

Хронический гастрит (ХГ) – это воспалительный процесс в слизистой оболочке желудка, характеризующийся ее структурной перестройкой с прогрессирующей атрофией железистого эпителия, нарушением секреторной, инкреторной и моторной функций желудка.

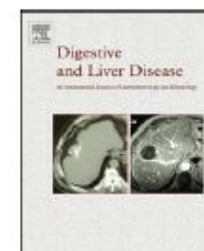


ELSEVIER

Contents lists available at [ScienceDirect](http://www.sciencedirect.com)

Digestive and Liver Disease

journal homepage: www.elsevier.com/locate/dld



Special Article

Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in Italy: The III Working Group Consensus Report 2015



Rocco Maurizio Zagari^{a,*}, Marco Romano^b, Veronica Ojetti^c, Reinhold Stockbrugger^d, Sergio Gullini^e, Bruno Annibale^f, Fabio Farinati^g, Enzo Ierardi^h, Giovanni Maconiⁱ, Massimo Rugge^j, Carlo Calabrese^a, Francesco Di Mario^k, Francesco Lizza^l, Stefano Pretolani^m, Antonella Savioⁿ, Giovanni Gasbarrini^c, Michele Caselli^e

^a Gastroenterology Unit, University of Bari Medical School, Bari, Italy; ^b Gastroenterology Unit, University of Palermo Medical School, Palermo, Italy; ^c Gastroenterology Unit, University of Rome Medical School, Rome, Italy; ^d Gastroenterology Unit, University of Zurich Medical School, Zurich, Switzerland; ^e Gastroenterology Unit, University of Florence Medical School, Florence, Italy; ^f Gastroenterology Unit, University of Palermo Medical School, Palermo, Italy; ^g Gastroenterology Unit, University of Padova Medical School, Padova, Italy; ^h Gastroenterology Unit, University of Palermo Medical School, Palermo, Italy; ⁱ Gastroenterology Unit, University of Palermo Medical School, Palermo, Italy; ^j Gastroenterology Unit, University of Palermo Medical School, Palermo, Italy; ^k Gastroenterology Unit, University of Palermo Medical School, Palermo, Italy; ^l Gastroenterology Unit, University of Palermo Medical School, Palermo, Italy; ^m Gastroenterology Unit, University of Palermo Medical School, Palermo, Italy; ⁿ Gastroenterology Unit, University of Palermo Medical School, Palermo, Italy



Российское Научное
Медицинское Общество
Терапевтов



Научное Общество
Гастроэнтерологов
России

Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний

Российское научное медицинское общество терапевтов

Научное общество гастроэнтерологов России

**VI НАЦИОНАЛЬНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ
КИСЛОТОЗАВИСИМЫХ И АССОЦИИРОВАННЫХ С *HELICOBACTER PYLORI*
ЗАБОЛЕВАНИЙ (VI МОСКОВСКИЕ СОГЛАШЕНИЯ)**

Приняты XVI съездом Научного общества гастроэнтерологов России и

XI Национальным конгрессом терапевтов, Москва, 24 – 25 ноября 2016 года

В разработке VI Московских соглашений принимали участие ведущие специалисты России и стран СНГ: Л.Б. Лазебник, Е.И. Ткаченко, Д.И. Абдулганиева, Р.А. Абдулхаков, С.Р. Абдулхаков, Е.Б. Авалуева, М.Д. Ардатская, В.А. Ахмедов, Д.С. Бордин, С.Г. Бурков,

Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report

P Malfertheiner,¹ F Megraud,² C A O'Morain,³ J P Gisbert,^{4,5} E J Kuipers,⁶ A T Axon,⁷ F Bazzoli,⁸ A Gasbarrini,⁹ J Atherton,¹⁰ D Y Graham,¹¹ R Hunt,^{12,13} P Moayyedi,¹⁴ T Rokkas,¹⁵ M Rugge,¹⁶ M Selgrad,¹⁷ S Suerbaum,¹⁸ K Sugano,¹⁹ E M El-Omar,²⁰
on behalf of the European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel

Рекомендации Маастрихт V

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. 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.

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

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

Портал Consilium Medicum:

http://con-med.ru/magazines/consilium_medicum/consilium_medicum-8.1-2017/rekomendatsii_maastrikht_v_florentiyskogo_konsensusa_po_lecheniyu_khelikobakternoy_infektsii/

ЭТИОЛОГИЯ

1. Вероятные причины:

- 1.1. Аутоантитела к обкладочным клеткам (гастрит тела).
- 1.2. Инфицирование слизистой оболочки желудка *H. pylori* (НР) и другими (гораздо реже) микроорганизмами [*Gastrospirillum hominis*, вирусом герпеса, цитомегаловирусом, грибковой флорой] (антральный гастрит).
- 1.3. Повреждающее действие дуоденального содержимого (желчных кислот, лизолецитина) на слизистую желудка при его рефлюксе.

2. Внешние факторы (не являясь причинами, способствуют обострению ХГ и прогрессированию заболевания)

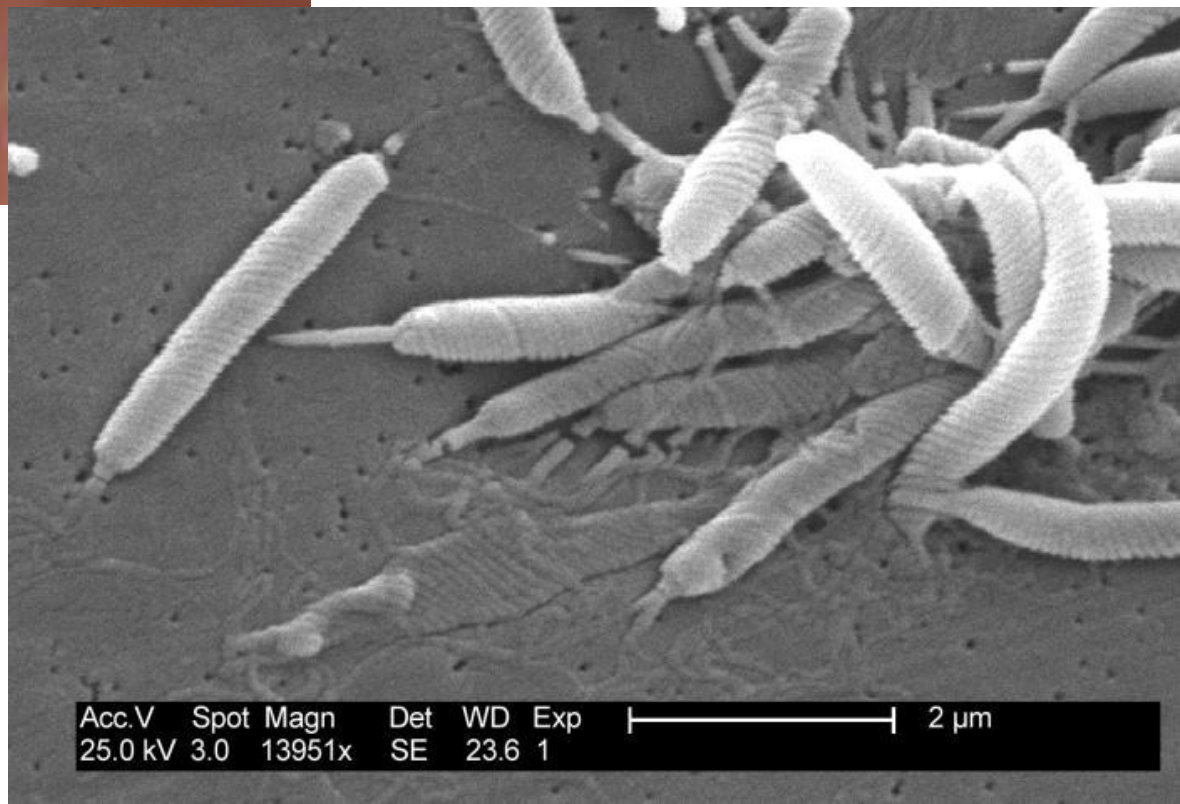
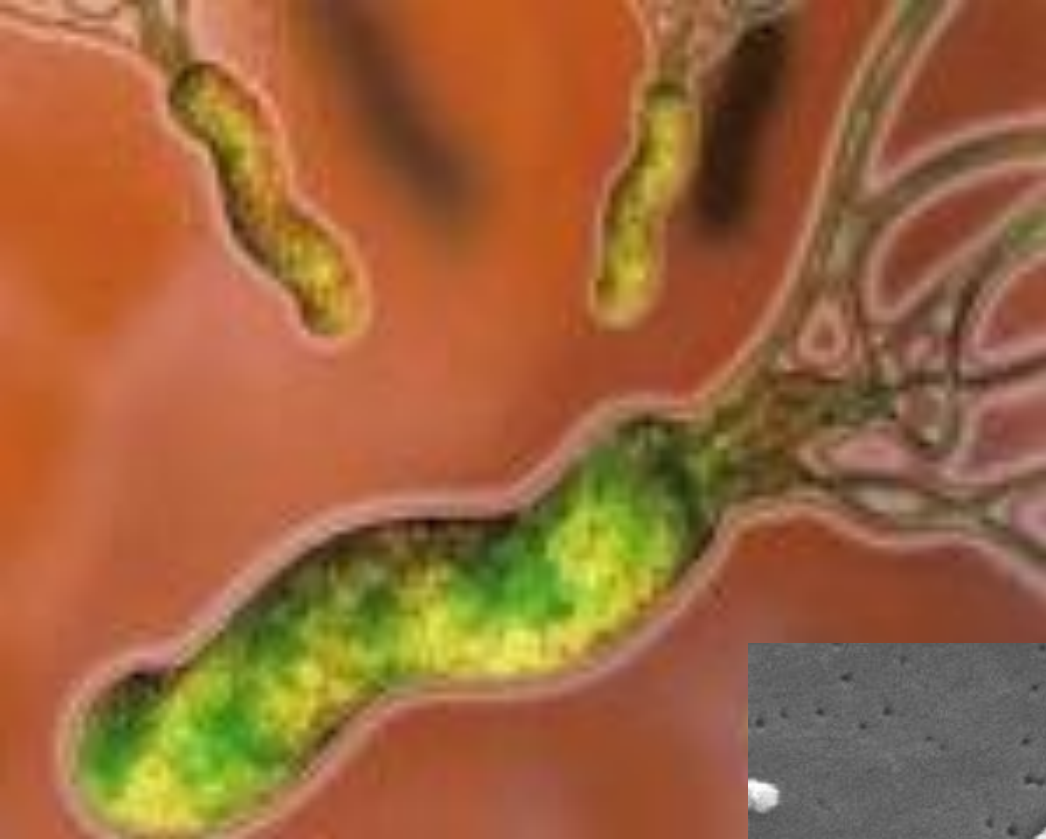
3. Внутренние факторы (вторичный гастрит):

