

Россия относится к странам с высокой распространённостью *Helicobacter pylori*. По данным опубликованного в 2017 г. в *Gastroenterology* метаанализа, распространённость *H. pylori* в России составляет 78,5%, а *H. pylori* – позитивная популяция оценена в 112 585 054 человек. Этот метаанализ свидетельствует, что *H. pylori* с высокой частотой выявляется у населения в большинстве развивающихся стран. При этом в развитых странах отмечено снижение его распространённости, что объясняется повышением уровня жизни и улучшением гигиены. Это привело к значительному уменьшению заболеваемости раком желудка и язвенной болезнью в Западной Европе, США и Японии.

Анализ базы данных, накопленных в 2017 г. при проведении 13С-уреазного дыхательного теста во всех Федеральных округах России у ранее не леченных лиц (2926 человек), выявил позитивный результат в среднем у 42,5% обследованных (35-48,4%), а в 2019 г. – у 35,3% (32,7-44,2%). Среди медицинского персонала в Москве инфицировано 49,8%, в Казани – 67%, по данным другого исследования, средняя распространённость *H. pylori* у врачей составляет 59%.

Согласно современным представлениям, *H. pylori* передаётся от человека к человеку и вызывает хронический активный гастрит у всех заражённых лиц. Это может привести к язвенной болезни, атрофическому гастриту, аденокарциноме желудка или MALT-лимфоме желудка. Устранение *H. pylori* приводит к излечению гастрита, что является основной профилактики долгосрочных осложнений или рецидивов болезни. По этим причинам, *H. pylori*-ассоциированные заболевания, считаются инфекционными, независимо от симптомов и стадии.

Обоснование патогенетической роли и проведение эрадикации *H. pylori* привело к принципиальному изменению течения язвенной болезни, ранее тяжёлого рецидивирующего заболевания. После успешного устранения инфекции в большинстве случаев происходит, по сути, её излечение. Так, в Москве к 2018 г. по сравнению с 1994 г. отмечено резкое снижение заболеваемости язвенной болезнью на 78% (со 167 до 37,1 на 100 тыс. населения) и распространённости этого заболевания на 68% (с 1992 до 647,4 на 100 тыс. населения).

Эрадикация *H. pylori* рассматривается в качестве стратегии первичной профилактики рака желудка, более 90% случаев которого обусловлено *H. pylori*. В метаанализе Kentaro Sugano (2019) было показано значительное снижение риска рака желудка после эрадикации *H. pylori* (ОШ 0,46; 95% ДИ 0,39-0,55), более выраженное в японской популяции (ОШ 0,39; 95% ДИ 0,31-0,49). Прогноз определяется морфологической картиной слизистой оболочки желудка на момент проведения эрадикации. При наличии тяжёлого атрофического гастрита, кишечной метаплазии и дисплазии профилактический эффект устранения *H. pylori* на снижение риска развития рака желудка существенно ниже. Эрадикация *H. pylori* излечивает хронический гастрит у большинства пациентов, способствует обратному

развитию атрофического гастрита у их значительной части, но практически не влияет на кишечную метаплазию. Поэтому наличие кишечной метаплазии считается «точкой невозврата» в каскаде развития рака желудка. Однако из этого не следует, что такие пациенты уже не нуждаются в эрадикации *H. pylori*. Исследование 2258 пациентов с периодом наблюдения до 15 лет показало, что эрадикация *H. pylori* замедляет прогрессирование кишечной метаплазии и снижает риск рака желудка

пертов. Инструментом, способным оценить этот разрыв являются регистры больных. Крупнейшим в Европе является Европейский регистр ведения инфекции *H. pylori* (Hp-EuReg), формируемый в рамках проспективного многоцентрового наблюдательного исследования, которое проводится по инициативе Европейской группы по изучению *H. pylori* и микробиоты (EHMSG). Регистр объединяет данные о реальной клинической практике ведения пациентов с инфекцией *H. pylori* в боль-

за две недели – ИПП. Несоблюдение этих условий является одной из распространённых ошибок. Вместе с тем, эти факторы не влияют на результат серологического тестирования с определением уровня антител к *H. pylori* класса IgG, однако необходимо помнить, что антитела после успешной эрадикации длительно выявляются в крови, что не позволяет отличить ранее перенесённую инфекцию от текущей, поэтому серологический метод не следует использовать для контроля эрадикации после

