

**Глобальные практические рекомендации
Всемирной Гастроэнтерологической Организации**

Helicobacter pylori

Май 2021



Авторы обновленных рекомендаций

Peter Katelaris (Сопредседатель, Австралия), Richard Hunt (Сопредседатель, Великобритания), Franco Bazzoli (Италия), Henry Cohen (Уругвай), Kwong Ming Fock (Сингапур), Manik Gemilyan (Армения), Peter Malfertheiner (Германия), Francis Mégraud (Франция), Alejandro Piscoya (Перу), Duc Quach (Вьетнам), Nimish Vakil (США), Louis G. Vaz Coelho (Бразилия), Anton LeMair (Нидерланды)

Содержание

1	Резюме	4
2	Вступление	4
3	Естественная история, пути передачи и эпидемиология—глобальные аспекты	6
3.1	Естественная история инфекции	6
3.2	Пути передачи инфекции.....	6
3.3	Эпидемиология.....	6
4	Влияние инфекции <i>H. pylori</i> и эффект эрадикации.....	9
4.1	<i>H. pylori</i> и пептическая язвенная болезнь.....	9
4.2	<i>H. pylori</i> и рак желудка и MALT-лимфома	9
4.3	<i>H. pylori</i> –ассоциированная диспепсия	11
5	Диагноз инфекции <i>H. pylori</i>	12
5.1	Кого обследовать и лечить?	12
6	Как выявить <i>H. pylori</i>.....	13
6.1	Эндоскопические диагностические тесты.....	13
6.2	Неинвазивные диагностические тесты.....	14
6.3	Тестирование для оценки результата эрадикационной терапии	15
6.4	Диагностические направления	16
6.5	Эмпирическая терапия в регионах с ограниченными ресурсами.....	17
7	Лечение инфекции <i>H. pylori</i>	19
8	Воплощение принципов лечения в терапевтический выбор	20
8.1	Выбор эрадикационной терапии первой линии	20
8.1.1	Тройная терапия ИПП, амоксициллином, кларитромицином.....	21
8.1.2	Четырехкомпонентная терапия на основе висмуте.....	23
8.1.3	Четырехкомпонентная терапия без висмута.....	24
8.1.4	Тройная терапия с левофлоксацином.....	24
8.2	Выбор второй и последующих линий эрадикационной терапии	26
8.2.1	Четырехкомпонентная терапия, основанная на висмуте и тройная терапия с левофлоксацином	27
8.2.2	Другие методы лечения	27
8.3	Выбор терапии для пациентов с аллергией на пенициллин	27
8.4	Пути лечения.....	28
8.5	Роль микробиологической культуры.....	31
8.6	Согласие с лечением	32
8.7	После лечения	32

9	Региональные точки зрения на лучший вариант эрадикационной терапии, основанные на местных данных и ресурсах.....	33
9.1	Австралия	33
9.2	Тихоокеанский регион	33
9.3	Юго-Восточная Азия	34
9.4	Евразия.....	34
9.5	Западная Европа.....	34
9.6	Южная Европа.....	35
9.7	Северная Америка.....	36
9.8	Южная и Центральная Америка.....	36
10	Сокращения, используемые в данных практических рекомендациях.....	37
11	Ссылки	38

Список таблиц

Таблица 1	Глобальное бремя рака в 2020	9
Таблица 2	Показания для лечения инфекции <i>H. pylori</i>	12
Таблица 3	Каскады: Диагностические тесты на <i>H. pylori</i>	13
Таблица 4	Ключевые принципы, определяющие выбор эрадикационной терапии <i>H. pylori</i>	19
Таблица 5	Суммарные показатели первичной и вторичной антибиотикорезистентности.....	21
Таблица 6	Обзор методов эрадикационной терапии первой линии	25
Таблица 7	Комбинации тройной и четырехкомпонентной терапий	26
Таблица 8	Каскады: Варианты лечения для регионов с ограниченными ресурсами.....	29

Список рисунков

Рис. 1	Глобальная распространенность <i>H. pylori</i>	7
Рис. 2	Распространенность <i>H. pylori</i> у педиатрических пациентов в Куала Лумпур	7
Рис. 3	Каскады: направления лечения в регионах с ограниченными ресурсами.....	17
Рис. 4	Направления лечения <i>H. pylori</i>	30

1 Резюме

Helicobacter pylori продолжает оставаться серьезной проблемой здравоохранения во всем мире, являясь причиной значительной заболеваемости и смертности из-за язвенной болезни и рака желудка.

Бремя болезни непропорционально ложится на менее обеспеченные ресурсы популяции. Как и в случае большинства инфекционных заболеваний, наибольшее влияние на снижение этого бремени оказывает улучшение социально-экономического положения, которое способствует предотвращению передачи инфекции. Это наблюдается во многих регионах мира, однако, там, где повышение уровня жизни происходит медленно, распространенность инфекции остается высокой.

Между тем, оптимальные пути клинического ведения и лечения остаются нерегулированными и развиваются в связи с изменением структуры резистентности к противомикробным препаратам. Несмотря на десятилетия исследований и клинической практики, серьезные проблемы остаются нерешенными. Поиск наиболее эффективной, безопасной и простой терапии по-прежнему остается серьезным вызовом для клиницистов. Эффективная вакцина также по-прежнему остается недостижимой.

Клинические рекомендации нередко содержат противоречивые советы. В рекомендациях очень трудно обеспечить релевантность для различных групп населения с варьирующей картиной заболевания, показателями устойчивости к противомикробным препаратам и совершенно разными ресурсами здравоохранения. Поскольку центральную роль в определении влияния и стратегий ведения инфекции *H. pylori* играют местные факторы, важно, чтобы направления лечения и ведения были основаны на наилучшем местном опыте и знаниях, а не только на экстраполяции рекомендаций, разработанных в других регионах, которые могут быть менее эффективными для локального применения. С этой целью в данном обновлении практических рекомендаций ВГО по *H. pylori* используется подход “каскадов”, который призван обобщить принципы ведения и предложить рекомендации по практичным, актуальным и доступным методам диагностики и лечения, основанным на признанных ключевых принципах и использующим местный опыт и доступные ресурсы для региональной практики.

2 Вступление

Helicobacter pylori был признан основным патогеном человечества в течение почти четырех десятилетий. Однако, несмотря на лечение инфицированных лиц и снижение передачи инфекции в популяциях, в которых улучшились социально-экономические стандарты уровня жизни, он по-прежнему остается наиболее распространенным бактериальным патогеном человека, инфицирующим, возможно, половину населения Земли [1]. Как следствие, этот патоген по-прежнему остается значительной причиной заболеваемости и смертности во всем мире.

Инфекция *H. pylori* неизменно вызывает активный хронический гастрит. У большинства людей он может клинически не проявляться на протяжении всей жизни, но у достаточно многочисленного меньшинства она вызывает симптомы со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта, наиболее важными из которых являются язвенная болезнь, некардиальный рак желудка и лимфома

лимфоидной ткани, связанной со слизистой оболочкой желудка (MALT-лимфома). Инфекция *H. pylori* также увеличивает риск развития гастродуоденальной язвы и кровотечения у пациентов, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), такие как аспирин, и вызывает появление симптоматики у подгруппы пациентов с функциональной диспепсией.

H. pylori был активно изучен. Литературный поиск выявил более 45 000 публикаций. Многое известно об эпидемиологии инфекции, биологии, генетике, патофизиологии, проявлениях заболевания, диагностике и лечении. Однако в наших знаниях сохраняются серьезные пробелы. Точный способ передачи инфекции остается неясным, несмотря на многочисленные эпидемиологические исследования, выявившие факторы риска заражения. Решающие причины проявления болезни все еще не полностью поняты, включая многие аспекты взаимодействия «хозяин-патоген». Патофизиология этого взаимодействия сложна и подробно рассмотрена в других публикациях [2,3]. Оптимальные пути клинического ведения пациентов в различных условиях все еще являются предметом обсуждений, также продолжают поиски усовершенствований в методах диагностики. Поиск наиболее эффективного, безопасного и простого лечения по-прежнему является серьезной проблемой для клиницистов, и серьезной проблемой является устойчивость к противомикробным препаратам. Пока еще не определен наилучший метод наблюдения за неблагоприятными гистологическими изменениями слизистой оболочки желудка, и продолжается поиск эффективной вакцины.

Существует множество обзоров и клинических рекомендаций по *H. pylori* [4-12]. Поскольку эта область знания быстро меняется, существует необходимость в периодическом обновлении и пересмотре этих позиционных документов. Кроме того, в практических рекомендациях очень сложно обеспечить актуальность для широкого круга популяций с различными спектрами заболевания и зачастую с совершенно разными ресурсами для борьбы с ним. Практические рекомендации нередко содержат противоречивые советы. Поскольку центральную роль в определении воздействия и стратегий лечения инфекции *H. pylori* играют местные факторы, что неудивительно. Поэтому важно, чтобы практические рекомендации основывались на наилучших имеющихся локальных данных, а не экстраполировались на основе рекомендаций, разработанных в других регионах, которые могут быть применимы в меньшей степени. Однако во многих регионах, в которых распространение инфекции *H. pylori* наиболее велико, не хватает высококачественных данных для определения наилучшей практики в местных условиях. Устранение такого пробела в знаниях является серьезной проблемой. Таким образом, принимаемые решения по ведению и лечению пациентов с инфекцией *H. pylori* должны основываться на наилучших имеющихся местных фактических данных, экстраполяции более качественных данных из других источников и мнении экспертов.

Цель данного обновления рекомендаций ВГО состоит в том, чтобы обобщить и проанализировать фактические данные множества новых практических рекомендаций, в которых излагается наилучшая практика, и предложить варианты, с помощью которых эти принципы могут применяться во всем мире с использованием «каскадного» подхода. Этот подход учитывает различия в региональной распространенности и влиянии инфекции, а также огромные различия в ресурсах здравоохранения, доступных для решения этой проблемы, что требует прагматичных и адаптированных локальных методов. Бремя заболеваний, вызванных *H. pylori*, непропорционально ложится на регионы с ограниченными ресурсами, которые недостаточно представлены в эпидемиологических

обследованиях и часто не находятся в центре внимания клинических рекомендаций.

Ключевое заявление

Главной задачей практических рекомендаций является возможность обеспечить актуальность для различных популяций с разнообразным спектром заболевания и совершенно разными ресурсами для борьбы с ним.

3 Естественная история, пути передачи и эпидемиология — глобальные аспекты

3.1 Естественная история инфекции

Инфекция *H. pylori* обычно персистирует в течение всей жизни, если ее не лечить антибиотиками или если не происходит аутоэрадикация. Длительная инфекция вызывает возникновение распространенной атрофии слизистой оболочки желудка и метаплазию с ахлоргидрией. Транзиторная инфекция может наблюдаться у некоторых новорожденных. Повторная инфекция после лечения у взрослых встречается редко, как в регионах с более высокой, так и в регионах с более низкой распространенностью. Реинфекцию можно спутать с рецидивом, когда инфекция временно подавляется, ниже порога обнаружения с помощью тестов, но не устраняется антибиотикотерапией. Существуют различия в вирулентности различных штаммов *H. pylori* во всем мире. Взаимодействие между факторами хозяина и окружающей среды может привести к различиям в клинических проявлениях заболевания.

3.2 Пути передачи инфекции

Хотя существуют хорошо описанные факторы риска заражения и убедительные гипотезы, точный способ передачи окончательно не установлен. Большинство случаев заражения, по-видимому, происходит в раннем детстве, у взрослых – реже. Эпидемиологические и генетические исследования убедительно свидетельствуют о передаче инфекции от человека к человеку, особенно в семьях. По-видимому, в инфицировании маленьких детей особенно важную роль играют их матери. Наиболее вероятным путем попадания в организм представляется орально-желудочный или орально-оральный. Передача инфекции фекально-оральным путем представляется менее вероятной, по крайней мере в развитых странах. Происходит ли передача через воду, пищу, домашних животных или мух, все еще остается предметом предположений.

3.3 Эпидемиология

Хотя считается, что половина населения земного шара инфицирована *H. pylori*, существуют значительные различия в распространенности инфекции между странами и внутри стран (Рис. 1). Кроме того, распространенность может варьировать в пределах одного города, а также между подгруппами в популяции (Рис. 2) [13]. Например, могут наблюдаться значительные различия в распространенности между более обеспеченным городским населением и сельским населением.

Рис. 1 Глобальная распространенность *H. pylori*. Из Nooi et al. 2017 [1].

