

20. Агеев А.К. Патологическая анатомия и некоторые вопросы патогенеза острых пневмоний разной этиологии. *Арх. пат.* 1981; 9: 3-10.
21. Есипова И.К. Патологическая анатомия легких. М.: Медицина; 1976.
22. Пермяков Н.К. Острые пневмонии. Дискуссия за «круглым столом» журнала «Терапевтический архив». *Тер. арх.* 1988; 3: 9-16.
23. Коган Е.А. Острые воспалительные заболевания легких. Лекция 9. В кн.: Серов В.В., Пальцев М.А. (ред.). Патологическая анатомия. Курс лекций. М.: Медицина, 1998. 278-393.
24. Цинзерлинг В.А. Пневмонии и другие острые респираторные инфекции у взрослых. В кн.: В.В.Ерохин, Л.К.Романова (ред.). Клеточная биология легких в норме и при патологии. Руководство для врачей. М.: Медицина; 2000: 320-350.
25. Свистунов В.В. Современная характеристика крупозной пневмонии по материалам патологоанатомических вскрытий. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб.; 2010.
26. Kauppinen M.T., Saikku P., Kujala P., et al. Clinical picture of community – acquired Chlamydia pneumoniae pneumonia requiring hospital treatment: a comparison between chlamydial and pneumococcal pneumonia. *Thorax* 1996; – 51: 185–189.
27. Prout S., Potgieter P.D., Forder A.A., et al. Acute community – acquired pneumonias. *S. Afr. Med. J.* 1983; 64: 443–446.
28. Федотов П.И. Крупозная пневмония в 80-х годах текущего столетия. *Воен.-мед. журн.* 1990; 5: 44–49.
29. Bohte R., Hermans J., van den Broek P.J. Early recognition of Streptococcus pneumoniae in patients with community – acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol. Infect. Dis.* 1996; 15: 201–205.
30. Marrie T.J. Bacteraemic pneumococcal pneumonia: a continuously evolving disease. *J. Infect* 1992; 24: 247–255.
31. Внебольничная пневмония у взрослых: Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. М., 2010.
32. Василенко В.Х. Крупозное воспаление легких. Киев; 1947.
33. Воронов А.С. Клинические лекции по терапии. Ростов н/Д; 1950.
34. Тушинский М.Д. Руководство по внутренним болезням: Болезни системы дыхания. Л.: Медицина; 1960. 128–204.

Поступила 31.05.12

© Л.С. ЦИММЕРМАН, 2012

УДК 616.33/34-002.2-022:579.835.12]-09:061.3(100)«2011»

## «МАСТРИХТСКИЙ КОНСЕНСУС-4» (2011): ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ И КОММЕНТАРИИ К НИМ

Я.С. Циммерман

ГОУ ВПО Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера

*В статье представлены основные положения и утверждения опубликованного в 2011 г. нового, 4-го по счету Маастрихтского конгресса по диагностике и лечению гастродуоденальных заболеваний, ассоциированных с НР-инфекцией.*

*К каждому положению консенсуса автор приводит свой комментарий, основанный на собственном исследовании обсуждаемой проблемы и результатах ее изучения зарубежными и отечественными авторами, выполненными методами доказательной медицины.*

*В заключение проводятся скорректированные автором рекомендации по диагностике, показаниям, стратегии и тактике лечения Helicobacter pylori- зависимых заболеваний.*

*Ключевые слова:* Helicobacter pylori, диагностика, показания к эрадикации, методика проведения эрадикации

### MAASTRICHT CONSENSUS-4 (2011). MAIN PROVISIONS AND COMMENTS

Ya.S. Tsimmerman

E.A. Vagner Perm State Medical Academy

*The author reviews the main articles and statements of the newly adopted Maastricht Consensus-4 (2011) on diagnostics and treatment of gastroduodenal diseases associated with H.pylori infection. Each statement is commented taking account of the author's experience and results of Russian and foreign researchers obtained by methods and techniques of evidence-based medicine. Corrected recommendations for diagnostics, therapeutic indications, and strategy of management of H.pylori-dependent diseases are proposed.*

*Key words:* Helicobacter pylori, diagnostics, indications for eradication, eradication techniques

Очередное (XXIV) заседание Международной рабочей группы по *Helicobacter pylori* (НР) и родственным бактериям при хронических воспалительных процессах пищеварительного тракта и раке желудка (XXIV-th International Workshop on Helicobacter and related bacteria in chronic digestive inflammation and gastric cancer) состоялось 11–13 сентября 2011 г. в Дублине (Ирландия). Итогом заседания стали рекомендации «Маастрихтского консенсуса-4» («МК-4»).

Что нового они внесли в наши представления о роли НР-инфекции в развитии различных гастродуоденальных заболеваний, ассоциированных с этой широко распространенной неинвазивной бактерией, жизнедеятельность которой ограничена желудочным компартментом?

В обзорной статье мы представляем основные (ключевые) положения и утверждения МК-4, опираясь на доклад одного из руководителей «группы Маастрихта» F. Megraud (Франция): «Management of Helicobacter

pylori infection — Maastricht-4», в котором обсуждаются наиболее актуальные («острые») вопросы современного этапа изучения этой проблемы, в том числе новые подходы к диагностике и лечению НР-инфекции, нарастающая резистентность НР к кларитромицину и левофлоксацину и многое другое. К каждому положению доклада мы представляем наш комментарий.

**Положение 1.** Эрадикацию НР-инфекции необходимо проводить у больных язвенной болезнью (ЯБ) желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) в фазе обострения и ремиссии, а также при ее осложнении кровотечением, начиная с момента реинтрадукции питания через рот; при хроническом гастрите (ХГ) и мальтоме желудка низкой степени злокачественности и после оперативного лечения рака желудка (РЖ).

**Наш комментарий.** Мы считаем необходимым указать, что, помимо НР-ассоциированной ЯБ, встречаются нередко и НР-негативные ее формы, частота которых

достигает 20—30% при ЯБ ДПК и 40—50% — при ЯБ желудка [1—6]. Так, в Москве НР-негативные формы ЯБ ДПК выявлены у 38%, а ЯБ желудка — у 56% [6], в США — у 27—52%, в Австралии — у 45% [цит. по 7]. Эти больные не нуждаются в эрадикации НР [8, 9].

Также и ХГ в части случаев не связан с инфицированием желудка НР — это ХГ типа А (аутоиммунный), ХГ типа С (токсико-химический) и часть особых форм ХГ (эозинофильный, гранулематозный, радиационный), при которых нет необходимости проводить эрадикацию НР [10—13].

**Положение 2.** При синдроме функциональной (гастроудоденальной) диспепсии (СФД) эрадикация НР вызывает полное и длительное устранение симптомов у одного из 12 пациентов, имея преимущество по сравнению с другими видами лечения.