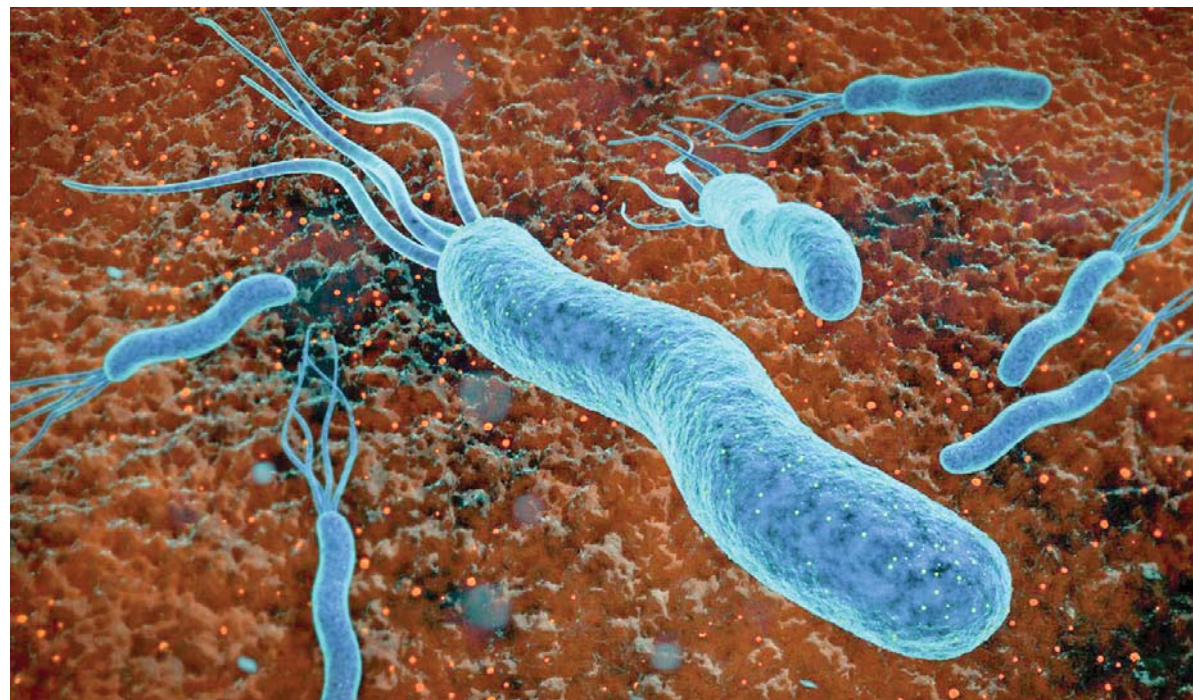
дёжно подтверждает наличие инфекции, в то время как отрицательный не позволяет её исключить и требуют проведения альтернативных тестов. По этой же причине БУТ не рекомендуется для контроля эрадикации. Недоучёт этих особенностей является третьей распространённой ошибкой диагностики в клинической практике.

Наиболее точными неинвазивными методами для первичной диагностики и контроля эффективности лечения являются 13(14)С-уреазный дыхательный

В клиниках и лабораториях

Комплексный подход и анализ

Ошибки диагностики и лечения инфекции *Helicobacter pylori*



даже у пациентов с дисплазией. Среди больных, у которых было проведено успешное эндоскопическое удаление ранней опухоли желудка, но которые остались инфицированными *H. pylori*, риск метастазирования рака желудка колеблется от 1 до 4% в год. Эрадикация *H. pylori* снижает этот риск примерно в 3 раза.

Диагностика и устранение *H. pylori* показаны больным, у которых планируется длительное лечение аспирином и нестероидными противовоспалительными средствами, а также ингибиторами протонной помпы (ИПП).

Принципы диагностики и лечения заболеваний, ассоциированных с *H. pylori* регулируются отечественными и международными рекомендациями. Наиболее значимые на сегодня Киотский консенсус (2015) и консенсус «Маастрихт V» (2016) принципиально изменили подход к определению показаний для эрадикации *H. pylori*: всем инфицированным должна быть предложена эрадикационная терапия, если для этого нет каких-либо противопоказаний.

Эксперты отмечают, что ряд практических врачей недостаточно знакомы и не всегда выполняют рекомендации экс-

шинстве европейских стран и России и представляет собой отражение текущей ситуации по диагностике и лечению заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*. К маю 2020 г. в регистр внесены данные о более чем 37,5 тыс. больных, из них почти 5 тыс. из России, что даёт широкие возможности для анализа клинической практики и формирования мер по повышению качества диагностики и лечения, а также оценки локальной эффективности схем терапии.

