

Шептулин А.А., Кардашева С.С., Курбатова А.А.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ВЫБОРУ СХЕМ ЭРАДИКАЦИИ ИНФЕКЦИИ *HELICOBACTER PYLORI* (ПО МАТЕРИАЛАМ СОГЛАСИТЕЛЬНОГО СОВЕЩАНИЯ «МАОСТРИХТ-VI»)

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), 119991, Москва, Россия

В представленной статье анализируются положения согласительного совещания «Маастрихт-VI», посвященного лечению инфекции Helicobacter pylori (H. pylori). Подчеркивается целесообразность предварительного тестирования на чувствительность H. pylori к антибиотикам. Поскольку указанная стратегия еще не внедрена в повседневную клиническую практику, часто проводится эмпирическая терапия, основанная на результатах оценки устойчивости H. pylori к антибиотикам в данном регионе. Рассматриваются последовательность назначения эрадикационных схем 1-й, 2-й, 3-й и 4-й линий, оптимальная продолжительность лечения, новые схемы терапии (с рифабутином, двойная терапия с ингибиторами протонного насоса и амоксициллином в высоких дозах). Выполнение рекомендаций нового согласительного совещания будет способствовать улучшению результатов эрадикационной терапии инфекции H. pylori.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*; лечение; схемы эрадикации.

Для цитирования: Шептулин А.А., Кардашева С.С., Курбатова А.А. Современные подходы к выбору схем эрадикации инфекции *Helicobacter pylori* (по материалам согласительного совещания «Маастрихт-VI»). *Клиническая медицина*. 2023;101(11):582–587. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-11-582-587>

Для корреспонденции: Шептулин Аркадий Александрович — e-mail: arkalshep@gmail.com

Sheptulin A.A., Kardasheva S.S., Kurbatova A.A.

MODERN APPROACHES TO THE CHOICE OF SCHEMES FOR ERADICATION OF *HELICOBACTER PYLORI* INFECTION (BASED ON THE MATERIALS OF THE CONSENSUS MEETING "MAASTRICHT-VI")

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russia (Sechenov University), 119991, Moscow, Russia

The article presents an analysis of the provisions of the consensus meeting "Maastricht-VI", dedicated to the treatment of Helicobacter pylori (H. pylori) infection. The expediency of preliminary testing for H. pylori sensitivity to antibiotics is emphasized. Since this strategy has not yet been implemented in everyday clinical practice, empirical therapy is often carried out based on the results of the assessment of H. pylori resistance to antibiotics in this region. The sequence of administration of eradication regimens of the 1st, 2nd, 3rd, 4th lines, optimal duration of treatment, new therapy regimens (with rifabutin, double therapy with proton pump inhibitors and amoxicillin in high doses) are considered. The implementation of the new consensus meeting will contribute to improving the results of eradication therapy of H. pylori infection.

Key words: *Helicobacter pylori*; treatment; eradication schemes.

For citation: Sheptulin A.A., Kardasheva S.S., Kurbatova A.A. Modern approaches to the choice of schemes for eradication of *Helicobacter pylori* infection (based on the materials of the consensus meeting "Maastricht-VI"). *Klinicheskaya meditsina*. 2023;101(11): 582–587. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-11-582-587>

For correspondence: Arkady A. Sheptulin — e-mail: arkalshep@gmail.com.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 25.05.2023

Последние годы, проводя эрадикацию инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), врачи основывали выбор той или иной схемы на положениях согласительного совещания «Маастрихт-V», которые были опубликованы в 2016 г. [1]. В сентябре 2021 г. прошло согласительное совещание «Маастрихт-VI». Его материалы были опубликованы в журнале «Gut» в 2022 г. [2]. В этом согласительном совещании принял участие 41 эксперт из 29 стран.

Самый большой раздел совещания содержал положения, касающиеся выбора наиболее эффективных схем эрадикации. Они считались принятыми, если число проголосовавших за них экспертов (уровень согласия) превышало 80%. Степень доказательности положений характеризовалась как высокая (А), умеренная (В), низкая (С) или очень низкая (D), а сила рекомендации — как

значительная (1) или нет (2). Ниже будут рассмотрены положения указанного раздела рекомендаций.