Этиология

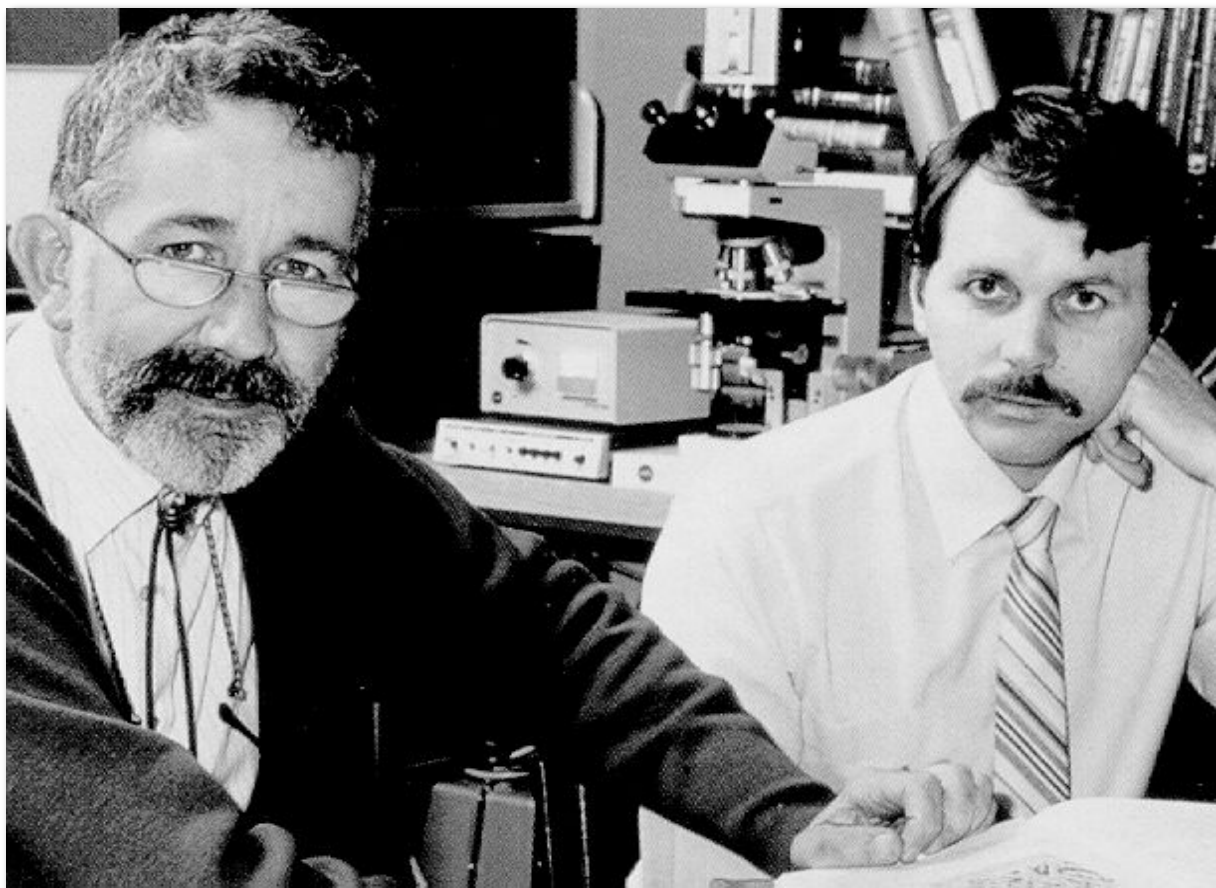
ХГ — полиэтиологическое заболевание. Этиология ХГ нашла отражение в Киотском консенсусе (Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis, 2015):

1. Хеликобактер-индуцированный гастрит
2. Медикаментозно-индуцированный гастрит (НПВП-ассоциированная гастропатия и др.)
3. Аутоиммунный гастрит
4. Стресс-индуцированный гастрит
5. Специальные формы гастрита: аллергический гастрит, гастрит вследствие билиарного рефлюкса, лимфоцитарный гастрит, болезнь Менетрие, эозинофильный гастрит
6. Инфекционный гастрит: флегмона желудка, бактериальный гастрит (хеликобактер-индуцированный, энтерококковый, микобактериальный – туберкулезный и нетуберкулезный, вторичный сифилитический), вирусный гастрит (цитомегаловирус, энтеровирус), грибковый гастрит (муколомикоз, кандидоз, гистоплазмоз), паразитарный гастрит (анизакиаз, криптоспоридиум, стронгилоидоз)
7. Гастрит в связи с другими заболеваниями, классифицированными в других рубриках: гастрит вследствие болезни Крона, гастрит вследствие саркоидоза, гастрит вследствие васкулитов
8. Гастрит от внешних причин: алкогольный гастрит, радиационный гастрит, химический гастрит, гастрит вследствие других специфических внешних причин
9. Гастрит неизвестной этиологии со специфическими эндоскопическими и патоморфологическими проявлениями: поверхностный гастрит (острый поверхностный, хронический поверхностный), острый геморрагический гастрит, хронический атрофический гастрит (легкий-среднетяжелый атрофический гастрит, тяжелый атрофический гастрит), метапластический гастрит, гранулематозный гастрит, гипертрофический гастрит
10. Другие гастриты: хронический гастрит, неклассифицируемый в другие гастриты; острый гастрит, неклассифицируемый в другие гастриты





Acc.V Spot Magn Det WD Exp |-----| 2 µm
25.0 kV 3.0 13951x SE 23.6 1



- Нет *H.pylori* – нет язвы

Warren & Marshall, 1983

Press Release

3 October 2005

[The Nobel Assembly at Karolinska Institutet](#) has today decided to award

The Nobel Prize in Physiology or Medicine for 2005 jointly to

Barry J. Marshall and J. Robin Warren

for their discovery of "**the bacterium *Helicobacter pylori* and its role in gastritis and peptic ulcer disease**"

Summary

This year's Nobel Laureates in Physiology or Medicine made the remarkable and unexpected discovery that inflammation in the stomach (gastritis) as well as ulceration of the stomach or duodenum (peptic ulcer disease) is the result of an infection of the stomach caused by the bacterium ***Helicobacter pylori***.

Robin Warren (born 1937), a pathologist from Perth, Australia, observed small curved bacteria colonizing the lower part of the stomach (antrum) in about 50% of patients from which biopsies had been taken. He made the crucial observation that signs of inflammation were always present in the gastric mucosa close to where the bacteria were seen.

Barry Marshall (born 1951), a young clinical fellow, became interested in Warren's findings and together they initiated a study of biopsies from 100 patients. After several attempts, Marshall succeeded in cultivating a hitherto unknown bacterial species (later denoted *Helicobacter pylori*) from several of these biopsies. Together they found that the organism was present in almost all patients with gastric inflammation, duodenal ulcer or gastric ulcer. Based on these results, they proposed that ***Helicobacter pylori* is involved in the aetiology** of these diseases. Even though peptic ulcers could be healed by inhibiting gastric acid production, they frequently relapsed, since bacteria and chronic inflammation of the stomach remained. In treatment studies, Marshall and Warren as well as others showed that patients could be cured from their peptic ulcer disease only when the bacteria were **eradicated** from the stomach. Thanks to the pioneering discovery by Marshall and Warren, peptic ulcer disease is no longer a chronic, frequently disabling condition, but a disease that can be cured by a **short regimen of antibiotics and acid secretion inhibitors**.