Ошибки диагностики

Очень важно при диагностике инфекции ориентироваться на современные методы тестирования, которые имеют высокую чувствительность и специфичность. Необходимо помнить, что приём антибактериальных препаратов, ингибиторов протонной помпы (ИПП) и препаратов висмута создают неблагоприятные условия для *H. pylori*, в результате чего происходит трансформация бактерии в форму, которую сложно выявить. Чтобы избежать ложноотрицательных результатов больные в течение месяца перед тестированием не должны принимать антибактериальные и висмутсодержащие препараты,

завершения лечения. Это вторая распространённая ошибка в клинической практике.

Гистологический метод является инвазивным и имеет достаточно высокую точность. Однако, на его чувствительность, кроме приёма ИПП, антибактериальных препаратов и висмута, могут оказывать влияние и другие факторы, такие как место забора биоптата, размер и количество биоптатов, методы подготовки и окрашивания, а также опыт морфолога. Быстрый уреазный тест (БУТ) очень часто используется для диагностики *H. pylori*. По аналогии с морфологическим исследованием, для повышения чувствительности БУТ рекомендуется взятие по крайней мере двух биопсий с нормальных участков слизистой оболочки, одной из антральной отдела и одной из тела желудка. Полученные биоптаты помещаются в тестовый раствор, изменение цвета индикатора свидетельствует о наличии инфекции. Широкая доступность и низкая стоимость являются преимуществами БУТ. Его основные недостатки – необходимость проведения ЭГДС с взятием биоптатов и высокая частота ложноотрицательных результатов. Поэтому положительный тест довольно на-

тест, а также исследование на антиген *H. pylori* в стуле с моноклональными антителами. Любые сомнения при получении отрицательного результата теста требуют проведения второго, поскольку более надёжные результаты получают при использовании как минимум двух разных тестов.

Анализ данных Российского сегмента Hp-EuReg свидетельствует то, что при первичной диагностике *H. pylori* преобладают инвазивные методы исследования. Использование гистологического метода увеличилось с 20,3% в 2013 г. до 43,9 в 2018 г. Быстрый уреазный тест стабильно применяется в трети случаев, в то время как частота использования серологического метода для первичного выявления заболевания после 2013 г. снизилась с 47,9 до 25,5%. Неинвазивные тесты применяются значительно реже – уреазный дыхательный тест в 16,8%, определение антигена *H. pylori* в 15,7%. Во многом это обусловлено низкой доступностью 13С-уреазного дыхательного теста, не входящего в реестр услуг, оплачиваемых ОМС.

Отсутствие оценки успешности после лечения

Контроль эффективности лечения, независимо от используемых тестов, следует проводить не ранее, чем через 30 дней после завершения приёма всех препаратов схемы. Более раннее тестирование приводит к ложному заключению об эффективности терапии и является ошибкой. Гайдлайны отдадут предпочтение неинвазивным методам: 13С-уреазному дыхательному тесту и определению антигена *H. pylori* в стуле. Инвазивные методы, требуют проведения повторной ЭГДС. Её проведение через месяц после завершения лечения только с целью выявления инфекции может быть оправдано только при недоступности и невозможности применения неинвазивных методов. При этом не следует использовать БУТ для исключения инфекции.

Одной из распространённых ошибок является применение

для контроля эффективности эрадикации серологического метода, что было отмечено выше. В 2014 г., по данными наблюдательного исследования «ПАРАД», серологический метод для контроля эрадикации применялся в 17,8% случаев, что является грубой ошибкой. Кроме того, контроль эффективности лечения проводился менее чем через 4 недели после окончания терапии в 62,3% случаев, что так же является серьёзным отклонением от рекомендаций. По данным анализа Hp-EuReg, в России серологический тест с целью контроля эффективности лечения назначается 2,5-3,6% пациентов.

Особо следует подчеркнуть, что в реальной клинической практике, нередко, вообще не проводится контроль эффективности терапии, что имеет два негативных аспекта. Во-первых, не документируется достижение цели антибактериальной терапии – излечение от инфекции – у конкретного больного. Во-вторых, врач не получает обратной связи – информации об эффективности назначаемых схем лечения в данном регионе и возможности оптимизации режимов терапии.

