишки с дренированием брюшной полости и, по выраженности процесса и опыту хирурга, к проксимальной колостомии или наложению анастомоза с колостомией.

Литература/References

1. Kratzer G. Office management of colon and rectal diseases. London, 1985.
2. Смит А. Дивертикулярная болезнь. В кн.: Гастроэнтерология. М.: Медицина, 1988; с. 209–34. / Smit A. Divertikuliarnaia bolezn'. V kn.: Gastroenterologiya. M.: Meditsina, 1988; s. 209–34. [in Russian]
3. Burkitt D et al. Effect of dietary fiber on stools and the transit time and role in the causation of disease. Lancet 1972; 2: 1408–12.
4. Орехов О.О., Капуллер Л.Л., Воробьев Г.И., Ачкасов С.И. Патоморфология дивертикулеза толстой кишки. Архив патологии. 1994, 3: 38–44. / Orekhov O.O., Kapuller L.L., Vorob'ev G.I., Achkasov S.I. Patomorfologiya divertikuleza tolstoi kishki. Arkhiv patologii. 1994, 3: 38–44. [in Russian]
5. Hughes LE. Post mortem survey of diverticular disease of the colon. GUT 1969; 10: 366.
6. Morson BS. The muscle abnormality in diverticular disease of the colon. GUT 1967; 8: 423–34.
7. Газетов Б.М. Дивертикулез толстой кишки. Хирургия. 1972; 5: 84–7. / Gazetov B.M. Divertikulez tolstoi kishki. Khirurgiya. 1972; 5: 84–7. [in Russian]
8. Ривкин В.Л. Основы и достижения колопроктологии. М.: Медпрактика, 2015. Гл. 12. / Rivkin V.L. Osnovy i dostizheniya koloproktologii. M.: Medpraktika, 2015. Gl. 12. [in Russian]
9. Белоусова Е.А. Синдром раздраженного кишечника. М., 2009. / Belousova E.A. Sindrom razdrzhenhogo kishchnika. M., 2009. [in Russian]
10. Pars T. Natural history of diverticular disease of the colon. Clin Gastroenterol 1975; 4: 53–7.
11. Тимербулатов В.М. Дивертикулез толстой кишки. Уфа, 2000. / Timerbulatov V.M. Divertikulez tolstoi kishki. Ufa, 2000. [in Russian]
12. Whiteway LE, Morson BS. Pathology of the ageing – diverticular disease. Clin Gastroenterol 1985; 4: 829–46.
13. Makela J et al. Natural history of diverticular disease. Disease Colon Rectum 1998; 12: 1523–8.
14. Ан В.К., Ривкин В.Л. Неотложная проктология. М., 2003. / An V.K., Rivkin V.L. Neotlozhnaia proktologiya. M., 2003. [in Russian]
15. Федоров В.Д., Воробьев Г.И. Дивертикулез толстой кишки. В кн.: Проктология. М.: Медицина, 1984; с. 252–64. / Fedorov V.D., Vorob'ev G.I. Divertikulez tolstoi kishki. V kn.: Proktologiya. M.: Meditsina, 1984; s. 252–64. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Ривкин Владимир Львович – проф., д-р мед. наук, науч. консультант ЗАО ЦЭЛТ, почетный член Международной академии проктологии. E-mail: rivkin@celt.ru

Актуальные лекарственные взаимодействия: в фокусе – ингибиторы протонной помпы и клопидогрел

Д.И.Трухан✉

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России. 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12
✉dmitry_trukhan@mail.ru

Одним из актуальных вопросов рациональной фармакотерапии в современной клинической практике с позиций коморбидности и лекарственной безопасности являются лекарственные взаимодействия. Антиагрегантная терапия представлена большим спектром препаратов, наиболее применяемыми в клинической практике являются ацетилсалициловая кислота и клопидогрел. Для уменьшения рисков формирования желудочно-кишечных осложнений при использовании антитромбоцитарной терапии рекомендован прием ингибиторов протонной помпы. В статье рассмотрены особенности совместного применения клопидогрела и разных ингибиторов протонной помпы, а также результаты метаанализа по этой проблеме лекарственного взаимодействия, опубликованного в 2016 г.

