

На правах рукописи

ВОЙНОВАН ИРИНА НИКОЛАЕВНА

**СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ,
ИНФИЦИРОВАННЫХ *HELICOBACTER PYLORI***

14.01.28 – гастроэнтерология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

МОСКВА – 2020

Работа выполнена в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения города Москвы «Московский Клинический Научно-практический Центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы»

Научный руководитель –

доктор медицинских наук

БОРДИН Дмитрий Станиславович

Официальные оппоненты:

ИСАКОВ Василий Андреевич – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения гастроэнтерологии и гепатологии ФГБУН «ФИЦ Питания и биотехнологии», г. Москва.

ЩЕРБАКОВ Петр Леонидович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гепатологии, гастроэнтерологии Медицинской академии МЕДСИ, г. Москва.

Ведущее учреждение:

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «___» _____ 20___ г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 850.020.01 при Государственном бюджетном учреждении здравоохранения города Москвы «Московский Клинический Научно-практический Центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы» по адресу: 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86, с 6.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ и на сайте организации www.mknc.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2020 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

д.м.н.

Васнев Олег Сергеевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Инфицирование *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) ведет к развитию ряда заболеваний: язвенная болезнь, хронический атрофический гастрит, аденокарцинома желудка, MALT-лимфома и др. [Diaconu S. et al., 2017; Malfertheiner P. et al., 2017; Sugano K. et al., 2015; Watari J. et al., 2014]. Основным методом лечения и профилактики этих заболеваний является эрадикация *H. pylori*.

Принципы лечения инфекции *H. pylori* определяют международные (консенсус «Маастрихт») и отечественные соглашения (НОГР, РГА). В качестве терапии первой линии рекомендовано применять стандартную тройную терапию (ингибитор протонной помпы (ИПП) + кларитромицин и амоксициллин или метронидазол), при уровне резистентности к кларитромицину, не превышающем 15% [Ивашкин В.Т. и соавт., 2018; Лазебник Л.Б. и соавт., 2017; Malfertheiner P. et al., 2017]. В Российской Федерации не достаточно данных о резистентности *H. pylori* к антибактериальным препаратам, о которой можно судить лишь по единичным исследованиям [Дехнич Н.Н. и соавт., 2011; Ивашкин В.Т. и соавт., 2017; Кудрявцева Л. В. и соавт., 2002; Лазебник Л.Б. и соавт., 2012; Маев И. В. и соавт., 2014; Осипенко М.Ф. и соавт., 2012; Симаненков В.И. и соавт., 2015]. Отсутствие в Российской Федерации широкого применения тестов на чувствительность *H. pylori* к антибиотикам затрудняет выбор режимов эрадикации, и поэтому лечение проводится эмпирически. Согласно современным требованиям эффективность эрадикационной терапии должна составлять не менее 90–95% [Graham D.Y. et al., 2016]. Однако этот уровень эрадикации достигается все реже ввиду роста резистентности *H. pylori* к назначаемым антибактериальным препаратам. За последние годы принципы эрадикационной терапии претерпели изменения. Было рекомендовано

увеличить продолжительность терапии с 7 до 14 дней, отмечены преимущества ИПП нового поколения [Исаков В.А., 2002; Malfertheiner P. et al., 2017]. Обновления рекомендаций не всегда реализуются в клинической практике. Это определяет актуальность проведения исследований, направленных на оценку правильности выполнения рекомендаций. Кроме того, оценка локальной эффективности применяемых схем эрадикации позволяет отбирать наиболее эффективные и безопасные режимы терапии.

Увеличение продолжительности терапии ведет к росту частоты побочных эффектов особенно со стороны желудочно-кишечного тракта [Постников С.С. и соавт., 2008], риску кардиотоксичности кларитромицина [Синопальников А.И. и соавт., 2012; Winkel P. et al., 2015] и, как следствие, снижению комплаенса пациента к терапии [Liou J.M. et al., 2016]. Это указывает на актуальность исследования возможности применения других, менее токсичных макролидов в схемах эрадикации.

Одним из вариантов повышения эффективности терапии, а также преодоления резистентности *H. pylori* к кларитромицину и левофлоксацину является добавление к схемам эрадикации висмутсодержащих препаратов [Ивашкин В.Т. и соавт., 2018; Лазебник Л.Б. и соавт., 2017; Щербаков П.Л. и соавт., 2016; Ko S.W. et al., 2019; Liang X. et al., 2013; Malfertheiner P. et al., 2017; Sun Q. et al., 2010; Williamson R. et al., 1998].

Изучается влияние пробиотиков на эффективность эрадикационной терапии, профилактику и снижения частоты побочных эффектов [Lv Z. et al., 2015; Fallone C.A. et al., 2016; Malfertheiner P. et al., 2017; Zagari R.M. et al., 2015].

Все вышеизложенное делает актуальным изучение путей повышения эффективности эрадикационной терапии у пациентов с заболеваниями, ассоциированными с *H. pylori*.

Цель исследования: Повысить эффективность эрадикационной терапии у пациентов с заболеваниями, ассоциированными с *H. pylori*.

Задачи исследования

1. Изучить реальную клиническую практику применения схем эрадикации *H. pylori* в г. Москве, оценить их эффективность и выявить факторы, влияющие на результат лечения.
2. Изучить эффективность и безопасность применения джозамицина в тройной эрадикационной терапии, усиленной висмута трикалия дицитратом (ВТД), у больных с заболеваниями, ассоциированными с *H. pylori*.
3. Изучить эффективность и безопасность монотерапии пробиотиком *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 (*L.reuteri* DSMZ17648) в лечении хронического гастрита, ассоциированного с *H. pylori*.
4. Определить наиболее эффективные схемы эрадикации *H. pylori* в настоящее время.

Научная новизна исследования

Впервые проведен мониторинг эффективности схем эрадикационной терапии в городе Москве и оценены факторы, влияющие на нее.

Впервые проведено рандомизированное клиническое исследование эффективности и безопасности джозамицина в тройной терапии первой линии, усиленной висмута трикалия дицитратом.

Впервые проведено контролируемое когортное проспективное исследование эффективности и безопасности применения двух режимов приема пробиотического препарата на основе *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 в качестве монотерапии у больных с хроническим гастритом, ассоциированным с *H. pylori*.

Теоретическая и практическая значимость

Изучена реальная клиническая практика применения схем эрадикации *H. pylori* в г. Москве и ее соответствие международным и отечественным рекомендациям.

Показано, что стандартная тройная терапия первой линии в г. Москве не достигает целевого уровня эрадикации, даже при увеличении ее продолжительности до 14 дней. Удвоенные дозы ИПП повышают уровень эрадикации данного режима, но не достаточны для достижения рекомендованного уровня > 90%.

Показано, что 14-дневная тройная терапия, усиленная висмута трикалия дицитратом, позволяет достигнуть уровня эрадикации более 90%. Удвоенные дозы ИПП в данном режиме терапии не показали преимущества перед стандартной дозой ИПП.