Положение 1. Даже при назначении схемы 1-й линии целесообразно рекомендовать проведение тестирования на чувствительность к антибиотикам с помощью молекулярных методов или получения культуры микроорганизмов. Однако эту стратегию еще предстоит внедрить в клиническую практику (уровень согласия — 91%, степень доказательности и сила рекомендации — D2).

В комментарии к этому положению подчеркивается, что успешное внедрение стратегии определения чувствительности бактерий *H. pylori* к антибиотикам будет зависеть от скорости распространения в популяции вышеуказанных методов тестирования и их доступности. При этом наиболее эффективными схемами эрадика-

ции 1-й линии будут считаться те, которые дают положительный результат более чем в 90% случаев их применения. Алгоритм назначения эрадикационных схем в регионах с низкой (< 15%) резистентностью к кларитромицину представлен на рис. 1.

Положение 2. Если проведение индивидуального тестирования невозможно, то в регионах с высокой (> 15%) или неизвестной устойчивостью к кларитромицину в качестве эрадикационной терапии 1-й линии рекомендуется назначение квадротерапии с препаратами висмута. При ее недоступности рекомендуется квадротерапия без препаратов висмута (уровень согласия — 92%, степень доказательности и сила рекомендации — B1) (рис. 2).

Комментируя данное положение, авторы отмечают, что квадротерапия без препаратов висмута, включающая в себя ингибиторы протонного насоса (ИПН), амоксициллин, кларитромицин и метронидазол, является единственной схемой (помимо квадротерапии с препаратами висмута, включающей ИПН, висмута трикалия дицитрат, тетрациклин, метронидазол), которая позволяет достичь эрадикации более чем в 90% случаев во всех регионах Европы. При этом квадротерапия без препаратов висмута не должна применяться у пациентов с двойной резистентностью (и к кларитромицину, и к метронидазо-

лу). Таким больным показано назначение квадротерапии с препаратами висмута.

Положение 3. Продолжительность применения схемы квадротерапии с препаратами висмута должна составлять 14 дней, хотя возможна такая же эффективность и при 10-дневном курсе лечения (уровень согласия — 85%, степень доказательности и сила рекомендации — D2).

В комментарии указывается, что применение квадротерапии, в которой висмута трикалия дицитрат, тетрациклин и метронидазол объединены в одну капсулу, дает высокий (90%) процент эрадикации при применении в течение 10 дней. Однако поскольку прямых сравнительных исследований эффективности 14-дневной классической схемы с препаратами висмута и 10-дневной схемы с использованием препаратов, объединенных в одной капсуле, не проводилось, следует назначать 14-дневный курс эрадикации.

Положение 4. При выборе схем эрадикации без препаратов висмута следует отдавать предпочтение квадротерапии (ИПН, амоксициллин, кларитромицин, метронидазол), учитывая ее доказанную эффективность и меньшую сложность назначения по сравнению с последовательной схемой и гибридными схемами (уровень