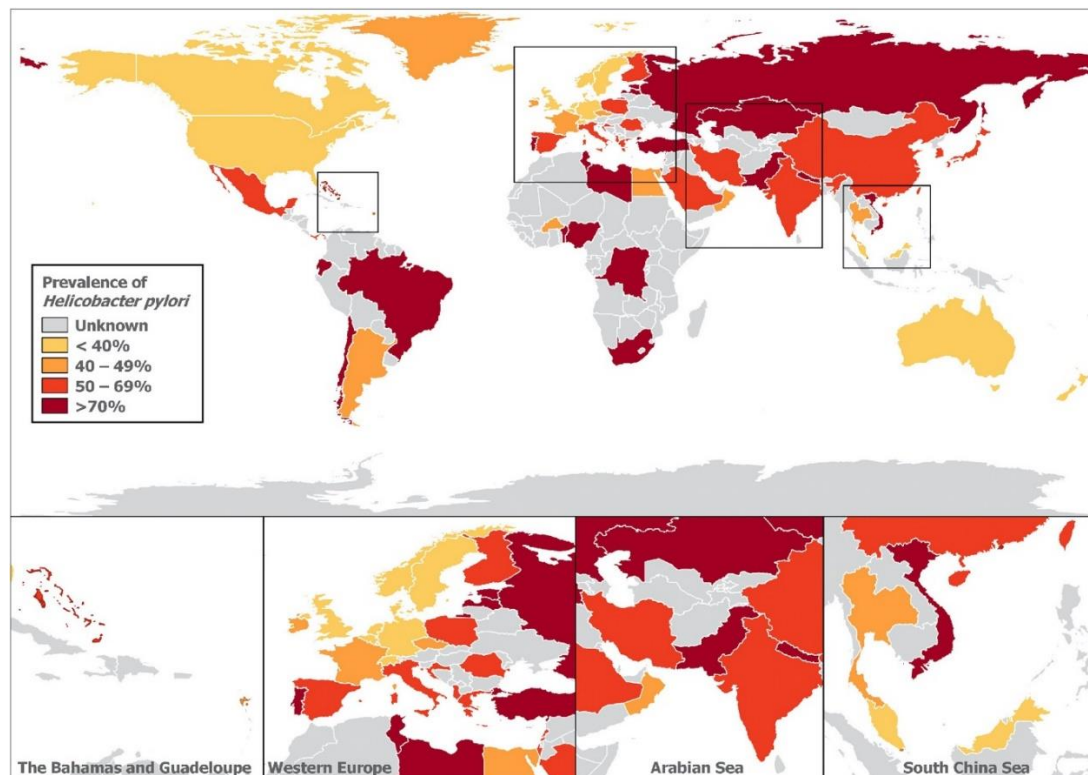
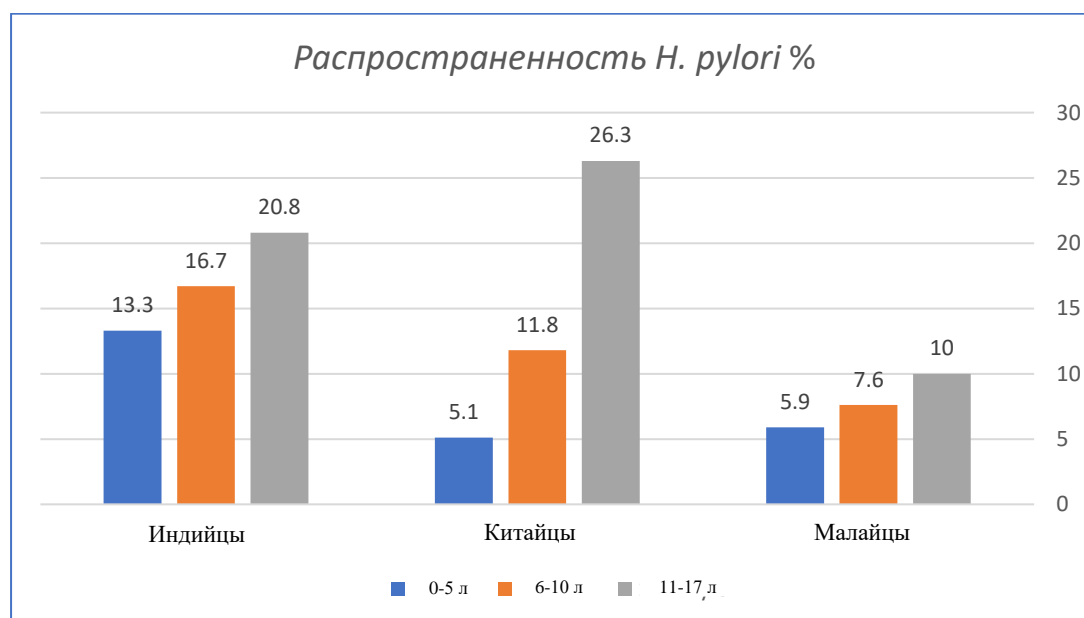


Рис. 2 Распространенность *H. pylori* среди детей и молодых взрослых в Куала Лумпур, Малайзия. Из Goh [13].



Качество данных о распространенности очень различается. Многие исследования не являются истинными исследованиями распространенности, а скорее проверками клинических подгрупп. Другие исследования могут не отражать достоверный срез популяции. Кроме того, качество отчетов существенно различается. В некоторых регионах методы диагностики могут быть менее

надежными, в то время как о некоторых странах вообще отсутствуют какие-либо достоверные данные. По этим причинам один единственный показатель не может быть использован для обобщения и представления распространенности инфекции во всей стране, и его следует рассматривать с осторожностью. Например, исследование распространенности в одном городе или в одном регионе густонаселенной многонациональной страны с большими различиями в социально-экономических стандартах жизни вряд ли будет отражать истинную распространенность по всей стране и не может отражать подгруппы высокого и низкого риска. Однако чаще всего страны и регионы можно охарактеризовать как области с высокой распространенностью, средней распространенностью и низкой распространенностью [1].

Основным фактором, определяющим распространенность инфекции, является социально-экономический статус в детском возрасте. Социально-экономические факторы отражают уровень гигиены, санитарии, плотность населения и уровень образования.

Постоянно сообщается о сильной обратной зависимости. Так, как и ожидалось, распространенность инфекции, как правило, выше в развивающихся странах, а инфекция почти повсеместно распространена в некоторых из наиболее бедных ресурсами подгруппах этих популяций. Мигранты из таких регионов признаны группой высокого риска в более развитых странах с низким уровнем распространенности.

Ключевое заявление

Основной фактор распространения инфекции — это социально-экономический статус в детском возрасте.

Распространенность инфекции *H. pylori* увеличивается с возрастом. В основном это связано с когортным эффектом, при котором риск заражения инфекцией был выше в детстве у тех, кто родился более давно, по сравнению с более поздним периодом, а не отражает заражение во время взросления. Этническая принадлежность была описана как фактор риска, но, скорее всего, это тесно связано с социально-экономическим статусом или действиями, которые могут увеличить риск передачи инфекции, а не иметь под собой генетической основы.

Поразительным наблюдением стало изменение распространенности инфекции с течением времени в некоторых странах. Сообщения о быстром снижении уровня инфицирования, наиболее заметном среди детей и молодежи, часто поступают из развитых стран и стран, в которых наблюдается быстрое экономическое развитие, приведшее к повышению социально-экономических стандартов. В этих странах распространенность инфекции в настоящее время невелика.

Это наблюдение предсказывает постепенное снижение распространенности пептической язвенной болезни и некардиального рака желудка, поскольку в целом их распространенность отражает распространенность *H. pylori* в популяции. Действительно, распространенность язвенной болезни и рака желудка в развитых странах снижается уже на протяжении десятилетий. Снижение уровня заболеваемости отстает от снижения уровня инфицирования в течение многих лет. Снижение распространенности инфекции и заболеваний произошло задолго до того, как *H. pylori* был распознан и были разработаны методы лечения.

Как и в случае большинства эндемичных инфекционных заболеваний, снижение распространенности в большей степени связано с улучшением гигиены и санитарии населения, чем с индивидуальным лечением в каждом конкретном случае, поскольку в большинстве стран лишь меньшинство инфицированных лиц

когда-либо получит лечение. Заметным исключением являются страны с высокой распространенностью инфекции и хорошо обеспеченные ресурсами, такие как Япония, где скрининг и лечение в настоящее время систематически проводятся в раннем взрослом возрасте. Распространенность инфекции, по-видимому, остается стабильной в тех странах, в которых стандарты жизни не улучшились или ухудшились, и вряд ли она существенно снизится до тех пор, пока не произойдут улучшения. Во многих из этих стран все еще широко распространена пептическая язвенная болезнь. На население таких стран также непропорционально сильно ложится бремя рака желудка.

Ключевое заявление

Как и в случае большинства эндемичных инфекционных заболеваний, снижение распространенности в большей степени связано с улучшением гигиены и санитарии населения, чем с индивидуальным лечением в каждом конкретном случае, так как в большинстве стран, только меньшая часть инфицированных лиц когда-либо получит лечение.

4 Влияние инфекции *H. pylori* и эффект эрадикации

4.1 *H. pylori* и пептическая язвенная болезнь

Признание того факта, что *H. pylori* является причиной большинства язв двенадцатиперстной кишки и примерно двух третей язв желудка, стало основополагающим медицинским открытием, удостоенным Нобелевской премии [14]. Во многих развитых странах по мере уменьшения распространенности инфекции и излечением больных язвенной болезнью доля всех пептических язв, вызванных *H. pylori*, снижается. В менее развитых странах, где распространенность инфекции остается высокой и меньшее количество людей, страдающих язвой, получают лечение, пептическая язвенная болезнь (ПЯБ) по-прежнему остается очень частым и важным заболеванием. Установлено, что инфекция *H. pylori* повышает индивидуальный пожизненный риск развития язвенной болезни на 15-20%. При отсутствии лечения ПЯБ является хроническим рецидивирующим заболеванием, которое вызывает значительную заболеваемость и смертность за счет боли, кровотечения и перфорации. Это также приводит к значительным экономическим потерям. Эрадикация *H. pylori* излечивает большинство активных пептических язв и предотвращает дальнейшие рецидивы, тем самым способствуя выздоровлению. Эрадикация *H. pylori* у пациентов с язвенной болезнью в анамнезе предотвращает последующие рецидивы.

НПВП и аспирин вызывают большинство других пептических язв. *H. pylori* и НПВП в данной ситуации действуют синергически, повышая риск образования язв и кровотечений. Эрадикация *H. pylori* снижает этот риск до начала постоянной терапии НПВП.

4.2 *H. pylori* и рак желудка и MALT-лимфома

У восприимчивых инфицированных хозяев длительный активный хронический гастрит может привести к атрофии слизистой оболочки желудка с кишечной метаплазией. В меньшей части случаев эти предраковые изменения слизистой

оболочки прогрессируют до дисплазии и клинически «немного» раннего рака, за которым следует прогрессирующий рак желудка. Рак желудка часто проявляется на поздней, симптоматической стадии и, как правило, имеет плохой прогноз. По имеющимся оценкам, *H. pylori* повышает индивидуальный пожизненный риск развития рака желудка у инфицированных людей на 1,5–2,0%. Несмотря на относительно низкий индивидуальный риск, число инфицированных людей во всем мире оценивается в миллиарды и глобальное бремя рака желудка составляет более миллиона в год с высоким уровнем смертности (Таблица 1) [15]. Это бремя распределяется неравномерно. В Восточной Азии — Японии, Корее и восточном Китае — наблюдается самая высокая распространенность заболевания. В Китае диагностируется 40% всех случаев рака желудка в мире. Большинство, но не все виды рака желудка связаны с *H. pylori*. Риск прогрессирования рака желудка варьирует и зависит от факторов хозяина и патогена. Кофакторы включают курение и диету. Высокое потребление соли, потребление маринованных продуктов и диета с низким содержанием антиоксидантов относят к диетическим кофакторам. Генетические факторы риска у хозяина связаны с повышенным риском развития рака и включают наличие полиморфизма в генах, определяющих экспрессию интерлейкина-1 (IL-1; провоспалительные цитокины) и рецепторов распознавания патогенов. Генотипирование штаммов *H. pylori* выявило различия в факторах вирулентности, которые способствуют воспалению и связаны с повышенным риском развития рака.

Таблица 1 Глобальное бремя рака в 2020 г.

Наиболее частые локализации рака в мире

- Молочная железа (2.26 миллиона случаев)
- Легкое (2.21 миллиона случаев)
- Ободочная и прямая кишка (1.93 миллиона случаев)
- Предстательная железа (1.41 миллиона случаев)
- Кожа (не меланома) (1.20 миллиона случаев)
- Желудок (1.09 миллиона случаев)

Наиболее частая причина смерти, это - рак:

- Легкого (1.80 миллиона смертей)
- Ободочной и прямой кишка (935,000 смертей)
- Печени (830,000 смертей)
- Желудка (769 000 смертей);
- Молочной железы (685 000 смертей)

Источник: Всемирная Организация Здравоохранения [15].

Доказано, что эрадикация *H. pylori* до возникновения неблагоприятных предраковых гистологических изменений предотвращает рак желудка, что является обоснованием для массовых скрининговых программ на тестирование и лечение среди молодых людей в странах с высокой распространенностью заболевания и ресурсами, достаточными для достижения этой цели. В регионах, менее обеспеченных ресурсами и с высокой частотой рака желудка, такая стратегия остается скорее желательной, чем осуществимой, учитывая

ограниченность финансовых возможностей, логистические трудности, а также наличие других неотложных потребностей в медицинской помощи.

Эрадикация *H. pylori* после развития атрофии слизистой оболочки и/или кишечной метаплазии может снизить риск развития рака желудка, но полностью его не устраняет [16]. У любого индивидуума остаточный риск связан со степенью и тяжестью изменений слизистой оболочки, а также с другими факторами риска хозяина. В некоторых ситуациях может быть целесообразным эндоскопическое наблюдение за кишечной метаплазией.

Лимфома лимфоидной ткани, связанной со слизистой оболочкой желудка (MALT), встречается редко. Большинство случаев являются следствием инфекции *H. pylori*, и эрадикация в то время, когда лимфома находится на низкодифференцированной стадии, приводит к регрессии и излечению. Иногда сообщалось о поздних рецидивах MALT-лимфомы после эрадикации *H. pylori*.

Ключевое заявление

Доказано, что эрадикация *H. pylori* до возникновения неблагоприятных предраковых гистологических изменений предотвращает рак желудка, что является обоснованием для массовых скрининговых программ на тестирование и лечение среди молодых людей в странах с высокой распространенностью заболевания и ресурсами, достаточными для достижения этой цели.

4.3 *H. pylori*–ассоциированная диспепсия

В большинстве случаев гастрит при инфекции *H. pylori* протекает бессимптомно, но обычно сопровождается симптоматикой со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта в отсутствие язвенной болезни. Однако только около трети или даже менее инфицированных пациентов с “функциональной диспепсией” испытывают устойчивое уменьшение симптомов после эрадикационной терапии. Это связано с тем, что функциональная диспепсия является гетерогенным состоянием, которое может быть вызвано различными механизмами. У некоторых пациентов причиной симптомов может быть *H. pylori*, в то время как у других инфекция может не играть никакой роли. Однако доля инфицированных пациентов, состояние которых улучшается после эрадикационной терапии, превышает долю тех, кто получает эмпирическое кислотоподавляющее лечение. Кроме того, эрадикация инфекции может способствовать снижению пожизненного риска развития язвенной болезни и рака, особенно если лечение проводится до появления в слизистой оболочке желудка неблагоприятных гистологических изменений.