Показано, что тройная терапия первой линии с джозамицином, усиленная висмута трикалия дицитратом, не уступает по эффективности схеме с кларитромицином, при этом сопровождается меньшей частотой нежелательных явлений и лучше переносится пациентом.

Было показано, что пробиотический препарат на основе *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 в качестве монотерапии у больных с хроническим гастритом, ассоциированным с *H. pylori*, не вызывает нежелательных явлений, способствует уменьшению симптомов диспепсии, снижению обсеменённости слизистой оболочки желудка *H. pylori* по данным ¹³C-уреазного дыхательного теста, сопровождается в 25% – 28,6% случаев снижением выраженности воспаления в слизистой оболочке желудка, однако не обеспечивает эрадикацию *H. pylori*.

Результаты полученных исследований позволили сформулировать четкие рекомендации практикующим врачам по выбору наиболее эффективной схемы эрадикации.

Положения, выносимые на защиту

1. Тройная эрадикационная терапия первой линии с применением кларитромицина продолжительностью 14 дней не достигает в г. Москве целевого уровня эффективности (более 90%).
2. Добавление к препаратам тройной схемы эрадикации висмута трикалия дицитрата и увеличение продолжительности терапии до 14 дней позволяет обеспечить рекомендуемую эффективность терапии.
3. В стандартной тройной 14-дневной терапии, усиленной висмута трикалия дицитратом, удвоенные дозы ИПП не повышают эффективность терапии.
4. Схема тройной терапии первой линии с джозамицином, усиленная висмута трикалия дицитратом, не уступает по эффективности схеме с кларитромицином. При применении джозамицина отмечается достоверно меньшая частота побочных эффектов.
5. Монотерапия пробиотическим препаратом на основе *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 обеспечивает снижение степени обсеменённости *H.pylori* в желудке, но не эрадикацию *H.pylori*.

Внедрение результатов диссертации в практику

Результаты исследования используются в лечебном процессе гастроэнтерологических отделений, клинико-диагностического отделения ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ, и ЧУЗ «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина». Обобщенные результаты исследования используются в учебном процессе ординаторов по специальности «терапия» и «гастроэнтерология» ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ. Основные положения и выводы исследования используются в материалах лекций, при проведении семинаров и научно-практических конференций для врачей г. Москвы и Российской Федерации.

Апробация работы

Основные положения и материалы диссертации были представлены в форме устных докладов на: 42-я Научная сессия ЦНИИГ, 2–3 марта 2016 г., г. Москва, Россия; 43-я Научная сессия ЦНИИГ, 2–3 марта 2017 г., г. Москва, Россия; Bridging Meeting In Gastroenterology, November 18–19, 2016, Berlin, Germany. Представлены в форме стендовых докладов на: XXXth European Helicobacter and Microbiota Study Group, 7–9 September 2017, Bordeaux, France.

Работа по теме «Эффективность и безопасность *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 у инфицированных *H.pylori*, не имеющих абсолютных показаний для эрадикационной терапии» отмечена наградой «I место» среди научных работ молодых ученых на 43-й Научной сессии ЦНИИГ Гастроэнтерологии 2-3 марта 2017 г., г. Москва, Россия).

Диссертация апробирована на совместном заседании сотрудников Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский Клинический Научно-практический Центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы» и сотрудников кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России 05 февраля 2020 года.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 16 печатных работ, из них 14 – в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации материалов диссертационных работ.

Личный вклад автора

Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования: от определения цели и задач

исследования до анализа результатов, и внедрения их в практику. Автором лично проводилось анкетирование пациентов, созданы электронные базы данных с последующей первичной обработкой, систематизацией полученных результатов проведенной работы и самостоятельным статистическим анализом. В ходе подготовки к выполнению диссертационной работы диссертант ассистировала в проведении эндоскопических исследований, лично участвовала в получении биопсийного материала при гастродуоденоскопии для дальнейшего проведения морфологического исследования полученных биоптатов, лично автором проводился ^{13}C -уреазный дыхательный тест.

Объем и структура работы

Диссертационное исследование представлено на 149 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы по изучаемой проблематике, материалов и методов исследования, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Библиографический список включает 148 наименований, из них – 40 – отечественных, 108 – зарубежных. Работа иллюстрирована 42 таблицами и 26 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование состояло из трех частей. Первая часть – наблюдательное проспективное исследование применения схем эрадикационной терапии в городе Москве. В анализ вошло 647 больных с заболеваниями, ассоциированными с *H. pylori*, внесенных в Европейский регистр ведения инфекции *Helicobacter pylori* («Hp-EuReg») ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова.

Вторая часть – рандомизированное клиническое исследование эффективности и безопасности 10-дневной тройной эрадикационной терапии,

усиленной висмута трикалия дицитратом (ВТД), с использованием кларитромицина или джозамицина у больных с заболеваниями, ассоциированными с *H. pylori* (120 человек). Исследование проводилось в период с 2013 по 2015 годы, когда рекомендованная длительность эрадикации была 10–14 дней.

Третья часть – проспективное открытое исследование монотерапии пробиотическим препаратом на основе *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 у пациентов с хроническим гастритом, ассоциированным с *H.pylori* (59 человек). В исследование включались пациенты, не имеющие на тот момент абсолютных показаний к эрадикационной терапии согласно IV Маастрихтскому соглашению (исследование проводилось с 2014 по 2016 гг.), а именно, лица с хроническим гастритом, ассоциированным *H.pylori*.

Дизайн наблюдательного проспективного исследования применения схем эрадикации *Helicobacter pylori* в городе Москве и их эффективности

С помощью электронной базы данных, размещенной на серверах Ассоциации гастроэнтерологии Испании (Asociación Española de Gastroenterología, AEG; www.aegastro.es), с 2013 года собирались и обрабатывались данные пациентов с подтвержденной *H. pylori* инфекцией, которые наблюдались и лечились в ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова или пришли на контроль эрадикации с помощью ¹³C-УДТ из городской сети. В результате в исследование было включено 647 больных, с заболеваниями, ассоциированными с *H. pylori*, средний возраст составил 49,95±8,5 года. Среди больных преобладали женщины (66,8%). Показаниями для лечения служили хронический гастрит (42,2%), симптомы диспепсии (23,3%), язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки и желудка (18,2%), атрофический гастрит и кишечная метаплазия (4%).

Для оценки эффективности стандартной тройной терапии первой линии из 647 респондентов было отобрано 330 пациентов, не получавших ранее

эрадикационную терапию. Пациенты были поделены на две группы, те, которые получили стандартную тройную терапия (ИПП, кларитромицин, амоксициллин – 118 пациентов) и эту же терапию, усиленную ВТД, – 212 пациентов. Была оценена эффективность каждого режима терапии, проанализировано влияние различных факторов на уровень эрадикации (количество дней терапии, поколение ИПП, доза ИПП, адьювантная терапия пробиотиком, комплаентность).