Ключевые слова: лекарственные взаимодействия, клопидогрел, ингибиторы протонной помпы, рабепразол, Разо.

Для цитирования: Трухан Д.И. Актуальные лекарственные взаимодействия: в фокусе – ингибиторы протонной помпы и клопидогрел. Consilium Medicum. 2017; 19 (8.1. Гастроэнтерология): 45–48.

REVIEW

Topical drug interactions: in focus proton pump inhibitors and clopidogrel

D.I.Trukhan✉

Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 644099, Russian Federation, Omsk, ul. Lenina, d. 12
✉dmitry_trukhan@mail.ru

Abstract

Drug interactions are one of the topical issues of rational pharmacotherapy in modern clinical practice from the standpoint of comorbidity and drug safety. Anti-aggregant therapy is represented by a wide range of drugs, the most commonly used in clinical practice are acetylsalicylic acid and clopidogrel. To reduce the risk of formation of gastrointestinal complications with the use of antiplatelet therapy, the use of proton pump inhibitors is recommended. The article discusses the features of the joint use of clopidogrel and various proton pump inhibitors, as well as the results of a meta-analysis on this drug interaction problem, published in 2016.

Key words: drug interactions, clopidogrel, proton pump inhibitors, rabeprazole, Razo.

For citation: Trukhan D.I. Topical drug interactions: in focus proton pump inhibitors and clopidogrel. Consilium Medicum. 2017; 19 (8.1. Gastroenterology): 45–48.

Одним из актуальных вопросов рациональной фармакотерапии в современной клинической практике с позиций коморбидности и лекарственной безопасности являются лекарственные взаимодействия [1, 2].

Высокая заболеваемость сердечно-сосудистыми заболеваниями приводит к необходимости широкого применения антиагрегантной терапии. Антиагрегантная терапия в настоящее время представлена довольно большим спектром препаратов, однако самыми широко применяемыми в клинической практике являются ацетилсалициловая кислота (АСК) и клопидогрел [3–5].

У пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском в целом ряде ситуаций рекомендовано проведение комбинированной антиагрегантной терапии с использованием средств, имеющих разные механизмы влияния на тромбоцитарное звено гемостаза, позволяющие достичь синергического антитромбоцитарного эффекта. В рамках комбинированной антитромбоцитарной терапии наиболее изучаемым из вариантов является комбинация АСК с клопидогрелом, которую часто называют двойной антитромбоцитарной терапией [6–8]. Для уменьшения рисков формирования желудочно-кишечных осложнений при использовании антитромбоцитарной терапии рекомендован прием ингибиторов протонной помпы (ИПП) [9, 10].

Вместе с тем в исследованиях последнего десятилетия часто упоминается, что одновременное использование клопидогрела и ИПП способствует повышению риска возникновения тяжелых неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, к которым относятся инфаркт миокарда, инсульт, нестабильная стенокардия, необходимость по-

вторных коронарных вмешательств и коронарогенная смерть [11–13]. В этой связи актуален анализ возможного дифференцированного применения ИПП у пациентов, получающих антиагрегантную терапию с использованием клопидогрела [14–17].

Ключом к пониманию возможного межлекарственного взаимодействия клопидогрела и ИПП являются их фармакодинамические характеристики. Клопидогрел селективно ингибирует связывание аденозиндифосфата с рецепторами тромбоцитов и активацию комплекса GPIIb/IIIa, угнетая, таким образом, агрегацию тромбоцитов. Клопидогрел также ингибирует агрегацию тромбоцитов, вызванную другими агонистами, путем блокады повышения активности тромбоцитов освобожденным аденозиндифосфатом. Не влияет на активность фосфодиэстеразы. Клопидогрел является пролекарством, и его биотрансформация в активный тиольный метаболит проходит в печени под действием системы микросомальных ферментов цитохрома P450 с участием следующих его изоформ: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, CYP3A5 [3, 18–21].

При этом ведущее место в метаболизме клопидогрела занимает изоформа CYP2C19, которая участвует в трансформации препарата как в его промежуточный (2-оксиклопидогрел), так и в активный (тиольное производное) метаболит [20, 21].