Недавно переработанная классификация гастрита признала диспепсию, ассоциированную с *H. pylori*, отдельной нозологией, и она была включена в 11-й пересмотр Международной классификации болезней (МКБ-11) [11]. Классификация также подчеркивает важность гастрита, вызванного *H. pylori*, как предшественника поражения, которое приводит к развитию язвенной болезни и рака желудка, вне зависимости от наличия симптомов.

Инфекция *H. pylori* также предположительно связана с целым рядом других состояний. В большинстве случаев нет убедительных доказательств, что связь является причинно-следственной, поскольку у некоторых пациентов неизбежно сосуществуют сходные клинические признаки разных состояний. Имеются умеренные доказательства связи *H. pylori* с иммунной тромбоцитопенической пурпурой, при которой была опробована эрадикационная терапия с переменными результатами.

5 Диагноз инфекции *H. pylori*

5.1 Кого обследовать и лечить?

Решение о том, лечить *H. pylori* или нет, должно быть активным, учитывающим индивидуальные обстоятельства и риски пациента. Поэтому решение о тестировании на *H. pylori* должно приниматься только с терапевтической целью.

Практический совет

Решение о тестировании на *H. pylori* должно приниматься только с терапевтической целью.

Показания для тестирования и лечения *H. pylori*, основанные на доказательствах, обобщены в Таблице 2 [4,17]. Возможность использования каждого показания в разных регионах будет зависеть от распространенности инфекции и заболевания, ресурсов, наличия других потребностей в здравоохранении и индивидуальных факторов пациента. В большинстве стран мира основным показанием является язвенная болезнь. Клинические и медико-экономические преимущества краткосрочной терапии этого распространенного, хронического и серьезного заболевания были наглядно продемонстрированы уже на протяжении многих лет. В регионах с ограниченными ресурсами данное показание к терапии должно быть приоритетным.

Таблица 2 Показания для лечения инфекции *H. pylori*

- Язва 12-перстной кишки и/или желудка в прошлом или в настоящем, с осложнениями или без них
- Лимфома лимфоидной ткани, связанной со слизистой оболочкой желудка (MALT-лимфома)
- Атрофия и/или кишечная метаплазия слизистой оболочки желудка
- Состояние после резекции рака желудка
- Пациенты, чьи непосредственные родственники страдают раком желудка
- Желание пациента (после подробной консультации с лечащим врачом)
- Функциональная диспепсия
- Снижение риска развития пептической язвы и кровотечения их верхних отделов желудочно-кишечного тракта у людей, получающих терапию нестероидными противовоспалительными препаратами
- Перед началом длительной терапии аспирином пациентов с высоким риском развития язв и связанных с ними осложнений
- Пациенты, получающие длительную терапию аспирином в малых дозах, имеющие в анамнезе желудочно-кишечное кровотечение и перфорацию
- Пациенты с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, требующие проведения длительной терапии ингибиторами протонной помпы
- Как стратегия профилактики рака желудка в сообществах с его высокой частотой
- Необъяснимая железодефицитная анемия или идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура

Адаптировано из Fock et al. 2009 [4]. *Внимание:* весомость показаний может варьировать регионально и индивидуально.

6 Как выявить *H. pylori*

6.1 Эндоскопические диагностические тесты

Диагностические тесты на инфекцию *H. pylori* могут быть инвазивными (эндоскопическими) или неинвазивными (неэндоскопическими) (Таблица 3). Биопсии, взятые при эндоскопии, чаще всего используются для гистологического исследования и анализа на уреазу. Посев материала, полученного при биопсии, используется для диагностики реже, только в случаях, когда тестирование на устойчивость к противомикробным препаратам не доступно или необходимо принятие индивидуального клинического решения, а также для определения показателей резистентности в популяции. Комбинация двух методов тестирования, полученных из двух топографических локаций в желудке, как правило, наиболее эффективна для диагностики. На практике это обычно означает биопсии, взятые из антрального отдела и тела желудка для гистологии, а также из антрального отдела для анализа на уреазу. В ситуациях, когда возникает дополнительная необходимость в гистологическом наблюдении, могут использоваться более структурированные протоколы биопсии, как, например, в системах оценки гастрита OLGA (Operative Link on Gastritis Assessment) и OLGIM (Operative Link on Gastritis/Intestinal-Metaplasia Assessment) [18]. Гистологическое исследование обычно является дорогостоящей процедурой и сильно зависит от уровня подготовки исполнителя, а точность может быть достигнута только в сравнении с другими вышеупомянутыми методами тестирования.

Таблица 3 *Каскады: Диагностические тесты на H. pylori—относительная доступность в соответствии с высоким, средним или низким уровнем ресурсов здравоохранения*

		Высокий уровень ресурсов	Средний уровень ресурсов	Низкий уровень ресурсов
Эндоскопические тесты	Гистология	Широко используется	Обычно используется	Редко используется
	Коммерческие уреазные тесты	Широко используется	Широко используется	Редко используется
	Уреазные тесты в домашних условиях	Широко используется	Широко используется	Широко используется
	Посев	Многие центры	Крупные центры	Редко используется
	ПЦР: диагноз/посев	Крупные центры	Редко используется	Редко используется
Дыхательные тесты	C ¹⁴ мочевины	Широко используется	Обычно используется	Крупные центры
	C ¹³ мочевины	Обычно используется	Крупные центры	Редко используется
Исследование кала	Анализ кала на антигены	Обычно используется	Обычно используется	Major centers
	ПЦР кала	Крупные центры	Редко используется	Редко используется

Серология	Анализ крови из вены	Широко используется	Обычно используется	Обычно используется
	Кровь из пальца на месте оказания медицинской помощи	Обычно используется	Редко используется	Редко используется
Клиническая оценка	Симптомы	Широко используется	Широко используется	Широко используется

ПЦР, полимеразная цепная реакция.

В регионах с ограниченными ресурсами широко используются уреазные тесты. Большинство коммерческих тестов на уреазу, по всей вероятности, являются точными с чувствительностью около 95%. Хотя они намного дешевле, чем гистологическое исследование, эти тесты все равно являются значительной финансовой нагрузкой в регионах с ограниченными ресурсами, особенно когда расходы несет сам пациент. Обычно коммерческий тест стоит 5 долларов США. В регионах, где средний дневной доход неквалифицированного работника может составлять 1-2 доллара, такая сумма может оказаться недоступной. К счастью, существуют очень недорогие универсальные тесты на уреазу, которые доступны уже много лет и могут быть проведены на месте, стоимость одного такого теста составляет около 0,20 доллара США. Обычно это небуферизованные тесты, которые дают очень быстрый результат и обладают чувствительностью, очень близкой к чувствительности коммерческих тестов [19]. Эти тесты используются в некоторых странах Африки, Азии и Тихоокеанского региона.

Посев биопсийного материала на *H. pylori* требует особых условий транспортировки, лабораторных навыков и оборудования. Успешное получение результата может достигать 90% в экспертных центрах, но часто оказывается ниже в менее квалифицированных лабораториях. Также в менее квалифицированных лабораториях не всегда может быть успешным исследование субкультуры на устойчивость к противомикробным препаратам. В настоящее время имеются коммерчески доступные тесты полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени, которые позволяют обнаруживать *H. pylori* с высоким уровнем чувствительности и специфичности, а также выявить мутации, вызывающие резистентность к кларитромицину [20-22]. Эти тесты не требуют строгих преаналитических условий, и их можно выполнить за несколько часов. Валидация и внедрение этих быстрых и недорогих тестов на устойчивость к противомикробным препаратам на месте оказания медицинской помощи обещает стать значительным достижением в области ведения пациента. Наличие таких тестов в регионах с высокой устойчивостью микроорганизма может значительно помочь в выборе терапии для отдельных пациентов, а также облегчить проведение обследований распространенности инфекции среди населения.

Практический совет

Валидация и внедрение быстрых, недорогих наборов ПЦР-тестов для диагностики и определения антимикробной резистентности обещает стать значительным достижением в области ведения пациента.

Эндоскопическая диагностика язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в регионе с более высокой распространенностью инфекции *H. pylori* и ограниченными ресурсами у пациента, который не принимает НПВП, имеет

точность 95% для прогнозирования наличия инфекции. В то время как для подтверждения инфекции желателен тест на основе биопсии, наличие язвы двенадцатиперстной кишки уже имеет прогностическую ценность, аналогичную большинству тестов, и поэтому разумно проводить лечение без дополнительных затрат (если только не доступны недорогие универсальные тесты на уреазу).

6.2 Неинвазивные диагностические тесты

Когда эндоскопия не требуется или недоступна, могут быть использованы неинвазивные тесты. Уреазный дыхательный тест (УДТ) очень полезен и обладает более высокой диагностической точностью, по сравнению с другими неинвазивными тестами для выявления *H. pylori* (у пациентов без резекции желудка в анамнезе). Представляется удивительным, что они не широко доступны во многих странах, в которых наиболее распространены *H. pylori* и язвенная болезнь. Причины этого сложны и могут включать нехватку опыта или ресурсов для создания и эксплуатации лабораторий анализа дыхания, относительно высокую стоимость коммерческих тестов или чрезмерную зависимость от эмпирической терапии или эндоскопии. Во многих случаях основной мотивацией использования эндоскопии является обоснованная тревога по поводу рака желудка (хотя, как только рак желудка становится симптоматическим, он редко поддается лечению). Стоимость УДТ варьирует. В странах с более высокими ресурсами затраты очень выгодно сопоставимы с эндоскопией, хотя в регионах, где эндоскопия относительно недорога, преимущество в затратах исчезает, если не доступны недорогие уреазные тесты. УДТ на стабильный изотоп C13 был детально валидирован во множестве стран и часто является предпочтительным в регионах с хорошими ресурсами. При УДТ с C14 используется очень низкая доза радиоактивного изотопа и длительность проведения исследования более коротка, но не прошел столь тщательную проверку как УДТ с C13. Затраты на установку лаборатории для УДТ с C13 выше, так как требуется масс-спектрометр, в то время как для УДТ с C14 требуется менее дорогой сцинтилляционный счетчик. Реальная (а не коммерческая) стоимость единицы измерения изотопа C14 невелика, поэтому тест может быть проведен по очень низкой цене с использованием центральной лабораторной модели “ступица и спица” для предоставления услуг, при этом удаленно собранные дыхательные образцы доставляются со всего региона. В пунктах оказания медицинской помощи имеются коммерческие наборы и анализаторы. Точность варьируется, и удельная стоимость этих комплектов часто высока.

Еще одним вариантом является анализ кала на антигены. Это исследование представляется почти такими же точным, как УДТ, но пациенты, медицинские работники и лабораторные работники часто в меньшей степени склонны к проведению исследований кала. В некоторых регионах проблемой является стоимость исследования. Также доступны экспресс ПЦР-анализы кала [21]. Хотя эти тесты сталкиваются с теми же препятствиями при приеме материала, а также требуют лабораторного оборудования и навыков, они обладают потенциалом для обеспечения быстрой диагностики и определения устойчивости к противомикробным препаратам в рамках одного неинвазивного теста.

Широко доступны серологические тесты на антитела. Хотя они эффективны в рамках сероэпидемиологических обследований, этим тестам часто не хватает чувствительности и специфичности, необходимых для принятия решений у конкретного пациента, и, как следствие, они не очень полезны. Они должны быть валидированы для конкретных мест. Также при проведении этих исследований существует проблема ложных результатов из-за перекрестной реактивности. В

популяциях с умеренной распространенностью *H. pylori* точность этих тестов может не превышать 50%.

6.3 Тестирование для оценки результатов эрадикационной терапии

Поскольку успех эрадикации очень вариабелен, в идеале оценка результатов должна проводиться у всех пациентов, хотя повсеместно это может быть неосуществимо. Приоритет следует отдавать тем лицам, кто по-прежнему подвергается наибольшему риску ухудшения состояния при сохранении инфекционного процесса, например, пациентам, получающим лечение по поводу осложненной язвенной болезни (кровотечение или перфорация).

Для определения результата эрадикационной терапии может быть использовано исследование материала биопсии, в тех случаях, когда требуется эндоскопия (например, для оценки заживления язвы желудка и исключения неоплазии или для исследования неблагоприятных гистологических изменений). В противном случае предпочтение отдается неинвазивным тестам. УДТ и анализ кала следует проводить не ранее чем через 1 месяц после завершения эрадикационной терапии. Для сведения к минимуму ложноотрицательных результатов, пациент не должен принимать антибиотики или соединения висмута в течение, по крайней мере, месяца перед тестированием, а также следует избегать применения ингибиторов протонной помпы (ИПП) в течение, по крайней мере, одной, а предпочтительно двух недель. Серологическое исследование для оценки результата не эффективно, так как уровни антител часто сохраняются в течение многих лет после терапии. Несмотря на широкое распространение неинвазивных диагностических тестов, в частности, дыхательных тестов, они по-прежнему недоступны по низкой цене во многих регионах по всему миру, и это остается серьезной нерешенной клинической проблемой.