Дизайн рандомизированного клинического исследования эффективности и безопасности тройной эрадикационной терапии, усиленной висмута трикалия дицитратом, с использованием кларитромицина или джозамицина у больных с заболеваниями, ассоциированными с *Helicobacter pylori*

В исследование было включено 120 больных, мужчины (40%) и женщины (60%), средний возраст – $48,6 \pm 16,2$ лет, с заболеваниями, ассоциированными *H. pylori*. Больные были рандомизированы с помощью конвертов для проведения одного из двух вариантов эрадикационной терапии: 60 пациентов 1-й группы (группа с кларитромицином) получали омепразол (20 мг), висмута трикалия дицитрат (240 мг), амоксициллин (1000 мг) и кларитромицин (500 мг), все препараты дважды в день; 60 пациентов 2-й группы (группа с джозамицином) получали омепразол (20 мг), висмута трикалия дицитрат (240 мг) и амоксициллин (1000 мг) в комбинации с джозамицином (1000 мг) также два раза в день. Длительность терапии в обеих группах составила 10 дней.

Первичная диагностика *H.pylori* проводилась одним или несколькими диагностическими методами: ^{13}C -УДТ – 39 пациентов, БУТ – 57 пациентов, серологический (АТ IgG *H.pylori* в крови) – 28 пациентов, гистологический – 14 пациентов. Контроль эрадикационной терапии проводился не ранее чем через 4 недели после завершения терапии с помощью ^{13}C -УДТ.

Дизайн исследования эффективности и безопасности монотерапии пробиотиком *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 у пациентов с хроническим гастритом, ассоциированным с *Helicobacter pylori*

Основными задачами данного исследования были оценка возможности лечения инфицированных *H. pylori* пациентов с помощью пробиотических бактерий *L.reuteri* DSMZ17648, оценка динамики клинических проявлений заболевания и частоты нежелательных явлений терапии, динамики обсемененности *H. pylori* по данным ^{13}C -УДТ, морфологической динамики степени и стадии гастрита по системе OLGA (Operative Link for Gastritis Assessment) на фоне лечения. В исследовании сравнивался однократный и двукратный прием *L.reuteri* DSMZ17648.

В исследование было включено 59 пациентов, мужчины (36%) и женщины (64%), средний возраст – $45,5 \pm 13,2$ года. Пациенты были разделены на две группы: 1-я группа (29 человек) получала монотерапию *L.reuteri* DSMZ17648 в дозе по 200 мг (1 капсула) в день в течение 28 дней (группа «однократный прием *L.reuteri*»), 2-я группа (30 человек) – по 200 мг (1 капсула) 2 раза в день в течение 28 дней (группа «двукратный прием *L.reuteri*»). В анализ включались пациенты с хроническим гастритом и симптомами диспепсии, у которых было подтверждено наличие *H. pylori* ^{13}C -уреазным дыхательным тестом.

Общая продолжительность участия каждого пациента в основном этапе исследования составила 8 недель (58 ± 3 дня), также был предусмотрен проспективный визит на 180 ± 7 день (всего 6 визитов). В таблице 1 представлен график клинических и лабораторных обследований пациентов на визитах.

Таблица 1 – График клинических и лабораторных обследований пациентов

Визит	B1	B2	B3	B4	B5	B6
Дни / Недели	0	3±1	17±2	31±2	58±3	180±7
Опрос жалоб пациента	X	X	X	X	X	X
Эзофагогастродуоденоскопия с биопсией и морфологическим исследованием по системе OLGA	–	X	–	X	X	–
¹³ C- уреазный дыхательный тест	X	–	X	X	X	X
Выдача препарата	–	X	–	–	–	–
Оценка переносимости и комплаенса	–	–	X	X	–	–
Тест на беременность (женщины детородного возраста)	X	–	X	X	X	X

За указанный период пациенты не принимали ингибиторы протонной помпы, антибиотики, препараты висмута. Его целью была долгосрочная оценка эффективности *L.reuteri* DSMZ17648 для контроля обсемененности слизистой оболочки желудка *H. pylori*.

Методы обследования

Клиническое обследование. С целью всестороннего обследования больных и стандартизации полученных данных была разработана специальная индивидуальная регистрационная карта, которая заполнялась на каждого пациента. Клинические методы исследований включали изучение жалоб больных, подробный сбор анамнеза заболевания, проведение объективного обследования. Длительность и выраженность симптомов диспепсии оценивалась по 4-х балльной системе: 0 – отсутствие симптомов; 1 – слабо выраженный симптом, проявляющийся время от времени; 2 – умеренно выраженный симптом; 3 – выраженный симптом.

Эндоскопическое обследование больных (ЭГДС) выполнялось во второй и третьей части исследования врачами эндоскопического отделения ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ по стандартной методике с использованием эндоскопа Fujinon EG-590WR. Для оценки степени и стадии гастрита использовалась биопсия по системе OLGA [Rugge M. et al., 2008].

Морфологическое исследование биоптатов слизистой оболочки желудка выполнялось в третьей части исследования, и проводилось заведующим лабораторией патоморфологии ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ, профессором, д.м.н. Хомерики С.Г. Оценивалась степень и стадия гастрита в градациях от 0 до IV.

Диагностика *H.pylori*. В первой и во второй частях исследования первичная диагностика *H. pylori* осуществлялась с помощью одного или нескольких методов: гистологический, БУТ, ^{13}C -УДТ, определение АТ IgG к *H.pylori* в крови, АГ *H.pylori* в кале. Контроль эрадикации в первой части осуществлялся также одним из перечисленных методов. Во второй части использовался только ^{13}C -УДТ. В третьей части исследования первичная диагностика *H. pylori* и оценка степени обсемененности слизистой оболочки желудка *H. pylori* на всех последующих визитах осуществлялась ^{13}C -УДТ. Образцы собранных проб анализировались с помощью ^{13}C инфракрасного спектрометра IR-force 200.

Статистическая обработка материала

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью программы управления электронными таблицами Microsoft Excel 2010 и статистических программ: STATISTICA 10.0 и SPSS 17.0 (SPSSInc., USA).

Описательная статистика для качественных показателей вычислялась как количество и доля (процент) больных для каждого значения показателя. Количественные данные представлены с помощью их среднего значения и

стандартного отклонения. Проводился анализ достоверности различий между группами по непараметрическому критерию Спирмена, U Манна-Уитни, Пирсона (χ^2). Значение $p < 0,05$ (критерий Уилкоксона) рассматривалось как свидетельство значимого различия групп. Проверка соответствия фактического распределения количественных данных нормальному распределению проводилась с помощью критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Для сравнения эффективности режимов эрадикационной терапии использовалась бинарная логистическая регрессия, в результате которой рассчитывались отношения шансов (ОШ) с 95%-ым доверительным интервалом (ДИ). Значение ОШ > 1 принимали за положительную ассоциацию.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты наблюдательного проспективного исследования применения схем эрадикации *Helicobacter pylori* в городе Москве и их эффективности

Диагностика *H. pylori* проводилась всем больным до начала терапии. При первичной диагностике доминировал быстрый уреазный тест. Следует отметить, что частота его использования снизилась с 50% в 2013 г. до 31% в 2019 г. На втором месте было серологическое исследование (определение антител IgG к *H. pylori* в крови), частота применения которого снизилась с 41% в 2014 г до 25,2% в 2019 г. В то же время выявлен рост частоты применения ^{13}C -УДТ с 13% в 2013 г. до 31% в 2019 г. Тест на антиген *H. pylori* в стуле максимально часто использовался в 2013 г. (10,0%), частота его применения снизилась до 4% к 2019 г. Значительно реже применялся гистологический метод (7,5%).