Инфицированность *H. pylori* (взрослые)

Страна	годы	обследовано	метод	(%) <i>H.pylori</i> +	автор
США	1999–2000	4145	серология	30.7	Grad et al.
Австралия	2002–2005	1355	серология	15.5	Pandeya et al.
Германия (Магдебург)	2009–2010	2318	серология	44.4	Wex et al.
Дания	2003–2009	36 629	¹³ С-УДТ	20.1	Dahlerup et al.
Бельгия	1988–2007	22 612	культуральный	37.7	Miendje D. et al.
Израиль	2007–2008	1466	серология	45.2	Muhsen et al.
Япония	1997-2013	14716	¹³ С-УДТ или серология	39,9	Ueda J et al.
Китай (северный)		798	серология	54.5	Guo et al.
Китай (Shandong)	2008–2012	1637	серология	35.5	Wang et al.
Пакистан (Исламабад)	2009–2010	516	¹³ С-УДТ	74.4	Rasheed et al.
Остров Ланьюй (Тайвань, ями этнос)	2008-2014	796	¹³ С-УДТ	72,1	Chen H-Lin et al.
Боливия	2000	1065	¹³ С-УДТ	80	Sivapalasingam S

Инфицированность *H. pylori* среди врачей РФ

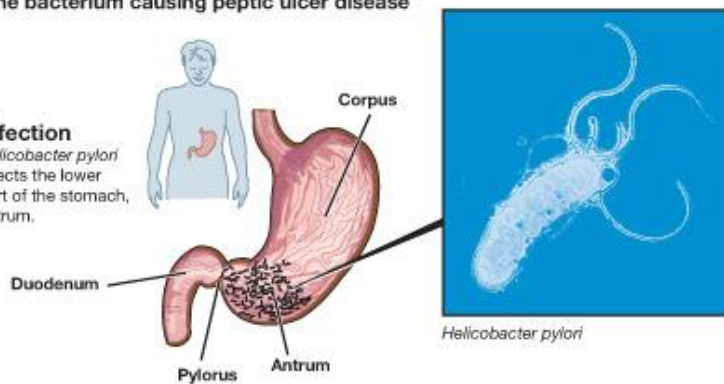
город	число n=660	инфицировано	прошли курс эрадикации/успешно
Москва	54	48%	9/8
Санкт-Петербург	351	52%	34/25
Челябинск	29	52%	5/3
Уфа	101	58%	18/5
Самара	34	53%	8/7
Казань	26	50%	2/2
Ульяновск	26	50%	1/1
Н. Новгород	25	60%	3/3
Оренбург	14	71%	3/2

Helicobacter pylori

– the bacterium causing peptic ulcer disease

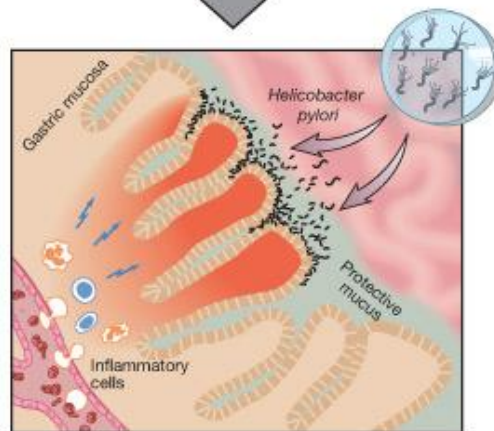
Infection

Helicobacter pylori infects the lower part of the stomach, antrum.



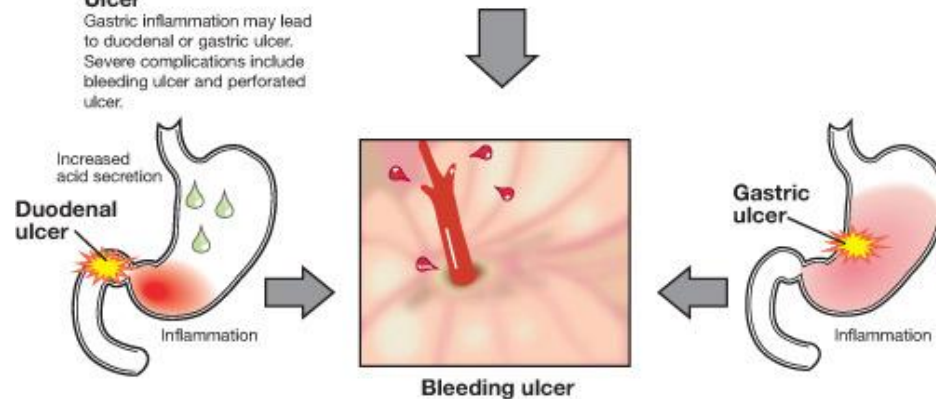
Inflammation

Helicobacter pylori causes inflammation of the gastric mucosa (gastritis). This is often asymptomatic.



Ulcer

Gastric inflammation may lead to duodenal or gastric ulcer. Severe complications include bleeding ulcer and perforated ulcer.







Трёхмерная модель
бактерии *Helicobacter
pylori*, предложенная
Барри Маршаллом
и опубликованная
на обложке его
монографии

Этиология

1. Вероятные причины

2. Внешние факторы (не являясь причинами, способствуют обострению ХГ и прогрессированию заболевания):

2.1. Нарушение режима питания.

2.2. Пища.

2.3. Курение.

2.4. Алкоголь.

3. Внутренние факторы (вторичный гастрит)





Этиология

1. Вероятные причины

2. Внешние факторы (не являясь причинами, способствуют обострению ХГ и прогрессированию заболевания)

3. Внутренние факторы (вторичный гастрит):

- 3.1. Железодефицитные анемии.
- 3.2. Сахарный диабет.
- 3.3. Диффузный токсический зоб.
- 3.4. Ожирение.
- 3.5. Подагра и др.

Патогенез

Клинические варианты *HELICOBACTER PYLORI*-инфекции

Helicobacter pylori



Хронический активный гастрит

Язвенная болезнь
ДПК

Язвенная болезнь
желудка

MALT-лимфома

Рак желудка

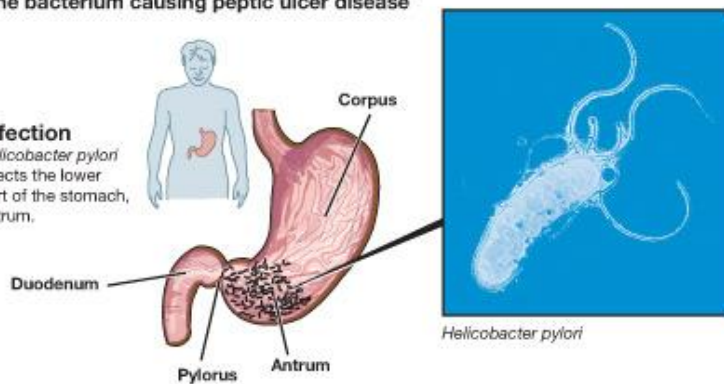


Helicobacter pylori

– the bacterium causing peptic ulcer disease

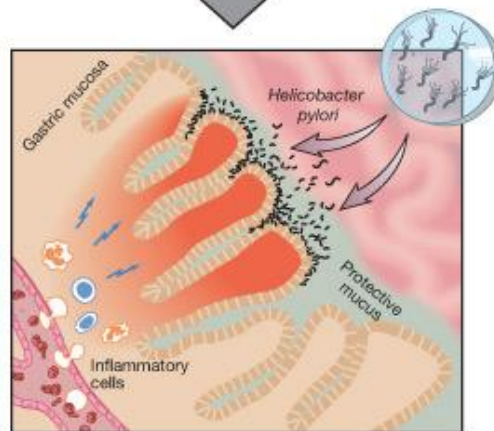
Infection

Helicobacter pylori infects the lower part of the stomach, antrum.



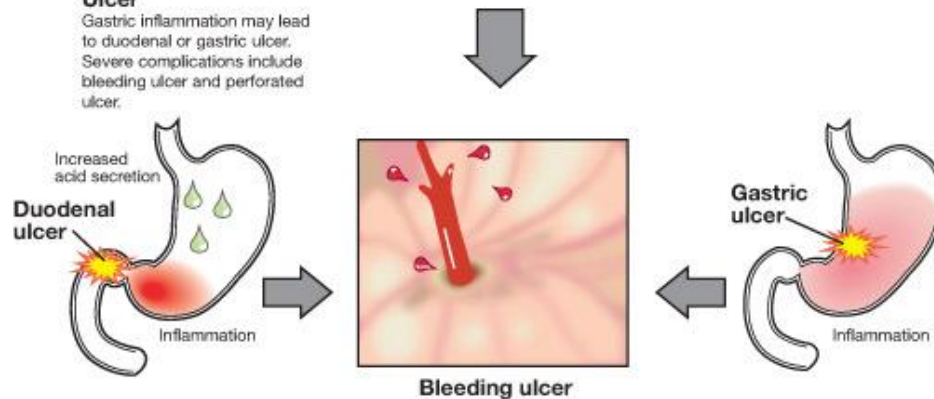
Inflammation

Helicobacter pylori causes inflammation of the gastric mucosa (gastritis). This is often asymptomatic.



Ulcer

Gastric inflammation may lead to duodenal or gastric ulcer. Severe complications include bleeding ulcer and perforated ulcer.