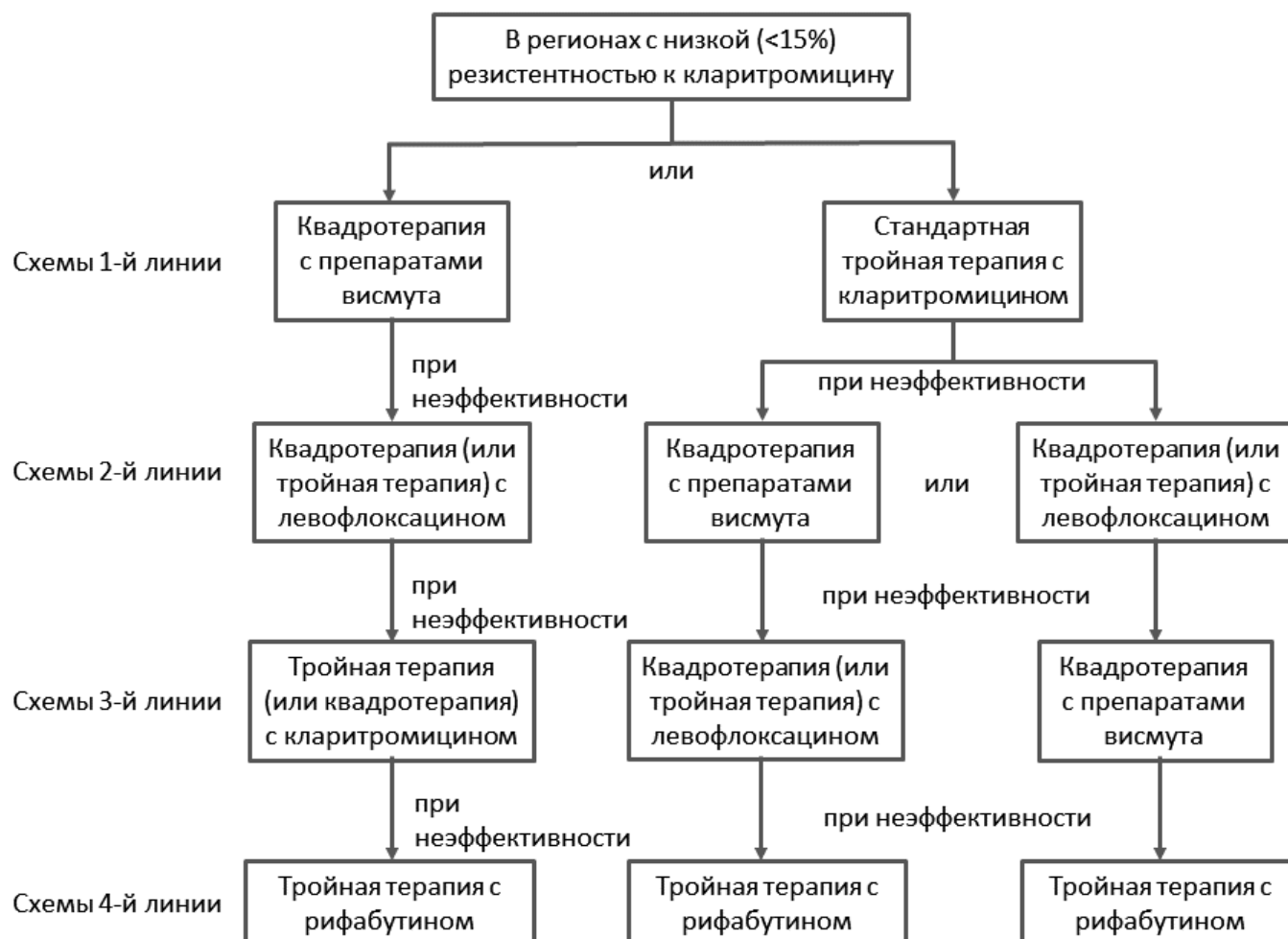


Рис. 1. Алгоритм назначения схем эрадикационной терапии в регионах с низкой (< 15%) устойчивостью инфекции *H. pylori* к кларитромицину



Рис. 2. Алгоритм назначения схем эрадикационной терапии в регионах с высокой (> 15%) устойчивостью инфекции *H. pylori* к кларитромицину

согласия — 94%, степень доказательности и сила рекомендации — B1).

В комментарии к данному положению указывается, что с учетом более высокой эффективности, сходной частоты побочных эффектов и большей приверженности больных к лечению квадротерапия без препаратов висмута имеет преимущества перед последовательной схемой и гибридными схемами эрадикации.

Положение 5. Рекомендуемая продолжительность применения схемы квадротерапии без препаратов висмута при проведении эрадикации составляет 14 дней (уровень согласия — 100%, степень доказательности и сила рекомендации — D2).

Комментируя это положение, эксперты подчеркнули, что, несмотря на сходную эффективность 10- и 14-дневной схем эрадикации с применением квадротерапии без препаратов висмута, отмеченную в отдельных регионах, ее продолжительность должна составлять 14 дней.

Положение 6. В регионах с низкой резистентностью *H. pylori* к кларитромицину в качестве схемы первой линии может быть назначена квадротерапия с препаратами висмута или же стандартная тройная терапия (ИПН, амоксициллин и кларитромицин), если в данном регионе доказана ее эффективность (уровень согла-

сия — 94%, степень доказательности и сила рекомендации — B1).