**Наш комментарий.** Это положение опровергается результатами многочисленных исследований, выполненных методами доказательной медицины. Так, N.J. Talley и соавт. [14] и F. Froehlich и соавт. [15] не смогли найти доказательств закономерной связи СФД с НР-инфекцией и считают, что НР не должны являться «мишенью» для терапевтических воздействий. Эрадикация НР при СФД не приводит к исчезновению или даже уменьшению клинических симптомов (болевого, диспепсического) и улучшению качества жизни больных.

R. Loffeld и соавт. [16] также отрицают роль НР, в том числе их цитотоксических (CagA-положительных) штаммов, в развитии СФД и необходимость проведения у них эрадикационной терапии.

P. Moayyedi и соавт. [17] осуществили многосторонний анализ систематизированных обзоров (Annals of Internal Medicine и обновленных данных регистра контролируемых исследований Cochrane), охватывающих большое количество рандомизированных, контролируемых исследований, посвященных предполагаемой роли НР в развитии СФД, которые были опубликованы до 2002 г., и установили, что между СФД и НР-инфекцией отсутствует закономерная связь. К аналогичным выводам пришли и другие авторы [19—21], а окончательную черту под этой проблемой подвели L. Laine и соавт. [18], которые путем метаанализа наиболее доказательных (рандомизированных, контролируемых) исследований установили, что развитие СФД не связано с НР-инфекцией, поэтому нет никаких оснований рекомендовать у больных с СФД проводить эрадикацию этих микроорганизмов, которая к тому же неэффективна.

Таким образом, рекомендация проводить эрадикацию НР у больных с СФД ничем не оправдана, поскольку НР не участвуют в патогенезе СФД и (тем более) не являются его этиологическим фактором [22]; НР обнаруживают в слизистой оболочке желудка (СОЖ) при СФД только в 46—64,8% случаев, что меньше, чем в общей популяции (76—91%) [23]; после успешной эрадикации НР симптомы СФД рецидивируют при отсутствии НР уже через 6 мес у 38,7% больных [24]; частота и выраженность болевого и диспепсического синдромов при СФД у инфицированных и неинфицированных НР больных практически не различаются [25]; ликвидация симптомов СФД после эрадикации НР не превышает 25%, что не отличается от эффекта плацебо (30%) [26]; необоснованная эрадикация НР при СФД способствует селекции резистентных к лечению и цитотоксических штаммов этих бактерий и повышает колонизацию СОЖ грибами рода *Candida* (с 16,5 до 33%) [27, 28].

Лишь в единичных публикациях пытаются доказать целесообразность эрадикации НР у больных с СФД, но странным образом в каждой из них ведущим автором является P. Malfetheriner — руководитель «группы Мастрихта» [29].

**Положение 3.** НР не влияют на тяжесть, частоту симптомов и эффективность лечения при гастроэзофагеаль-

ной рефлюксной болезни (ГЭРБ), а эпидемиологические исследования демонстрируют негативную ассоциацию между распространенностью НР и ГЭРБ и аденокарциномой пищевода.

**Наш комментарий.** Действительно, эрадикация НР не оказывает никакого влияния на клиническое течение ГЭРБ и эффективность ее лечения. Возникает закономерный вопрос: зачем в таком случае рекомендовать эрадикацию НР при этом заболевании?

Вопреки утверждению авторов-составителей МК-4, многочисленными исследованиями зарубежных авторов, выполненными методами доказательной медицины, между эрадикацией НР-инфекции в антральном отделе СОЖ и частотой развития ГЭРБ и ее грозных осложнений (пищевод Барретта, аденокарцинома пищевода) установлена положительная ассоциация. НР определяют в СОЖ при ГЭРБ в 52,4% — это существенно меньше, чем в общей популяции (73—91%) [30]. После успешной эрадикации НР (по поводу НР-ассоциированной ЯБ) число больных ГЭРБ существенно увеличивается, — в 1,5—2 раза [31—34]. Одновременно отмечается рост осложнений ГЭРБ: рефлюкс-эзофагита, пищевода Барретта (предрак) и аденокарциномы пищевода [35—38]. В то же время присутствие НР в антруме желудка, особенно их цитотоксических (CagA-положительных) штаммов, каким-то образом препятствует развитию ГЭРБ и ее осложнений, выполняя протективную роль [37]. Мультивариантный анализ результатов изучения этой проблемы показал, что после успешной эрадикации НР симптомы ГЭРБ развиваются у 37% больных, при безуспешной — у 13%, а эндоскопические признаки рефлюкс-эзофагита — у 21 и у 4% соответственно [39]. Отмечают также, что присутствие НР в антральном отделе СОЖ увеличивает продолжительность «светлых» (безрецидивных) промежутков у пациентов с ГЭРБ [40].

Справедливости ради следует отметить, что не все авторы подтверждают связь между эффективной эрадикацией НР и учащением ГЭРБ и ее осложнений [41], однако, по мнению J. Lagergren и соавт. [42], нежелание признавать достоверные факты о взаимосвязи эрадикации НР с учащением случаев ГЭРБ и ее осложнений ничем не оправдано.

По данным С.А. Fallone и соавт. [39], увеличение числа случаев ГЭРБ и ее осложнений после эффективной эрадикации НР не зависит ни от возраста и пола, ни от избыточной массы тела, ни от генотипа НР, колонизирующих СОЖ.

Сторонники проведения эрадикации НР при ГЭРБ ссылаются обычно на то, что необходимость длительного (месяцы, годы) применения ингибиторов протонной помпы (ИПП) у больных с ГЭРБ, особенно при наличии НР в СОЖ, со временем приводит к развитию атрофического процесса, повышая тем самым риск возникновения РЖ. Эти опасения, однако, оказались напрасными: доказательными исследованиями установлено, что продолжительный прием ИПП не сопровождается развитием атрофии СОЖ [43, 44].

**Положение 4.** НР-инфекция повышает риск образования гастроудоденальных эрозивно-язвенных повреждений в СОЖ у больных, длительно принимающих нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), а эрадикация НР редуцирует этот риск. Вместе с тем эрадикация НР сама по себе не устраняет риск язвобразования в желудке при приеме НПВС.

**Наш комментарий.** По нашему мнению, многолетняя дискуссия о целесообразности эрадикации НР-инфекции при так называемой НПВС-гастропатии (в случае присутствия НР в СОЖ) уже пришла к своему логическому завершению. В Институте ревматологии РАМН было проведено тщательно спланированное исследование этого вопроса методами доказательной медицины, в результате которого

было с достоверностью установлено, что устранение НР из СОЖ перед началом длительного курса лечения НПВС больных ревматологического профиля не снижает риска развития эрозивно-язвенных повреждений СОЖ [45—49]. По данным С. Novkey и соавт. [49], эрадикация НР даже ухудшает результаты лечения этих больных, замедляя эпителизацию эрозий и язв и повышая частоту кровотечений.