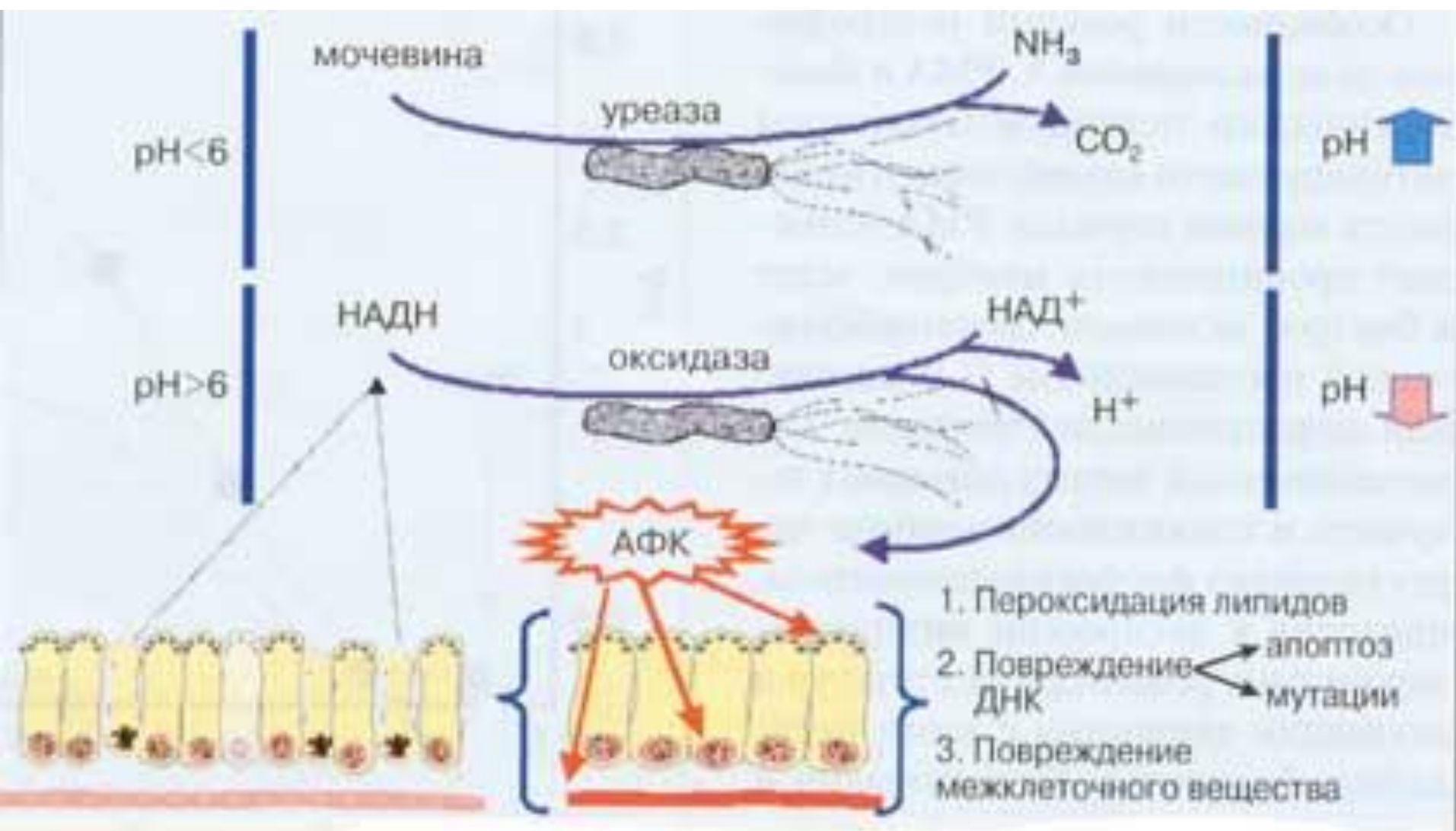




Table 2 *H. pylori* genotypes

Genotype	Group A (n = 103)	Group B (n = 51)
<i>cagA</i> positive	44 (42.7%)	10 (19.6%)
<i>vacA</i> s1m1	24 (23.3%)	4 (7.8%)
<i>vacA</i> s1m2	28 (27.2%)	12 (23.5%)
<i>vacA</i> s2m1	1 (1%)	2 (3.9%)
<i>vacA</i> s2m2	50 (48.5%)	33 (64.7%)

ЖГУТИКИ

колонизация клеток хозяина после проникновения под слизистую оболочку и хемотаксис

УРЕАЗА

- нейтрализация кислоты в желудке;
- повреждение слизистой оболочки желудка аммиаком

ЛИПОПОЛИСАХАРИДЫ

- прикрепление к клеткам хозяина;
- воспаление

БЕЛКИ ПОВЕРХНОСТИ

- прикрепление к клеткам хозяина;

Экзотоксины

образующий вакуоли токсин (VacA)
повреждение слизистой оболочки

Экзоферменты

(протеазы, липазы, муциназы)
повреждение слизистой оболочки

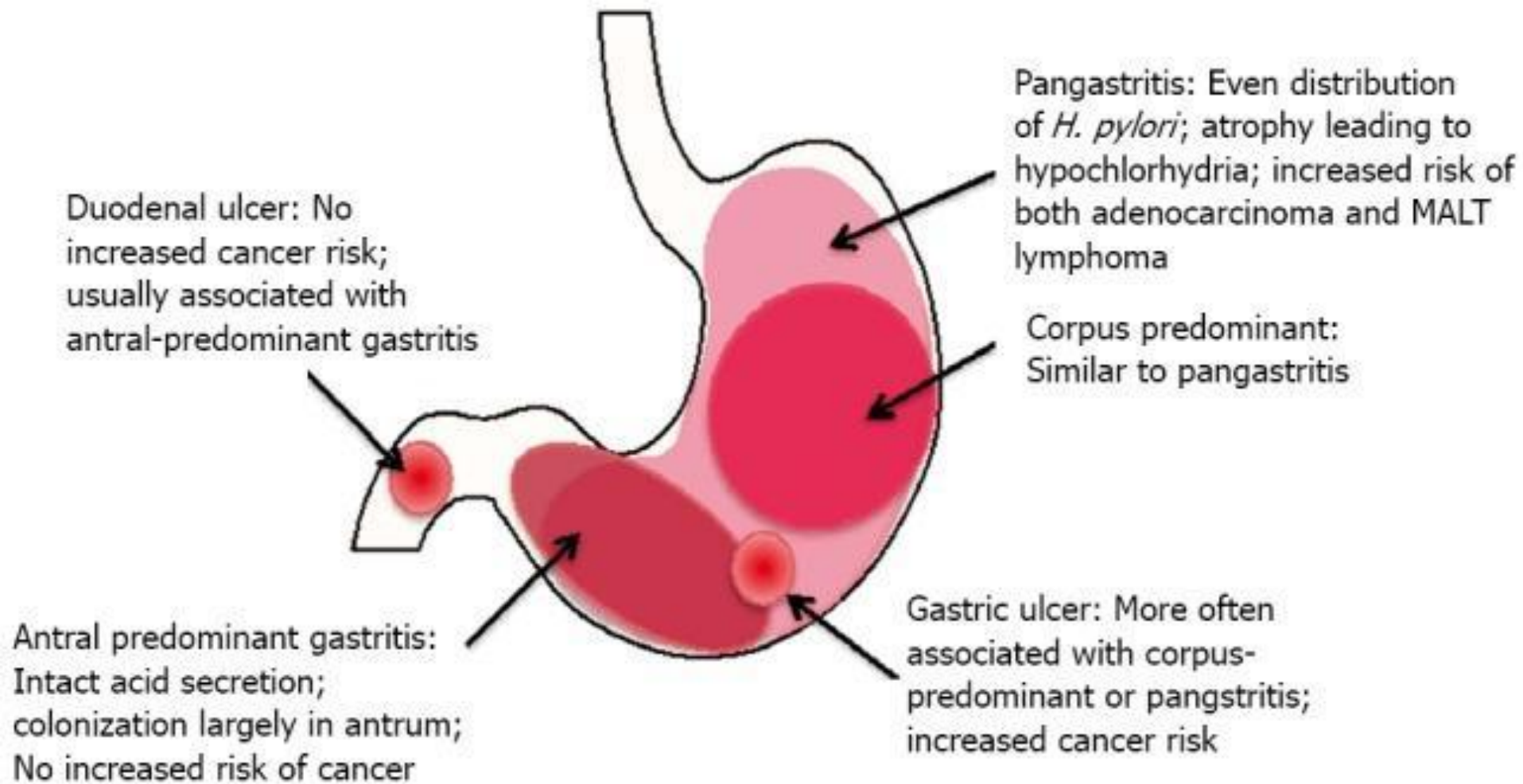
Система секреции

жгутикоподобная структура
для введение эффекторов
в клетки хозяина

ЭФФЕКТОРЫ (CagA)

- ремоделирование актина;
- индукция интерлейкина-8;
- ингибирование роста клеток хозяина и апоптоза





Typical *Helicobacter pylori*-associated pathology. Gastritis may be antral-predominant, corpus-predominant, or diffuse. The risk of developing adenocarcinoma or MALT lymphoma varies depending on the type of pathology present.