Сульфенамид с помощью дисульфидных связей ковалентно связывается с цистеиновыми группами протонной помпы, что приводит к ингибированию H⁺/K⁺-аденозинтрифосфатазы и угнетению секреции HCl. Роль изоформы CYP2C19 в метаболизме ИПП в отличие от клопидогрела

сводится к биотрансформации ИПП в неактивные метаболиты – инактивации [22–24]. Соответственно, ИПП могут конкурентно ингибировать CYP2C19, снижая тем самым метаболизм других лекарств, задействованный указанной изоформой, в том числе и клопидогрела [24, 25].

Конкурентное ингибирование изоформы CYP2C19 может приводить к уменьшению биотрансформации клопидогрела в его активный метаболит, к супрессии его анти-тромбоцитарного эффекта [26–28].

Однако у разных ИПП характер метаболизма имеет некоторые различия, что может детерминировать неодинаковую степень ингибирования CYP2C19. По результатам лабораторных исследований, в которых исследовалось ингибирующее действие на CYP2C19, ИПП можно разделить на 2 группы: сильные (лансопразол, омепразол, эзомепразол) и слабые (рабепразол и пантопразол) ингибиторы CYP2C19 [24]. Тем не менее необходимо учитывать, что данные, полученные *in vitro*, могут не соответствовать таковым *in vivo*.

В настоящее время описан генетический полиморфизм CYP2C19 – основного изофермента, обеспечивающего биотрансформацию ИПП [29–32]. Полиморфизм гена – это вариант нормы, который с разной частотой встречается в разных популяциях. Большая часть европеоидной и азиатской популяций – быстрые метаболиты ИПП; около 2–6% европеоидов и 15–20% азиатов – слабые (медленные) метаболиты [33, 34]. При генотипировании жителей Московской области (европеоиды) – 428 мужчин и 543 женщины в возрасте 44,6±11,9 года – с язвенной болезнью желудка отмечено наличие полиморфизмов CYP 2C19: 32,65% пациентов оказались быстрыми метаболитами, 39,75% – сверхбыстрыми, 25,85% – промежуточными и только 1,75% – медленными (слабыми) [32].

В японском исследовании было показано, что у быстрых метаболитов (по CYP2C19) уровень pH, достигаемый при приеме рабепразола, достоверно выше, чем у пациентов, принимавших омепразол и лансопразол, что свидетельствует о высокой эффективности рабепразола [35].

Необходимо отметить особенности метаболизма рабепразола. Биодоступность рабепразола составляет 52% в связи с выраженным эффектом «первого прохождения» через печень. Связывание с белками плазмы составляет 95%. Максимальная концентрация в плазме регистрируется в среднем через 3,5 ч. Период полувыведения составляет 0,7–1,5 ч. Выводится преимущественно почками в виде метаболитов – конъюгатов меркаптуровой и карбоновой кислот. В отличие от других ИПП превращения рабепразола в организме происходят преимущественно по так называемому «неферментативному пути» (без участия цитохрома), в ходе которого образуется тиоэфир рабепразола, также обладающий антисекреторной активностью. Субъединицы 2C19 и 3A цитохрома P450 (CYP2C19, CYP3A) лишь частично участвуют в окислении рабепразола. Генетический полиморфизм CYP2C19 (у быстрых и медленных метаболитов) не оказывает выраженного влияния на фармакокинетику и фармакодинамику рабепразола [36–37].

Биодоступность других ИПП (эзомепразола, омепразола, лансопразола и пантопразола) зависит от генетического полиморфизма CYP2C19 [38, 39], что может быть причиной различных вариаций биодоступности и, как следствие, возможных неоднородных клинических результатов. Единственный ИПП, биодоступность которого не зависит от генетического полиморфизма CYP2C19, – рабепразол, поэтому клинический эффект рабепразола предсказуем [40–43].

В опубликованном в 2016 г. метаанализе [44], посвященном взаимодействию ИПП и клопидогрела, авторами был проведен системный поиск в базах данных MEDLINE и EMBASE, а также в Кохрановской библиотеке. Предметом

поиска были исследования, в которых проводилась регистрация частоты возникновения тяжелых нежелательных сердечно-сосудистых явлений у пациентов, одновременно принимавших клопидогрел и ИПП в период до февраля 2015 г.