6.4 Диагностические направления

Выбор диагностического теста в значительной степени зависит от клинического контекста, доступности, опыта исследователя и стоимости. Если доступны все методы диагностики, то ключевой вопрос заключается в том, необходима ли эндоскопия для исследования симптомов или признаков заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта. В более развитых странах с низкой распространенностью инфекции оценка гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), функциональной диспепсии, кардии и рака пищевода являются общими показаниями для эндоскопии, при которой обычно проводится и биопсия желудка на определение *H. pylori*. Тем не менее инфекция *H. pylori* по-прежнему является проблемой и в таких регионах, особенно в подгруппах повышенного риска, например, у пожилых пациентов, а также у лиц с более низким социально-экономическим статусом или мигрантов из регионов с высокой распространенностью инфекции. В развитых странах неинвазивная стратегия “обследуй и лечи” с использованием УДТ доказала свою эффективность у более молодых пациентов и является экономически выгодной, хотя ее использование постепенно может уменьшаться. Вместо этого на первичном медико-санитарном уровне часто назначается эмпирическое лечение ИПП с проведением эндоскопии при сохранении симптомов. Несмотря на популярность такого метода ведения, он становится проблематичным, если симптомы не типичны для ГЭРБ, а идеальная продолжительность лечения неясна. Это может привести к невозможности диагностики *H. pylori*. Несмотря на то, что инфекция может практически никак не проявляться, лечение у молодых людей связано со значительным долгосрочным снижением риска ее прогрессирования и развития осложнений. Экономическая эффективность стратегий борьбы с *H. pylori* в странах с хорошими ресурсами и

низкой распространенностью варьируется в зависимости от местных затрат на здравоохранение.

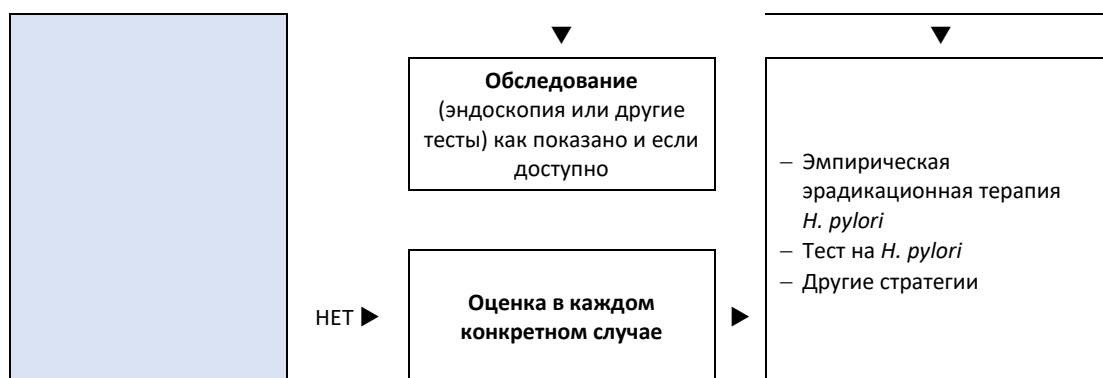
В странах с более высокой распространенностью инфекции как врач, так и пациент часто отдают явное предпочтение быстрому проведению эндоскопии из-за опасений развития рака желудка, хотя, как отмечалось выше, неясно, улучшает ли это выживаемость при наличии симптомов рака. Для принятия индивидуальных решений необходимо учитывать возможную вероятность заражения, возраст пациента, характер симптомов или признаков, а также местную распространенность язвенной болезни и рака желудка.

6.5 Эмпирическая терапия в регионах с ограниченными ресурсами

Там, где существует ограниченный доступ к эндоскопическим или неинвазивным средствам диагностики инфекции *H. pylori*, принятие решений должно быть эмпирическим, основанным на клинической ситуации. Подозрение на язвенную болезнь может основываться на клинических признаках, наличии в анамнезе периодической боли в верхней части брюшной полости и/или любых признаков кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта в прошлом, вне зависимости от срока давности. В регионах, где распространенность *H. pylori* и язвенной болезни высока, целесообразно применять эмпирическую эрадикационную терапию при клиническом подозрении на язвенную болезнь (Рис. 3). В когорту, получившую такое лечение, войдут многие больные язвенной болезнью, для которых оно будет эффективно. В нее также войдут пациенты, страдающие гастритом, ассоциированный с *H. pylori*, но без наличия язвенного поражения. В этой группе разрешение симптомов происходит чаще, чем при использовании любой другой терапии (обычно ИПП), и, что важно, успешная терапия снижает пожизненный риск развития язвенной болезни и рака желудка. Также было доказано, что эмпирическое лечение как язвенной болезни, так и гастрита является экономически эффективным.

Рис. 3 Каскады: направления лечения при симптомах со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта в регионах с высокой частотой *H. pylori* и ограниченными ресурсами.





Внимание: Лечение *H. pylori* в контексте возможной язвенной болезни - доминирующее клиническое направление, поскольку экономическая эффективность для пациента и здравоохранения вероятно большая, по сравнению с другими стратегиями.

При эмпирической эрадикационной терапии, основанной на симптомах, неизбежно будет пролечено определенное количество неинфицированных пациентов, которые могут иметь другие диагнозы. Эта подгруппа не получит никакой пользы от эрадикационной терапии, лечение связано с финансовыми затратами и ненужным использованием антибиотиков, но вероятность серьезного вреда невелика, и общая польза для группы, получающей лечение, оправдывает такой подход. Действительно, Азиатско-Тихоокеанская консенсусная группа по *H. pylori* специально одобрила эту методику в регионах, в которых *H. pylori* и язвенная болезнь являются распространенными заболеваниями, и многие люди не имеют доступа к исследованиям как по экономическим, так и по географическим причинам. Эмпирическое применение терапии ИПП, скорее всего, будет менее полезным, чем первоначальное лечение. Такой подход должен поддерживаться программами обучения медицинских работников по распознаванию симптомов, которые с большей вероятностью могут быть вызваны язвенной болезнью, и избирательному применению этой стратегии. В регионах с ограниченными ресурсами лечение всех симптомов верхних отделов желудочно-кишечного тракта с помощью такого подхода оправдать труднее.

Применение НПВП широко распространено, и язвенная болезнь, связанная с их использованием, является частой патологией и может сосуществовать с инфекцией *H. pylori*. В эмпирических условиях с подозрением на язвенную болезнь, когда используются НПВП (включая аспирин), целесообразно как лечить *H. pylori*, так и снижать риск развития язвенной болезни, вызванной НПВП, путем прекращения применения этих препаратов и лечения пациента ИПП в течение нескольких недель после завершения эрадикационной терапии.

Практический совет

В регионах с ограниченными ресурсами и высокой распространенностью инфекции, в которых недоступны диагностические тесты, анамнез, позволяющий предположить наличие хронической язвенной болезни—периодическая боль в эпигастрии и/или мелена в прошлом или в настоящее время—предполагает высокую вероятность язвенной болезни, обусловленной *H. pylori*, и оправдывает эмпирическую эрадикационную терапию, особенно у пациентов ранее не принимавших НПВП или аспирин.

7 Лечение инфекции *H. pylori*

Вопросы терапии инфекции *H. pylori* рассмотрены в огромном количестве исследований, доступны многочисленные экспертные рекомендации по выбору терапии. Однако большая часть литературы и рекомендаций поступает из стран с обширными ресурсами, и относительно мало поступает из стран с ограниченными ресурсами, которые и несут основное бремя болезней, вызываемых *H. pylori*. Были четко определены принципы антибактериальной терапии, которые применяются повсеместно. Однако существуют ключевые проблемы, которые необходимо решать на локальном уровне, чтобы определить наилучшую лечебную практику, поскольку модели резистентности к противомикробным препаратам и, следовательно, уровни эрадикации варьируют в зависимости от региона [23,24], а другие местные проблемы, такие как стоимость и доступность лекарств, влияют на выбор терапии. Ключевые принципы, которыми следует руководствоваться при выборе эрадикационной терапии, изложены в Таблице 4.

Таблица 4 Ключевые принципы, определяющие выбор эрадикационной терапии *H. pylori*

1. Рандомизированные контролируемые исследования и мета-анализы лечения обеспечивают высочайший уровень доказательности, но недоступны для многих регионов. Необходим анализ результатов лечения на локальном уровне.
2. Рекомендации по лечению, основанные на моделях резистентности и данных о результатах из одного региона, могут быть неприменимы в других регионах из-за различий в показателях резистентности и других факторов.
3. Приоритетными задачами являются получение высококачественных местных данных и мониторинг устойчивости к антибиотикам и результатов лечения.
4. Следует избегать непроверенных методов лечения.
5. Основным фактором, определяющим успех эрадикации, является устойчивость к антибиотикам до лечения.
6. Первичная резистентность к кларитромицину, метронидазолу и левофлоксацину широко варьируется в зависимости от региона.
7. Основными факторами, определяющими первичную резистентность, по-видимому, являются масштабы и продолжительность применения этих антибиотиков в сообществе в качестве монотерапии по другим показаниям.
8. Применение пациентом этих препаратов в анамнезе, скорее всего, приведет к резистентности и увеличит вероятность неудачи лечения.
9. Сообщается, что за несколько последних лет первичная резистентность к кларитромицину (ПК) во многих странах увеличилась, в то время как в других она остается стабильной.
10. Первичная или вторичная резистентность к амоксициллину и тетрациклину встречается настолько редко, что не влияет на выбор лечения.
11. Поскольку большая часть лечения проводится эмпирически или после неинвазивного тестирования на *H. pylori*, выбор терапии будет основываться на знании вероятных местных моделей резистентности к противомикробным препаратам.
12. При проведении эндоскопии в большинстве мест, посев перед началом терапии первой линии не проводится регулярно, но это зависит от навыков, ресурсов, местных знаний о показателях резистентности и результатах лечения. В идеале, культура также должна

использоваться для отслеживания тенденций местной резистентности на протяжении некоторого времени.

13. Доступность быстрого и недорогого ПЦР-тестирования на устойчивость к противомикробным препаратам в медицинских учреждениях может изменить выбор индивидуального лечения и облегчить наблюдение за тенденциями в области резистентности.
14. Вторичная резистентность после неудачного лечения очень часто встречается при применении кларитромицина, метронидазола и, возможно, левофлоксацина.
15. Повторение одной и той же терапии имеет низкую вероятность успеха, и его следует избегать.
16. Выбор второй линии и последующих методов лечения, при необходимости, должен следовать логическому пути принятия решений, который включает в себя использование в первую очередь наиболее эффективных препаратов, неповторение одной и той же терапии и использование основанных на доказательствах вариантов последующих методов лечения.
17. Культура играет очень ограниченную роль в определении выбора эрадикационной терапии.
18. На результат будут влиять доза и длительность терапии.
19. Лечение должно предшествовать процессу получения информированного согласия пациента, в котором описываются потенциальные риски и преимущества терапии.
20. Соблюдение пациентом назначений является основным фактором, определяющим успех эрадикации, и должно основываться на получении пациентом четкой устной и письменной информации.
21. Курение оказывает негативное влияние на успех эрадикации.
22. Неизменяемые факторы риска неудачи терапии могут включать полиморфизм *CYP2C19* и факторы вирулентности микроорганизма.
23. Роль и значение калий-конкурентных блокаторов кислоты, таких как вонопрозан, все еще изучаются. Эти препараты не подвержены влиянию полиморфизма *CYP2C19* и приводят к более равномерному и мощному ингибированию секреции кислоты в желудке.
24. Стоимость лечения может быть сведена к минимуму за счет использования высококачественных непатентованных дженериков, особенно в регионах с ограниченными ресурсами.
25. Необходимые лекарства должны быть включены в списки жизненно необходимых и быть широкодоступными.

Эти ключевые принципы должны быть адаптированы на региональном уровне в соответствии с доступными ресурсами.

8 Воплощение принципов лечения в терапевтический выбор

8.1 Выбор эрадикационной терапии первой линии

Применение вышеприведенных принципов терапии обеспечит наилучшие возможные результаты. В регионах с обширными ресурсами лечение может основываться на высококачественных исследованиях и результатах посева; в регионах с ограниченными ресурсами опыт использования антибиотиков в сообществе или индивидуально, а также любые местные проверки результатов

будут влиять на применение методов лечения, рекомендованных в руководствах из других стран [4-12].

8.1.1 Тройная терапия ИПП, амоксициллином, кларитромицином

Во многих частях мира тройная терапия, включающая ингибитор протонной помпы (ИПП) с амоксициллином и кларитромицином (ИПП-АК), по-прежнему является наиболее часто используемой терапией первой линии. Эта комбинация была первой широко рекомендуемой терапией и заменила менее эффективные тройные методы. Она хорошо оценивается на протяжении многих лет. Основным фактором, определяющим успех эрадикации при использовании этой комбинации, является резистентность к кларитромицину до лечения (РК). Распространенность устойчивости к антибиотикам, особенно РК, широко варьируется по всему миру (Таблица 5). Там, где кларитромицин применяется и часто используется в качестве монотерапии других инфекций, уровень РК часто высок и продолжает увеличиваться. Существует мнение, что от этой терапии следует отказаться в тех районах, где показатели первичной РК составляют 15-20% или выше, из-за того влияния, которое это оказывает на показатели эрадикации. Достаточно произвольно установленный минимальный показатель эрадикации в 80% на основе «намерения лечить» часто указывается в качестве ориентира для приемлемой терапии. Это общий показатель эрадикации при терапии ИПП-АК, полученный при исследованиях в реальных условиях в районах, где показатели РК являются умеренными или низкими (т.е. ниже 15-20%). Неприемлемо низкие результаты эрадикации могут наблюдаться в странах, в которых распространенность РК выше.