Окончательный вердикт по этой проблеме был вынесен тремя группами зарубежных ученых в разных странах, которые независимо друг от друга убедительно опровергли утверждения «группы Маастрихта», будто эрадикация НР перед началом НПВС способна снизить их деструктивный потенциал и предотвратить развитие эрозивно-язвенных повреждений в СОЖ [50—52]. Тем самым дискуссии по этой проблеме следует считать исчерпанной.

Можно только поражаться упорству и настойчивости, с которой «группа Маастрихта» уже на протяжении более 15 лет (начиная с 1996 г.) отстаивает необходимость эрадикации НР у больных с СФД, с ГЭРБ и с так называемой НПВС-гастропатией, несмотря на многочисленные исследования, выполненные методами доказательной медицины, установившие ее необоснованность и бесполезность. Расширяя без достаточных оснований показания для эрадикационной терапии за счет СФД, ГЭРБ и НПВС-гастропатии, «группа Маастрихта» тем самым усугубляет проблему вторичной резистентности НР к антибактериальным препаратам, используемым в схемах эрадикации, которая развивается тем быстрее, чем чаще их применяют. Процесс распространения резистентных к проводимому лечению штаммов НР нарастает также за счет установленного авторами-составителями МК заведомо заниженного уровня (80%) эффективной эрадикации, который способствует селекции мутантных штаммов НР, обладающих вторичной резистентностью к применяемым антибактериальным средствам и цитотоксическими свойствами (CagA- и VacA-позитивных) [53, 73], — они «рекрутируются» из числа НР, «выживших» в процессе эрадикации (20%), и быстро размножаются в СОЖ на освободившейся от конкурентов территории [53, 73].

В настоящее время резистентность к метронидазолу в различных регионах мира уже достигла 30—77%, к кларитромицину — 23—43,8%, к амоксицилину — 26% [54—57]. При этом эффективность эрадикации НР снизилась до критического уровня: при «тройной» схеме эрадикации — до 43—50%, при квадротерапии — до 68—69% [58].

**Положение 5.** (О внежелудочных заболеваниях, ассоциированных с НР). Существуют доказательства о связи НР-инфекции с железодефицитной и  $V_{12}$ -дефицитной (мегалобластной) анемиями. Пока недостаточно доказательств о связи НР с другими внежелудочными заболеваниями, включая кардиоваскулярные и неврологические. Доказано, что НР не оказывают протективного действия в отношении бронхиальной астмы, атопии, ожирения и связанных с ним заболеваний.

**Наш комментарий.** НР — это неинвазивный низко-вирулентный организм, жизнедеятельность которого не выходит за пределы желудочного компартмента. Он не может существовать на слизистых оболочках даже соседних органов — пищевода и кишечника. Вместе с тем НР-инфекция широко распространена: до 60% населения планеты на всех континентах и во всех этнических группах населения инфицировано НР, однако большинство из них (до 70%) — это здоровые (бессимптомные) бактерионосители, часто — на протяжении всей жизни. Поэтому внежелудочные эффекты, по нашему мнению, возможны только как осложнение гастроудоденальных заболеваний, ассоциированных с НР-инфекцией: ХГ, ЯБ и РЖ. Так, атрофический процесс в антруме и теле желудка, протекающий с ахлогридрией и желудочной ахилией, может в части случаев осложниться мегалобластной ( $V_{12}$ -дефицитной)

анемией, а ЯБ, гастродуоденальные эрозии и РЖ — железодефицитной (постгеморрагической) анемией.

Нет никаких оснований предполагать наличие прямой или опосредованной связи НР-инфекции с развитием сердечно-сосудистых (кардиоваскулярных) заболеваний (атеросклероз, ишемическая болезнь сердца — ИБС и др.). Так, с помощью полимеразной цепной реакции фрагменты НР ни разу не были обнаружены в атероматозных бляшках [59].

F. Strandberg и соавт. [60] при перекрестном исследовании с использованием методов доказательной медицины у 624 больных ИБС не обнаружили статистически значимой связи между сероположительностью к НР (ELISA-тест) и кардиоваскулярными заболеваниями. A. Khurshid и соавт. [61], всесторонне обследовавшие 179 больных ИБС (в том числе методом коронарографии), выявили признаки поражения коронарных артерий у 68% из них, однако не удалось установить различия в частоте и выраженности ИБС у НР-позитивных и НР-негативных пациентов. При сопоставлении различных факторов риска развития ИБС относительный риск поражения атеросклерозом коронарных артерий при наличии и при отсутствии НР в СОЖ составил 0,45 и 0,48 соответственно ( $p > 0,1$ ).

Таким образом, НР-инфекция не повышает риска развития ИБС и не оказывает влияния на выраженность атеросклеротического поражения коронарных артерий сердца. Следовательно, НР нельзя признать независимым фактором риска поражения коронарных артерий атеросклерозом.

Как и при любой бактериальной инфекции, при наличии НР в СОЖ, по-видимому, возможны различные аллергические реакции типа крапивницы или отека Квинке, а также определенное влияние на течение бронхиальной астмы. В механизме их развития могут принимать участие тучные клетки, взаимодействующие с НР с высвобождением медиаторов, а также снижение барьерной функции кишечной стенки с поступлением аллергенов в кровяное русло [62].

**Положение 6.** Диагностическая ценность определения антигена Нр в кале сопоставима с таковой уреазного дыхательного теста при валидации первого из них моноклональным лабораторным тестом. Для получения точных результатов серологический тест на НР следует использовать для принятия решения о назначении антибактериальных и антисекреторных препаратов у больных ЯБ, осложненной кровотечением, при атрофическом гастрите и РЖ, но применять только валидированные IgG-серологические тесты в связи с тем, что точность различных коммерческих тестов варьируема.

**Наш комментарий.** Как известно, существуют инвазивные и неинвазивные методы диагностики НР-инфекции. Первоначально в качестве золотого стандарта диагностики НР был признан гистологический (инвазивный) метод исследования биопсийного материала из антрума и тела желудка, полученного с помощью гастродуоденоскопии и прицельной биопсии СОЖ (его чувствительность — 90%, специфичность — 97%). Большую популярность получил быстрый уреазный тест с биопсийным материалом, который доступен всем и дает почти немедленный ответ [53].

Для массовых эпидемиологических исследований наличие НР-инфекции наиболее удобен неинвазивный серологический тест с определением антител (прежде всего IgG) к НР, но он непригоден для контроля за эффективностью эрадикационной терапии, так как антитела к НР сохраняются в крови в течение 6 мес после успешной эрадикации НР (чувствительность — 64—99%, специфичность — 75—95%). В последнее время предпочтение отдают другому неинвазивному тесту: определению антигенов НР в фекалиях с помощью тест-системы и оценкой результатов исследования на спектрофотометре [63—65].