После проведения соответствующего отбора авторами в метаанализ были включены результаты 21 исследования, сообщающего о различиях в риске тяжелых нежелательных сердечно-сосудистых явлений у пациентов, принимавших и не принимавших ИПП.

Из 21 исследования омепразол изучался в 7, лансопразол – в 4, эзомепразол – в 2, пантопразол – в 6, рабепразол – в 3. Кроме того, в 4 исследованиях сообщалось о различии в частоте тяжелых нежелательных сердечно-сосудистых явлений у пациентов с определенным генотипом CYP2C19 при монотерапии клопидогрелом и в комбинации клопидогрела с ИПП. Что касается продолжительности наблюдения, 3 исследования были завершены через 1 мес, 13 – через 1 год, в 6 исследованиях наблюдение длилось больше 1 года. Из 97 696 включенных пациентов 60 326 составили группу монотерапии клопидогрелом, 37 310 – группу комбинированной терапии клопидогрелом и ИПП.

Результаты метаанализа показали, что пациенты, получавшие комбинированную терапию клопидогрелом и ИПП, демонстрировали значительно повышенный риск тяжелых нежелательных сердечно-сосудистых явлений (отношение шансов – ОШ 1,42; 95% доверительный интервал – ДИ 1,30–1,55) в сравнении с теми, кто получал монотерапию клопидогрелом, с умеренной неоднородностью ($I^2=51\%$).

При разделении на рандомизированные и обсервационные исследования результаты были аналогичными: пациенты, получавшие комбинированную терапию клопидогрелом и ИПП, демонстрировали значительно повышенный риск тяжелых нежелательных сердечно-сосудистых явлений (ОШ 1,39; 95% ДИ 1,17–1,66; $I^2=25\%$), так и в обсервационных исследованиях (ОШ 1,44; 95% ДИ 1,32–1,57; $I^2=64\%$). Риск тяжелых нежелательных сердечно-сосудистых явлений при комбинированной терапии клопидогрелом и ИПП у пациентов, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству, изучался в 15 исследованиях из 21. Эти данные исследователи обобщили, и результаты продемонстрировали значительно увеличенный риск тяжелых нежелательных сердечно-сосудистых явлений (ОШ 1,47; 95% ДИ 1,35–1,59) без значительной неоднородности ($I^2=14\%$).

В анализе подгрупп оценивали влияние ИПП на эффективность клопидогрела у пациентов с вариантами и без вариантов аллеля CYP2C19. Анализ подгрупп продемонстрировал повышение общего риска среди пациентов быстрых метаболитов CYP2C19 (ОШ 1,42; 95% ДИ 1,12–1,81) без значительной неоднородности ($I^2=0\%$).

В 7 исследованиях омепразола продемонстрирован значительно увеличенный риск тяжелых нежелательных сердечно-сосудистых явлений (ОШ 1,40; 95% ДИ 1,15–1,70) с умеренной неоднородностью ($I^2=33\%$). В 2 из 4 исследований лансопразола продемонстрировано значимое взаимодействие между лансопразолом и клопидогрелом. В среднем в исследованиях лансопразола демонстрируется значительное увеличение общего риска (ОШ 1,51; 95% ДИ 1,29–1,77) без значительной неоднородности ($I^2=0\%$).

В 2 исследованиях эзомепразола сообщалось о повышении риска тяжелых нежелательных сердечно-сосудистых явлений (ОШ 1,59; 95% ДИ 1,29–1,95) без значительной неоднородности ($I^2=23\%$). Кроме того, обобщенные данные 6 исследований приема пантопразола указывают на значительное увеличение риска тяжелых нежелательных сердечно-сосудистых явлений (ОШ 1,52; 95% ДИ 1,13–2,05), хотя ценность полученного результата ограничена ввиду

значительной неоднородности исследований ($I^2=70\%$). При этом анализ 3 исследований рабепразола показал, что повышение риска было незначимым (ОШ 1,03; 95% ДИ 0,55–1,95) при отсутствии существенной неоднородности ($I^2=0\%$).