Таблица 5 Суммарные показатели первичной и вторичной антибиотикорезистентности по регионам Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ)

Регион ВОЗ	Суммарный показатель антибиотикорезистентности, % (95% ДИ)					
Африка	Кларитромицин	Метронидазол	Левифлоксацин	Кла+Мет	Амоксициллин	Тетрациклин
В целом	15 (0–30)	91 (87–94)	14 (12–28)	–	38 (32–45)	13 (9–17)
Америки	Кларитромицин	Метронидазол	Левифлоксацин	Кла+Мет	Амоксициллин	Тетрациклин
	^a					
Первичная	10 (4–16)	23 (2–44)	15 (5–16)	–	10 (2–19)	–
Вторичная	18 (13–23)	30 (19–41)	22 (3–42)	–	7 (1–13)	–
Не указано ^b	–	–	–	3 (0–13) ^c	–	4 (1–11) ^c
В целом	14 (9–19)	27 (14–39)	14 (12–28)	3 (0–13) ^c	8 (3–13)	4 (1–11) ^c
Восточное Средиземноморье	Кларитромицин	Метронидазол	Левифлоксацин	Кла+Мет	Амоксициллин	Тетрациклин
Первичная	33 (23–44)	56 (46–66)	19 (10–29)	19 (0–39)	14 (8–20)	10 (4–15)
Вторичная	17 (10–27)	65 (54–74) ^c	30 (14–46)	11 (6–20)	10 (5–18) ^c	17 (8–26)
Не указано ^b	25 (17–32)	67 (61–72)	–	8 (4–11)	15 (8–22)	–

Регион ВОЗ	Суммарный показатель антибиотикорезистентности, % (95% ДИ)					
В целом	29 (23–25)	61 (55–67)	23 (14–32)	14 (5–23)	14 (10–18)	10 (8–13)
Европа	Кларитромицин a	Метронидазол a	Левифлоксацин a	Кла+Мет a	Амоксициллин	Тетрациклин
Первичная	18 (16–20)	32 (27–36)	11(9–13)	1 (0–2)	0 (0–0)	0 (0–0)
Вторичная	48 (38–57)	48 (38–58)	19 (14–24)	18 (16–20)	0 (0–0)	0 (0–1)
Не указано ^b	33 (26–39)	47 (35–39)	14 (10–18)	7 (0–13)	1 (0–2)	1(0–2)
В целом	32 (25–31)	38 (33–42)	14 (12–16)	15 (12–18)	0 (0–0)	0 (0–0)
Юго-Восточная Азия	Кларитромицин	Метронидазол a	Левифлоксацин a	Кла+Мет	Амоксициллин	Тетрациклин
Первичная	10 (5–16)	51 (26–76)	30 (14–46)	–	2 (0–5)	0 (0–1)
Вторичная	15 (8–27) ^c	44 (32–58) ^c	24 (15–37)	–	–	–
Не указано ^b	25 (0–55)	80 (57–100)	5 (3–11)	6 (1–10)	28 (0–62)	1 (1–2)
В целом	17 (6–28)	59 (40–78)	25 (13–28)	6 (1–10)	12 (6–17)	0 (0–12)
Западный Тихоокеанский регион	Кларитромицин a	Метронидазол a	Левифлоксацин	Кла+Мет a	Амоксициллин	Тетрациклин a
Первичная	34 (30–38)	47 (37–57)	22 (17–28)	8 (6–10)	1 (1–1)	2 (1–2)
Вторичная	67 (54–80)	62 (50–71)	30 (20–39)	13 (8–18)	1 (1–2)	0 (0–1)
Не указано ^b	25 (21–29)	69 (64–74)	19 (17–21)	14 (11–18)	1 (1 2)	10 (7–14)
В целом	34 (30–38)	55 (51–59)	24 (21–26)	11 (9–13)	1 (1–1)	2 (1–2)

Из Savoldi et al. 2018 [23]. Кла+Мет, комбинированная резистентность к кларитромицину и метронидазолу.

Внимание: ^a P значение для сравнения подгрупп < 0.05. ^b Не указано: в исследовании не сообщался тип резистентности. ^c Только одно исследование включено в анализ.

Ключевое заявление

Основным фактором, определяющим успех эрадикации при использовании комбинации ИПП-АК, является резистентность к кларитромицину до лечения.

Оптимальная продолжительность терапии является предметом споров. Недавние призывы к универсальной 14-дневной терапии ИПП-АК обычно исходят из регионов с более высокой РК. Первоначальные исследования данной комбинации для терапии проводились в основном в течение 7 дней, хотя именно на такую продолжительность, возможно, повлиял дизайн регистрационного испытания. Сторонники более длительной терапии указывают на более высокие показатели эрадикации, показанные в систематических обзорах. Однако существуют и другие соображения, влияющие на продолжительность терапии,

особенно в странах с ограниченными ресурсами. Продление терапии на вторую неделю, как правило, повышает показатель эрадикации примерно на 10%. Это означает, что число пациентов, которым необходимо продлить лечение еще на неделю для достижения одного успеха в эрадикации, составляет 10 человек. Цена этого более высокого показателя эрадикации, если он будет достигнут, включает удвоение стоимости лечения, что является серьезной проблемой в регионах с ограниченными ресурсами. (Следует отметить, что стоимость недели тройной терапии в регионах с очень ограниченными ресурсами может составлять столько же, сколько недельный заработок для самых низкооплачиваемых работников.) При длительном применении антибиотиков значительно возрастает риск побочных эффектов, равно как и вероятность несоблюдения назначений врача. Альтернативой является более короткая терапия, при которой соблюдение требований, скорее всего, будет выше, а побочные эффекты и затраты будут меньше, даже с учетом того, что пациентов, которым потребуется назначение терапии второй линии, станет на 10% больше. При применении терапии второй линии общая доза антибиотиков будет значительно ниже, и это оправдано, если показатели эрадикации при лечении препаратами первой линии будут, по крайней мере, умеренно высокими. В некоторых странах с обширными ресурсами обычно рекомендуется более длительная терапия, но в регионах с ограниченными ресурсами эффективнее применение более коротких курсов. Следует также отметить, что в нескольких странах сообщалось о приемлемых показателях эрадикации при 1-недельной терапии ИПП-АК, а эффективность более длительного курса не изучалась. Оптимальная дозировка ИПП (стандартная или высокая доза) и кларитромицина (250 мг или 500 мг два раза в день) в большинстве мест не определялась. В регионах с высоким уровнем РК ни одно- ни двухнедельный курс этой терапии не могут достичь приемлемых показателей эрадикации. В таких регионах выбор терапии первой линии варьируется.

Все большее значение играет роль калий-конкурирующих блокаторов кислот, таких как вонопрозан, заменяющих ИПП в любой схеме эрадикационной терапии. Эти препараты не подвержены влиянию полиморфизма *CYP2C19* и приводят к более равномерному и мощному ингибированию секреции кислоты в желудке [25].

8.1.2 Четырехкомпонентная терапия на основе висмута

Другим вариантом лечения первой линии, особенно в регионах с высоким уровнем первичной РК, по-прежнему является четырехкомпонентная терапия на основе висмута. Наиболее хорошо изученный режим включает ИПП, висмут, тетрациклин и метронидазол (ИПП-ВТМ). Этот метод лечения выдержал испытание временем, поскольку он приводит к надежным и приемлемым показателям эрадикации, независимо от первичной резистентности к метронидазолу (РМ), поскольку добавление ИПП к ВТМ, по-видимому, преодолевает РМ. При 7-дневной терапии были достигнуты хорошие результаты, хотя есть сторонники и более длительного (10-14-дневного) лечения. Основными недостатками этой терапии являются достаточно неудобный режим дозирования (поскольку прием препаратов производится четыре раза в день) и распространенные, но обычно умеренные побочные эффекты, которые могут ухудшить соблюдение требований к лечению. В некоторых регионах сузить рамки применения этого метода лечения может ограниченный доступ к висмуту и тетрациклину. Однако, если эти лекарства недоступны или не зарегистрированы, часто существует возможность с разрешения соответствующих органов власти импортировать непатентованные лекарства по низкой цене.

О четырехкомпонентной терапии с заменой амоксициллина тетрациклином известно уже давно, и, хотя она используется реже, но также может обеспечить приемлемые результаты эрадикации *H. pylori*.

Совсем недавно сообщалось о преобразовании стандартной тройной терапии ИПП-АК в четырехкомпонентную путем добавления висмута (В + ИПП-АК) с благоприятными результатами в некоторых регионах [26]. Значение этого для преодоления РК еще предстоит полностью определить, но эта комбинация заслуживает детальной оценки.

8.1.3 Четырехкомпонентная терапия без висмута

Есть сторонники четырехкомпонентной терапии без висмута — обычно это означает добавление метронидазола к тройной терапии ИПП-АК (ИПП-АКМ). Такая комбинация может увеличить эффективность эрадикации, если показатели РМ низкие или умеренные, но вряд ли она будет широко применима во многих регионах мира, где первичная РМ и/или РК высоки. Более того, у пациентов, для которых этот метод лечения оказался неэффективным, часто обнаруживается двойная резистентность. Эта сопутствующая терапия изучалась в странах с обширными ресурсами, но редко упоминается в странах с ограниченными ресурсами. Последовательные или гибридные схемы менее хорошо изучены, и, по-видимому, не обеспечивают хорошие результаты эрадикации, неудобны в применении и создают проблемы с соблюдением назначений. В результате рекомендовать их не представляется возможным.

В тех случаях, когда чувствительность к метронидазолу у пациента выявляется в результате тестирования, схема ИПП-АМ может использоваться в качестве лечения первой линии с получением приемлемого результата. Также она применима в местах, где имеется низкая численность населения.

8.1.4 Тройная терапия с левофлоксацином

Тройная терапия с левофлоксацином (ИПП, амоксициллин и левофлоксацин, ИПП-АЛ в течение 10-14 дней) используется в терапии первой линии, когда резистентность к левофлоксацину (РЛ) известна или предположительно низкая, но углубленных исследований эффекта комбинации в такой ситуации не проводилось, и большинство сообщений относится к ее применению в качестве терапии второй линии. Сообщения о высоких показателях резистентности к левофлоксацину в некоторых странах ограничивают эффективность этой терапии в данных регионах. Лечение, как правило, хорошо переносится. В последнее время появились опасения по поводу рисков, связанных с применением фторхинолонов. При применении левофлоксацина это связано с редким риском развития тендинита или миозита. Точная распространенность этого побочного эффекта недостаточно документирована, но, по-видимому, он чаще встречается у пожилых людей и лиц с артритом или с нарушением функции почек, и, если существуют альтернативы, применения этого препарата лучше избегать в подгруппах высокого риска. Более высокая доза левофлоксацина и, возможно, высокие дозы ИПП могут быть связаны с более эффективной эрадикацией. Также в комбинации использовался моксифлоксацин, родственник хинолону. Он менее изучен и обладает более широким спектром действия, поэтому, как правило, не является предпочтительным по сравнению с левофлоксацином.

Существует ряд других менее хорошо изученных методов лечения, которые, тем не менее, были рекомендованы в различных обзорах. Например, в тех регионах, где РК и РЛ высоки использовался фуразолидон, но качественных данных, подтверждающих его эффективность, слишком мало по сравнению с

общепризнанными методами лечения, и его точную роль еще предстоит определить.

Когда противомикробная резистентность определяется с помощью посева или экспресс-ПЦР-тестирования, отдельным пациентам может быть назначена индивидуальная терапия. Это, вероятно, имеет наибольшее значение в регионах с более высокой первичной РК, чтобы избежать использования кларитромицина в терапии первой линии. Валидация и признание эффективности ПЦР-тестирования кала открывает перспективу распространения данного диагностического метода при первичной медицинской помощи и в обстоятельствах, когда эндоскопия не требуется или она недоступна.

Таблицы 6 и 7 предоставляют обзор схем лечения препаратами первой линии и их состава.

Таблица 6 Обзор эрадикационной терапии первой линии

Терапия	Применение	Эффективность	Доза и длительность
ИПП-АК	Широко применяется, при низкой первичной РК	Основной определяющий фактор – первичная РК	7–14 дней Стандартная или высокая доза ИПП
ИПП - ВТМ, ИПП -ВАМ	Широко применяется там, где доступна Эффективна при высокой первичной РК Ограниченный доступ может препятствовать использованию в некоторых регионах	Достоверный и приемлемый уровень эрадикации, вне зависимости от первичной РМ Соблюдение назначений может быть сложной задачей	7–14 дней Стандартная или высокая доза ИПП Метронидазол > 1500 мг/день предпочтительно
В+ ИПП - АК	Мало данных Может быть эффективной при высокой РК	Первичные данные обнадеживают	Обычно 14 дней
ИПП -АКМ	Ограничена в регионах с высокими РК и РМ	Может повысить эрадикацию при низкой РМ	Варьирует
ИПП -АЛ	Может быть эффективной в качестве первой линии, при низкой РЛ, особенно при высокой РК, но в большинстве работ описывается как средство второй линии терапии	Эффективна при низкой РЛ	10–14 дней Стандартная или высокая доза ИПП
ИПП -АМ	В регионах с низкой РМ, или при известной чувствительности	Низкая эффективности при высокой РМ	7–14 дней Стандартная или высокая доза ИПП
ИПП -АР	Если вообще применяется, то обычно как средство третьей или четвертой линии	Умеренно эффективна Риск развития нейтропении является проблемой	Варьирует

Терапия	Применение	Эффективность	Доза и длительность
ИПП -А	Если вообще применяется, то обычно как средство третьей или четвертой линии	Умеренно эффективна	Оба препарата в повышенной дозе и с продленным курсом приема
Другая	Если имеются местные доказательства эффективности, но обычно данных недостаточно	Обычно низкая эффективность	Варьирует

А, амоксициллин; В, висмут; К, кларитромицин; Л, левофлоксацин; М, метронидазол; ИПП, ингибитор протонной помпы; Р, рифабутин; Т, тетрациклин.