Использование стандартной тройной терапии

Консенсус «Маастрихт V» рекомендует алгоритм выбора схемы эрадикации на основе данных о распространённости в данной популяции резистентных к макролидам штаммов *H.pylori*. Рост их резистентности к антибиотикам отмечен во всём мире, что ведёт к значительному снижению эффективности лечения. Критические масштабы проблемы требуют надлежащих действий для преодоления резистентности к антибиотикам в каждом регионе. Опубликованный в 2018 г. метаанализ 178 исследований с участием 53 583 пациентов, показал, что первичная резистентность к кларитромицину в Европейском регионе составляет 18%, в Восточном Средиземноморье достигает 33%, в западной части Тихоокеанского региона – 34%, в Северной и Южной Америке и в Юго-Восточной Азии – 10%. Было отмечено, что резистентность к кларитромицину определяет неэффективность схем лечения, включающих макролиды (OR 6,97; P < 0,001). Результатом явилось драматическое снижение эффективности стандартной тройной терапии, включающей ИПП, амоксициллин и кларитромицин, что стало основанием для рекомендации увеличить продолжительность приёма данного режима сначала до 10, а затем – до 14 дней.

В настоящее время в качестве эмпирического лечения могут быть использованы только схемы, достоверно обеспечивающие эффект не менее 90-95%. В регионах с низкой распространённостью штаммов *H.pylori* резистентных к кларитромицину (менее 15%) согласно консенсусу «Маастрихт V», может быть назначена 14-дневная тройная терапия первой линии. В рекомендациях Американской коллегии гастроэнтерологов (ACG) отмечен важный нюанс: тройная терапия (ИПП, кларитромицин и амоксициллин или метронидазол) продолжительностью 14 дней рекомендуется в регионах с резистентностью *H.pylori* к кларитромицину < 15% пациентам, не получавшим ранее макролиды по любому поводу.

Данные о распространённости резистентных штаммов *H.pylori* в разных регионах России ограничены и противоречивы. По материалам Российской группы по изучению *H.pylori*, в России в 1998 г. резистентность к метронидазолу составляла 30%, к 2000 г. она достигла 56,6%, в 2005 г. составляла 54,8%. В России возрастает доля штаммов *H.pylori* резистентных к кларитромицину. Если в 1999 г. в Москве их было 7,6%, то уже в 2000 г. их доля превысила допустимый уровень, составив 16,6%, в 2005 г. увеличилась до 19,3%. В Санкт-Петербурге при использовании метода серийных разведений, было показано, что 42,5% штаммов были резистентны к метронидазолу, 27,1% – левофлоксацину, 25% – кларитромицину, 6,3% – амоксициллину. Напротив, в Смоленске резистентность *H.pylori* к кларитромицину составила 7,6%. «Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori*» констатируют, что уровни антибиотикорезистентности в большинстве регионов России не известны.

Выбор схемы антихеликобактерной терапии должен быть основан на сведениях об эффективности режима лечения в данной популяции. Для повышения эффективности лечения рекомендованы разные методы – добавление препаратов висмута, третьего антибиотика, пробиотиков, усиление подавления кислотопродукции путём удвоения дозы ИПП или использования ИПП, имеющих больший антисекреторный потенциал (эзомепразол или рабепразол).

В этой связи особое значение приобретает мониторинг эффективности схем эрадикации в регионах России. По данным Hp-EuReg, опубликованным в 2019 г., наиболее часто назначаемым режимом лечения в России продолжает оставаться тройная терапия (ИПП, кларитромицин, амоксициллин) – 68,9-62,8%. Преобладают (60,8%) 10-дневные схемы, 14-дневные режимы терапии назначались лишь в 29% случаев. Продолжается использование 7-дневных схем (10,2%). Эффективность 10-дневной тройной терапии составляет 59% ИТТ (анализ с учётом начавших терапию, intention-to-treat) и 79% РР (у завершивших приём препаратов, per protocol), при её назначении на 14 дней – 66% ИТТ и 85% РР, что свидетельствует о недостаточной эффективности даже 2-недельного курса.

Важно отметить, что в настоящее время стандартная тройная терапия не рекомендуется в большинстве регионов мира. Она может продолжаться использоваться в отдельных областях, где резистентность *H.pylori* к кларитромицину всё ещё остаётся низкой, и мониторинг подтверждает эффективность лечения, превышающую 90%. Полученные данные свидетельствуют о неэффективности 7 и 10-дневных режимов эрадикации, их использование является грубой ошибкой, ведущей к росту в популяции резистентных к антибиотикам штаммов *H.pylori*.