При анализе подгрупп в отношении длительности наблюдения было сделано предположение о значительном увеличении риска тяжелых нежелательных сердечно-сосудистых явлений в подгруппе с продолжительностью наблюдения 1 мес (ОШ 1,90; 95% ДИ 1,43–2,52), 1 год (ОШ 1,43; 95% ДИ 1,29–1,57) и более 1 года (ОШ 1,34; 95% ДИ 1,14–1,58). В подгруппе с продолжительностью наблюдения 1 мес не было значительной неоднородности ($I^2=0\%$), в подгруппах с продолжительностью наблюдения более 1 года ($I^2=47\%$) и от месяца до года ($I^2=40\%$) наблюдалась умеренная неоднородность.

В заключение исследователи отметили, что результат метаанализа говорит в пользу того, что комбинированная терапия клопидогрелом и ИПП увеличивает риск тяжелых нежелательных сердечно-сосудистых явлений у пациентов с ИБС, что соответствует данным исследований фармакокинетики и фармакодинамики, а также это справедливо в отношении пациентов, подвергающихся чрескожному коронарному вмешательству. Значительное увеличение риска тяжелых нежелательных сердечно-сосудистых явлений при одновременном приеме ИПП и клопидогрела отмечено только у быстрых метаболизаторов CYP2C19. Рабепразол в сравнении с другими ИПП с меньшей вероятностью приводит к увеличению риска тяжелых нежелательных сердечно-сосудистых явлений при комбинированной терапии с клопидогрелом [44].

Рабепразол рассматривается в качестве препарата выбора из группы ИПП при комбинированной терапии с клопидогрелом еще в ряде исследований и обзоров, опубликованных после февраля 2015 г и не вошедших в рассмотренный метаанализ [45–47].

Одним из основных вопросов рациональной фармако-терапии является вопрос выбора между оригинальным препаратом и генериком. Целью генериковых лекарственных препаратов является не замена или вытеснение оригинальных препаратов с фармацевтического рынка, а повышение доступности лекарственного обеспечения для всех слоев населения. Сегодня в большинстве развитых стран генерики превратились из «золушки» фармацевтического рынка в его важнейшую составляющую. Значение генериков заключается прежде всего в том, что они приносят пользу обществу при меньших затратах, чем в случае применения оригинальных препаратов [48, 49].

Общепризнанными критериями в выборе генерических препаратов являются соответствие производства критериям надлежащей производственной практики, биоэквивалентность оригинальному препарату, наличие препарата в «Оранжевой книге» Управления по контролю пищевых продуктов и лекарств в США, репутация компании-производителя, стоимостная доступность терапии. Всем перечисленным критериям соответствует новый рабепразол компании «Д-р Редди'с» – Разо® [32, 50], появившийся в 2016 г. на российском фармацевтическом рынке.

Таким образом, на российском рынке ИПП появился новый многообещающий препарат рабепразола – Разо® компании «Д-р Редди'с», имеющий уникальное сочетание свойств: высокое качество (эффективность и безопасность) при доступной цене.

Приведенные результаты метаанализа свидетельствуют, что применение рабепразола, в том числе и его генерического препарата Разо®, в составе комбинированной терапии с клопидогрелом у пациентов с сердечно-сосудистой патологией является наиболее оптимальной и безопасной гастропротекцией при необходимости проведения антиагрегантной терапии.