Таблица 7 Комбинации тройной и четырехкомпонентной терапии—типичный состав, доза и длительность

Тройная терапия	1	2	3	
Все два раза в день 7–14 дней	ИПП	Амоксициллин 1 гр	Кларитромицин 500 мг	
	ИПП	Метронидазол 400 мг	Кларитромицин 500 мг	
	ИПП	Амоксициллин 1 гр	Метронидазол 400 мг	
Все два раза в день 10–14 дней	ИПП	Амоксициллин 1 гр	Левофлоксацин 500 мг	
Все два раза в день 7–10 дней	ИПП	Амоксициллин 1 гр	Рифабутин 150 мг	
Четырехкомпонентная терапия	1	2	3	4
7–14 дней	ИПП два раза в день (Амоксициллин 500–1000 мг три раза в день был заменен тетрациклином)	Висмут 120 мг четыре раза в день	Метронидазол 400–500 мг три раза в день	Тетрациклин 500 мг четыре раза в день
Все два раза в день 7–14 дней	Висмут 240 мг	ИПП	Амоксициллин 1 гр	Кларитромицин 500 мг

Внимание: Опубликованные дозы и длительность варьируют; см. текст.

8.2 Выбор второй и последующих линий эрадикационной терапии

Препараты второй или последующих линий терапии после неудачи в эрадикации средствами первой линии были хорошо изучены в некоторых регионах, но во многих регионах с ограниченными ресурсами наблюдается полное отсутствие данных по этим методам [4-12].

8.2.1 Четырехкомпонентная терапия на основе висмута и тройная терапия с левофлоксацином

Наиболее хорошо изученные и применяемые средства второй линии включают стандартную четырехкомпонентную терапию на основе висмута в течение 7-14 дней и тройную терапию левофлоксацином в течение 10-14 дней, как описано выше. Было показано, что в обоих случаях показатели эрадикации превышают 80%. Выбор между этими методами зависит от наличия или отсутствия сведений о местном уровне первичной резистентности к левофлоксацину, доступности препаратов, опыте их применения, приверженности пациентов к назначениям и стоимости курса лечения. Часто рекомендуется более длительная терапия (т.е. 14 дней), но при принятии решения о продлении курса необходимо иметь данные о местных результатах, финансовых затратах и приверженности пациентов к назначениям врача. Если эти методы лечения оказываются неэффективными, обычно используются средства третьей линии терапии. При разумно подобранных методах лечения после неудачи первой линии общие показатели эрадикации должны приближаться к 98%.

8.2.2 Другие методы терапии

Другие возможные методы лечения включают тройную терапию на основе рифабутина (ИПП-АР). Как правило, она менее эффективна, а риск развития выраженной нейтропении может достигать 1%, что, как правило, ограничивает применение данной схемы. В регионах с высокой распространенностью туберкулеза этот метод обычно избегают применять. С некоторым успехом использовалась схема с ИПП в высоких дозах в сочетании с амоксициллином (ИПП-А). Четырехкомпонентная терапия без висмута, как правило, неэффективна в качестве альтернативного варианта из-за вторичной РК и РМ. Там, где после обследования известна чувствительность к метронидазолу, ИПП-АМ может использоваться в качестве схемы лечения второй линии с приемлемыми результатами, но эмпирически как терапия второй линии обычно она не используется. Описывается использование фуразолидона, который в некоторых регионах рекомендуется в качестве компонента терапии. Опубликованы результаты несколько высококачественных исследований по эрадикации, которые включают этот препарат, но существует нехватка рандомизированных исследований этого метода. Опасения по поводу безопасности его использования привели к тому, что он стал недоступен в США и Европейском союзе.

В ситуации, когда были применены все соответствующие методы лечения, и терапия не дала результатов, следует избегать каких-то особенных методов лечения по личному выбору врача, назначающего препарат, и следует признать факт сохранения инфекции. У некоторых пациентов, например, с рецидивирующей язвенной болезнью, невозможность эрадикации *H. pylori* может привести к необходимости поддерживающей антисекреторной терапии.

8.3 Выбор терапии для пациентов с аллергией на пенициллин

У пациентов с аллергией на пенициллин, заменой для амоксициллина может стать метронидазол в комбинации с ИПП и кларитромицином (ИПП-МК). Тем не менее, наличие первичной РМ снижает эффективность этого сочетания препаратов. Очень хорошей альтернативой является четырехкомпонентная терапия с висмутом (ИПП-ВТМ). К сожалению, если оба этих метода лечения окажутся неэффективными, то дальнейшие возможности ограничены. У пациентов с давней, неопределенной или маловероятной аллергией на пенициллин в анамнезе и при наличии ресурсов может быть проведено обследование на наличие аллергии на

пенициллин 1 типа. Оно включает в себя измерение антител к пенициллину с последующей кожной пробой и, если результат отрицательный, то проведение контролируемого перорального теста. Когда такое обследование проводилось у людей с более низким риском, было показано, что до 80% таких пациентов не имеют аллергии на пенициллин, и им, по мере необходимости, безопасно назначать терапию, содержащую амоксициллин (обычно ИПП-АЛ или ИПП-АК, если кларитромицин не использовался первоначально). Было показано, что такая стратегия позволяет проводить успешную эрадикационную терапию у большинства пациентов.

8.4 Направления лечения

Таким образом, в регионах с хорошими ресурсами, в которых известны локальные показатели РК и РМ (а иногда и РЛ), выбором лечения, основанного на доказательствах, там, где более низкий РК, обычно является ИПП-АК в качестве первой линии, с терапией ИПП-ВТМ или ИПП-АЛ в качестве второй и третьей линии, в любом порядке. В регионах с более высоким уровнем РК может использоваться схема ИПП-ВТМ. Альтернативными методами для лечения первой линии могут быть В+ИПП-АК или ИПП-АЛ. Выбор второй линии терапии зависит от того, каким было первоначальное лечение: ИПП-ВТМ или ИПП-АЛ могут быть эффективны, если они не использовались ранее.

В регионах с ограниченными ресурсами, в которых уровни РК и РМ в сообществе не установлены или высоки, выбор терапии основывается на опыте результатов эмпирического лечения, личной истории пациента, получавшего антибиотики в качестве монотерапии, доступности и стоимости терапии (Таблица 8). ИПП-АК по-прежнему широко используется в сочетании с ИПП-ВТМ или ИПП-АЛ или даже четырехкомпонентной терапией без висмута в качестве альтернативы терапии первой линии или вспомогательной терапии. Однако, если известно, что терапия первой линии кларитромицином не приводит к положительному результату, предпочтительным может быть один из других описанных методов лечения. Крайне необходимы данные о показателях резистентности к левофлоксацину, поскольку она, по-видимому, распространена во многих регионах, а качество некоторых опубликованных данных оставляет желать лучшего. Таким образом, четырехкомпонентная терапия ИПП-ВТМ, вероятно, будет хорошим первым и последующим выбором, поскольку она позволяет избежать проблемы неэффективности, вызванной резистентностью. Однако использование этой схемы иногда ограничено доступностью, приверженностью к назначениям и неблагоприятными побочными эффектами. Какой бы терапевтический путь ни был выбран, крайне важно не применять повторно одну и ту же схему терапии, так как это очень неэффективная стратегия при неудаче лечения препаратами первой линии из-за вторичной резистентности к антибиотикам. Показатель эффективности эрадикации с помощью ИПП-АК, например, может составлять 80% или более при выборе этой схемы как средства первой линии, но всего лишь 8% при повторном их назначении после безуспешного первого курса. В основном это объясняется развитием вторичной РК. Практика повторного назначения, к сожалению, все еще широко распространена в некоторых местах, но ее следует пресекать. Наконец, во многих регионах по-прежнему остается серьезной проблемой, которую необходимо решить, доступность для пациентов недорогих непатентованных лекарств и медицинской грамотности.

Надлежащие направления для выбора терапии показаны на Рис. 4.

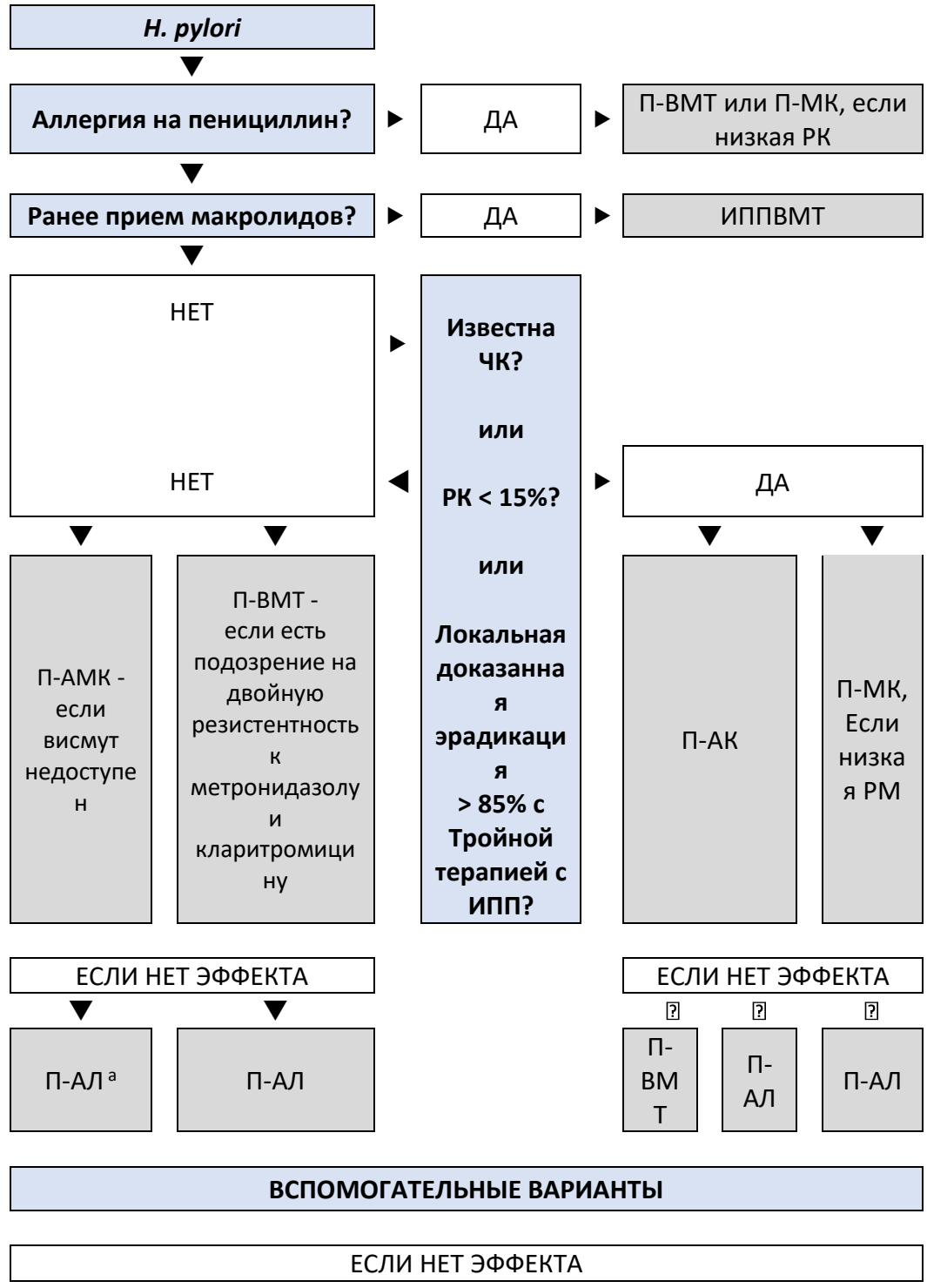
Таблица 8 Каскады: Соображения по лечению, когда показатели местной резистентности четко не определены, индивидуальное тестирование пациента недоступно и ресурсы ограничены

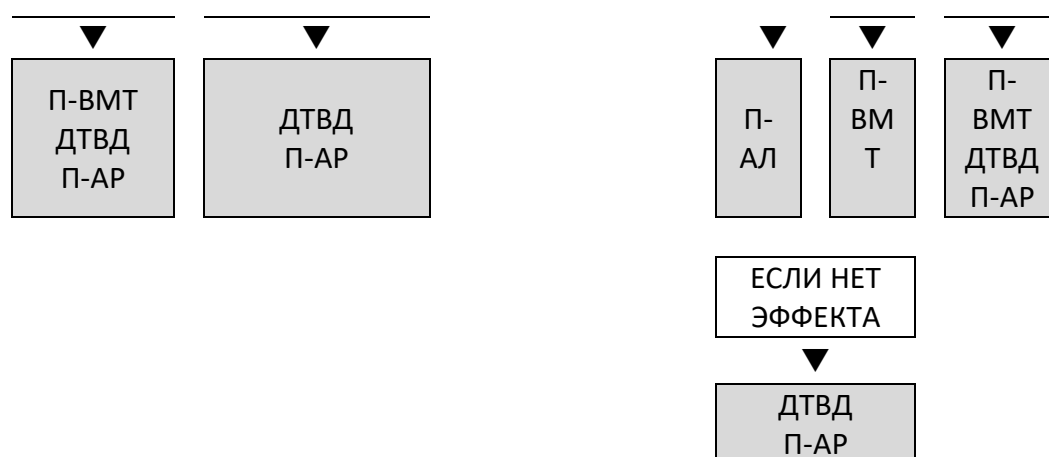
Терапия первой линии		
<ul style="list-style-type: none"> ИПП-АК 	<p>В регионах, где уровень резистентности к кларитромицину предположительно низкий или умеренный (<20%)</p>	<p>Если кларитромицин ранее применялся как монотерапия или в комбинации, можно предположить наличие резистентности и не включать его в состав терапии первой линии</p> <p>Минимальная длительность курса – 7 дней, вероятность более эффективной эрадикации при курсе 10–14 дней (учитывать стоимость лечения)</p> <p>Применять качественные дженерики для снижения стоимости лечения</p> <p>Стимулировать согласие с полным курсом терапии</p>
<ul style="list-style-type: none"> Четырехкомпонентная терапия 	<p>В регионах, где резистентность к кларитромицину вероятно > 20%</p>	<p>Избегать ИПП-АК как терапии первой линии</p> <p>Четырехкомпонентная терапия преодолевает РМ; не подвержена влиянию РК</p> <p>Может быть более трудной и “неприятной” для приема; часты побочные эффекты</p> <p>Стимулировать согласие с полным курсом терапии</p> <p>Дженерики могут быть дешевле по сравнению с тройной терапией</p>
<ul style="list-style-type: none"> ИПП-АК или четырехкомпонентная терапия 	<p>В регионах с неизвестным уровнем резистентности к кларитромицину</p>	<p>Избегать назначения кларитромицина, если пациент принимал его ранее</p> <p>В других случаях ИПП-АК – логичный выбор</p> <p>Четырехкомпонентная терапия также является хорошим вариантом выбора</p>
Терапия второй линии		
<ul style="list-style-type: none"> Четырехкомпонентная терапия Тройная терапия с левофлоксацином 	<p>После неудачи терапии, содержащей кларитромицин</p>	<p>Избегать повторения того же самого лечения</p> <p>Избегать повторного назначения кларитромицина, так как уровень вторичной резистентности будет высоким, а уровень эрадикации низким</p> <p>Тройная терапия с левофлоксацином - хороший выбор, если он ранее не применялся, а уровень резистентности предположительно низкий или умеренный</p>

- Тройная терапия с кларитромицином или левофлоксацином
- После неудачи четырехкомпонентной терапии
- Следить за приверженностью к назначениям
- Предпочтителен левофлоксацин, если регион предположительно имеет высокую РК, или препарат применялся ранее

А, амоксициллин; К, кларитромицин; РК, резистентность к кларитромицину; РМ, резистентность к метронидазолу; ИПП, ингибитор протонной помпы.