При анализе используемых схем эрадикации за период 2013–2019 гг. отмечено преобладание усиленной висмута трикалия дицитратом тройной терапии: 67% до 2016 г. и 62% – после. Тройная терапия (ИПП + комбинация двух антибиотиков) назначалась в 25% случаев. Квадротерапия

(ИПП + тетрациклин + метронидазол + ВТД) использовалась редко – 2,1% случаев до 2016 г., после 2016 г. ее доля увеличилась до 6,1% (Рисунок 1).

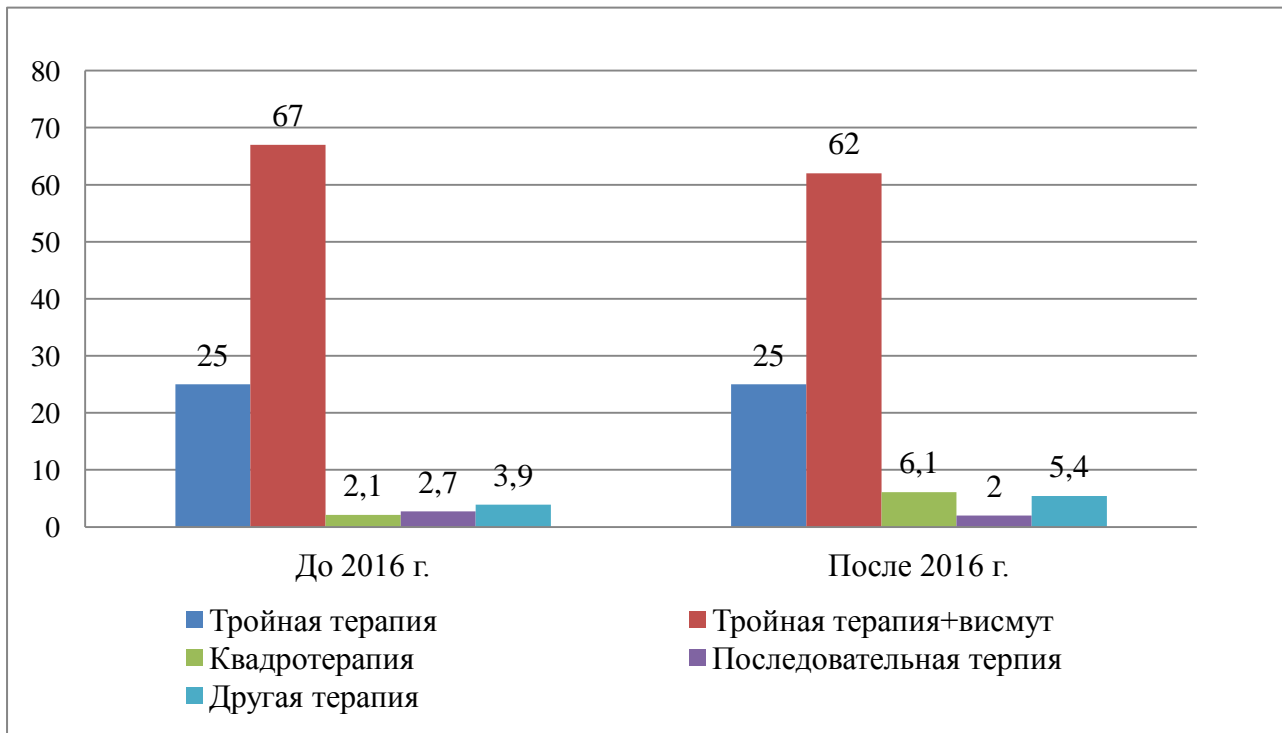


Рисунок 1. Схемы, применяемые для эрадикационной терапии в г. Москве в период с 2013 по 2019 гг.

В 2013–2016 гг. доминировали 10-дневные схемы эрадикации *H.pylori* (60,7%), 14-дневные режимы терапии назначались лишь в 26% случаев, 7-дневные – в 10,4%. В 2016–2019 гг., на первый план вышли 14-дневные режимы, использование которых достигло 64,9%. Применение 10-дневных схем снизилось до 27,7%, 7-дневных – до 4,2% (Рисунок 2).

Среди ИПП в схемах эрадикации врачи наиболее часто назначали омепразол (44,3%), на втором месте – эзомепразол (18,8%) и рабепразол (18,7%), реже использовались пантопразол (13,8%) и лансопразол (2,6%).

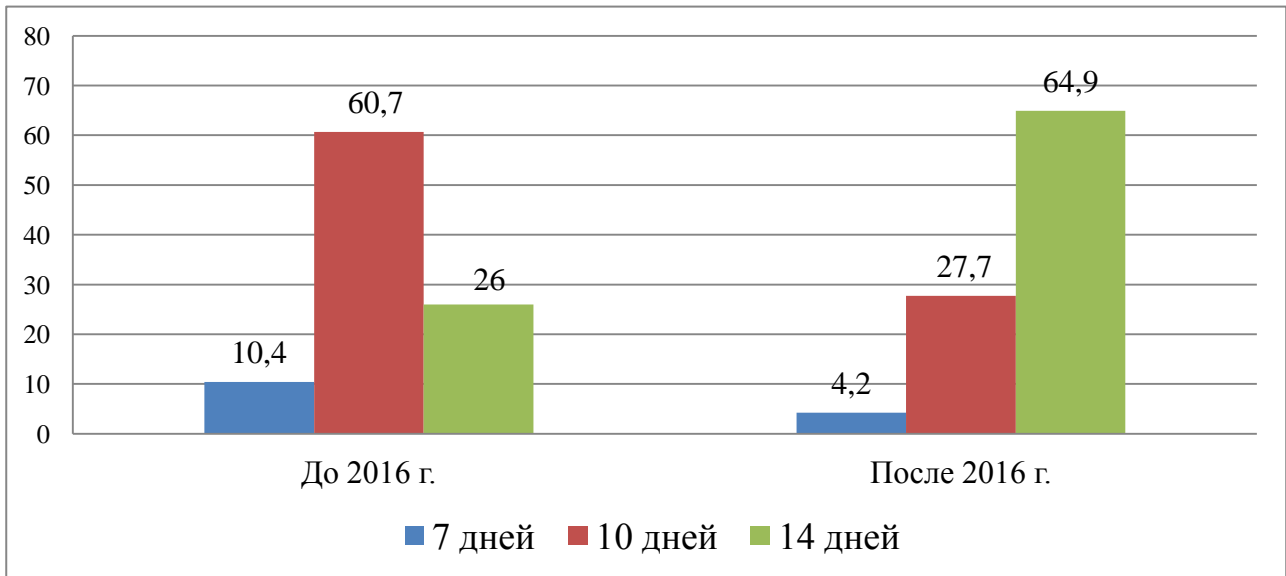


Рисунок 2. Продолжительность эрадикационной терапии в г. Москве в период с 2013 по 2019 гг. (%)

Контроль эффективности эрадикации у всех пациентов осуществлялся не ранее, чем через месяц после окончания лечения, преимущественно с помощью ^{13}C -УДТ (82,7%) и моноклонального теста на АГ *H. pylori* в кале (14,4%).