Международная классификация гастрита

Тип гастрита	Синонимы	Этиологические факторы
Неатрофический	Поверхностный, диффузный антральный, хронический антральный, интерстициальный, гиперсекреторный, тип В	<i>H. pylori</i> , другие факторы
Атрофический		
Аутоиммунный	Тип А, диффузный тела желудка, ассоциированный с пернициозной анемией	Аутоиммунный
Мультифокальный		<i>H. pylori</i> , особенности питания, факторы среды
Особые формы		
Химический	Реактивный рефлюкс-гастрит, тип С	Химические раздражители, желчь, нестероидные противовоспалительные препараты
Радиационный		Лучевые поражения
Лимфоцитарный	Вэриломорфный, ассоциированный с целиакией	Идиопатический, иммунные механизмы, глютен, <i>H. pylori</i>
Неинфекционный гранулематозный	Изолированный гранулематоз	Болезнь Крона, саркоидоз, гранулематоз Вегенера, инородные тела, идиопатический
Эозинофильный	Пищевая аллергия, другие аллергены	Аллергический
Другие инфекционные		Бактерии (кроме <i>H. pylori</i>), вирусы, грибы, паразиты

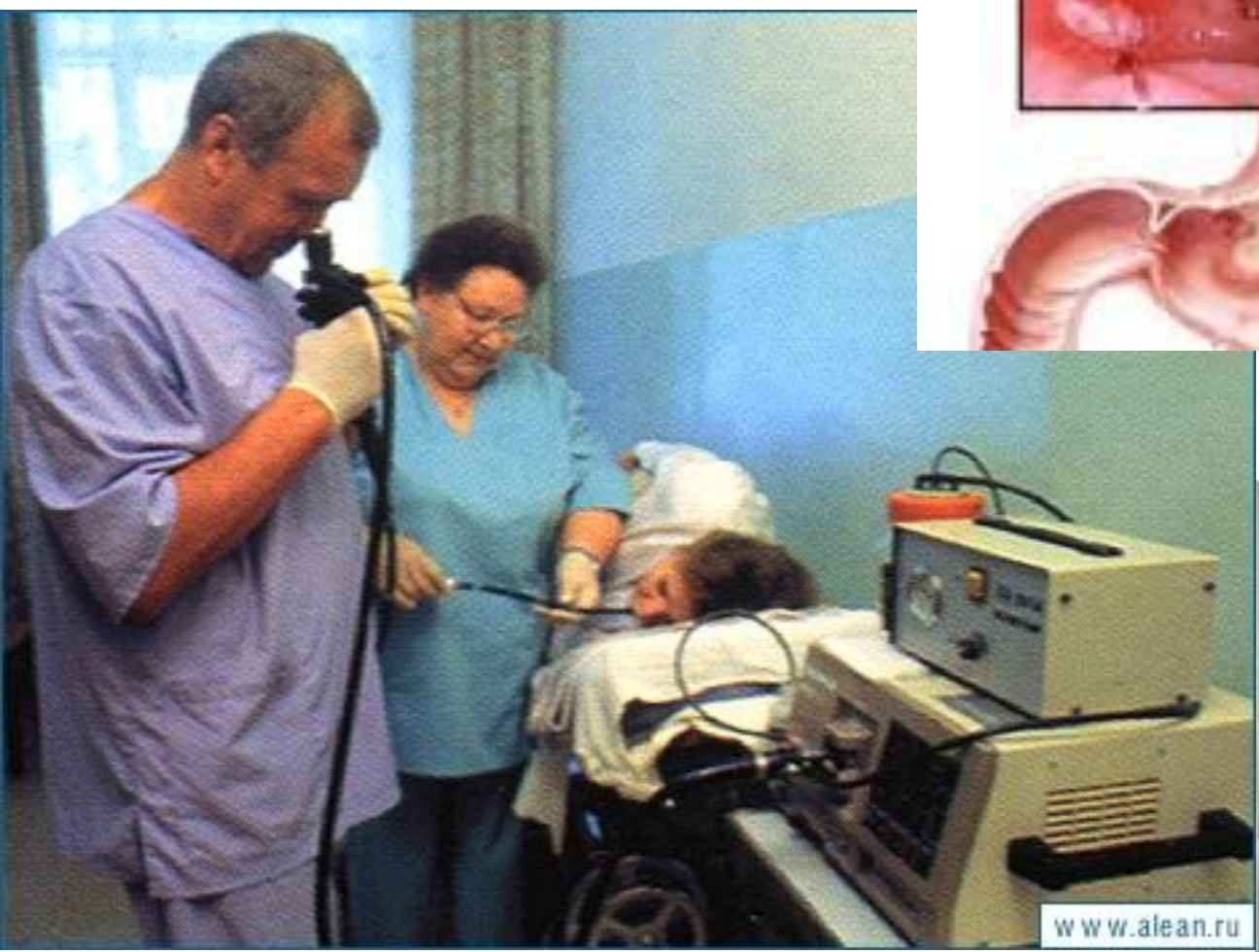
Успешное лечение инфекции *H. pylori* может увеличивать, уменьшать или не изменять секрецию соляной кислоты. Влияние на секрецию кислоты зависит от исходных характеристик гастрита.

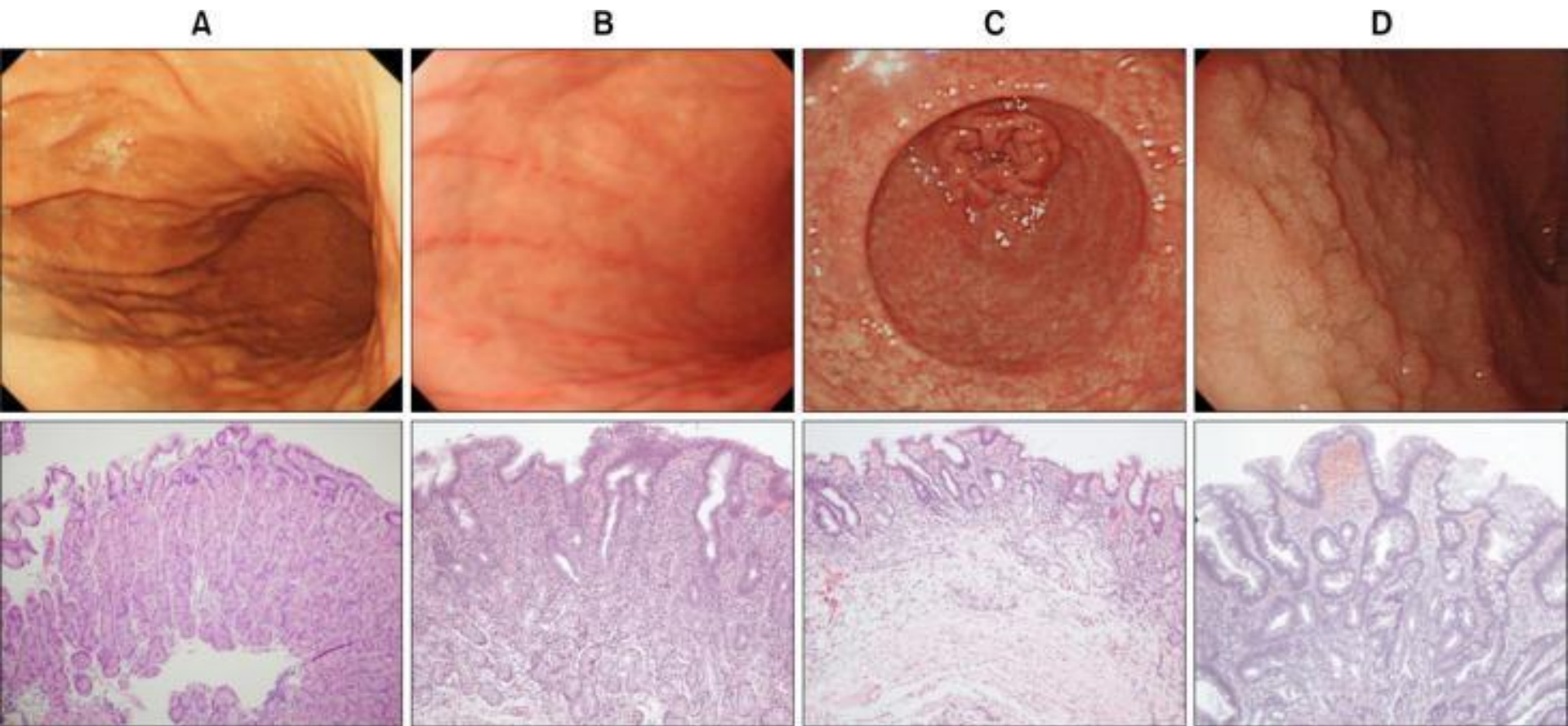
При неатрофическом гастрите с преимущественным поражением антрального отдела и относительно интактным телом желудка секреция кислоты повышена. Это связано со снижением продукции соматостатина в антральном отделе и с увеличением уровня гастрина по сравнению с неинфицированной контрольной группой, что приводит к повышению секреции кислоты в теле желудка, не пораженном воспалительным процессом. У таких пациентов часто встречаются язвы двенадцатиперстной кишки и неязвенная диспепсия.

При атрофическом гастрите и гастрите с преимущественным поражением тела желудка секреция кислоты снижена, несмотря на те же гормональные изменения. Данный фенотип ассоциируется с предраковыми состояниями и высоким риском рака желудка. Таким образом, можно сделать вывод, что характер гастрита и сопровождающие его нарушения кислотной секреции определяют исход заболевания. В обоих случаях терапия *H. pylori* приводит к разрешению воспалительного процесса и, как минимум, частичной коррекции нарушений желудочной секреции. При этом, несмотря на то, что изменения секреции кислоты после лечения *H. pylori* представляют интерес, они не имеют доказанной клинической значимости и не могут влиять на принятие решения о лечении *H. pylori*.