Литература/References

1. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Лекарственная безопасность и рациональная фармако-терапия в гастроэнтерологической практике. Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2013; 5: 9–16. / Trukhan D.I., Tarasova L.V. Lekarstvennaia bezopasnost' i ratsional'naia farmakoterapiia v gastroenterologicheskoi praktike. Klin. perspektivy gastroenterologii, gepatologii. 2013; 5: 9–16. [in Russian]
2. Трухан Д.И. Рациональная фармако-терапия в кардиологии сквозь призму коморбидности и лекарственной безопасности. Справочник поликлинического врача. 2015; 1: 26–31. / Trukhan D.I. Ratsional'naia farmakoterapiia v kardiologii skvoz' prizmu komorbidnosti i lekarstvennoi bezopasnosti. Handbook for Practitioners Doctors. 2015; 1: 26–31. [in Russian]
3. Бубнова М.Г. Место клопидогреля в лечении больных с атеротромботической болезнью согласно современным рекомендациям. CardioСоматика. 2011; 2 (4): 5–11. / Bubnova M.G. Role of clopidogrel in patients with atherothrombotic disease according to the modern recommendation. Cardiosomatics. 2011; 2 (4): 5–11. [in Russian]
4. Косарев В.В., Бабанов С.А. Клиническая фармакология современных антиагрегантов. CardioСоматика. 2011; 2 (4): 35–40. / Kosarev V.V., Babanov S.A. Clinical pharmacology of current antiaggregants. Cardiosomatics. 2011; 2 (4): 35–40. [in Russian]
5. Попова Л.В., Аксенова М.Б., Хлевчук Т.В. Антиагрегантная терапия в кардиологии. Клин. медицина. 2016; 10: 729–35. / Popova L.V., Akseanova M.B., Khlevchuk T.V. Antiagregantnaia terapiia v kardiologii. Klin. meditsina. 2016; 10: 729–35. [in Russian]
6. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Гинзбург М.Л. и др. Антиагрегантная терапия у больных с высоким риском развития тромботических осложнений: проблема эффективности, безопасности и приверженности. Клиницист. 2011; 2: 72–9. / Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Ginzburg M.L. i dr. Antiagregantnaia terapiia u bol'nykh s vysokim riskom razvitiia tromboticheskikh oslozhnenii: problema effektivnosti, bezopasnosti i priverzhennosti. Klinitsist. 2011; 2: 72–9. [in Russian]
7. Явелов И.С. Двойная антитромбоцитарная терапия – проверенный временем эффективный способ лечения острого коронарного синдрома. Consilium Medicum. 2012; 14 (5): 46–54. / Yavelov I.S. Dvoinaia antitrombotsitarnaia terapiia – proverennyi vremenem effektivnyi sposob lecheniia ostrogo koronarnogo sindroma. Consilium Medicum. 2012; 14 (5): 46–54. [in Russian]
8. Типтева Т.А., Затеищиков Д.А. Комбинированная антитромбоцитарная терапия у больных, перенесших обострение ишемической болезни сердца – современные возможности выбора. Consilium Medicum. 2013; 15 (5): 83–6. / Tipteva T.A., Zateishchikov D.A. Kombinirovannaia antitrombotsitarnaia terapiia u bol'nykh, perenesshikh obostrenie ishemiceskoi bolezni serdtsa – sovremennye vozmozhnosti vybora. Consilium Medicum. 2013; 15 (5): 83–6. [in Russian]
9. Маев И.В., Самсонов А.А., Годилю-Годлевский В.А. и др. Лекарственное взаимодействие ингибиторов протонной помпы и клопидогреля при их совместном приеме. Клин. медицина. 2013; 5: 15–21. / Maev I.V., Samsanov A.A., Godilo-Godlevskii V.A. i dr. Lekarstvennoe vzaimodeistvie ingibitorov protonnoi pompy i klopidogrelia pri ikh sovmestnom prieme. Klin. meditsina. 2013; 5: 15–21. [in Russian]
10. Корнеева О.Н., Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Нужен ли гастроэнтеролог кардиологическому больному: кому и когда целесообразно назначать ингибиторы протонной помпы. Здравоохранение (Минск). 2014; 1: 50–5. / Korneeva O.N., Drapkina O.M., Ivashkin V.T. Nuzhen li gastroenterolog kardiologicheskomu bol'nomu: komu i kogda tselesoobrazno naznachat' ingibitory protonnoi pompy. Zdravookhranenie (Minsk). 2014; 1: 50–5. [in Russian]
11. Juurlink DN, Gomes T, Ko DT et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. Can Med Assoc J 2009; 180: 713–8.
12. Laine L, Hennekens C. Proton pump inhibitor and clopidogrel interaction: fact or fiction? Am J Gastroenterol 2010; 105: 34–41.
13. Madanick RD. Proton pump inhibitor side effects and drug interactions: much ado about nothing? Cleveland Clin J Med 2011; 78: 39–49.
14. Лапина Т.Л. Безопасность ингибиторов протонной помпы. Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2009; 4: 29–35. / Lapina T.L. Bezopasnost' ingibitorov protonnoi pompy. Klin. perspektivy gastroenterologii, gepatologii. 2009; 4: 29–35. [in Russian]
15. Кляритская И.Л., Максимова Е.В. Лекарственное взаимодействие ингибиторов протонной помпы и клопидогреля. Крымский терапевт. журн. 2009; 2 (13): 38–42. / Klyaritskaia I.L., Maksimova E.V. Lekarstvennoe vzaimodeistvie ingibitorov protonnoi pompy i klopidogrelia. Krymskii terapevt. zhurn. 2009; 2 (13): 38–42. [in Russian]
16. Сеткина С.Б. Клопидогрель и блокаторы протонной помпы: клинически значимое взаимодействие. Лечебное дело. 2012; 1 (23): 17–8. / Setkina S.B. Klopidogrel' i blokatory protonnoi pompy: klinicheski znachimoe vzaimodeistvie. Lechebnoe delo. 2012; 1 (23): 17–8. [in Russian]
17. Ткач С.М., Онищук Л.А. Ингибиторы протонной помпы и риск межлекарственных взаимодействий. Гастроэнтерология. 2015; 2: 91–8. / Tkach S.M., Onishchuk L.A. Ingibitory protonnoi pompy i risk mezlekarstvennykh vzaimodeistvii. Gastroenterologiya. 2015; 2: 91–8. [in Russian]