Вместе с тем исследованиями клиницистов и микробиологов, выполненными с использованием современных методов микробиологического обследования, было установлено, что помимо НР СОЖ колонизирует и другая многочисленная мукозная микрофлора (М-микрофлора), обладающая адгезивностью, инвазивностью (в отличие от НР) и высокой вирулентностью (стрептококки, стафилококки, энтеробактерии, лактобактерии, микрококки, грибы рода *Candida* и др.). Важно отметить, что при изучении вирулентных свойств М-микрофлоры СОЖ у 27, 3 ± 6% из микроорганизмов выявлена уреазная активность, а у 56,4 ± 6,7% — признаки патогенности, что дает основание предположить возможность их участия в развитии различных желудочных заболеваний (ХГ, ЯБ) наряду с НР инфекцией [66—69]. Кроме того, уреазные тесты, используемые для диагностики НР, не могут считаться достоверными, поскольку уреазной активностью обладает и часть М-микрофлоры, колонизирующей СОЖ наряду с НР.

**Положение 7.** Необходимо проводить по показаниям определение культуральной и стандартной чувствительности НР к антибактериальным препаратам, используемым для их эрадикации. Перед назначением схем эрадикационной терапии первой линии нужно определять чувствительность НР к кларитромицину, если применяется стандартная терапевтическая схема с кларитромицином (прежде всего в регионах, где установлена высокая резистентность НР к кларитромицину). Вместо определения чувствительности НР к кларитромицину может быть использован молекулярно-генетический тест для определения НР и их резистентности к кларитромицину непосредственно на биопсийном материале. Одновременно должен проводиться тест на чувствительность НР к метронидазолу. Следует отказаться от тройных схем эрадикации НР с ИПП и кларитромицином, если уровень резистентности к кларитромицину в регионе выше 15—20%. Альтернативой тройной схеме эрадикации НР в качестве терапии первой линии может служить квадротерапия с препаратами висмута (де-нол и др.). Для повышения эффективности тройной схемы эрадикации НР возможно назначение удвоенной дозы ИПП, разделенной на 2 приема. Эффективность эрадикации НР может быть повышена на 5% при увеличении курса лечения с 7 до 10—14 дней. При высоком уровне резистентности НР к кларитромицину в регионе в качестве терапии первой линии рекомендуется эмпирическая квадротерапия с препаратами висмута или тройная схема лечения с левофлоксацином; при этом необходимо учитывать растущий уровень резистентности НР к левофлоксацину. Если эту схему почему-либо невозможно осуществить, рекомендуется последовательная эрадикационная терапия по схеме «5 + 5»: в первые 5 дней пациент получает ИПП + амоксициллин в стандартных дозах, а в последующие 5 дней — ИПП + кларитромицин + тинидазол в стандартных дозах. Эффективность схем эрадикации НР «ИПП + кларитромицин + метронидазол» и «ИПП + кларитромицин + амоксициллин» эквивалентна.

**Наш комментарий.** В Положении 7, посвященном методам эрадикации НР, мы не обнаружили принципиально новых рекомендаций; имеются лишь небольшие коррективы в отношении тактики ее проведения.

В регионах с низким уровнем резистентности к кларитромицину по-прежнему рекомендуется тройная схема эрадикации НР с кларитромицином в качестве эмпирической терапии первой линии. Альтернативой ей служит назначение квадротерапии с препаратом висмута.

В регионах, где население имеет высокую резистентность к кларитромицину, перед назначением терапии первой линии (тройная схема с кларитромицином) необходимо определить культуральную и стандартную чувствительность к кларитромицину.

При неудачной эрадикации НР с использованием квадротерапии (терапия второй линии) также нужно

определять чувствительность НР к применяемым антибактериальным средствам. Вместе с тем, если восприимчивость НР к кларитромицину устанавливалась молекулярно-генетическим методом, определение резистентности к метронидазолу не оправдано. В регионах, где уровень резистентности к кларитромицину более 15—20%, следует отказаться от тройной схемы эрадикации с ИПП и кларитромицином без предварительного определения чувствительности НР к кларитромицину.

Для улучшения результатов стандартной эрадикационной терапии НР-инфекции МК-4 рекомендует: увеличение дозы ИПП в 2 раза; увеличение продолжительности курса эрадикации с 7 до 10—14 дней; дополнительное назначение про- и пребиотиков; назначение «тройной» схемы эрадикации с левофлоксацином (терапия третьей линии); при неэффективной эрадикации НР второй и третьей линии выбор антибактериальных средств должен определяться (при любой возможности) тестированием чувствительности НР к антибиотикам; при ЯБ желудка и при осложненном течении ЯБ ДПК необходимо продление курса лечения ИПП до 3—4 нед; для определения успешной эрадикации НР интервал после завершения курса эрадикационной терапии должен составлять как минимум 4 нед.

Обращает на себя внимание тот факт, что на протяжении всех лет существования (с 1996 г.) «Маастрихтского консенсуса» (МК) авторы-составители упорно демонстрируют свою приверженность к использованию одних и тех же антибактериальных средств (кларитромицин, амоксициллин, метронидазол, тетрациклин).

L. Perez-Aldana и соавт. [79] в доказательных исследованиях показали, что показатель резистентности к кларитромицину и метронидазолу отражает частоту ежегодного потребления этих препаратов в схемах эрадикации НР, эффективность которых уже в ближайшее время будет поставлена под сомнение. Та же участь, вероятнее всего, постигнет и последовательную терапию по схеме «5+5», поскольку в ее состав входят все те же препараты.

Рекомендация продлить лечение ЯБ препаратами ИПП на 3 нед после завершения 7-дневного курса эрадикации НР уже фигурировала в МК-1 и именовалась долечиванием, или консолидацией ремиссии. В МК-2 она была исключена как не оправдавшая себя [53]. В МК-4 она появилась вновь [53, 71, 72].

С учетом неуклонно нарастающей резистентности НР к рекомендуемым МК схемам эрадикации все настойчивее звучит призыв к определению чувствительности выделенных из СОЖ штаммов НР к включенным в схемы лечения антибактериальным средствам, в том числе с помощью молекулярно-генетического теста, что существенно повышает стоимость лечения [53]. Действительно, при резистентности НР к метронидазолу и кларитромицину, включенным в схемы эрадикации, ее эффективность снижается на 37,7 и 55,1% соответственно [57]. Не отличается новизной и рекомендация удвоить дозу ИПП — D. Graham и соавт. выступили с этим предложением еще в 2006 г. [70]. Предложение увеличить продолжительность курса эрадикационной терапии с 7 до 10—14 дней прозвучало еще в рекомендациях МК-3 (2005), однако при этом частота эрадикации НР увеличивается только на 5%, что находится в пределах статистической погрешности, а стоимость лечения возрастает в 1,5—2 раза, что сделает его недоступным для основной массы больных с низкими доходами.

Уже в МК-3 было рекомендовано использование квадротерапии с препаратом висмута в качестве терапии первой линии при высоком уровне резистентности к кларитромицину. Так что и здесь нет ничего нового.