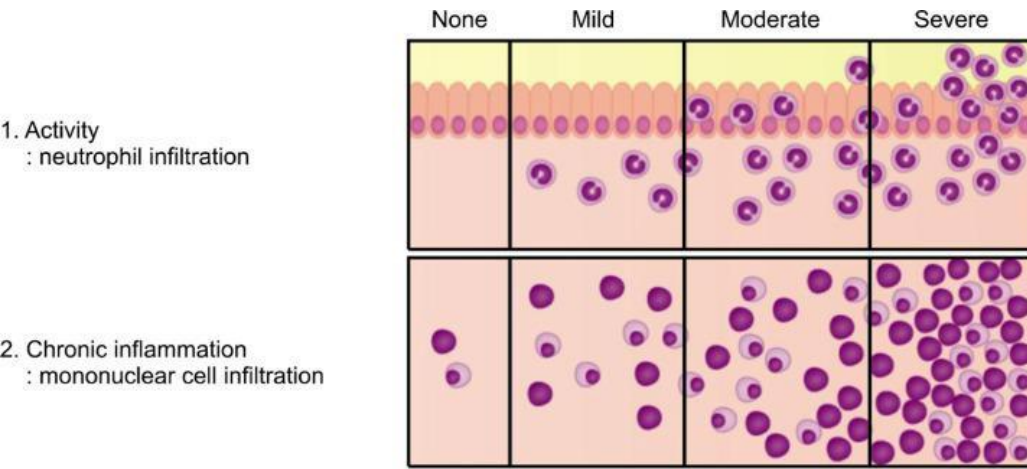


Эндоскопическая фотграфия

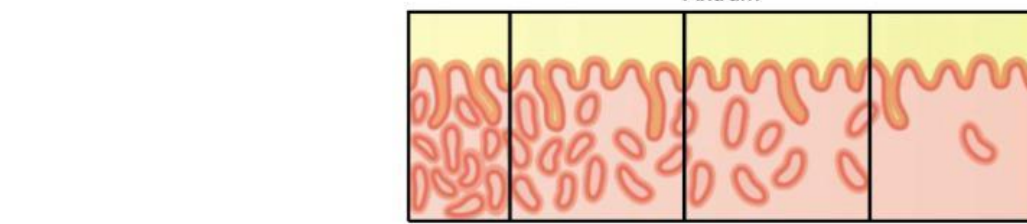




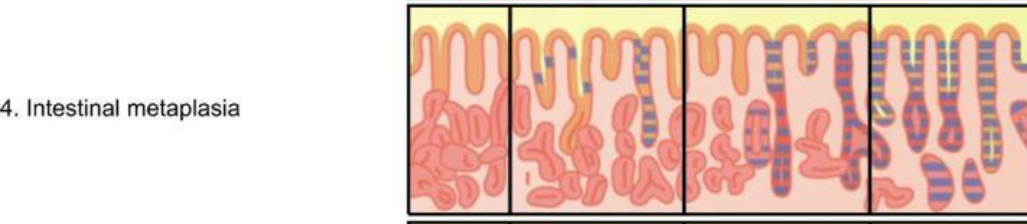
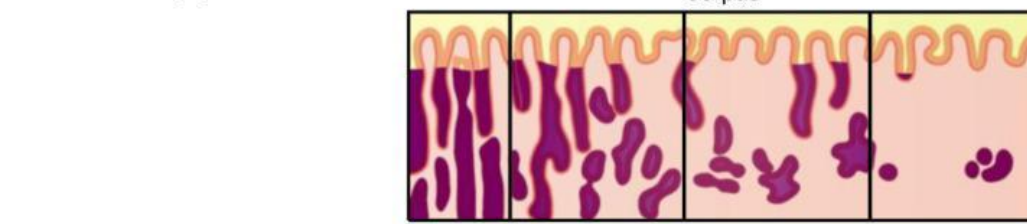
Classification of gastritis (H&E, $\times 400$). (A) Normal, (B) superficial gastritis, (C) atrophic gastritis, (D) intestinal metaplasia.



Antrum



Corpus



Grading of gastritis by Sydney System: acute inflammation, chronic inflammation, atrophic gastritis, intestinal metaplasia, and *Helicobacter pylori* density. Adapted from Dixon et al.[63](#)



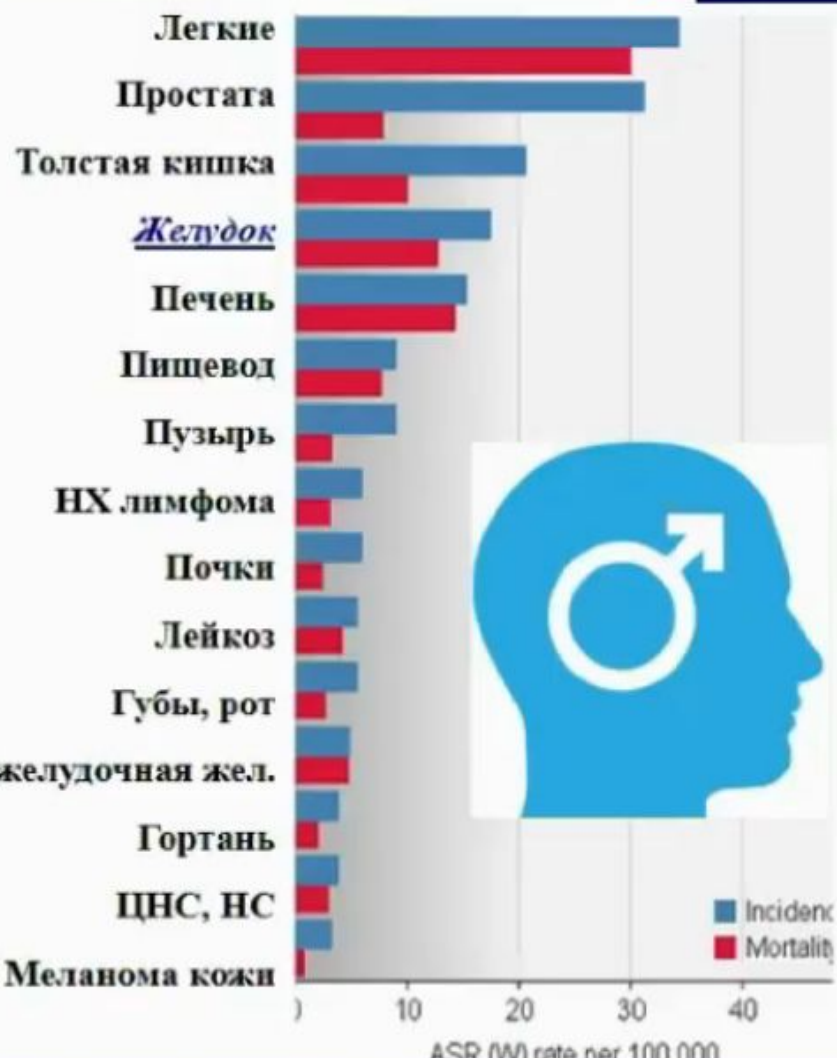




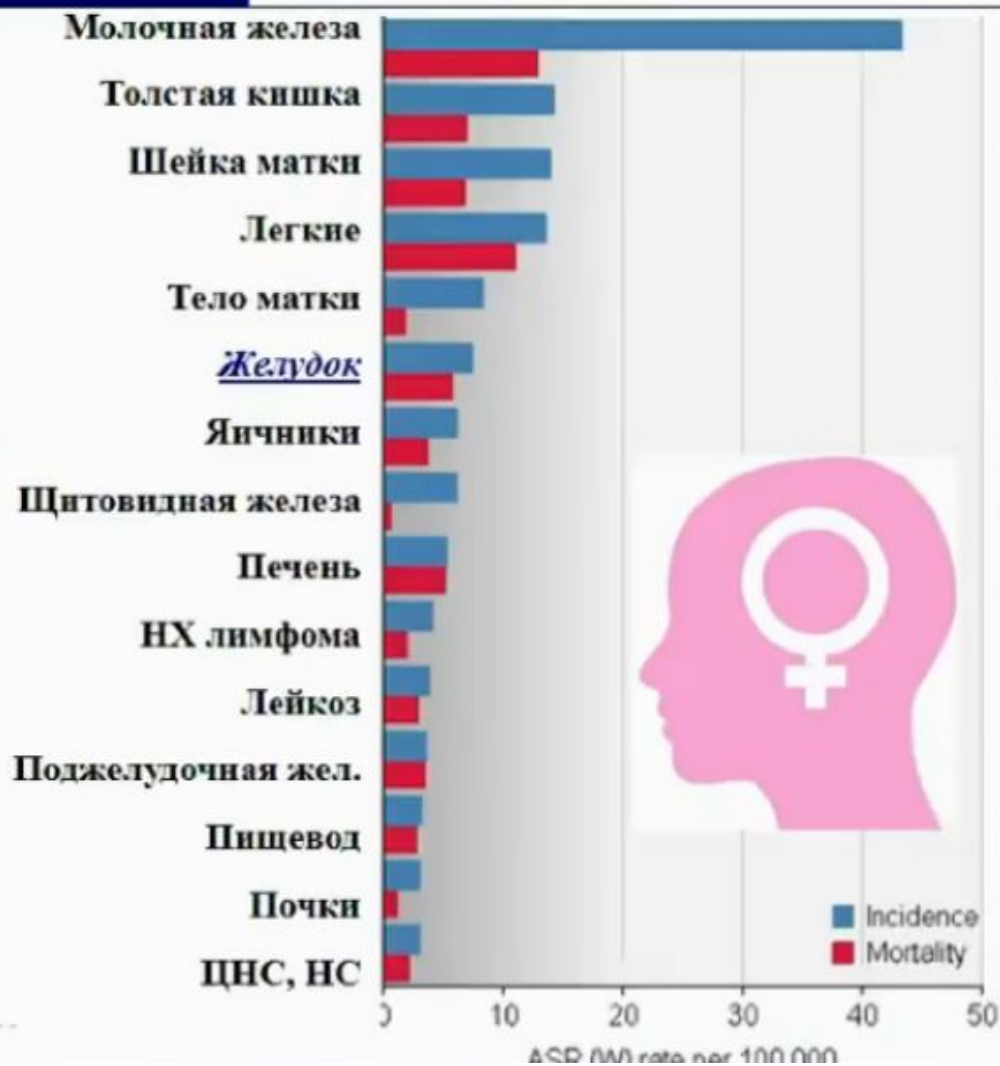
Заболеваемость злокачественными новообразованиями

(взрослые)

RUSSIAN FEDERATION



RUSSIAN FEDERATION



РАК ЖЕЛУДКА:

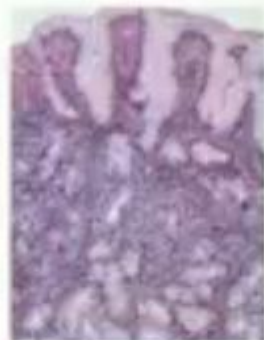
КАСКАД КОРРЕА



Когда эрадикация наиболее эффективна?