Наш анализ показал низкую эффективность стандартной тройной терапии (амокксициллин + кларитромицин + ИПП) при любой длительности терапии, однако при добавлении в 14-дневную схему ВТД уровень эрадикации повышается до 89% (ИТТ), ОШ 1,38 [ДИ 95%: 0,94-2,03]. При 10-дневном режиме составляет 75%, ОШ 0,44 [ДИ 95%: 0,3-0,65], Таблица 2.

Таблица 2 – Сравнительный анализ двух режимов эрадикационной терапии (ИТТ)

Показатели	Тройная терапия*		Тройная терапия* + ВТД		χ^2	p
	n	%	n	%		
7 дней	15	68,2	5	62,5	0,09	0,77
10 дней	45	78,9	64	75,3	0,26	0,61
14 дней	26	70,3	102	89,5	7,98	0,01**

Примечание: * – ИПП + кларитромицин + амоксициллин.

** – $p < 0,05$ – значимый уровень достоверности

Удвоенные дозы ИПП в 14-дневной тройной терапии увеличивали уровень эрадикации с 68 до 83% (ИТТ), что было не достоверно из-за малого количества наблюдений ($\chi^2 = 0,59$, $p = 0,45$), Таблица 3.

Таблица 3 – Влияние дозы ИПП на эффективность стандартной тройной терапии

Показатель	Стандартная доза ИПП		Удвоенная доза ИПП		χ^2	p*
	n	%	n	%		
14-дневная терапия	n	%	n	%	0,59	0,45
	21	68	5	83		
10-дневная терапия	n	%	n	%	4,21	0,12
	34	71	9	100		

Примечание: *– за достоверное значение принимается $p < 0,05$

Эффективность тройной терапии с добавлением ВТД, в которой ИПП назначался в стандартной дозе составила 90%, при использовании удвоенной - 89%. Статистически достоверной разницы между назначаемой дозой ИПП выявлено не было ($\chi^2 = 4,91$; $p = 0,18$), Таблица 4.

Таблица 4 – Влияние дозы ИПП на эффективность стандартной тройной терапии, усиленной ВТД

Показатель	Стандартная доза ИПП		Удвоенная доза ИПП		χ^2	p*
	n	%	n	%		
14-дневная терапия	n	%	n	%	4,91	0,18
	84	90	17	89		
10-дневная терапия	n	%	n	%	0,03	0,86
	59	77	4	80		

Примечание: *– за достоверное значение принимается $p < 0,05$

Комплаенс, добавление пробиотиков в схемы эрадикации не повлияли на эффективность терапии ($p > 0,05$).

Таким образом, несмотря на утраченную эффективность, тройная терапия продолжает использоваться 25% врачей. Продолжается назначение 10-дневных режимов, при этом их применение после 2016 г. снизилось. Вместе с тем отмечены и положительные изменения в процессе наблюдения с 2013 г.: значительно возросла частота назначения 14-дневных режимов, которые после 2016 года преобладают; в большинстве случаев назначается тройная терапия, усиленная ВТД. Стандартная тройная терапия утратила свою эффективность, модифицированная тройная терапия с добавлением ВТД, назначаемая на 14 дней, эффективна в 89% случаев (ИТТ).

Результаты рандомизированного клинического исследования эффективности и безопасности тройной эрадикационной терапии, усиленной висмута трикалия дицитратом, с использованием кларитромицина или джозамицина у больных с заболеваниями, ассоциированными с *Helicobacter pylori*

Антихеликобактерная 10-дневная тройная терапия, усиленная ВТД, была эффективна у 70,0% (ИТТ) больных группы с кларитромицином и у 75,0% (ИТТ) в группе с джозамицином ($p = 0,540$). При анализе всех завершивших лечение в соответствии с протоколом (РР) у 82,4% и 84,9% ($p = 0,752$), соответственно.

Общее количество побочных эффектов наблюдалось достоверно больше в группе с кларитромицином – 47,5% против 31,0% в группе с джозамицином ($p = 0,048$). Серьезных нежелательных явлений не отмечалось. Статистические различия были выявлены в возникновении диареи ($p = 0,029$), Рисунок 3.

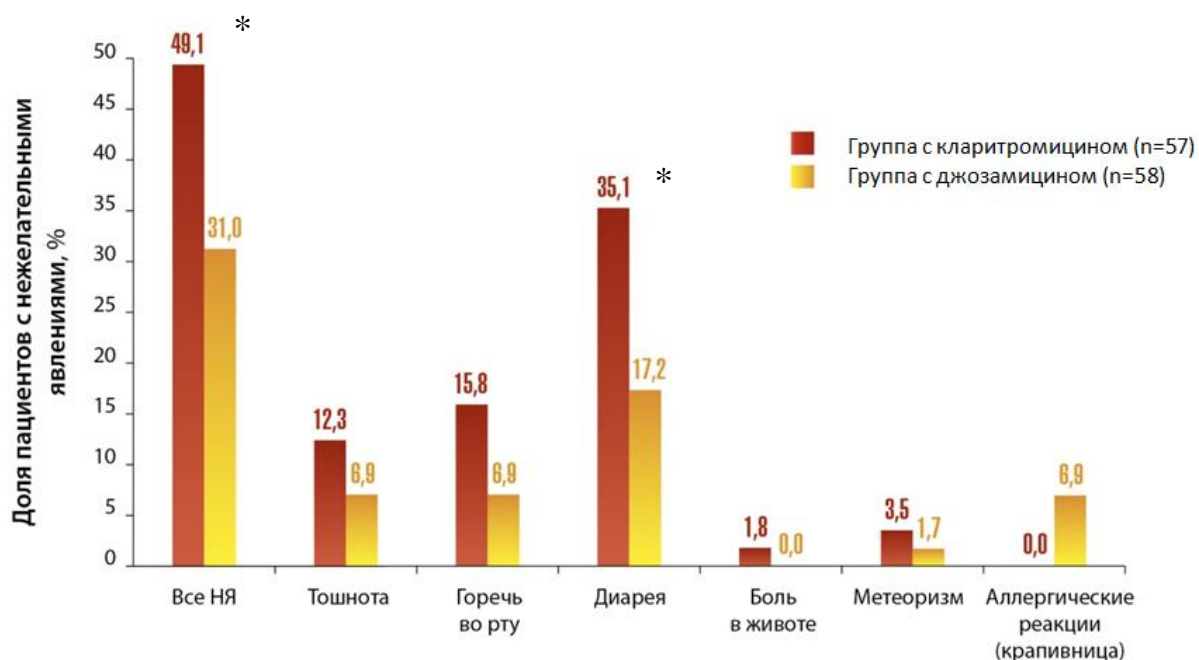


Рисунок 3. Нежелательные явления, зарегистрированные во время исследования у пациентов обеих групп