В МК-1 (1996) и МК-2 (2000) авторы-составители предлагали свои оригинальные идеи по диагностике и лечению НР-инфекции и ассоциированных с нею гастроудуodenальных заболеваний (безотносительно к тому, бы-

ли ли они справедливы или ошибочны). В МК-3 (2005) и МК-4 (2011) они уже не оригинальны и лишь фиксируют результаты исследований других авторов, выполненных во временном промежутке между публикацией очередных рекомендаций. Именно поэтому после появления в печати МК-3 мы констатировали, что «группа Маастрихта» уже полностью исчерпала свои потенциальные возможности и предположили, что МК-4, вероятнее всего, не будет [73].

Еще в 2000—2005 гг. в связи с неуклонным ростом вторичной резистентности НР к рекомендованным МК схемам эрадикации НР и катастрофическим снижением ее эффективности во всем мире начался интенсивный поиск «резервных» антибиотиков, способных преодолеть эту резистентность. Среди них получили положительную оценку азитромицин и рокситромицин (из группы макролидов), левофлоксацин и спарфлоксацин (из группы фторхинолонов), а также рифабутин, включение которого в схемы эрадикации даже называли терапией спасения (rescue therapy). Предлагались и «экзотические» методы эрадикации НР при помощи свежего сока чеснока, бычьего лактоферрина, экстракта красного женьшеня (Panax), а также гастропротекторов (капсаицина, нитрата серебра и др.) [53, 63, 65, 71].

В МК-4 предпочтение отдают левофлоксацину, но вынуждены признать растущий уровень резистентности НР к этому антибиотику. Мы уже давно предупреждали, что включение новых антибиотиков в схемы эрадикации НР неизбежно вызовет новый «виток» селекции резистентных к ним штаммов НР [53, 71]. Так, например, эффективность эрадикационных схем с рифабутином резко снизилась и сейчас колеблется в доверительном интервале 26—66% [65]. В ближайшие годы та же участь постигнет и схемы с левофлоксацином.

**Положение 8.** После эрадикации НР улучшаются функциональные возможности тела желудка, но, насколько это связано с регрессией атрофии, остается спорным. Убедительных доказательств того, что эрадикация НР ведет к регрессии кишечной метаплазии в желудке, пока не получено.

**Наш комментарий.** Наконец-то авторы-составители МК-4 признают, что эрадикация НР не может оказать влияние на прогрессирование атрофических процессов и обусловить регрессию кишечной метаплазии в СОЖ (предрак). На это уже давно указывал такой авторитетный исследователь этой проблемы, как Р. Соггеа, отметивший, что этот процесс необратим [80]. Большинство авторов считают, что механизм влияния эрадикации НР на каскад Соггеа (неатрофический антральный ХГ — атрофический тотальный мультифокальный ХГ — кишечная метаплазия — эпителиальная дисплазия — рак желудка) остается неизвестным [81], как неизвестно, почему НР-инфекция повышает риск развития только дистального рака, локализующегося дистальнее угла желудка, а проксимальный (кардиальный) рак желудка никак не связан с НР.

**Положение 9.** Определенные про- и пребиотики демонстрируют обнадеживающие результаты в качестве адьювантной терапии и редуцируют побочные эффекты эрадикационной терапии.

**Наш комментарий.** И здесь авторы-составители МК-4 не оригинальны. Применение двух, а теперь уже трех антибактериальных средств с широким спектром антибактериального действия в схемах эрадикации НР неизбежно вызывает развитие клинически манифестных форм толстокишечного дисбиоза, проявляющегося антибиотико-ассоциированной диареей и другими клиническими симптомами, так как при этом происходит уничтожение эндосимбионтной микрофлоры толстой кишки с размножением и доминированием условно-патогенных и патогенных бактерий (кlostридий, протея, энтеропатогенной кишечной палочки и др.). Эубиоз (нормобиоценоз) толстой кишки обеспечивается за счет представи-

телей облигатной микрофлоры, прежде всего бифидо- и лактобактерий, обладающих способностью подавлять жизнедеятельность условно-патогенных и патогенных бактерий за счет феномена микробного антагонизма и вырабатываемых ими антибактериальных субстанций (бактериоцинов, микроцинов). Включение пробиотиков, содержащих бифидо- и лактобактерии, в схемы анти-НР-терапии не только предупреждает развитие осложнений, но и повышает эффект эрадикации на 10—12% [73—76].

**Закключение.** Мы считаем стратегию анти-НР-терапии, направленную на тотальное уничтожение НР (test and treat strategy: «выявлять и уничтожать») ошибочной и нереальной. Во-первых, невозможно уничтожить НР-инфекцию, которая распространена среди 60% населения земного шара. Во-вторых, до сих пор не существует антибактериальных средств, обеспечивающих 100% эрадикацию этих микроорганизмов. Как известно, примерно 70% инфицированных НР людей являются здоровыми (бессимптомными) бактерионосителями, часто на протяжении всей жизни, а НР-ассоциированные гастродуоденальные заболевания развиваются только у небольшой части инфицированных НР: ЯБ — у 12—15%, РЖ — у 1%, мальтома желудка — у 0,5%. Кроме того, как выяснилось, СОЖ колонизирует, как правило, и другая М-микрофлора, обладающая адгезивностью, инвазивностью (в отличие НР) и вирулентными свойствами, включая уреазную активность, возможная роль которой в развитии различных гастродуоденальных заболеваний почему-то не учитывается и не изучается. Эрадикационная терапия с применением антибиотиков широкого спектра действия уничтожает не только НР, но и другую М-микрофлору, колонизирующую СОЖ, поэтому ее эффективность не может служить доказательством исключительной роли НР в происхождении этих заболеваний.

Доказательными исследованиями с применением метаанализа установлено, что развитие СФД, ГЭРБ и так называемой НПВС-гастропатии не связано с НР-инфекцией, поэтому рекомендация проводить у них эрадикацию НР ничем не оправдана. Тем более не следует проводить эрадикацию НР у здоровых бактерионосителей, даже «по желанию пациента»: недопустимо возлагать решение вопроса о проведении эрадикационной терапии на людей, не имеющих медицинского образования.

Из «резервных» антибиотиков, эффективность которых испытывалась в разных странах, в МК-4 включен только левофлоксацин, но при этом признается, что и к нему уже нарастает резистентность НР, что следовало предвидеть.

Диагностические тесты для идентификации НР, основанные на определении их уреазной активности (уреазный дыхательный тест, быстрый уреазный тест и др.), не могут считаться достоверными, так как уреазная активность присуща и другой М-микрофлоре, колонизирующей СОЖ (помимо НР).

Наконец, медицина, основанная на доказательствах (evidence-based medicine), требует доказательности, а не консенсуса (согласия) [77, 78]. Согласительные рекомендации противоречат принципам доказательной медицины, так как не предполагают необходимости клинического мышления, анализа и синтеза научно-клинических фактов; врач становится простым техническим исполнителем рекомендаций согласительного совещания [78].

На основании всестороннего анализа накопленных фактов по проблеме диагностики и лечения гастродуоденальных заболеваний, ассоциированных с НР-инфекцией, мы предлагаем для обсуждения свой вариант рекомендаций по этой проблеме.