Использование ИПП с низким антисекреторным потенциалом

Подавление кислотопродукции желудка является ключевым компонентом эрадикации

H.pylori, поскольку при этом происходит увеличение внутрипросветной концентрации антибиотиков за счёт уменьшения их деградации под влиянием кислоты. Накоплены чёткие доказательства того, что высокие дозы ИПП могут улучшить показатели эрадикации *H.pylori*. Метаанализ A.Villoria (2008) показал, что ИПП в высоких дозах увеличивает эффективность примерно на 6-10% по сравнению со стандартными дозами. Независимый анализ J.Kirchheiner (2009) по результатам проведения точной рН-метрии показал, что относительная кислотоподавляющая активность пантопразола, лансопразола, эзомепразола и рабепразола по сравнению с омепразолом составляет 0,23; 0,90; 1,60 и 1,82 соответственно. Поэтому в консенсусе «Маастрихте V» было указано, что применение высоких доз ИПП два раза в день (например, омепразол 40 мг 2 раза в день) повышает эффективность тройной терапии. Там же отмечено, что эзомепразол и рабепразол могут быть предпочтительны в Европе и Северной Америке, регионах с высокой распространённостью быстрых метаболитов. По данным Hp-EuReg, в Европе 48% пациентов получали более низкие дозы ИПП в составе стандартной тройной терапии. Вместе с тем, этот процент со временем уменьшился, с 67% в 2013 г. до 20 в 2019 г. А в Испании использование низкой дозы ИПП снизилось с 47% в 2013 г. до 0% в 2019-м.

Анализ данных Российского сегмента Hp-EuReg свидетельствует, что в схемах эрадикации практически с одинаковой частотой использовались омепразол (25,6%) и пантопразол (24,7%), рабепразол (25,9%) и эзомепразол (21,7%). Это отражает тенденцию к увеличению доли рабепразола и эзомепразола в сравнении с опубликованными в 2016 г. данными регистра о преобладании омепразола (34,5%) и пантопразола (32,6%), в то время как более эффективные рабепразол (17,7%) и эзомепразол (10%) использовались реже. Вместе с тем, требуются дополнительные усилия для повышения знаний врачей о преимуществах определённых ИПП в схемах лечения хеликобактерной инфекции.

Недооценка преимуществ

В популяции с высокой распространённостью штаммов *H.pylori*, резистентных к кларитромицину, в качестве терапии первой линии консенсус «Маастрихт V» рекомендует квадротерапию (ИПП, тетрациклин, метронидазол, висмута трикалия дицитрат). Эффективность квадротерапии при 14-дневном курсе лечения превышает 90%, однако её применение ограничивают низкая приверженность больных, вынужденных принимать большое количество таблеток (тетрациклин доступен в дозе 100 мг при том, что его необходимо назначить 2000 мг в сутки). Поэтому, по данным Hp-EuReg, подтвердившего высокую эффективность этой схемы в России, она назначалась только в 0,7% наблюдений.

К настоящему времени накоплена значительная доказательная база о преимуществах добавления препаратов висмута в схемы эрадикации *H.pylori*. Было показано, что соединения висмута обладают прямой антихеликобактерной активностью и способствуют преодолению

резистентности бактерии к кларитромицину и левофлоксацину. Во многом это связано со снижением её подвижности и уменьшением способности к адгезии к эпителию слизистой оболочки желудка. Нарушение висмутом целостности мембраны *H.pylori* способствуют её дисфункции. Кроме того, было отмечено, что препараты висмута воздействуют на условно-патогенную флору тонкой кишки, обеспечивая лучшую переносимость антибактериальной терапии, в частности, уменьшение частоты и выраженности диареи.

Питер Малфертейнер отмечает, что добавление висмута к препаратам тройной схемы позволяет сохранить высокие показатели эффективности антихеликобактерной терапии первой линии, преодолеть резистентность *H.pylori* к кларитромицину у конкретного пациента, снизить распространённость в популяции нечувствительных к кларитромицину штаммов *H.pylori*, а также компенсировать отсутствие новых антибактериальных препаратов с выраженной активностью в отношении *H.pylori*.