Рис. 4 Направления лечения *H. pylori*. Адаптировано из Fallone et al. 2019 [8].





А, амоксициллин; В, висмут; К, кларитромицин; РК, резистентность к кларитромицину; ЧК, чувствительность к кларитромицину; ДТВД, двойная терапия высокой дозой; Л, левофлоксацин; М, метронидазол; РМ, резистентность к метронидазолу; П/ППИ, ингибитор протонной помпы; ПАК, тройная терапия ИПП, амоксициллином, кларитромицином; ПАЛ, тройная терапия с левофлоксацином; ПАМК, сопутствующая четырехкомпонентная терапия без висмута; ПАР, тройная терапия с рифабутином; ПВМТ, четырехкомпонентная терапия с висмутом; ПМК, тройная терапия с ИПП, кларитромицином, метронидазолом; Р, рифабутин; Т, тетрациклин.

^a Учитывая возрастающую резистентность к левофлоксацину в некоторых областях, перед применением ПАЛ рекомендуется проведение исследование чувствительности, если это доступно.

8.5 Роль посева

Изучение моделей резистентности *H. pylori* с целью определения его распространенности в популяции и ее изменений, которые будут определять выбор лечения. В некоторых странах с обширными ресурсами можно адаптировать терапию на основе индивидуального обследования на чувствительность к противомикробным препаратам перед лечением с помощью эндоскопической биопсии. Однако это не является нормой в клинической практике, и в любом случае исследование посева культуры и субкультуры на устойчивость могут оказаться неудачными в лабораториях, не обладающих соответствующим опытом. Кроме того, большая часть лечения проводится в учреждениях первичной медико-санитарной помощи, где проводится неинвазивное тестирование и терапия. При неэффективности проведенного лечения исследование чувствительности к антибиотикам с помощью биопсийных образцов вряд ли будет играть важную роль в принятии клинических решений. Если кларитромицин оказался неэффективен, то вторичная РК настолько распространена, что делает тестирование на него бесполезным, и следует выбрать другую терапию. Иногда может быть полезным исследование на РМ, если рассматривать как вариант назначение ИПП-АМ, но оно не влияет на выбор ИПП-ВТМ, поскольку на эту терапию не влияет РМ. Левофлоксацин в большинстве регионов, в которых распространён РЛ низкая, используется эмпирически. Кроме того, определение *in vitro* чувствительности *H. pylori* к другим антибиотикам не означает терапевтического успеха, и специальные схемы лечения не должны разрабатываться на данном основании.

Если недорогие молекулярные методы (ПЦР) исследования биопсийного материала (или анализа кала) на месте оказания медицинской помощи станут широкодоступными для быстрой оценки резистентности, они смогут изменить клиническую практику, оказав существенное влияние на выбор лечения.

Возможно, что такие методы могли бы заменить уреазные дыхательные тесты, быстро подтверждая наличие инфекции и предоставляя данные об устойчивости к противомикробным препаратам для выбора индивидуальной терапии, по цене лишь немного дороже, чем у коммерческих тестов на уреазу. Исследования кала позволят проводить лечение с учетом индивидуальной чувствительности пациента к противомикробным препаратам в рамках первичной медицинской помощи без необходимости проведения эндоскопии.

8.6 Согласие с лечением

Какая бы терапия ни была назначена, необходимо приложить все усилия для максимального согласия с лечением и назначениями врача. Это означает, что врач, назначающий лечение, должен провести время с пациентом, чтобы объяснить важность прохождения всего курса терапии, не прерывая его. Особенно это важно в регионах, где правила, регулирующие применение антибиотиков, могут быть нестрогими или вообще не соблюдаться, и где антибиотики можно приобрести в аптеках без рецепта. Это означает, что пациенты могут покупать лекарства в небольших количествах в течение дня или двух с возможным отказом от них, если симптомы не будут устранены немедленно или если возникнут какие-либо побочные эффекты. Очевидно, что препараты на весь назначенный курс терапии должны быть приобретены в самом начале. Предупреждать о возможности неприятных побочных эффектах, таких как временное нарушение вкуса, характерное для кларитромицина и метронидазола, следует заранее, необходимо объяснить пациенту, что возникновение таких побочных действий не должно приводить к прекращению терапии. Для поддержки согласия с назначениями полезно предоставление печатных материалов с информацией о лечении, дозировке и длительности курса. Поскольку известно, что курение сигарет является неблагоприятным прогностическим фактором для результата терапии, прекращение курения до и во время лечения может улучшить его результаты, хотя это недостаточно изучено. Отказ от курения также способствует заживлению язв. Сообщалось о роли пробиотиков в снижении побочных эффектов (и, возможно, улучшении результатов), но для этого факта требуется больше качественных доказательств.

Практический совет

Пациентам всегда должно быть объяснено, что успех эрадикации зависит от выполнения всех требований по лечению. Необходимо выделить время для беседы с пациентом и разъяснению как применять многокомпонентную терапию, и каких ее побочных эффектов можно ожидать. Должна быть подчеркнута необходимость полного завершения курса лечения. Согласию пациента также может помочь письменная или визуальная информация.

8.7 После лечения

В идеале оценка результатов должна проводиться у всех пролеченных пациентов, хотя на практике во многих местах это недоступно. Если при первоначально проведенной эндоскопии была выявлена атрофия желудка и/или метаплазия слизистой кишечника, необходимо принять решение о динамическом эндоскопическом наблюдении за слизистой оболочкой [27]. Это может принести пользу отдельным пациентам, но влияние такого наблюдения на общее снижение смертности от рака желудка еще предстоит четко определить. При обнаружении очаговой дисплазии слизистой оболочки желудка высокой степени эти участки могут быть удалены эндоскопически, но далеко зашедшая неоплазия требует

хирургического вмешательства. Дисплазию можно обнаружить с помощью усиленных визуальных методов обследования или с помощью исследования образцов биопсии, полученных при отсутствии эндоскопически видимых поражений. Таким пациентам показано повторное эндоскопическое обследование, предпочтительно с улучшенным изображением и увеличением, в течение 6 месяцев при дисплазии высокой степени и 12 месяцев при дисплазии низкой степени.

Поскольку атрофия и кишечная метаплазия являются распространенными явлениями, динамическое эндоскопическое наблюдение потребует значительных ресурсов и повлечет дополнительные финансовые издержки от организации здравоохранения. Поэтому, как правило, наблюдение предлагается только лицам, которые входят в группу повышенного риска. Обычно это означает наличие обширных изменений слизистой оболочки желудка (включая антральный отдел и тело желудка) и/или семейный анамнез рака желудка. На настоящий момент идеальная стратегия еще не определена. Точное эндоскопическое обнаружение и характеристика изменений слизистой оболочки требуют специальной подготовки и наличия современных эндоскопов, а также квалифицированных патологоанатомов.

9 Региональные точки зрения на лучший вариант эрадикационной терапии, основанные на местных данных и ресурсах

9.1 Австралия

В Австралии сообщается о низких показателях резистентности к кларитромицину (6-8%) и высоких показателях резистентности к метронидазолу (45-50%).

Данных о левофлоксацине немного, но первичная резистентность, по-видимому, очень низкая, за возможным исключением показателей у мигрантов из регионов с высокой резистентностью. В результате стандартная тройная терапия ИПП, амоксициллином и кларитромицином по-прежнему является рекомендуемой терапией первой линии, по крайней мере до тех пор, пока не появятся признаки повышения резистентности к кларитромицину. По имеющимся данным, показатель эрадикации за 7 дней составляет 80-87%. Четырнадцатидневная терапия официально не изучалась. Дополнительные варианты лечения включают тройную терапию с левофлоксацином в течение 10 дней (уровень эрадикации 80-90%) и четырехкомпонентную терапию стандартными дозами (ИПП, висмут, тетрациклин и метронидазол) в течение 7-14 дней (результаты аналогичны). Левофлоксацин, тетрациклин и висмут в стране не зарегистрированы, поэтому они не часто используются в терапии первой линии. Эти препараты должны быть получены по схеме специального доступа из-за рубежа или через аптеки-компаунды, когда это необходимо для проведения вспомогательного лечения. Тройная терапия рифабутином применялась реже (эрадикация 76%). Вспомогательные варианты лечения на местном уровне не изучались.

9.2 Тихоокеанский регион

В настоящее время отсутствуют данные о местной резистентности, и существует мало систематических данных для оценки результатов терапии. Поэтому выбор терапии обычно экстраполируется на основе принципов международных практических рекомендаций и определяется доступностью лекарств. Обычно используется тройная терапия кларитромицином с ИПП и амоксициллином или

метронидазолом, несмотря на имеющиеся клинические подозрения на высокую РМ, влияющую на его эффективность. Стоимость, доступность, местный опыт и приверженность назначенной терапии — это препятствия для эффективного лечения. Проверенных данных о вспомогательных вариантах терапии нет. Вспомогательные методы терапии и повторная терапия кларитромицином после неудачи первой линии не рекомендуются.

9.3 Юго-Восточная Азия

Имеются убедительные доказательства того, что устойчивость к амоксициллину и тетрациклину низкая и стабильная (< 5%), но РМ, как правило, высока (30-100%). РК растет, но ее показатель значительно варьирует в разных странах Юго-Восточной Азии (от 2% до 43%). Для большинства схем используется 14-дневный курс лечения, если нет местных данных, подтверждающих эффективную эрадикацию при более короткой продолжительности терапии. В идеале схемы первой линии следует рассматривать на основе местных показателей устойчивости к антибиотикам из-за широкого спектра резистентности в разных странах. Сообщалось, что ИПП-ВТМ неизменно имеет показатель успешной эрадикации > 90%. Схемы лечения второй линии должны содержать антибиотики, которые не применялись ранее, или те, к которым маловероятно развитие резистентности, такие как амоксициллин или тетрациклин. ИПП-ВТМ следует рассматривать, если эта схема ранее не использовалась. Рифабутин не следует применять в регионах с высокой распространенностью микобактерий туберкулеза. Если эрадикационное лечение не эффективно после второй попытки, следует рассмотреть возможность проведения тестов на чувствительность к антибиотикам.

9.4 Евразия

Пилотное исследование распространенности серопозитивности *H. pylori* среди здоровых взрослых в Армении показало 41,5%, увеличиваясь с возрастом (13,6% в возрастной группе 18-25 лет и 83,3% в возрасте старше 65 лет). Уровень резистентности к кларитромицину в 2018 году составлял всего 3,6%, а к фторхинолонам - 12,8%. Однако необходимы новые исследования, особенно во время пандемии COVID-19, когда в стране наблюдается беспрецедентный рост числа выписанных в первичных учреждениях здравоохранения рецептов на макролиды и респираторные фторхинолоны. Тетрациклин доступен только в таблетках по 100 мг, что делает обычный четырехкратный режим приема крайне неудобным. Местные рекомендации, адаптированные из Маастрихтских рекомендаций, предлагают 14-дневную тройную терапию с кларитромицином в качестве лечения первой линии и модифицированную четырехкомпонентную терапию с висмутом (ИПП, висмут, амоксициллин и метронидазол) в качестве альтернативной терапии первой линии. Варианты второй линии включают трехкратное или четырехкратное лечение левофлоксацином. Ни один из режимов эрадикации не был изучен на местном уровне на предмет эффективности.

9.5 Западная Европа

РК имеет очень большое значение для выбора терапии первой линии. Этот выбор различен в разных европейских странах и внутри каждой из них. Поэтому по-прежнему имеет важное значение мониторинг устойчивости к антибиотикам на уровне популяции. Последние данные европейского регистра, полученные более чем от 30 000 пациентов в 27 странах [28], показали, что показатели резистентности к кларитромицину до лечения составили 23%, к метронидазолу -

32%, а двойная резистентность наблюдалась в 13%. Существует дихотомия с более низким РК в центральной и северной Европе; в Германии первичный РК все еще ниже порогового уровня в 15%. Тройная терапия амоксициллином и кларитромицином в течение 14 дней все еще эффективна и обычно используется в качестве лечения инфекции первой линии. В районах, где первичный РК составляет >15%, рекомендуется четырехкомпонентное лечение с висмутом в течение 10 дней (или 14 дней, если компоненты этого режима подбираются индивидуально) в качестве лечения первой линии. Альтернативная терапия, включающая три антибиотика вместо двух, используемых при четырехкомпонентном лечении на основе висмута, непопулярна в большинстве стран. Метронидазол в тройной терапии с ИПП в основном перестал назначаться и теперь зарезервирован только для отдельных случаев (например, при аллергии на амоксициллин или доказанной чувствительности к метронидазолу).