♦ Мы считаем обоснованной эрадикацию НР только в категории «настоятельно рекомендуется» (уровень доказательности 1 и 2): при ЯБ желудка и ДПК в фазе обострения и ремиссии, в том числе при ее осложнении кровотечением, за исключением НР-негативных форм ЯБ; при ХГ,

ассоциированном с НР-инфекцией (ХГ типа В); при мальтоме желудка; в послеоперационном периоде при РЖ.

♦ Из перечня показаний для эрадикации НР необходимо исключить СФД, ГЭРБ и так называемую НПВС—гастропатию, поскольку роль НР в их развитии и клиническом течении не подтверждена доказательными исследованиями.

♦ Безусловно, не следует проводить эрадикацию НР у здоровых бактерионосителей (в том числе «по желанию пациента»).

♦ С учетом того, что уреазной активностью, помимо НР, обладает и другая М-микрофлора, колонизирующая СОЖ, диагностические тесты на присутствие НР, основанные на их уреазной активности, не могут считаться достоверными.

♦ Для уменьшения возможности селекции штаммов НР, обладающих резистентностью к антибактериальным средствам, включенным в схемы эрадикации, необходимо повысить нижний порог эффективной эрадикации с 80% хотя бы до 90%.

♦ При недостаточной эффективности применения эрадикационных схем первой и второй линии следует предварительно определить чувствительность НР к антибиотикам «резерва» (левофлоксацин, азитромицин и др.) для обоснованного выбора антибактериального препарата и включения его в схему эрадикации НР третьей линии.

♦ Эрадикационную терапию, направленную на уничтожение НР и другой бактериальной микрофлоры в СОЖ,

целесообразно дополнить назначением пробиотиков, содержащих штаммы бифидо- и лактобактерий, обладающих антагонистическими свойствами по отношению к НР и другой М-микрофлоре, колонизирующей СОЖ, которые предупреждают развитие осложнений антибактериальной терапии (толстокишечный дисбиоз и др.) и повышают эффективность эрадикации М-микрофлоры в желудке.

♦ Лечение гастродуоденальных заболеваний, ассоциированных с НР-инфекцией, не должно ограничиваться эрадикацией М-микрофлоры, колонизирующей СОЖ (НР и др.), — лечение должно быть комплексным с включением: а) при ЯБ — иммуномодуляторов (имунофана, тактивина, галавита), антиоксидантов (антиокса, α-токоферола ацетата, дибунола), психотропных средств (ноотропила, циталопрама, пироксетина); б) при ХГ — гастропротекторов (сукральфата, сукрат-геля, де-нола, капсаицина); в) при РЖ (после операций) — средств химиотерапии (5-фторурацила, ронколейкина, цисплатина) и др.

Нам представляется, что реализация уточненных рекомендаций повысит эффективность лечения НР-ассоциированных гастродуоденальных заболеваний и улучшит диагностику НР-инфекции.

Таким образом, в МК-4 по сравнению с МК-3 мы не обнаружили принципиально новых положений и рекомендаций; это больше похоже на «косметический ремонт», чем на серьезный «прорыв», способный существенно повлиять на критическое падение эффективности эрадикационной терапии и повысить качество диагностики НР-инфекции.

#### Сведения об авторе:

ГОУ ВПО Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера

Циммерман Яков Саулович — д-р мед. наук, проф.; тел. (342)281-27-74

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Meucci G., di Battista R., Abbiati C. et al. Prevalence and risk factor of Helicobacter pylori-negative peptic ulcer: A multicenter study. *J. Clin. Gastroenterol.* 2000; 31: 42—47.
2. Bytzer P., Taglibjaerd P. S. Helicobacter pylori-negative duodenal ulcer: Prevalence, clinical characteristics and prognosis: Results from a randomized trial with 2-year follow-up. *Am. J. Gastroenterol.* 2001; 96: 1409—1416.
3. Fennerty M. B., Kovacs T. O., Krause R. et al. A comparison of 10 and 14 days of lansoprazole triple therapy for eradication of Helicobacter pylori. *Arch. Intern. Med.* 1998; 158: 1651—1656.
4. Laine L., Hopkins R., Gerardi L. Has the impact of Helicobacter pylori therapy on ulcer recurrence in the United States been overstated? — A meta-analysis of rigorously designed trials. *Am. J. Gastroenterol.* 1998; 93(9): 1409—1415.
5. Баранская Е. К. Язвенная болезнь и инфекция Helicobacter pylori. *Рус. мед. журн.* 2000; 1: 8—14.
6. Минушкин О. Н., Аронова О. В. Современный взгляд на проблему эрадикации Helicobacter pylori. *Практический врач* 2002; 1: 52—54.
7. Исаков В. А., Домарадский И. В. Хеликобактериоз. М.; 2003.
8. Tytgat G. N. J. No Helicobacter pylori, no Helicobacter pylori — associated peptic ulcer disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1985; 9 (Suppl. 1): 39—42.
9. Tytgat G. N. J. Treatment of peptic ulcer. *Digestion*, 1988; 59(5): 446—452.
10. Misiewicz J. J., Tytgat G. N. J., Goodwin C. S. et al. The Sydney system: A new classification of gastritis. In: 9-th Congress of gastroenterology: Working party reports. Melbourne: Blackwell; 1990. 1—10.
11. Циммерман Я. С. Новая классификация хронического гастрита: принципы, достоинства, недостатки. *Клин. мед.* 1994; 3: 58—60.
12. Циммерман Я. С. Хронический гастрит и язвенная болезнь. Пермь, 2000.
13. Циммерман Я. С. Проблема хронического гастрита. *Клин. мед.* 2008; 5: 13—21.
14. Talley N. J., Vakil N., Ballard D., Fennerty M. B. Absence of benefit of eradicating Helicobacter pylori in patients with non-ulcer dyspepsia. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 1106—1111.
15. Froehlich F., Convers J. J., Wietlisbach V. et al. Helicobacter pylori eradication treatment does not benefit patients with non-ulcer dyspepsia. *Am. J. Gastroenterol.* 2001; 96: 2329—2336.
16. Loffeld R. J. L., Werdmuller B. F. M., Husters J. G. Functional dyspepsia is associated with CagA-positive Helicobacter pylori strains?. *Scand. J. Gastroenterol.* 2001; 2(7): 307—309.
17. Moayyedi P., Deeks J., Talley N. J. et al. An update of the Cochrane systematic review of Helicobacter pylori eradication therapy in non-ulcer dyspepsia. Resolving the discrepancy between systematic review. *Am. J. Gastroenterol.* 2003; 98: 2621—2626.
18. Laine L., Schoenfeld P., Fennerty M. B. Therapy for Helicobacter pylori in patients with non-ulcer dyspepsia: A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann. Intern. Med.* 2001; 134: 361—366.
19. Blum A. L., Talley N. J., O'Morain C. et al. Lack of effect of treating Helicobacter pylori infection in patients with non-ulcer dyspepsia. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 1875—1881.
20. Koelz H. R., Arnold R., Stolte M. et al. Treatment of Helicobacter pylori in functional dyspepsia resistant to conventional management: A double-blind randomized trial with a 6-month follow-up. *Gut* 2002; 52: 40—46.
21. McColl K. E. L., Murray L., El-Omar E. et al. Symptomatic benefit from eradicating Helicobacter pylori infection in patients with non-ulcer dyspepsia. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 1869—1874.
22. Пахарес-Гарсиа Х. Геликобактерный гастрит с диспепсией или без диспепсии: морфологическая или клиническая единица? *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2002; 6: 76—81.
23. Пиманов С. И., Макаренко Е. В. Диагностика и лечение функциональной диспепсии с позиций Римского консенсуса—III. *Consilium Medicum. Прил.: Гастроэнтерология* 2007; 1: 3—6.
24. Ливзан М. А., Кононов А. В., Мозговой С. И. Эск-хеликобактерный гастрит: неологизм или клиническая реальность? *Экспер. и клин. гастроэнтерол.* 2004; 5: 55—59.
25. Маев И. В., Самсонов А. А., Трухманов А. С. и др. Эффективность использования нового прокинетики с двойным механизмом действия итотрида гидрохлорида у больных функциональной диспепсией. *Consilium Medicum. Прил.: Гастроэнтерология* 2008; 2: 33—42.
26. Шептулин А. А. Современные представления о патогенезе, диагностике и лечении синдрома функциональной диспепсии. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2003; 1: 19—25.
27. Циммерман Я. С. «Римские критерии-III» и синдром функциональной (гастродуоденальной) диспепсии. *Клин. мед.* 2008; 4: 59—66.
28. Лазебник Л. Б., Хомерики С. Г., Морозов И. А. и др. Дрожжеподобные грибы в желудочной слизи при кислотозависимых заболеваниях. *Экспер. и клин. гастроэнтерол.* 2005; 4: 27—32.
29. Malfertheiner P., Mossner G., Fischbach W. et al. Helicobacter pylori eradication is beneficial in the treatment of functional dyspepsia. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2003; 18: 615—625.
30. Sontag S. J. Helicobacter pylori infection and reflux esophagitis in children with chronic asthma. *J. Clin. Gastroenterol.* 2004; 38(1): 3—4.
31. Labenz J., Blum A., Bayerdorffer E. et al. Curing Helicobacter