В комментарии к данному положению отмечается, что в настоящее время осталось очень мало регионов с низкой устойчивостью *H. pylori* к кларитромицину. Однако, если в каком-либо регионе подтвержденная частота эрадикации при применении стандартной тройной терапии с кларитромицином превышает 90%, эта схема может быть назначена как схема 1-й линии.

Положение 7. Рекомендуемая продолжительность тройной терапии с ИПН и кларитромицином должна составлять 14 дней (уровень согласия — 100%, степень доказательности и сила рекомендации — B1).

В комментарии к данному положению указывается, что тройная схема с ИПН, кларитромицином и амоксициллином остается в европейских странах наиболее часто назначаемой схемой эрадикации. В свою очередь, в Японии, где регистрируется низкая устойчивость *H. pylori* к метронидазолу, популярной является схема, включающая в себя ИПН, кларитромицин и метронидазол. Продолжительность применения приведенных схем эрадикации должна составлять 14 дней, несмотря на то что в отдельных регионах была показана высокая эффективность и более коротких курсов.

Положение 8. При применении ИПН в повышенных дозах 2 раза в день эффективность схем тройной терапии возрастает. Пока остается недостаточно ясным, увеличивается ли эффективность схем квадротерапии при использовании ИПН 2 раза в день в повышенных дозах (уровень согласия — 97%, степень доказательности и сила рекомендации — C2).

В комментарии к указанному положению подчеркивается, что увеличение дозы ИПН в 2 раза по сравнению со стандартными в тройных схемах эрадикации с кларитромицином, амоксициллином или метронидазолом достоверно повышает частоту эрадикации. Что касается схем квадротерапии, то при применении квадротерапии с препаратами висмута не было выявлено различий в частоте эрадикации в зависимости от назначавшихся доз ИПН (низких, стандартных, высоких). Повышение доз ИПН при применении квадротерапии без препаратов висмута может повысить ее эффективность, однако полученные данные нуждаются в подтверждении.

Положение 9. Эффективность применения в комбинации с антибактериальными препаратами конкурентных по отношению к калию ингибиторов секреции соляной кислоты в схемах 1-й и 2-й линий оказывается такой же или более высокой по сравнению со схемами, содержащими обычные ИПН (в частности, у пациентов с резистентными штаммами *H. pylori*) (уровень согласия — 100%, степень доказательности и сила рекомендации — B2).

В комментарии к данному положению было подчеркнуто, что конкурентные по отношению к калию ингибиторы секреции соляной кислоты (в частности, вонопрозан) характеризуются быстрым началом действия и предсказуемым антисекреторным эффектом. Показана более высокая эффективность тройных схем эрадикации с вонопрозаном в терапии 1-й и 2-й линий по сравнению с таковыми, включавшими традиционные ИПН. При этом, однако, клинический опыт применения вонопрозана ограничивается странами Юго-Восточной Азии.

Положение 10. Эмпирические схемы 2-й линии, а также резервные схемы или «схемы спасения» (rescue therapies) должны основываться на данных о локальной резистентности, полученных с помощью тестирования на чувствительность *H. pylori* к антибиотикам, и частоте эрадикации, что позволяет оптимизировать проводимое лечение (уровень согласия — 94%, степень доказательности и сила рекомендации — D2).

Комментируя приведенное положение, эксперты отмечают, что тестирование на чувствительность к антибиотикам способствует назначению индивидуализированной терапии, сводя к минимуму опасность развития антибиотикорезистентности. Однако это предполагает необходимость проведения эзофагогастродуоденоскопии, что не всегда доступно в клинической практике. Показано отсутствие существенных различий между эффективностью эрадикационной терапии, основанной на определении чувствительности *H. pylori* к антибиотикам, и эмпирической терапии. Регулярное мониторирование частоты эрадикации и данных о локальной резис-

тентности представляет собой ключ к выбору наиболее подходящей эмпирической схемы эрадикации.