В нескольких исследованиях была оценена эффективность добавления висмута к стандартной тройной терапии с обладающими результатами. Показано, что добавление висмута и увеличение продолжительности лечения до 14 дней может преодолеть устойчивость *H.pylori* к кларитромицину. При анализе результатов лечения 1141 больных, внесённых в Hp-EuReg в России, Испании и Украине, которые получали стандартную тройную терапию с кларитромицином, усиленную висмутом, были отмечены высокие показатели эффективности эрадикации (88% ИТТ, 94% РР), а у пациентов, получавших 14-дневное лечение – 93% (ИТТ). Нежелательные явления наблюдались у 36% больных (у 76% из них были лёгкими), которые не требовали прекращения лечения.

По данным Hp-EuReg, в России наблюдается тенденция к увеличению назначения тройной терапии с добавлением висмута трикалия дицитрата с 28,4% в 2013 г. до 35,8 в 2018 г. При этом, с учётом недостаточной эффективности даже 14-дневной тройной терапии полагаем, что добавление к этой схеме препарата висмута является одним из лучших способов повышения эффективности и безопасности лечения, который следует использовать в клинической практике гораздо шире.

Повторное назначение

Одно из важнейших правил лечения инфекции *H.pylori* – не повторять антибиотики после неудачного лечения. Это связано с тем, что оставшиеся после лечения *H.pylori* развивают резистентность к некоторым антибиотикам. И, если устойчивость к амоксициллину, тетрациклину и рифабутину встречается крайне редко, даже после неудачного лечения, включавшего эти антибиотики, то резистентность к кларитромицину, хинолонам и метронидазолу приближается практически к 100%. Поскольку эффективность схем терапии, содержащих кларитромицин и левофлоксацин, сильно зависит от устойчивости к этим антибиотикам, повторное их использование в схемах эрадикации не рекомендуется и является ошибкой.

К сожалению, исследования показали, что после неудачной эрадикации *H.pylori* повторение, даже точно такой же схемы приёма антибиотиков, довольно часто наблюдается в клинической практике. По данным Hp-EuReg, кларитромицин повторно использовали после неудачного лечения первой линии, включавшего этот антибиотик, в 15% случаев (от 6% в Словении до 61% в России). При этом, как и ожидалось, уровень эрадикации был очень низким. Подобным образом, левофлоксацин повторно назначался у 32% пациентов.

Игнорирование пациента к лечению

Наряду с устойчивостью к антибиотикам приверженность больного к соблюдению рекомендаций врача является наиболее важным фактором успеха эрадикационной терапии. К сожалению, отклонение от рекомендаций врача наблюдается довольно часто. В одном из исследований было показано, что 10% пациентов не смогли принять даже 60% лекарств из схемы эрадикации. В другом исследовании только 88% пациентов приняли более 85% препаратов. В Hp-EuReg соблюдение режима лечения (определяемого как приём не менее 90% назначенных препаратов) было очень высоким и достигало 97%, без значительных отличий во всех странах. При этом, именно выполнение рекомендаций было наиболее важным фактором для достижения успешной эрадикации, независимо от выбранной схемы лечения. Средняя эффективность при высоком комплаенсе составила 87%, в то время как при низком – 56.

В настоящей статье на основе анализа данных Европейского регистра ведения инфекции *H.pylori*, содержащего большую и репрезентативную выборку данных о реальной клинической практике, мы оценили некоторые из наиболее распространённых ошибок, допущенных российскими и европейскими гастроэнтерологами при диагностике и эрадикации *H.pylori*. Приходится констатировать, что ведение этой инфекции нередко неоптимально и противоречит рекомендациям экспертов. В России сложности диагностики и контроля эрадикации обусловлены как недостаточным уровнем знаний врачей, так и объективными факторами – ограниченным доступом к наиболее надёжным методам диагностики, прежде всего, к 13С-уреазному дыхательному тесту. Анализ этих отклонений важен при формировании программ непрерывного медицинского образования, с помощью которого они должны и могут быть устранены. Вместе с тем, анализ данных Hp-EuReg в динамике позволил выявить и позитивные тенденции за период наблюдения с 2013 г. по настоящее время.

Дмитрий БОРДИН,
заведующий отделом патологии
поджелудочной железы, желчных
путей и верхних отделов
пищеварительного тракта
Московского клинического научного
центра им. А.С.Логанова,
профессор кафедры пропедевтики
внутренних болезней
и гастроэнтерологии Московского
государственного медико-
стоматологического университета
им. А.И.Евдокимова,
доктор медицинских наук.