Растущая резистентность к левофлоксацину исключила применение этого антибиотика в качестве компонента любого режима первой линии. Его применение становится все более осторожным, даже если он используется в качестве терапии второй линии. Рифабутин эффективен как препарат третьей линии и рекомендуется в качестве компонента вспомогательной схемы после повторной неэффективности лечения.

Европейские рекомендации делают акцент на тестировании (13С-УДТ) для оценки индивидуальной реакции на лечение. После неудачного лечения рекомендуется проводить тестирование на устойчивость к обычно используемым антибиотикам.

9.6 Южная Европа

Главной проблемой является растущая устойчивость к антибиотикам. Перед началом лечения кларитромицином следует определить чувствительность к антибиотикам первой линии, но в настоящее время для большинства пациентов это не представляется возможным. Таким образом, выбор лечения основывается на данных о местной распространенности РК. Однако, например, в большинстве регионов Италии эта информация отсутствует; в некоторых центральных и южных регионах отмечена высокая распространенность (30%). 10- или 14-дневная четырехкомпонентная терапия на основе висмута или вспомогательная четырехкомпонентная терапия без висмута рекомендуются в качестве лечения первой линии, когда РК составляет >15% или неизвестен. Эффективность этих двух режимов не зависит от РК или РМ, и четырехкомпонентная терапия на основе висмута хорошо работает при наличии двойной резистентности. Таким образом, в Италии четырехкомпонентная терапия с висмутом может считаться лучшим выбором для эмпирического лечения первой линии.

Стандартная тройная терапия — ИПП плюс кларитромицин и амоксициллин или метронидазол/тинидазол — эффективна при чувствительных к кларитромицину штаммах, но неэффективна при наличии РК. 14-дневная стандартная тройная терапия должна использоваться в качестве лечения первой линии только в районах с известной низкой распространенностью РК (< 15%), у пациентов, ранее не применявших макролиды, или в районах, где доказана высокая эффективность эрадикации при данной схеме лечения.

Последовательная терапия ИПП плюс амоксициллин в течение 5-7 дней, за которой следует прием ИПП плюс метронидазол и кларитромицин в течение 5-7 дней, представляет собой схему, разработанную для преодоления проблемы резистентности к кларитромицину. Однако данные о ее эффективности противоречивы. Недавно опубликованные практические рекомендации не

поощряют ее использование, несмотря на некоторые сообщения из Италии о показателях эрадикации около 90%, даже при наличии РК. Лечение второй линии включает тройную терапию, содержащую левофлоксацин, и четырехкомпонентную терапию с висмутом. Для уменьшения побочных эффектов, связанных с приемом антибиотиков могут быть использованы пробиотические добавки.

9.7 Северная Америка

В Северной Америке наблюдаются очень разнообразные показатели резистентности к кларитромицину (17-32% в различных исследованиях) и высокая резистентность к метронидазолу (44%). В недавнем исследовании сообщалось, что резистентность к амоксициллину составляла 6%, а резистентность к рифабутину составляла 0%. Практические рекомендации США определяют, чтобы для лечения первой линии тройная терапия с кларитромицином была ограничена пациентами, ранее не подвергавшимися воздействию макролидов, и которые проживают в районах, в которых известна устойчивость *H. pylori* к кларитромицину низкая. Некоторые пригородные и сельские районы страны соответствуют этим критериям. Лечение первой линии четырехкомпонентной терапией с висмутом или вспомогательной терапией, включающей ИПП, кларитромицин, амоксициллин и метронидазол, рекомендуются в качестве терапии первой линии в большинстве районов. В США Комбинация рифабутин, амоксициллин и омепразол одобрена для лечения *H. pylori*. Ее роль в первичной терапии еще предстоит определить.

9.8 Южная и Центральная Америка

Исследования устойчивости к кларитромицину в Южной и Центральной Америке остаются немногочисленными, при этом в некоторых сообщениях показатели уже превышают 20%. Самые высокие показатели заболеваемости инфекцией *H. pylori* описаны в Мексике, Колумбии, Аргентине и Бразилии. Незбирательное применение азитромицина (недорогого препарата) может привести к росту числа мутаций, устойчивых к макролидам, и повысить показатели РК. Сообщалось о документально подтвержденных низких показателях резистентности к амоксициллину, но некоторые исследования показывают ее высокий процент в Бразилии. Если эта тенденция подтвердится, возникнет тревожная ситуация из-за центральной роли этого препарата в антибиотикотерапии.

Классический тройной режим с ИПП, амоксициллином и кларитромицином в течение 7-14 дней по-прежнему является наиболее широко используемой схемой, за которой следует четырехкомпонентная терапия с висмутом в качестве альтернативы или терапии второй линии, и терапия на основе левофлоксацина в качестве вспомогательного варианта. Сообщается, что резистентность к левофлоксацину встречается редко, но в Перу были описаны высокие уровни резистентности. Связанное с этим включение метронидазола в четырехкомпонентную терапию первой линии широко распространено, но, по некоторым сообщениям, распространенность резистентности к нему превышает 50% в Центральной Америке, Мексике и в некоторых странах Южной Америки, таких как Бразилия и Колумбия.

Сообщалось о частоте рецидивов инфекции более 3-5% в год в зависимости от географической области, но данные по многим регионам отсутствуют. Барьеры, которые необходимо преодолеть, включают стоимость лекарств, улучшение

соблюдения рекомендаций врача, отсутствие УДТ во многих регионах, недоступность солей висмута, фуразолидона и рифабутина в некоторых странах и отсутствие высококачественных местных исследований для подтверждения эффективности схем лечения инфекции *H. pylori*. В решении этих вопросов большинство национальных служб здравоохранения в регионе по-прежнему работают неоптимально.

10 Сокращения, используемые в данных практических рекомендациях ВГО

А	амоксциллин
В	висмут
В+ИПП-АК	висмут с ИПП, амоксициллином и кларитромицином
К	кларитромицин
ДИ	доверительный интервал(ы)
РК	резистентность к кларитромицину
ЧК	чувствительность к кларитромицину
ГЭРБ	гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ДТВД	двойная терапия высокой дозой
МКБ	Международная Классификация Болезней
ИЛ	интерлейкин
Л	левофлоксацин
РЛ	резистентность к левофлоксацину
М	метронидазол
MALT	лимфоидная ткань, связанная со слизистой оболочкой
РМ	резистентность к метронидазолу
НПВП	нестероидные противовоспалительные препараты
OLGA	(Operative Link on Gastritis Assessment) система оценки гастрита
OLGIM	(Operative Link on Gastritis/Intestinal-Metaplasia Assessment) система оценки гастрита и кишечной метаплазии
ПАК	тройная терапия ИПП, амоксициллином и кларитромицином
ПАЛ	тройная терапия ИПП, амоксициллином и левофлоксацином
ПАМК	сопутствующая четырехкомпонентная терапия без висмута
ПАР	тройная терапия ИПП, амоксициллином и рифабутином
ПВМТ	четырёхкомпонентная терапия с висмутом
ПЦР	полимеразная цепная реакция
ПМК	тройная терапия ИПП, метронидазолом и кларитромицином
ИПП	ингибитор протонной помпы
ИПП-А	ИПП с амоксициллином

ИПП-АК	ИПП с амоксициллином и кларитромицином
ИПП-АКМ	ИПП с амоксициллином, кларитромицином и метронидазолом
ИПП -АЛ	ИПП с амоксициллином и левофлоксацином
ИПП -АМ	ИПП с амоксициллином и метронидазолом
ИПП -АР	ИПП с амоксициллином и рифабутином
ИПП -ВАМ	ИПП с висмутом, амоксициллином и метронидазолом
ИПП -ВТМ	ИПП с висмутом, тетрациклином и метронидазолом
ИПП -МК	ИПП с метронидазолом и кларитромицином
ПЯБ	пептическая язвенная болезнь
Р	рифабутин
Т	тетрациклин
УДТ	уреазный дыхательный тест
ВГО	Всемирная Гастроэнтерологическая Организация
ВОЗ	Всемирная Организация Здравоохранения

11 Ссылки

1. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2017 Aug 1;153(2):420–9.
2. Kusters JG, van Vliet AHM, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Microbiol Rev*. 2006 Jul;19(3):449–90.
3. Chmiela M, Kupcinskas J. Review: pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2019 Sep;24 Suppl 1:e12638.
4. Fock KM, Katelaris P, Sugano K, Ang TL, Hunt R, Talley NJ, et al. Second Asia-Pacific consensus guidelines for *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009 Oct;24(10):1587–600.
5. Mahachai V, Vilaichone R-K, Pittayanon R, Rojborwonwitaya J, Leelakusolvong S, Maneerattanaporn M, et al. *Helicobacter pylori* management in ASEAN: the Bangkok consensus report. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jan;33(1):37–56.
6. Malfertheiner P, Megraud F, O’Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66(1):6–30.
7. Coelho LGV, Marinho JR, Genta R, Ribeiro LT, Passos M do CF, Zaterka S, et al. IVth Brazilian consensus conference on *Helicobacter pylori* infection. *Arq Gastroenterol* [Internet]. 2018 Apr 16 [cited 2018 May 10]; Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-28032018005001101&lng=en&tlng=en
8. Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, Fischbach L, Gisbert JP, Hunt RH, et al. The Toronto consensus for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults. *Gastroenterology*. 2016 Jul;151(1):51-69.e14.
9. Mitchell H, Katelaris P. Epidemiology, clinical impacts and current clinical management of *Helicobacter pylori* infection. *Med J Aust*. 2016 Jun 6;204(10):376–80.

10. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG clinical guideline: treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol*. 2017 Feb;112(2):212–39.
11. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015 Sep;64(9):1353–67.
12. Liu WZ, Xie Y, Lu H, Cheng H, Zeng ZR, Zhou LY, et al. Fifth Chinese National Consensus Report on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2018 Apr;23(2):e12475.
13. Goh K-L. Lessons learnt from the epidemiology of *Helicobacter pylori* infection in Malaysia: JGHF Marshall and Warren Lecture 2017. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jun;33(6):1177–84.
14. Warren JR, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet Lond Engl*. 1983;1(8336):1273–5.
15. World Health Organization. Cancer [Internet]. [cited 2021 Feb 20]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
16. Ford AC, Yuan Y, Forman D, Hunt R, Moayyedi P. *Helicobacter pylori* eradication for the prevention of gastric neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Jul 6;7:CD005583.
17. Lazebnik LB, Bordin DS, Mikheeva OM, Belousova NL. [Eradication efficiency and *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in anticipation of IV TH Maastricht consensus issues publication. Editorial]. *Exp Clin Gastroenterol*. 2011;8:3–7.
18. Rugge M, Meggio A, Pennelli G, Pisciole F, Giacomelli L, De Pretis G, et al. Gastritis staging in clinical practice: the OLGA staging system. *Gut*. 2007 May;56(5):631–6.
19. Katelaris PH, Lowe DG, Norbu P, Farthing MJ. Field evaluation of a rapid, simple and inexpensive urease test for the detection of *Helicobacter pylori*. *J Gastroenterol Hepatol*. 1992 Dec;7(6):569–71.
20. Li Y, Lv T, He C, Wang H, Cram DS, Zhou L, et al. Evaluation of multiplex ARMS-PCR for detection of *Helicobacter pylori* mutations conferring resistance to clarithromycin and levofloxacin. *Gut Pathog*. 2020;12:35.
21. Pichon M, Pichard B, Barrioz T, Plouzeau C, Croquet V, Fotsing G, et al. Diagnostic accuracy of a noninvasive test for detection of *Helicobacter pylori* and resistance to clarithromycin in stool by the Amplidiag *H. pylori*+clarir real-time PCR assay. *J Clin Microbiol*. 2020 Mar 25;58(4).
22. Jehanne Q, Bénégat L, Mégraud F, Bessède E, Lehours P. Evaluation of the Allplex™ *H pylori* and ClariR PCR assay for *Helicobacter pylori* detection on gastric biopsies. *Helicobacter*. 2020 Aug;25(4):e12702.
23. Savoldi A, Carrara E, Graham DY, Conti M, Tacconelli E. Prevalence of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*: a systematic review and meta-analysis in World Health Organization regions. *Gastroenterology*. 2018 Nov 1;155(5):1372–1382.e17.
24. Vilaichone RK, Quach DT, Yamaoka Y, Sugano K, Mahachai V. Prevalence and pattern of antibiotic resistant strains of *Helicobacter pylori* infection in ASEAN. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2018 May 26;19(5):1411–3.
25. Kiyotoki S, Nishikawa J, Sakaida I. Efficacy of vonoprazan for *Helicobacter pylori* eradication. *Intern Med Tokyo Jpn*. 2020 Jan 15;59(2):153–61.
26. McNicholl AG, Bordin DS, Lucendo A, Fadeenko G, Fernandez MC, Voynovan I, et al. Combination of bismuth and standard triple therapy eradicates *Helicobacter pylori* infection in more than 90% of patients. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020 Jan;18(1):89–98.
27. Dinis-Ribeiro M, Areia M, de Vries AC, Marcos-Pinto R, Monteiro-Soares M, O'Connor A, et al. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHSg), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). *Endoscopy*. 2012 Jan;44(1):74–94.
28. Nyssen OP, Bordin D, Tepes B, Pérez-Aisa Á, Vaira D, Caldas M, et al. European Registry on *Helicobacter pylori* management (Hp-EuReg): patterns and trends in first-line empirical

eradication prescription and outcomes of 5 years and 21 533 patients. *Gut*. 2021 Jan;70(1):40–54.