- pylori infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1997; 112(5): 1442—1447.
32. **Richter J., Falk G. W., Vaezi M. F.** Helicobacter pylori and gastroesophageal reflux disease: The bug may not be all bad. *Am. J. Gastroenterol.* 1998; 93 (10): 446—452.
  33. **Martel de C., Llosa A. E., Farr S. M.** et al. Helicobacter pylori infection and the risk of development of esophageal adenocarcinoma. *J. Infect. Dis.* 2005; 191: 761—767.
  34. **Loffeld R. J. L., Van der Hulst R. W. H.** Helicobacter pylori and gastroesophageal reflux disease: Association and clinical implications. To treat or not to treat with anti-HP-therapy. *Scand. J. Gastroenterol.* 2002; 37 (Suppl. 236): 15—18.
  35. **Siman J. H., Forsgren A., Berglund G., Floren C. H.** Helicobacter pylori infection is associated with a decreased risk of developing esophageal neoplasms. *Helicobacter* 2001; 6: 310—316.
  36. **Weston A. P., Badr A. S., Topolovski M.** et al. Prospective evaluation of the prevalence of gastric Helicobacter pylori infection in patients with GERD, Barrett's dysplasia and Barrett's adenocarcinoma. *Am. J. Gastroenterol.* 2000;95: 387—394.
  37. **Chow W. H., Blaser M. J., Blot M. J.** et al. An inverse relation between CagA strains of Helicobacter pylori infection and risk of esophageal and gastric cardia adenocarcinoma. *Cancer Res.* 1998; 58: 588—590.
  38. **Vaezi M. F., Falk G. W., Peek R. M.** et al. CagA-positive strains of Helicobacter pylori may protect against Barrett's esophagus. *Am. J. Gastroenterol.* 2000; 95: 2206—2211.
  39. **Fallone C. A., Barcun A. N., Friedman G.** et al. Is Helicobacter eradication associated with gastroesophageal reflux disease? *Am. J. Gastroenterol.* 2000; 95: 914—920.
  40. **Rokkas T., Ladas D., Liatsos C.** et al. Effectiveness of acid suppression in preventing gastroesophageal reflux disease (GERD) after successful treatment of Helicobacter pylori infection. *Dig. Dis. Sci.* 2001; 46: 1567—1572.
  41. **Laine L., Sugg J.** Effect of Helicobacter pylori eradication on development of erosive esophagitis and gastroesophageal reflux disease symptoms: A post hoc analysis of eight double-blind prospective studies. *Am. J. Gastroenterol.* 2002; 97: 2992—2997.
  42. **Lagergren J., Bergstrom R., Lindgren A., Nyren O.** Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk-factor for esophageal adenocarcinoma. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 825—833.
  43. **Klinkenberg-Knol E. C., Nelis F., Dent P. J.** et al. Long-Term Study Group: Long-term omeprazole treatment in resistant gastroesophageal reflux disease: Efficacy, safety and influence on gastric mucosa. *Gastroenterology* 2000; 118: 661—669.
  44. **Lamberts R., Brunner G., Solcia E.** Effects of very long (up-to 10 years) proton pump blockade on human gastric mucosa. *Digestion* 2001; 64: 205—213.
  45. **Насонов Е. Л., Каратеев А. Е.** Поражение желудка, связанное с приёмом нестероидных противовоспалительных препаратов. Часть 1. *Клин. мед.* 2000; 3: 4—10.
  46. **Насонов Е. Л., Каратеев А. Е.** Гастропатия, связанная с приёмом нестероидных противовоспалительных препаратов. Часть 2. *Клин. мед.* 2000; 4: 4—9.
  47. **Каратеев А. Е.** Профилактика опасных осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта при лечении НПВС в клинической практике: проблемы и их решение. *Клин. фармакол. и тер.* 2007; 16(1): 81—84.
  48. **Циммерман Я. С., Циммерман И. Я.** Гастродуоденальные эрозивно-язвенные повреждения, индуцированные приёмом нестероидных противовоспалительных препаратов. *Клин. мед.* 2008; 2: 14—19.
  49. **Howkey C. J., Tulassay Z., Szepanski L.** et al. Helicobacter pylori eradication efficacy in patients using NSAID. *Lancet* 1998; 352: 1016—1021.
  50. **Matsukawa Y., Aoxi M., Nishinarita S.** et al. Prevalence of Helicobacter pylori in NSAID users with gastric ulcer. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42: 947—950.
  51. **Lai K., Lau C., Ip W.** et al. Effect of treatment of Helicobacter pylori on the prevention of gastroduodenal ulcers in patients receiving long-term NSAID's: A double-blind, placebo-controlled trial. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2003; 42: 947—950.
  52. **de Leest H., Steen K., Lems W.** et al. Eradication of Helicobacter pylori has no beneficial effect for prevention of peptic ulcer in patients with long-term NSAID treatment: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2004; 126: 611—614.
  53. **Циммерман Я. С.** Эволюция стратегии и тактики лечения Helicobacter pylori-зависимых заболеваний (по материалам «Маастрихтских консенсусов-1,-2,-3», 1996—2005). *Клин. мед.* 2007; 8: 9—14.
  54. **Realdi G., Dore M. P., Piana A.** et al. Pretreatment antibiotic resistance in Helicobacter pylori infection: Results of three randomized, controlled studies. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2000; 14: 311—316.
  55. **Шентулин А. А., Киприанов В. А.** Диагностика и лечение инфекции Helicobacter pylori: основные положения согласительного совещания «Маастрихт-3». *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопрокт.* 2006; 2: 25—28.