Примечание: * – $p < 0,05$ – значимый уровень достоверности

Анализ выраженности побочных эффектов показал, что в группе пациентов, получавших кларитромицин, жалобы на диарею ($\chi^2 = 4,04$, $p = 0,05$), «горечь во рту» ($\chi^2 = 3,89$, $p = 0,05$) и тошноту ($\chi^2 = 3,89$, $p = 0,05$) были более выраженные, чем в группе пациентов, получавших джозамицин (Рисунок 4).

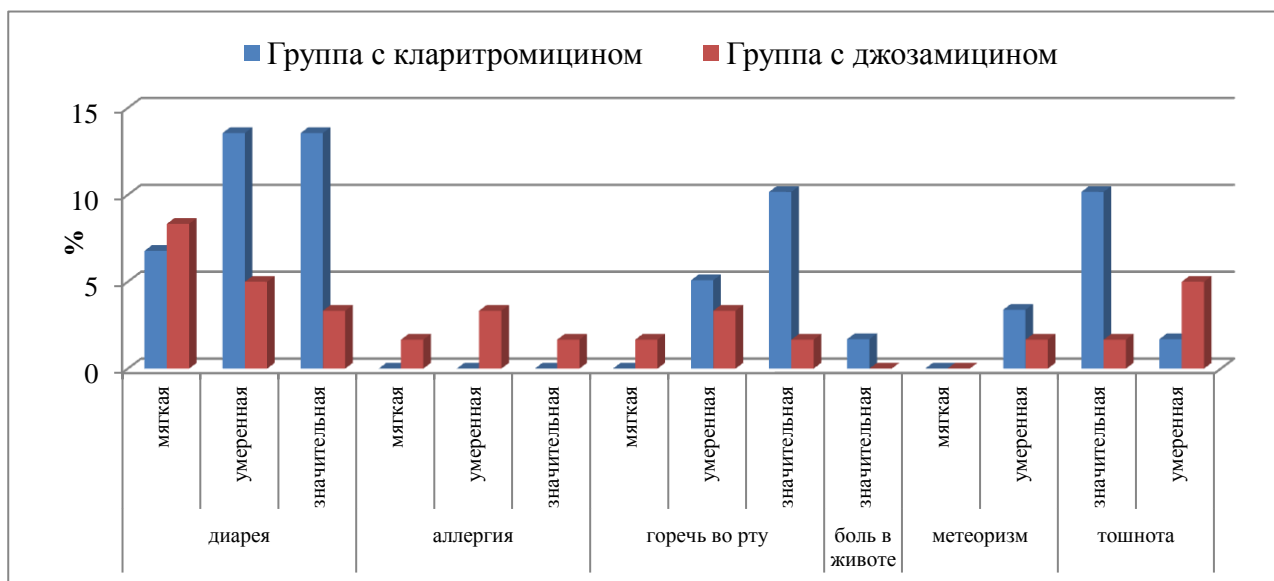


Рисунок 4. Выраженность побочных эффектов на фоне эрадикации в обеих группах

Симптоматическая терапия понадобилась 24% пациентам с диареей, которые получали кларитромицин и только 7% пациентам, которые получали джозамицин ($\chi^2 = 6,75$, $p = 0,01$), 10% пациентам с тошнотой из группы тех, кто получал кларитромицин и только 2% пациентам, которые получали джозамицин ($\chi^2 = 3,89$, $p = 0,05$).

Таким образом, показана сопоставимая эффективность джозамицина и кларитромицина в тройной 10-дневной терапии первой линии, усиленной висмута трикалия дицитратом, при меньшей частоте нежелательных явлений и лучшей переносимости джозамицина.

Результаты исследования эффективности и безопасности монотерапии пробиотиком *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 у пациентов с хроническим гастритом, ассоциированным с *Helicobacter pylori*

При оценке эффективности монотерапии пробиотиком *L. reuteri* DSMZ17648 у пациентов с хроническим гастритом, ассоциированным с *H. pylori*, было показано, что 28-дневный курс как при однократном приеме, так и двукратном достоверно приводит к устойчивому снижению доли больных с симптомами диспепсии, так и уменьшению их интенсивности. Нежелательных явлений на фоне терапии выявлено не было.

При двукратном приеме *L. reuteri* DSMZ17648 по сравнению с однократным наблюдалось достоверное снижение среднего показателя обсемененности слизистой оболочки желудка *H. pylori* с 10,0 ‰ (6,0; 16,4) до 6,0 ‰ (0,5; 17,3) после лечения ($p = 0,033$) и сохранялось при последующих наблюдениях на 58-й ($p = 0,006$) и 160-й дни ($p < 0,001$), Рисунки 5 и 6.