18. Hagihara K, Nishiyama Y, Kurihara A et al. Comparison of human cytochrome p450 inhibition by the thienopyridines prasugrel, clopidogrel, and ticlopidine. *Drug Metab Pharmacokinet* 2008; 23: 412–20.
19. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Basic and clinical pharmacology, 11ed. New-York: McGraw-Hill Medical; 2009.
20. Kazui M, Nishiyama Y, Ishizuka T et al. Identification of the human cytochrome P450 enzymes involved in the two oxidative steps in the bioactivation of clopidogrel to its pharmacologically active metabolite. *Drug Metab Dispos* 2010; 38 (1): 92–9.
21. Fintel Dan J. Oral antiplatelet therapy for atherothrombotic disease: overview of current and emerging treatment options. *Vasc Hlth Risk Manag* 2012; 8: 77–89.
22. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ. Rang and Dale's pharmacology. London: Elsevier Churchill Livingstone, 2007.
23. Гастроэнтерология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. / Gastroenterologia. Nacional'noe rukovodstvo. M.: GEOTAR-Media, 2008. [in Russian]
24. Li XQ, Andersson TB, Ahlstrom M et al. Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P450 activities. *Drug Metab Disp* 2004; 32: 821–7.
25. Goodman LS, Gilman A, Brunton LL et al. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, 12th ed. New York: McGraw-Hill, 2011.
26. Gilard M, Arnaud B, Cornily JC et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole CLopidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 256–60.
27. Laine L, Hennekens C. Proton pump inhibitor and clopidogrel interaction: fact or fiction? *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 34–41.
28. Madanick RD. Proton pump inhibitor side effects and drug interactions: much ado about nothing? *Cleveland Clin J Med* 2011; 78: 39–49.
29. Shirai N, Furuta T, Moriyama Y et al. Effects of CYP 2C19 genotypic differences in the metabolism of omeprazole and rabeprazole on intragastric pH. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1929–37.
30. Attar M, Lee VH. Pharmacogenomic considerations in drug delivery. *Pharmacogenomics* 2003; 4: 443–61.
31. Chong E, Ensom MH. Pharmacogenetics of the proton pump inhibitors: a systematic review. *Pharmacotherapy* 2003; 4: 460–71.
32. Карева Е.Н. Рабепразол через призму «метаболизм-эффективность». *PMЖ*. 2016; 17: 1172–6. / Kareva E.N. Rabeprazol cherez prizmu «metabolizm-effektivnost'». *RMZh*. 2016; 17: 1172–6. [in Russian]
33. Sakai T, Aoyama N, Kita T et al. CYP 2C19 genotype and pharmacokinetics of three proton pump inhibitors in healthy subjects. *Pharm Res* 2001; 6: 721–7.
34. Sychev DA, Denisenko NP, Sizova ZM et al. The frequency of CYP 2C19 genetic polymorphisms in Russian patients with peptic ulcers treated with proton pump inhibitors. *Pharmacogenomics Pers Med* 2015; 8: 111–4.
35. Sugimoto M, Shirai N, Nishino M et al. Comparison of acid inhibition with standard dosages of proton pump inhibitors in relation to CYP 2C19 genotype in Japanese. *Eur J Clin Pharmacol* 2014; 9: 1073–8.
36. Sharara AI. Rabeprazole: the role of proton pump inhibitors in Helicobacter pylori eradication. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2005; 3 (6): 863–70.