Положение 11. После отрицательного результата применения квадротерапии с препаратами висмута рекомендуется назначение квадротерапии или тройной терапии с фторхинолонами (прежде всего, левофлоксацином), или двойной терапии, включающей ИПН и амоксициллин в повышенных дозах. В случаях высокой резистентности к фторхинолонам возможно также применение комбинации препаратов висмута с другими антибиотиками или же тройной терапии с рифабутином (уровень согласия — 83%, степень доказательности и сила рекомендации — C2).

В комментарии к данному положению указывается, что тройная терапия с фторхинолонами (ИПН, левофлоксацин и амоксициллин) или квадротерапия с фторхинолонами (ИПН, левофлоксацин, амоксициллин и препараты висмута) более эффективны в качестве терапии 2-й линии по сравнению с квадротерапией с препаратами висмута. Эффективность двойной терапии с ИПН (в удвоенной дозе) и амоксициллином (в суточной дозе 3,0 г) сопоставима с таковой при применении других рекомендованных схем эрадикации. В случаях высокой резистентности к фторхинолонам возможно также назначение комбинации ИПН, амоксициллина и рифабутина.

Положение 12. После отрицательного результата применения стандартной тройной терапии (ИПН, кларитромицин, амоксициллин) в качестве схемы лечения 2-й линии рекомендуются квадротерапия с препаратами висмута, квадротерапия или тройная терапия с левофлоксацином, а также двойная терапия с ИПН и амоксициллином в высоких дозах (уровень согласия — 84%, степень доказательности и сила рекомендации — C2).

В комментарии к данному положению отмечается, что согласно Европейскому регистру по инфекции *H. pylori* в случае отсутствия успеха при применении в качестве схемы первой линии стандартной тройной схемы с кларитромицином требуемая частота эрадикации (> 90%) достигается при применении квадротерапии с препаратами висмута. Эта схема является ключевой в регионах с высокой частотой резистентности к фторхинолонам. Учитывая растущие показатели резистентности *H. pylori* к левофлоксацину, обнадеживающие результаты достигаются при добавлении к тройной терапии с левофлоксацином препаратов висмута, т.е. превращении ее в схему квадротерапии с левофлоксацином. Частота эрадикации в случаях проведения терапии 2-й линии при применении двойной схемы (ИПН и амоксициллин в высоких дозах) сопоставима с таковой при назначении других рекомендованных схем.

Положение 13. После отрицательного результата применения квадротерапии без препаратов висмута рекомендуется проведение квадротерапии с препаратами висмута или квадротерапии (тройной терапии) с фторхинолонами. Возможно также назначение двойной терапии с ИПН и амоксициллином в высоких дозах (уровень согласия — 87%, степень доказательности и сила рекомендации — C2).

В комментарии к данному положению указывается, что эффективность квадротерапии с препаратами висмута, применяемой в качестве схемы 2-й линии, составляет около 90%. Альтернативой может служить схема с левофлоксацином. При этом в случаях устойчивости *H. pylori* к левофлоксацину эффективность тройной терапии с данным антибиотиком падает, тогда как добавление к этой схеме препаратов висмута оказывается эффективным и в случаях резистентности к левофлоксацину. Частота эрадикации при назначении двойной схемы с ИПН и амоксициллином в высоких дозах в качестве терапии 2-й линии оказывается сопоставимой с таковой при применении других резервных схем.

Положение 14. После отрицательного результата применения стандартной тройной терапии с кларитромицином или квадротерапии без препаратов висмута в качестве схемы 1-й линии и квадротерапии с препаратами висмута в качестве схемы 2-й линии рекомендуется назначение схемы с левофлоксацином. В регионах с высокой устойчивостью к левофлоксацину показано применение комбинации препаратов висмута с другими антибиотиками, схемы с рифабутином или двойной терапии с ИПН и амоксициллином в высоких дозах (уровень согласия — 86%, степень доказательности и сила рекомендации — B2).

В комментарии к приведенному положению отмечается, что эффективность комбинации ИПН, амоксициллина и левофлоксацина в качестве схемы 3-й линии подтверждена в ряде исследований. При этом добавление препаратов висмута повышает эффективность эрадикации, особенно при наличии резистентности к левофлоксацину.