Каскад Корреа

Неатрофический гастрит



Атрофический гастрит



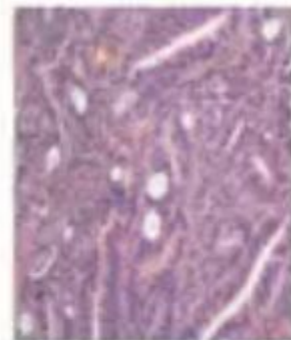
Метаплазия



Дисплазия



Рак



ЭРАДИКАЦИЯ

до развития предраковых состояний!!!

Стратегия ведения больных, которые впервые обратились с диспептическими жалобами:

- Необходимость получения **доказательств связи симптомов с верхними отделами ЖКТ;**
- **Исключить «симптомы тревоги»,** которые требуют добросовестного дообследования пациентов, с целью выявления более тяжелой скрытой патологии;
- **Исключить прием ацетилсалициловой кислоты** или других НПВП;
- Целесообразным является неинвазивное определение H. Pylori, и при положительном ответе необходимо провести **эрадикацию пилорического хеликобактера – стратегия «test and treat»;**
- Больным с «симптомами тревоги» или в возрасте старше 40–45 лет обязательна ФГДС – **стратегия « endoscopy, test and treat».**

*Методы диагностики инфекции *H. pylori*

Инвазивные методы (ЭГДС с биопсией)

Гистологическое исследование биоптатов СОЖ

Цитологическое исследование мазков-отпечатков

Бактериологический метод (определение чувствительности к антибиотикам)

Неинвазивные методы

Уреазный дыхательный тест с мочевиной (чувствительность 96 %, специфичность 93 %)

Определение антигена *H. pylori* в кале

Определение антител к *H. pylori* в крови – не применяется для оценки эффективности!!

Наличие и отсутствие *H. pylori* должно быть подтверждено как минимум двумя методами!!!

Контроль эффективности эрадикации – не ранее чем через 4-6 недель после окончания терапии!!

Основные неинвазивные тесты, которые могут использоваться в рамках стратегии «test and treat», — **уреазный дыхательный тест (УДТ) и исследование кала на наличие антигенов *H. pylori*** с применением моноклональных антител. Также могут использоваться валидированные **серологические тесты**.

Уровень доказательности: 2a

Класс рекомендаций: B

Алгоритм выбора 1-ой линии терапии Маастрихт V



ЭРАДИКАЦИЯ

Терапия 1-й линии в регионах с
высокой чувствительностью к
кларитромицину

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

ИПП - 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.

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.

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 ИПП поддерживается результатами нескольких метаанализов, которые показали значительно более высокий уровень эрадикации тройной терапии с назначением ИПП два раза в день в сравнении с однократным приемом.

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

ИПП действуют как синергисты антибиотиков
(кларитромицин и амоксициллин),
действующих на делящихся *Helicobacter pylori*

Бактериальная мишень для антибиотиков

Кларитромицин
Амоксициллин



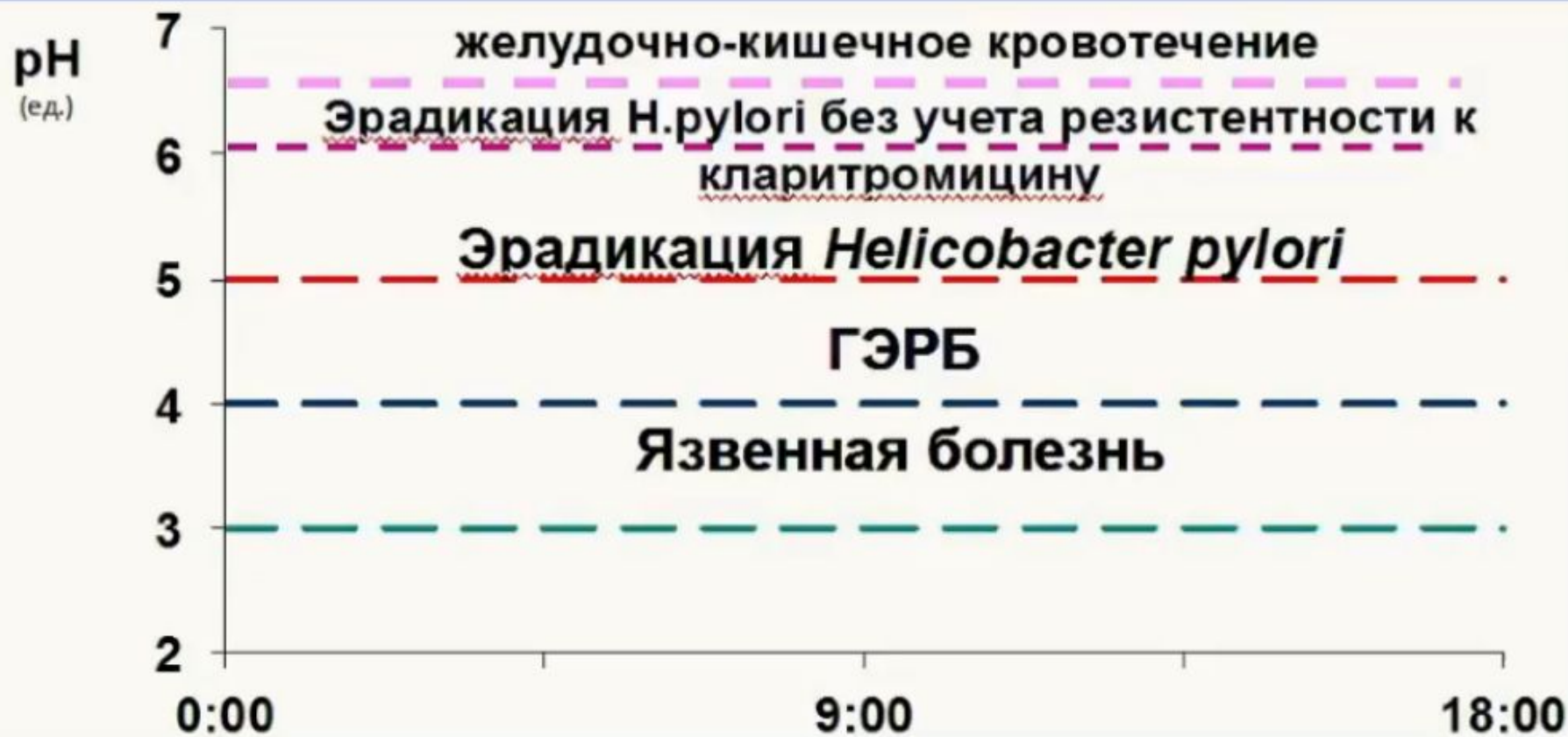
Кларитромицин и
амоксициллин
эффективны против
делящихся
(находящихся в фазе
роста)
микроорганизмов

Высокие значения pH могут
уменьшать выживаемость
H. pylori

ИПП

Условия для успешного лечения КЗЗ

по уровню рН и длительности поддержания



Адаптировано О.А. Саблиным из Bell N.J., Burget D., Howden C.W. et al., 1992
Sugimoto, M., DDW, 2008

Еще одним фактором, влияющим на эффективность эрадикации и тесно связанным с ИПП, является **генетический полиморфизм изоформ фермента CYP2C19**.

Дело в том, что ИПП, например омепразол, является пролекарством, которое не влияет на кислотопродукцию. В печени под действием ферментов это пролекарство превращается в сульфенамид, который непосредственно и действует на париентальную клетку, точнее, необратимо блокирует H^+-K^+ -аденозинтрифосфатазу, которая является переносчиком протонов водорода и обеспечивает образование соляной кислоты в желудке.

Большинство европеоидов являются быстрыми (экстенсивными) метаболиторами, в отличие от жителей Азии. Более высокий уровень эрадикации имеют медленные или промежуточные метаболиторы в сравнении с быстрыми метаболиторами.

В ряде метаанализов установлено, что эффективность эрадикации, где в качестве ИПП 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.

Пути повышения эффективности тройной схемы терапии согласно Маастрихт 5

Использование высоких доз ИПП дважды в день повышает эффективность тройной терапии.

Надёжное подавление кислотной продукции - необходимое требование для эффективной эрадикации !

Для повышения чувствительности *H. pylori* к антибиотикам (в частности к кларитромицину и амоксициллину), pH в желудке должно быть на уровне ≥ 6

Рабепразол и эзомепразол могут быть предпочтительными в Европе и Северной Америке.