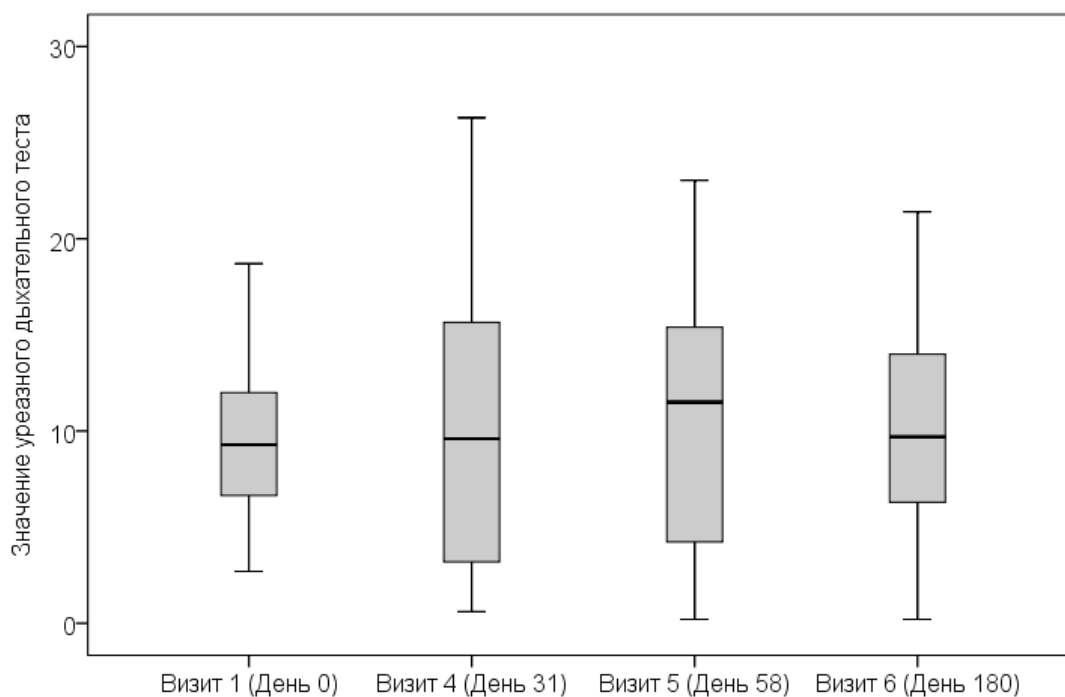


Рисунок 5. Динамика обсемененности слизистой оболочки желудка *H. pylori* по данным ^{13}C -УДТ у пациентов группы «однократный прием *L. reuteri*». Визит 1-4 – лечение, визит 5 и 6 – наблюдение (‰)

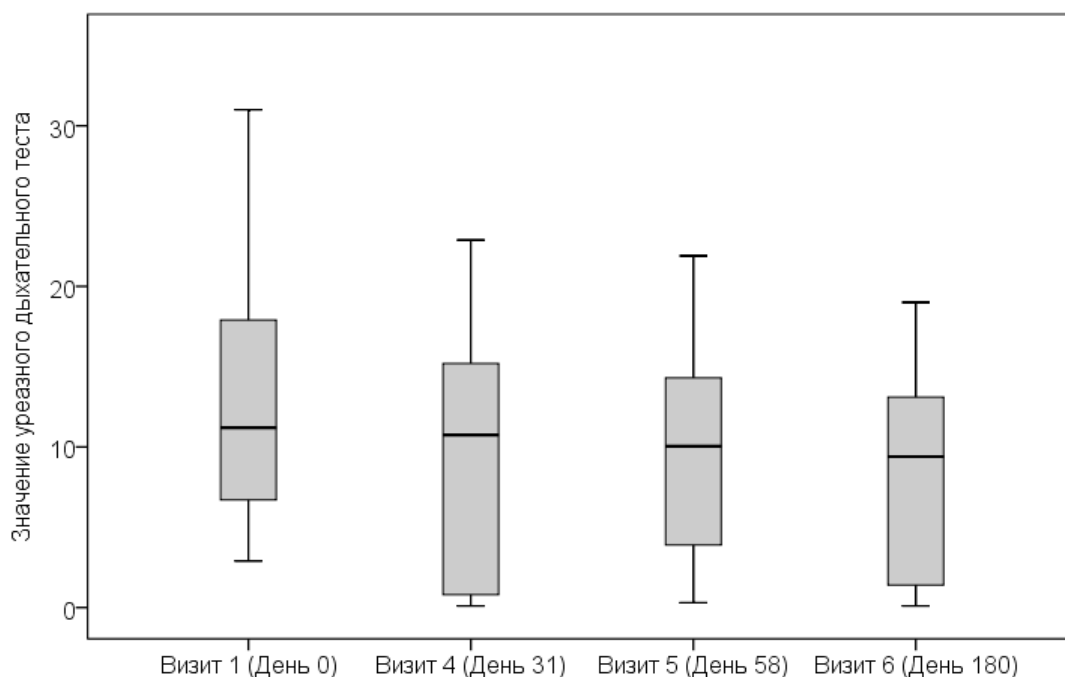


Рисунок 6. Динамика обсемененности слизистой оболочки желудка *H. pylori* по данным ^{13}C -УДТ у пациентов группы «двукратный прием *L. reuteri*». Визит 1-4 – лечение, визит 5 и 6 – наблюдение (‰)

После курса лечения отмечено уменьшение степени воспаления слизистой оболочки желудка по системе OLGA у 5 (26,3%) пациентов, получавших однократно *L. reuteri* DSMZ17648 и у 6 (28,6%) пациентов, получавших дважды в день.

Таким образом, показано снижение степени обсемененности слизистой оболочки желудка по данным ^{13}C -УДТ при двукратном приеме *L. reuteri* DSMZ17648. Пробиотики *L. reuteri* DSMZ17648 не обеспечили эрадикацию *H. pylori*.

ВЫВОДЫ

1. В городе Москве наиболее часто используется стандартная тройная терапия, усиленная висмута трикалия дицитратом – 64,5%, тройная терапия применяется в 25%, редко – квадротерапия (4,1%) и последовательная терапия (2,4%). 7,3% врачей продолжают использовать 7-дневные режимы, 44,4% – 10-дневные, которые не соответствуют международным рекомендациям. Наиболее часто в схемах эрадикации назначаются ингибиторы протонной помпы первого поколения (омепразол – 44%).

2. За период наблюдения с 2013 по 2019 гг. увеличилась частота применения 14-дневных схем терапии с 26% до 64,9%.

3. В г. Москве 14-дневная стандартная тройная терапия не достигает необходимого уровня эрадикации и составляет 70% (ИТТ) и 74 % (РР), ОШ 0,2 [ДИ 95%: 0,12-0,35]. Добавление висмута трикалия дицитрата в 14-дневную тройную терапию повышает уровень эрадикации до 89% (ИТТ) и 91% (РР), ОШ 1,38 [ДИ 95%: 0,94-2,03]; $p = 0,005$.

4. Значимым фактором, повышающим эффективность 14-дневной стандартной тройной терапии, является использование удвоенных доз ингибиторов протонной помпы – 83% (ИТТ), ($\chi^2 = 5,33$, $p = 0,02$).

5. Эффективность 14-дневной стандартной тройной терапии, усиленной висмута трикалия дицитратом, не менялась при увеличении дозы ингибиторов протонной помпы – 89% (ИТТ), ($\chi^2 = 23,68$, $p = 0,01$).

6. Рандомизированное клиническое исследование показало, что эффективность стандартной 10-дневной тройной терапии, усиленной висмута трикалия дицитратом, с джозамицином не уступает режиму с кларитромицином (75,0% против 70,0% (ИТТ) соответственно; $p = 0,540$). При этом побочных эффектов в группе с джозамицином меньше (31,0%), чем с кларитромицином (49,1%); $p = 0,048$.

7. 28-дневный курс приема *L. reuteri* DSMZ17648 в качестве монотерапии обеспечивает снижение обсемененности слизистой оболочки желудка *H. pylori* по данным ^{13}C -уреазного дыхательного теста, что сопровождается в 28,6% случаев снижением степени гастрита, однако не обеспечивает эрадикации *H. pylori*. Нежелательных явлений на фоне приема *L. reuteri* DSMZ17648 выявлено не было.

8. Наиболее эффективной схемой терапии является 14-дневная тройная терапия первой линии, усиленная висмута трикалия дицитратом.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Целесообразно формировать базы данных больных, прошедших эрадикационную терапию, что позволит оценивать эффективность применяемых режимов терапии и выбирать наиболее эффективные.