Положение 15. После отрицательного результата применения стандартной тройной терапии с кларитромицином или квадротерапии без препаратов висмута в качестве схем 1-й линии и схемы с левофлоксацином как схемы 2-й линии рекомендуется назначение квадротерапии с препаратами висмута. Если применение препаратов висмута невозможно, целесообразно использовать двойную схему с ИПН и амоксициллином в высоких дозах или схему с рифабутином (уровень согласия — 84%, степень доказательности и сила рекомендации — B2).

В комментарии к данному положению указывается, что наличие резистентности к кларитромицину и левофлоксацину не влияет на эффективность квадротерапии с препаратами висмута как схемы 3-й линии. При этом имеется возможность применения 3 препаратов (висмута трикалия дицитрата, метронидазола и тетрациклина) в 1 капсуле, что повышает эффективность лечения.

Положение 16. После отрицательного результата применения квадротерапии с препаратами висмута в качестве схемы 1-й линии и схемы с левофлоксацином в качестве терапии 2-й линии назначение тройной или квадротерапии с кларитромицином (во втором случае с добавлением препаратов висмута) рекомендуется только в регионах с низкой (< 15%) устойчивостью *H. pylori* к кларитромицину. В противном случае применяются двойная терапия с ИПН и амоксициллином, схема с рифабутином или комбинация висмута с другими антибио-

тиками (уровень согласия — 90%, степень доказательности и сила рекомендации — C2).

В комментарии к данному положению отмечается, что эрадикация может быть достигнута при применении всех приведенных схем. При этом низкие показатели устойчивости к рифабутину позволяют достичь высокой частоты эрадикации.

Положение 17. У пациентов с подтвержденной аллергией на пенициллин в качестве терапии 1-й линии рекомендуется квадротерапия с препаратами висмута (ИПН, висмута трикалия дицитрат, тетрациклин, метронидазол). В качестве терапии 2-й линии целесообразно применение квадротерапии с препаратами висмута (если она предварительно не назначалась) или схемы с левофлоксацином (уровень согласия — 85%, степень доказательности и сила рекомендации — C2).

Комментируя приведенное положение, эксперты указывают, что аллергия к пенициллину имеется у 5–10% пациентов, которым проводится эрадикационная терапия. В качестве схемы 2-й линии (если предварительно применялась схема с ИПН, кларитромицином и метронидазолом) рекомендуется квадротерапия с препаратами висмута. Эффективными являются также схемы с левофлоксацином в комбинации с различными антибиотиками (например, кларитромицином).

Таким образом, согласительное совещание «Маастрихт-VI» содержит несколько новых положений по сравнению с консенсусом «Маастрихт-V». Так, если в предыдущем консенсусе после неэффективности эрадикационной терапии 2-й линии рекомендовался индивидуальный подбор схем эрадикации с учетом проведенного тестирования на чувствительность *H. pylori* к антибиотикам, то в новом согласительном совещании в таких случаях рекомендуются схемы 3-й и 4-й линий, а также схема двойной терапии с ИПН и амоксициллином в высоких дозах. Большое внимание уделено мерам, повышающим эффективность эрадикационной терапии (14-дневная продолжительность курса эрадикации, увеличение доз ИПН). Не вызывает сомнений, что выполнение рекомендаций этого согласительного совещания приведет к улучшению результатов эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., Gisbert J.P., Kuipers E.J., Axon A.T. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection — the Maastricht V/Florence consensus report. *Gut*. 2017;66(1):6–30. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312288
2. Malfertheiner P., Megraud F., Rokkas T., Gisbert J.P., Liou I.-M., Schulz C. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2022;0:1–39. Epub ahead. DOI: 10.1136/gutjnl-2022 3277451

Поступила 25.05.2023

Информация об авторах / Information about the authors

Шептулин Аркадий Александрович (Sheptulin Arkady A.) — д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры пропедевтики внутренних бо-

В помощь практическому врачу

лезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), <https://orcid.org/0000-0002-1395-9566>

Кардашева Светлана Станиславовна (Kardasheva Svetlana S.) — канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ

им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), <https://orcid.org/0000-0002-5116-2144>

Курбатова Анастасия Александровна (Kurbatova Anastasia A.) — канд. мед. наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), <https://orcid.org/0000-0002-6154-8163>