Особенности кларитромицина - незаменимого участника схем эрадикации

Самый активный из всех макролидов в отношении *H.pylori*
(МПК₅₀ кларитромицина – 0,03 мкг/мл , эритро-, рокситро и азитро – 0,25
мкг/мл)

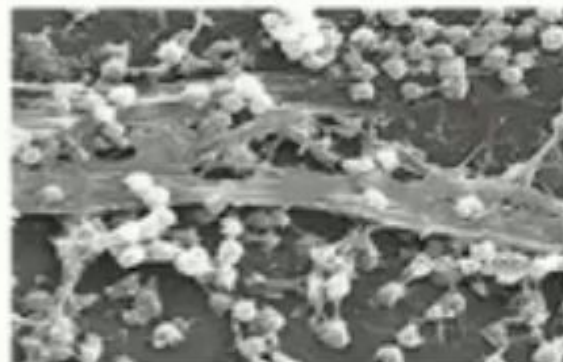
Кислотоустойчив, создает высокие концентрации
в слизистой оболочке желудка и слизи

Обладает собственным
противовоспалительным действием

Единственный из рекомендованных для эрадикации
антибиотиков разрушает матрикс биопленок

Минимально влияет
на нормальную микрофлору

Helicobacter pylori способен образовывать биопленки



- **Биопленка** – совокупность бактериальных клеток, окруженных внеклеточным полисахаридным матриксом
- Матрикс выполняет **защитную функцию** и часто является причиной **устойчивости микроорганизмов** к действию антибиотиков (**резистентность в биопленке возрастает в 10-1000 раз**)
- Бактерии в биопленке **не поддаются** воздействию **иммунной системы хозяина**

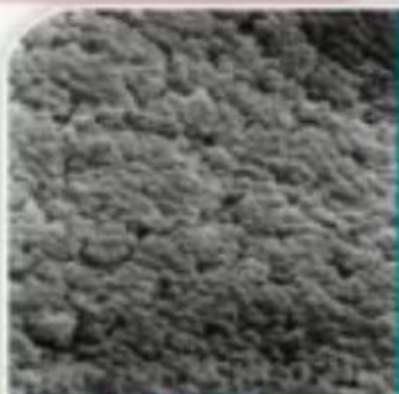
По данным Американских центров контроля и профилактики заболеваний (CDC), до **65%** всех бактериальных инфекций человека протекают с образованием биопленок

Кларитромицин активен при терапии хронической инфекции в биопленках

Кларитромицин разрушает матрикс
биопленок независимо от активности в
отношении микроорганизмов, их
образующих

Монотерапия (при
чувствительности)

В комбинации с
препаратами



Без лечения



Кларитромицин
200 мг 2 раза 5 дней



Механизмы действия висмута трикалия дицитрата

Ингибирует бактериальные ферменты

Предотвращает адгезию *H. pylori* к слою слизистой оболочки желудка

Действует на саму бактерию
+
Противодействует ее патогенным механизмам

Ингибирует синтеза АТФ в бактериальной клетке

Образует комплексы в бактериальной стенке и периплазматическом пространстве, которое ведет к дезинтеграции бактериальной клетки

Преимущества схем эрадикации с висмутом

- ↻ Хорошая эффективность (> 90%)
- ↻ Отсутствие резистентных штаммов к висмуту
- ↻ Способность влиять на кокковые формы, снижая адгезию к эпителиоцитам желудка
- ↻ Хорошая переносимость
- ↻ Возможность применения при непереносимости пенициллинов
- ↻ Возможность применения при предполагаемой резистентности к кларитромицину, метронидазолу

ЭРАДИКАЦИЯ

Терапия 2-й линии в регионах с низкой резистентностью к кларитромицину или терапия 1-й линии в регионах с высокой резистентностью к кларитромицину

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

Стандартная висмутсодержащая квадротерапия

ИПП (в стандартной дозе) - 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 в течение 14 дней.

Оптимизированная висмутсодержащая квадротерапия

ИПП (в удвоенной дозе) – 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 3 раза в день в течение 14 дней.

Фторхинолонсодержащая тройная терапия

ИПП (в стандартной дозе) - эзомепразол (20 мг 2 раза в день) + левофлоксацин 500 мг 1 или 2 раза в день + амоксициллин 1000 мг 2 раза в день.

Фторхинолонсодержащая квадротерапия

ИПП (в удвоенной дозе) – эзомепразол 40 мг 2 раза в день + коллоидный субцитрат висмута 240 мг 2 раза в день + амоксициллин 1000 мг 2 раза в день + левофлоксацин 500 мг 1 раз в день в течение 14 дней.

После безуспешной 1-й линии лечения (на основе кларитромицина) и 2-й линии лечения (висмутсодержащей квадротерапии) рекомендуется использовать фторхинолонсодержащие схемы. В регионах с известной резистентностью к фторхинолонам должна использоваться комбинация висмута с различными антибиотиками или рифабутинсодержащая терапия «спасения».

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

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.

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

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».

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

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

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

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

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

В настоящее время **сопутствующая терапия** (ИПП, амоксициллин, кларитромицин и нитроимидазол, назначенные одновременно) должна быть предпочтительным вариантом невисмутовой квадротерапии, так как она показала себя наиболее эффективной в преодолении антибиотикорезистентности.

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

H. pylori и ИПП

Утверждение 10а: Длительный прием ИПП у пациентов, инфицированных H. pylori, ассоциирован с развитием гастрита с преимущественным поражением тела желудка. Это ускоряет потерю специализированных желез и ведет к атрофическому гастриту.

Уровень доказательности: 1с

Класс рекомендаций: А

Последовательная терапия:

1. 5 дней ИПП + амоксициллин
2. Следующие 5 дней ИПП + кларитромицин + метронидазол

- ***Гибридная терапия:***

1. 14 дней ИПП + амоксициллин
2. Последние 7 дней + кларитромицин + метронидазол

Линия терап и	Возможные схемы эрадикации
Первая	ИПП + КЛР 500 мг 2 раза + АМК 1000 мг 2 раза, 14 дней (если локальные исследования подтверждают эффективность данной схемы)
	ВСМ 120 мг 2 раза + ИПП + КЛР 500 мг 2 раза + АМК 1000 мг 2 раза, 14 дней
	ВСМ 120 мг 2 раза + ИПП + ТТР 500 мг 4 раза + МТР 500 мг 3 раза, 10-14 дней
	Последовательная (ступенчатая) терапия: ИПП + АМК 1000 мг 2 раза, 5 дней
	ИПП + КЛР 500 мг 2 раза + ТНД 500 мг 2 раза, 5 дней
	ВСМ 120 мг 2 раза + КЛР 500 мг 2 раза + АМК 1000 мг 2 раза, 14 дней (при атрофическом гастрите)
Вторая	ВСМ 120 мг 2 раза + ИПП + ТТР 500 мг 4 раза + МТР 500 мг 3 раза, 10-14 дней (если не применялась ранее)
	ИПП + АМК 1000 мг 2 раза + ФРЗ 200 мг 2 раза, 10 дней (если ранее не применялась классическая квадротерапия)
	ИПП + АМК 1000 мг 2 раза + ТТР 500 мг 4 раза, 10 дней (если ранее применялась классическая квадротерапия)
	Последовательная (ступенчатая) терапия: ИПП + АМК 1000 мг 2 раза 5 дней

	ИПП + АМК 1000 мг 2 раза + ФРЗ 200 мг 2 раза, 10 дней (если ранее не применялась классическая квадротерапия)
	ИПП + АМК 1000 мг 2 раза + ТТР 500 мг 4 раза, 10 дней (если ранее применялась классическая квадротерапия)
	Последовательная (ступенчатая) терапия: ИПП + АМК 1000 мг 2 раза, 5 дней ИПП + КЛР 500 мг 2 раза + ТНД 500 мг 2 раза, 5 дней (если не применялась ранее)
	Гибридная терапия: ИПП + АМК 1000 мг 2 раза, 14 дней КЛР 500 мг 2 раза + МТР 500 мг 3 раза, последние 7 дней
	Двойная терапия: ИПП (рабепразол 20 мг 4 раза) + АМК 750 мг 4 раза, 14 дней ИПП + ТТР 500 мг 4 раза + АМК 1000 мг 2 раза + КЛР 500 мг 2 раза, 14 дней ИПП + ТТР 500 мг 4 раза + АМК 1000 мг 2 раза + МТР 500 мг 3 раза, 14 дней
Третья (терапия «спасения»)	Последовательная (ступенчатая) терапия: ИПП + АМК 1000 мг 2 раза, 5 дней ИПП + КЛР 500 мг 2 раза + ТНД 500 мг 2 раза, 5 дней (если не применялась ранее) ИПП + АМК 1000 мг 2 раза + ПРФ 250 мг 2 раза, 10 дней

Алгоритм выбора 2-ой линии эмпирической терапии Маастрихт V

Не
эффективность
схемы:
ИПП+АМО+КЛА



Тройная терапия
на основе
фторхинолона
или
квадротерапия с
висмутом

Не
эффективность
квадротерапии
с висмутом



Тройная терапия
на основе
фторхинолона/
квадротерапия

Не
эффективность
квадротерапии
без висмута



Тройная терапия
на основе
фторхинолона/
квадротерапия
или
квадротерапия с
висмутом

Эрадикация *H. pylori* (Маастрихт V)

Высокий уровень (>15%)
резистентности к кларитромицину



Терапия первой линии

в популяциях с высокой резистентностью к
кларитромицину (>15%)

«Одновременная» безвисмутовая квадротерапия

*Не рекомендована при резистентности к метронидазолу >60%**

*Рекомендована при недоступности висмута***

ИПП стандартная доза 2 раза в сутки 14 дней

амокксициллин 1 г

2 раза в сутки 14 дней

кларитромицин 500 мг

2 раза в сутки 14 дней

метронидазол 500 мг

2 раза в сутки 14 дней

Меры позволяющие увеличить эффективность стандартной тройной терапии

- Назначение высокой дозы ИПП (дважды в день)
- Добавление препарата висмута (ИПП в стандартной дозе 2 раза в день + КЛА 500 мг 2 раза в день + АМО 1000 мг 2 раза в день + ВТД 120 мг 4 раза в день)
- Добавление к стандартной терапии пробиотика сахаромицет
- Подробное инструктирование пациентов