2. Пациентам с заболеваниями, ассоциированными с *H. pylori*, в качестве эрадикационной терапии первой линии рекомендована 14-дневная стандартная тройная терапия, усиленная висмута трикалия дицитратом.

3. При назначении эрадикационной терапии первой линии необходимо учитывать, что эффективность джозамицина сопоставима кларитромицину при меньшей частоте нежелательных явлений.

4. Пробиотики *L. reuteri* DSMZ17648 в качестве монотерапии не рекомендуются, так как не обеспечивают эрадикацию *H. pylori*.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Бордин Д.С., Янова О.Б., **Войнован И.Н.**, Шапошникова Н.А., Оробей Ю.А., Березина О.И., Ковалева О.И., Калашникова Н.Г., Дубцова Е.А. Эффективность и безопасность тройной антихеликобактерной терапии с добавлением висмута: кларитромицин vs. джозамицин // Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. – 2015. – № 51. – С. 6–10.
2. Бордин Д.С., Эмбутниекс Ю.В., **Войнован И.Н.**, Колбасников С.В. Роль пробиотиков в лечении хеликобактерной инфекции // Фарматека. – 2017. – № 6. – С. 65–69.
3. Бордин Д.С., **Войнован И.Н.**, Колбасников С.В. Доказательная база эффективности *Lactobacillus reuteri* при лечении заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori* // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2016. – Т. 132. – № 8. – С. 82–87.
4. Бордин Д.С., Янова О.Б., **Войнован И.Н.**, Хомерики С.Г., Ким В.А., Быстровская Е.В., Валитова Э.Р. // Эффективность и безопасность пробиотических бактерий *L. reuteri* DSMZ17648 (Хелинорм) у инфицированных *H. pylori*, не имеющих абсолютных показаний для эрадикационной терапии // Лечащий врач. – 2015. – № 8. – С. 22–25.
5. Бордин Д., Колбасников С., Кононова А., **Войнован И.** Роль пробиотиков в лечении заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori* // Врач. – 2015. – № 3. – С. 23–27.
6. Бордин Д.С., **Войнован И.Н.**, Хомерики С.Г., Янова О.Б., Ким В.А., Быстровская Е.В., Шишин К.В. Эффективность и безопасность *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 у инфицированных *Helicobacter pylori* // Лечащий врач. – 2016. – № 5. – С. 106–110.
7. Бордин Д.С., Янова О.Б., Абдулхаков Р.А., Цуканов В.В., Ливзан М.А., Бурков С.Г., Захарова Н.В., Плотникова Е.Ю., Осипенко М.Ф., Тарасова Л.В., Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Бутов М.А., Саблин О.А., Колбасников С.В., **Войнован И.Н.** [и др]. Европейский регистр *Helicobacter pylori* (протокол Нр-EuReg): первые результаты Российских центров // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88. – № 2. – С. 33–38.
8. Бордин Д.С., Эмбутниекс Ю.В., Вологжанина Л.Г., Ильчишина Т.А., **Войнован И.Н.** [и др.]. Европейский регистр *Helicobacter pylori* (Нр-EuReg): анализ данных 2360 больных, получавших терапию первой линии в России // Терапевтический архив. – 2018. – Т. 90. – № 2. – С. 35–42.
9. Бордин Д.С., Мареева Д.В., Токмулина Р.А., **Войнован И.Н.**, Эмбутниекс Ю.В. Как повысить эффективность эрадикационной терапии в России // Эффективная фармакотерапия. – 2018. – № 32. – С. 8–12.

10. Бордин Д.С., Индейкина Л.Х., **Войнован И.Н.**, Сабельникова Е.А. Антибиотик-ассоциированная диарея и эрадикация *Helicobacter pylori*: пути профилактики // Эффективная фармакотерапия. - 2019. – Т. 15. – № 28. – С. 52–57.
11. **Войнован И.Н.**, Эмбутниекс Ю.В., Мареева Д.В., Колбасников С.В., Бордин Д.С. *H. pylori* как фактор риска рака желудка: доказательная база и стратегия первичной профилактики // Альманах клинической медицины. – 2019. – Т. 47. – № 6. – С. 535–547.
12. Бордин Д.С., **Войнован И.Н.**, Колбасников С.В., Эмбутниекс Ю.В. Методы диагностики инфекции *Helicobacter pylori* в клинической практике // Терапевтический архив. – 2018. – Т. 90. – № 12. – С. 133–139.
13. Бордин Д.С., Эмбутниекс Ю.В., Вологжанина Л.Г., Ильчишина Т.А., **Войнован И.Н.**, и др. / Европейский регистр *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg): как изменилась клиническая практика в России с 2013 по 2018 г. // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91. – № 2. – С. 16–24.
14. Бордин Д.С., **Войнован И.Н.**, Эмбутниекс Ю.В., Nyssen O.P., Megraud F., O'Morain C., Perez-Gisbert J. / Европейский регистр *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg) как инструмент для оценки и улучшения клинической практики в Москве // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92. – №2. – С. 12–18.
15. McNicholl A.G., Bordin D.S., Lucendo A., Fadeenko G., Fernandez M.C., **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. – Vol. 18, № 1. – P. 89–98.
16. Nyssen OP, Pérez-Aisa Á, Tepes B, Rodrigo-Sáez L, Romero P.M., Lucendo A., Castro-Fernández M., Phull P., Barrio J., Bujanda L., Ortuño J., Areia M., Brglez Jurecic N., Huguet J.M., Alcaide N., **Voynovan I.**, et.al. // *Helicobacter pylori* first-line and rescue treatments in patients allergic to penicillin: experience from the European Registry on *H. pylori* management (Hp-EuReg) // *Helicobacter*. – 2020. – Vol. 25, № 3. – P. e12686.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

^{13}C -УДТ – ^{13}C -уреазный дыхательный тест

АГ – антиген

АТ IgG – антитела к иммуноглобулинам класса G

БУТ – быстрый уреазный тест

ВТД – висмута трикалия дицитрат

ДИ – доверительный интервал

ИПП – ингибитор протонной помпы

НОГР – Научное общество гастроэнтерологов России

ОШ – отношение шансов

РГА – российская гастроэнтерологическая ассоциация

ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

DOB – Delta Over Baseline – дельта над базовой линией

H. pylori – *Helicobacter pylori* (хеликобактер пилори)

Hp-EuReg – Европейский регистр ведения инфекции *Helicobacter pylori*

ITT – intention-to-treat – анализ данных всех пациентов, начавших терапию

L. reuteri DSMZ17648 – *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648

OLGA – Operative Link for Gastritis Assessment

PP – per-protocol – анализ данных пациентов, полностью выполнивших протокол исследования

Подписано в печать: 03.11.2020

Формат А5

Бумага офсетная. Печать цифровая

Тираж 100 экз.

Типография ООО «Реглет»

129090, г. Москва, ул. пр-т Мира, д. 38