  56. **Гриневич В. Б., Саблин О. А., Губонина И. В., Добренко В. А.** Эрадикационная терапия Helicobacter pylori-ассоциированных заболеваний: эффективность, безопасность, фармакоэкономичность. *Экспер. и клин. гастроэнтерол.* 2005; 2: 95—98.
  57. **Dore M. P., Leandro G., Realdi G.** et al. Effect of pretreatment antibiotic resistance to metronidazole, and clarithromycin on outcome of Helicobacter pylori therapy. A meta-analytical approach. *Dig. Dis. Sci.* 2000; 45: 68—76.
  58. **Peitz U., Sulliga M., Wolle K.** et al. High rate of posttherapeutic resistance after failure of macrolide — nitroimidazole triple therapy to cure-line therapies in a randomized study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2002; 16: 315—322.
  59. **Циммерман Я. С.** Helicobacter pylori-инфекция: внежелудочные эффекты и заболевания (критический анализ). *Клин. мед.* 2006; 4: 63—67.
  60. **Strandberg T. E., Tilvis R. S., Vuoristo M.** et al. Prospective study of Helicobacter pylori seropositive and cardiovascular disease in adults. *Brit. Med. J.* 1997; 314: 1317—1318.
  61. **Khurshid A., Fenske T., Bajwa I.** et al. Prospective controlled study of serologic rate revealing of Helicobacter pylori on coronary artery damage. *Am. J. Gastroenterol.* 1998; 93: 717—720.
  62. **Карельская И. А., Игнатъев В. К.** Инфекция Helicobacter pylori у больных хронической крапивницей и бронхиальной астмой. *Клин. мед.* 2005; 3: 58—61.
  63. **Nista E. C., Candelli M., Zocco M. A.** et al. Levofloxacin-based triple therapy in first-line treatment for Helicobacter pylori eradication. *Am. J. Gastroenterol.* 2006; 101: 1985—1990.
  64. **Рапопорт С. И., Семенова Н. В., Шубина Н. А., Ходеев Ю. С.** Дыхательный тест в практике гастроэнтеролога. *Клин. мед.* 2006; 6: 52—55.
  65. **Gisbert J. P., Gisbert J. L., Marcos S.** et al. Third-line rescue therapy with levofloxacin is more effective than rifabutin rescue regimen after 2 Helicobacter pylori treatment failures. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2006; 24: 845—850.
  66. **Циммерман Я. С., Ведерников В. Е., Новиков В. Н., Касьянова Н. П.** Микрофлора слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки и ее роль в патогенезе рецидива язвенной болезни. *Сиб. журн. гастроэнтерол., гепатол.* 2004; 12—13: 61—63.
  67. **Червинец В. М., Базлов С. Н., Чернин В. В., Стрелец Е. В.** Микрофлора порикулярной зоны у больных язвенной болезнью и ее чувствительность к антибактериальным препаратам. *Экспер. и клин. гастроэнтерол.* 2002; 1: 37—39.
  68. **Бондаренко В. М., Мацулевич Т. В.** Дисбактериоз кишечника, как клиничко-лабораторный синдром. М.; 2007.
  69. **Чернин В. В., Червинец В. М., Бондаренко В. М., Базлов С. Н.** Язвенная болезнь, хронический гастрит и эзофагит в аспекте дисбактериоза эзофагогастродуоденальной зоны. Тверь, 2004.
  70. **Graham D. Y., Abudayyeh S., El-Zimaiti H. M.** et al. Sequential therapy using high-dose esomeprazole-amoxicillin followed by gatifloxacin for Helicobacter pylori infection. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2006; 24: 845—850.
  71. **Циммерман Я. С.** Альтернативные схемы эрадикационной терапии и пути преодоления приобретенной резистентности Helicobacter pylori к проводимому лечению. *Клин. мед.* 2004; 2: 9—15.
  72. **Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.** Guidelines for the management of Helicobacter pylori infection business briefing. *Eur. Gastroenterol. Rev.* 2005; 59—60, 998—999.
  73. **Циммерман Я. С.** Гастродуоденальные заболевания и Helicobacter pylori-инфекция: общее обозрение проблемы. *Клин. мед.* 2009; 5: 9—15.
  74. **Циммерман Я. С., Субботина Л. В., Несчисляев В. А.** Антагонизм микроорганизмов и обоснование включения пробиотиков в комплексное лечение Helicobacter pylori-зависимых заболеваний. *Клин. мед.* 2010; 4: 35—42.
  75. **Gotteland M., Branser O., Cruchet S.** Systematic review: Are probiotics useful in controlling gastric colonization by Helicobacter pylori? *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2006; 23(8): 1077—1086.
  76. **Franceschi F., Cazzato A., Nista E. C.** et al. Role of probiotics in patients with Helicobacter pylori infection. *Helicobacter* 2007; 12(Suppl.2): 59—63.
  77. **Стецюк О. У., Андреева И. В., Пасечник Е. С.** Основные инструменты доказательной медицины. *Клин. фармакол. и тер.* 2008; 17(1): 48—55.
  78. **Циммерман Я. С.** Размышления о здравоохранении, медицине и врачевании (несвоевременные мысли старого врача). *Клин. мед.* 2011; 3: 4—9.
  79. **Perez-Aldana L., Kato M., Nakagawa S.** et al. The relationship between consumption of antimicrobial agents and the prevalence of primary Helicobacter pylori resistance. *Helicobacter* 2002; 7: 306—309.
  80. **Correa P.** Human gastric cancerogenesis: A multistep and multifactorial process. *First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. Cancer Res.* 1992; 52: 6735—6740.
  81. **Роккас Ф. (Rokkas Th.)** Инфекция Helicobacter pylori, как фактор риска рака желудка: современные доказательства. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопрокт.* 2002; 3: 66—70.

Поступила 19.04.12