37. Шульпекова Ю.О. Применение рабепразола в практике гастроэнтеролога. *Мед. совет*. 2016; 14: 26–31. / Shul'pekova Yu.O. Primenenie rabeprazola v praktike gastroenterologa. *Med. sovet*. 2016; 14: 26–31. [in Russian]
38. Desta Z, Zhao X, Shin JG, Flockhart DA. Clinical significance of the cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism. *Clin Pharmacokinet* 2002; 12: 913–58.
39. Lin CJ, Yang JC, Uang YS et al. Time dependent amplified pharmacokinetic and pharmacodynamics responses of rabeprazole in cytochrome P450 2C19 poor metabolizers. *Pharmacotherapy* 2003; 6: 711–9.
40. Andersson T, Hassan-Alin M, Hasselgren G et al. Pharmacokinetic studies with esomeprazole, the (S)-isomer of omeprazole. *Clin Pharmacokinet* 2001; 6: 411–26.
41. Fuhr U, Jetter A. Rabeprazole: pharmacokinetics and pharmacokinetic drug interactions. *Pharmazie* 2002; 9: 595–601.
42. Saitoh T, Fukushima Y, Otsuka H et al. Effects of rabeprazole, lansoprazole and omeprazole on intragastric pH in CYP 2C19 extensive metabolizers. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 10: 1811–7.
43. Kita T, Sakaeda T, Baba T et al. Different contribution of CYP 2C19 in the in vitro metabolism of three proton pump inhibitors. *Biol Pharm Bull* 2003; 3: 386–90.
44. Niu Q, Wang Z, Zhang Y et al. Combination use of clopidogrel and proton pump inhibitors increases major adverse cardiovascular events in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2016. pii: 1074248416663647.
45. Liu LP, Wang Y, Si R et al. Esomeprazole and rabeprazole did not reduce antiplatelet effects of aspirin/clopidogrel dual therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a prospective, randomized, case-control study. *Exp Opin Pharmacother* 2016; 17 (1): 7–16. DOI: 10.1517/14656566.2016.1110145
46. Zou D, Goh KL. An East Asian Perspective on the Interaction between Proton Pump Inhibitors and Clopidogrel. *J Gastroenterol Hepatol* 2016. DOI: 10.1111/jgh.13712
47. Furuta T, Sugimoto M, Kodaira C et al. Influence of low-dose proton pump inhibitors administered concomitantly or separately on the anti-platelet function of clopidogrel. *J Thromb Thrombolysis* 2017; 43 (3): 333–42. DOI: 10.1007/s11239-016-1460-2
48. Трухан Д.И. Рациональная фармакотерапия в гастроэнтерологии. Справочник поликлинического врача. 2012; 10: 18–24. / Trukhan D.I. Ratsional'naia farmakoterapiia v gastroenterologii. Handbook for Practitioners Doctors. 2012; 10: 18–24. [in Russian]
49. Трухан Д.И. Выбор лекарственного препарата с позиций рациональной фармакотерапии. *Consilium Medicum*. 2013; 15 (11): 45–9. / Trukhan D.I. Vybór lekarstvennogo preparata s pozitsii ratsional'noi farmakoterapii. *Consilium Medicum*. 2013; 15 (11): 45–9. [in Russian]
50. Дорофеев А.Э., Афанасьев М.В., Рассохина О.А., Сибилев О.В. Некоторые механизмы эзофагопротекции у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и их коррекция. *Соврем. гастроэнтерология*. 2011; 1: 78–83. / Dorofeev A.E., Afanas'ev M.V., Rassokhina O.A., Sibilev O.V. Nekotorye mekhanizmy ezofagoproteksii u bol'nykh gastroezofageal'noi refluksnoi bolezniu i ikh korrektsiia. *Sovrem. gastroenterologia*. 2011; 1: 78–83. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Трухан Дмитрий Иванович – д-р мед. наук, доц., проф. каф. внутренних болезней и поликлинической терапии ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru

