

*На правах рукописи*

**ДЕХНИЧ НАТАЛЬЯ НИКОЛАЕВНА**

**ПУТИ ОПТИМИЗАЦИИ ДИАГНОСТИКИ, ФАРМАКОТЕРАПИИ  
И ПРОФИЛАКТИКИ ГЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ИНФЕКЦИИ  
НА ОСНОВЕ КОМПЛЕКСНОЙ ОЦЕНКИ  
ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ, МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИХ  
И КЛИНИЧЕСКИХ ДАННЫХ**

14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Смоленск – 2020

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России)

**Научный консультант:**

**Козлов Роман Сергеевич**  
доктор медицинских наук, профессор,  
член-корреспондент РАН

**Официальные оппоненты:**

**Журавлева Марина Владимировна** – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней

**Колбин Алексей Сергеевич** – доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины

**Белковец Анна Владимировна** – доктор медицинских наук, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», заведующая клиникой, старший научный сотрудник лаборатории гастроэнтерологии

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 года в \_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.097.03 на базе ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России по адресу: 214019, г. Смоленск, ул. Крупской, 28

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России по адресу: 214019, г. Смоленск, ул. Крупской, 28 и на сайте <http://smolgm.ru>

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
кандидат медицинских наук, доцент

**Левченкова О.С.**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность проблемы

Проблема диагностики, лечения и профилактики инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) остается крайне актуальной в настоящее время. Связано это с высокой распространенностью *H. pylori* в Российской Федерации (РФ) и необходимостью внедрения в клиническую практику схем лечения с максимальной эффективностью (Ивашкин В.Т. и др., 2017). Своевременная адекватная диагностика и эффективная эрадикация инфекции *H. pylori* позволяют ликвидировать активное воспаление слизистой оболочки желудка (СОЖ), предупредить развитие язвенной болезни (ЯБ), уменьшить риск развития предраковых изменений желудка и некардиального рака желудка (Ohkusa T. et al., 2001; Wang J. et al., 2011; Bouvard V. et al., 2009; Mabe K. et al., 2009; Lee Y.C. et al., 2016; Ma J.L. et al., 2012). Для этого фармакотерапия инфекции *H. pylori* должна быть эффективна более чем у 90% пациентов (Sugano K. et al., 2015). Однако в реальной клинической практике уровень уничтожения *H. pylori* достигает лишь 61% (McNicholl A.G. et al., 2015). Антибиотикорезистентность *H. pylori* считается основной проблемой в лечении данной инфекции (Megraud F. et al., 2013; Lim S.G. et al., 2016). При этом распространенность устойчивых штаммов *H. pylori* значительно варьирует в различных странах и регионах (Malferteiner P. et al., 2012). Локальные данные антибиотикорезистентности являются основой для определения стратегии ведения пациентов с инфекцией *H. pylori* и выбора эмпирической терапии. Именно поэтому особенно актуально проведение исследования фармакодинамической активности антимикробных препаратов (АМП) в отношении *H. pylori* и определения чувствительности возбудителя.

Другими причинами неэффективности эрадикационной терапии являются снижение комплаентности и развитие нежелательных реакций на фоне лечения. В связи с этим идет поиск альтернативных антибактериальных средств, обладающих высокой антигеликобактерной активностью и благоприятным профилем безопасности. В качестве альтернативы кларитромицину ряд специалистов рассматривают джозамицин и азитромицин, а левофлоксацину – моксифлоксацин. При этом изучение фармакодинамической активности препаратов является важным критерием для оценки перспектив применения антибиотиков. Для выяснения антигеликобактерной активности различных макролидов и фторхинолонов целесообразно проведение сравнения их фармакодинамической активности в отношении коллекции штаммов *H. pylori*, выделенных в российской популяции пациентов.

Проблемы диагностики и фармакотерапии инфекции *H. pylori* имеют высокое клиничко-социальное значение. Около 95% случаев некардиального рака желудка вызваны длительным течением инфекции *H. pylori* (International Agency for Research on Cancer, 2014). По отчетам Минздрава в РФ за последнее десятилетие сохраняется высокая заболеваемость раком желудка. В 2016 г. этот показатель составил 25,3 на 100 тыс. населения (Здравоохранение в России, 2017). Рак

желудка занимает 4-е место в структуре онкологической заболеваемости и 2-е место в структуре смертности от онкологических заболеваний. Подобная статистика вызывает тревогу и требует внимания медицинской общественности по своевременной диагностике и лечению геликобактерной инфекции. Однако несмотря на наличие национальных клинических рекомендаций выявляются отличия клинической практики ведения больных, инфицированных *H. pylori* (Бордин Д.С. и др., 2016). Именно поэтому актуально проведение анкетирования врачей различных регионов РФ для изучения их представлений о диагностике и лечении *H. pylori*, а также изучение современных особенностей фармакотерапии и методов диагностики геликобактерной инфекции у пациентов с ЯБ в амбулаторно-поликлинических условиях.

Актуальной является проблема выбора продолжительности лечения. В соответствии с рекомендациями международного консенсуса Маастрихт V для повышения эффективности уничтожения инфекции *H. pylori* продолжительность терапии рекомендуется удлинять до 14 дней, если не доказана терапевтическая эффективность более коротких режимов лечения в конкретном регионе (Malfertheiner P. et al., 2017). Именно поэтому целесообразно проведение клинического исследования по оценке эффективности и безопасности 10- и 7-дневной стандартной тройной терапии у взрослых пациентов с инфекцией *H. pylori*. Однако не всем пациентам возможно назначение стандартной тройной эрадикационной терапии. Больные с непереносимостью макролидов и наличием потенциальных факторов риска резистентности к кларитромицину нуждаются в назначении альтернативных режимов антигеликобактерной терапии. Это диктует необходимость поиска новых схем лечения. В связи с чем чрезвычайно актуально проведение клинического исследования по оценке эффективности и безопасности 14-дневной эрадикационной терапии на основе нифуратела в сравнении с 14-дневной стандартной тройной терапией.

### **Степень разработанности темы**

Улучшение диагностики инфекции *H. pylori* и поиск мер по повышению эффективности антигеликобактерной терапии достаточно популярны на настоящем этапе медицины (Сафина Д.Д. и др., 2016; Андреев Д.Н. и др., 2017; Gisbert J.P., McNicholl A.G., 2017). Использование молекулярно-генетических методов увеличило информированность об антибиотикорезистентности *H. pylori*, но полученные данные не всегда свидетельствуют о фенотипической устойчивости возбудителя (Ивашкин В.Т. и др., 2017). Микробиологическая диагностика *H. pylori* с определением фармакодинамической активности антимикробных препаратов стали актуальной задачей в поиске новых решений по определению стратегии ведения пациентов с геликобактерной инфекцией и выбора терапии (Malfertheiner P. et al., 2017). В научной литературе недостаточно информации о состоянии антибиотикорезистентности *H. pylori* в большинстве регионов нашей страны (Ивашкин В.Т. и др., 2017). При этом имеющиеся литературные данные не всегда сопоставимы, так как получены разными методами. В научно-

исследовательских работах нет исчерпывающей информации по выделению, идентификации и определению чувствительности штаммов *H. pylori* к АМП (Исаева Г.Ш., 2010). Кроме того, нет опубликованных данных, сравнивающих фармакодинамическую активность одновременно 14-, 15- и 16-членных макролидов, фторхинолонов II, III и IV поколений в отношении одних и тех же штаммов *H. pylori*.

В настоящее время в литературе нет данных, оценивающих современное представление практикующих врачей о роли инфекции *H. pylori* в патологии человека, диагностике и лечении данного возбудителя, а реальная практика ведения пациентов с инфекцией *H. pylori* остается недостаточно изученной (Маев И.В. и др., 2015).

Стандартная тройная терапия геликобактерной инфекции широко применяется и наиболее изучена во всем мире (Лапина Т.Л. и др., 2013). При этом доля больных с неудачей антигеликобактерной терапии в рутинной клинической практике значительно варьирует, что требует мониторинга эффективности эрадикации инфекции *H. pylori* в конкретном регионе (Graham D.Y. et al., 2010; Gisbert J.P. et al., 2011). В настоящее время идет поиск альтернативных схем антигеликобактерной терапии с учетом роста антибиотикорезистентности *H. pylori* в мире (Hu Y. et al., 2017). В научно-исследовательских работах нет исчерпывающей информации об эффективности и безопасности 14-дневной стандартной тройной терапии. У ряда авторов описаны меры по повышению эффективности лечения, но не разработан алгоритм ведения пациентов с инфекцией *H. pylori* с учетом локальных данных фармакодинамической активности АМП в отношении *H. pylori*, индивидуальной непереносимости и наличие факторов, потенциально снижающих эффективность лечения (Ивашкин В.Т. и др., 2012).

Таким образом, для повышения эффективности лечебных мероприятий и профилактики инфицирования новых индивидуумов *H. pylori* в популяции, представляется очевидной необходимость комплексного подхода к изучению и решению проблемы геликобактерной инфекции, включающего поиск алгоритмов методологии диагностики и ведения пациентов с инфекцией *H. pylori*, а также поиск альтернативной высокоэффективной антигеликобактерной терапии. Исходя из вышеизложенного, решение задач по разработке путей оптимизации диагностики, фармакотерапии и профилактики геликобактерной инфекции относится к числу актуальных проблем современного российского и мирового здравоохранения.

### **Цель исследования**

Разработать пути оптимизации диагностики, фармакотерапии и профилактики геликобактерной инфекции на основе комплексного анализа фармакодинамических параметров современных антимикробных лекарственных средств с применением фармакоэпидемиологических исследований практики эрадикации *H. pylori* и проспективных клинических исследований оценки эффективности и безопасности различных схем антигеликобактерной терапии.

### **Задачи исследования**

1. Исследовать представления врачей различных регионов России о диагностике и фармакотерапии геликобактерной инфекции на основе специально разработанной анкеты.
2. Изучить структуру назначения лекарственных средств при лечении геликобактерной инфекции у пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в амбулаторно-поликлинических условиях путем проведения сравнительного фармакоэпидемиологического исследования.
3. Провести проспективное исследование фармакодинамической активности антимикробных препаратов в отношении штаммов *H. pylori*, выделенных у взрослых пациентов.
4. Оценить динамику фармакодинамических параметров антимикробных лекарственных средств, используемых для лечения геликобактерной инфекции, за период 2009–2017 гг.
5. Сравнить эффективность обнаружения *H. pylori* в гастробиоптатах гистологическим методом, методом полимеразной цепной реакции в реальном времени и бактериологическим методом.
6. Изучить клиническую эффективность и безопасность 10- и 7-дневной стандартной тройной эрадикационной терапии в проспективном сравнительном рандомизированном клиническом исследовании.
7. Провести проспективное сравнительное рандомизированное клиническое исследование эффективности и безопасности 14-дневной тройной терапии на основе нифуратела и 14-дневной стандартной тройной терапии.
8. Разработать алгоритм диагностики и лечения геликобактерной инфекции на этапе амбулаторно-поликлинической и специализированной медицинской помощи для включения в Федеральные клинические рекомендации.

### **Научная новизна исследования**

Впервые:

1. Проведено анкетирование врачей 15 регионов России с использованием опросника, направленного на выяснение методов диагностики и фармакотерапии геликобактерной инфекции.
2. Осуществлена оценка соответствия современным стандартам подходов к диагностике и фармакотерапии геликобактерной инфекции у взрослых пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в амбулаторно-поликлинических условиях.
3. Определена фармакодинамическая активность антимикробных препаратов и её динамика с 2009 г. по 2017 г. в отношении штаммов *H. pylori*, выделенных у взрослых пациентов.

4. Организована система мониторинга фармакодинамических параметров антимикробных лекарственных средств в отношении *H. pylori*.
5. Проведено сравнение информативности различных методов первичной инвазивной диагностики геликобактерной инфекции.
6. Выполнено проспективное сравнительное рандомизированное клиническое исследование эффективности и безопасности 10- и 7-дневной стандартной тройной терапии с учетом данных по антибиотикорезистентности *H. pylori*.
7. Проведено проспективное сравнительное рандомизированное клиническое исследование эффективности и безопасности 14-дневной тройной терапии на основе нифуратела и 14-дневной стандартной тройной терапии с учетом непереносимости макролидов, наличием потенциальных факторов риска резистентности к кларитромицину.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

1. Выявлены основные ошибки в подходах к диагностике и фармакотерапии геликобактерной инфекции, которые обосновывают необходимость проведения дополнительных образовательных мероприятий по улучшению выявления и лечения инфекции *H. pylori*.
2. Полученные фармакодинамические данные по активности антимикробных препаратов позволяют прогнозировать рост устойчивости *H. pylori* и разрабатывать мероприятия, направленные на профилактику формирования и распространения антибиотикорезистентности у *H. pylori*.
3. Созданная коллекция штаммов *H. pylori* необходима для оценки перспективности использования новых классов и групп антимикробных препаратов в Российской Федерации.
4. Организованный мониторинг фармакодинамической активности антимикробных препаратов в отношении *H. pylori* является частью онлайн платформы анализа данных антибиотикорезистентности в России ([www.map.antibiotic.ru](http://www.map.antibiotic.ru)).
5. Обоснована целесообразность комбинации гистологического метода и метода полимеразной цепной реакции в режиме реального времени для повышения эффективности первичной диагностики *H. pylori* в гастробиоптатах.
6. Показана низкая эффективность эрадикации *H. pylori* при применении 7-дневной стандартной тройной терапии и удовлетворительная эффективность эрадикации *H. pylori* при использовании 10- и 14-дневной стандартной тройной терапии у взрослых.
7. Предложена альтернативная антигеликобактерная терапия первой линии с применением 14-дневной тройной терапии на основе нифуратела у пациентов с непереносимостью макролидов и наличием потенциальных факторов риска резистентности к кларитромицину.

8. Разработан алгоритм диагностики и лечения инфекции *H. pylori* на этапе амбулаторно-поликлинической и специализированной медицинской помощи для регионов с низким уровнем резистентности *H. pylori* к кларитромицину для включения в региональные клинические рекомендации.

### **Методология и методы исследования**

Современные принципы проведения клинических исследований явились методологической основой для настоящей научно-исследовательской работы. Для достижения цели исследования и решения поставленных задач использовались следующие методы исследования: анкетирование, фармакоэпидемиологический, клинический, эндоскопический, микробиологический, молекулярно-генетический, гистологический, иммунологический, статистический.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Подходы к диагностике и фармакотерапии геликобактерной инфекции у пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в амбулаторно-поликлинических условиях в большинстве случаев не соответствуют современным стандартам.
2. Разработка клинических рекомендаций по эмпирической терапии инфекции *H. pylori* должна учитывать региональные особенности фармакодинамических параметров антимикробных препаратов.
3. Использование комбинации гистологического метода и метода полимеразной цепной реакции в реальном времени позволяет быстро и качественно выявлять *H. pylori* в гастробиоптатах и на этой основе своевременно назначать антигеликобактерную терапию.
4. Семидневная стандартная тройная терапия не может быть рекомендована для лечения геликобактерной инфекции ввиду её недостаточной эффективности. В качестве антигеликобактерной терапии первой линии оправдано использование стандартной тройной терапии в течение 10-14 дней.
5. Высокая эффективность эрадикации *H. pylori* и удовлетворительный профиль безопасности тройной терапии на основе нифуратела в течение 14 дней позволяют рекомендовать её в качестве альтернативной терапии первой линии пациентам с непереносимостью макролидов и наличием потенциальных факторов риска резистентности к кларитромицину.

### **Степень достоверности полученных результатов**

Достоверность результатов диссертационного исследования обеспечивается использованием современных методов исследования, соответствием дизайна поставленным в работе целям и задачам. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, полностью основаны на фактических данных, полученных в ходе работы. Статистический анализ и интерпретация полученных результатов проведены с использованием современных

методов обработки информации и статистического анализа. Достоверность была подтверждена актом проверки первичного материала 29 ноября 2019 г.

### **Апробация результатов работы**

Апробация диссертации проведена на совместном заседании кафедр клинической фармакологии, факультетской терапии, госпитальной терапии, пропедевтики внутренних болезней, общей врачебной практики, поликлинической терапии с курсом гериатрии ФДПО, терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики ФДПО, НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России 16 декабря 2019 г.

Основные материалы работы были доложены и обсуждены на Российских гастроэнтерологических неделях (Москва, 2010, 2011, 2015–2019), Смоленских областных и городских конференциях для врачей (2008–2019), Семинаре «Современные подходы к терапии кислотозависимых заболеваний» (Калуга, 2008), Семинаре «Антигеликобактерная терапия» (Тула, 2008), Научных обществах терапевтов г. Смоленска (2009, 2010, 2011, 2015, 2019), Международной конференции «Актуальные вопросы микробиологии, иммунологии и инфектологии» (Витебск, 2011), 21 European Congress on Clinical Microbiology and Infectious Diseases and the 27 International Congress on Chemotherapy (Милан, 2011), Научно-практической конференции, посвященной 90-летию со дня рождения Е.И. Зайцевой (Смоленск, 2011), XIX Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2012), Национальном интернет обществе специалистов по внутренним болезням «Интернист» XLIII интернет сессии (Москва, 2015), Научно-практических Невских конгрессах «Реалии и новые горизонты в гастроэнтерологии» (Санкт-Петербург, 2015–2019), Научном обществе терапевтов г. Брянск (Брянск, 2016), Научном обществе терапевтов г. Орел (Орел, 2016), European Helicobacter and Microbiota Study Group EHMSG XXIX<sup>th</sup> International Workshop on Helicobacter & Microbiota in Inflammation & Cancer (Магдебург, 2016), Межобластных научно-практических конференциях Бороховские чтения «Актуальные вопросы диагностики заболеваний внутренних органов» (Смоленск, 2016, 2017, 2019), Межрегиональном медицинском форуме «Актуальные вопросы совершенствования медицинской помощи» (Тверь, 2016), 27 European Congress on Clinical Microbiology and Infectious Diseases (Вена, 2017), Экспертном совете Российской гастроэнтерологической ассоциации «Лечение инфекции *H. pylori*: мейнстрим и новации» (Москва, 2017), Всероссийских научно-практических конференциях «Актуальные проблемы педиатрии. Медико-социальные аспекты» (Смоленск, 2017–2019), Всероссийских научно-практических конференциях «Желудок. Метаболическая организация функций желудка» (Москва, 2018, 2019), Национальном интернет обществе специалистов по внутренним болезням «Интернист» интернет сессии «Диагностика инфекции *Helicobacter pylori*: реалии и возможности» (Москва, 2018), 45-й сессии ЦНИИ гастроэнтерологии «Вопросы онкологии в практике гастроэнтеролога» (Москва, 2019), Межрегиональ-

ной научно-практической конференции «Актуальные вопросы современных нейронаук» (Смоленск, 2019), Научно-практической конференции «Фибрилляция предсердий у коморбидного больного: диагностика и терапия» (Москва, 2019), Консилиуме «Первичный пациент с гастроэнтерологическими жалобами: ориентировочная основа действий на примере клинических случаев» (Тверь, 2019), Школе практического гастроэнтеролога и терапевта (Волгоград, 2019).

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты работы внедрены в учебный процесс кафедр клинической фармакологии, факультетской терапии, общественного здоровья и здравоохранения ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России. Читаются лекции и проводятся практические занятия для студентов и врачей различных специальностей.

Лекции с результатами проведенных исследований размещены на информационном интернет портале <https://internist.ru> национального интернет общества специалистов по внутренним болезням «Интернист», предназначенного для дистанционного профессионального образования врачей, студентов, а также других специалистов здравоохранения.

Результаты исследований нашли отражение в клинических рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых (Москва, 2018); клинических рекомендациях по ведению первичных пациентов с диспепсией (Москва, 2018); учебно-методических пособиях: «Язвенная болезнь и хронический гастрит» (Смоленск, 2018), «Выделение, идентификация и определение чувствительности *H. pylori* к антимикробным препаратам» (Смоленск, 2018); учебнике для студентов и врачей «Прикладная фармакоэпидемиология» (Москва, 2008); пособия для врачей-терапевтов «Краткие алгоритмы ведения пациентов на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи» (Москва, 2019).

Разработаны и внедрены в работу лаборатории микробиологии НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России рекомендации по выделению, идентификации и определению чувствительности *H. pylori* к антимикробным препаратам.

Разработанный алгоритм ведения больных с инфекцией *H. pylori* внедрен в работу гастроэнтерологических, эндоскопических и терапевтических отделений ОГБУЗ «Клиническая больница №1», ОГБУЗ «Смоленская областная клиническая больница», поликлиник №3, №7 г. Смоленска, ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никитина МЧС России (г. Санкт-Петербург), ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.В. Виноградова» ДЗМ (г. Москва).

### **Личный вклад автора**

Личное участие автора заключалось в определении основной идеи исследования, его планировании, разработке протоколов исследований и методов их выполнения, патентно-информационном поиске, получении одобрения независимого этического комитета, наборе материала, оформлении первичной доку-

ментации, координировании выполнения эндоскопических и микробиологических исследований, статистической обработке, анализе и публикации результатов, написании диссертации. Автор непосредственно проводила набор пациентов для включения в исследование. Соискателем лично выполнены все клинические исследования (100%), лечение, мониторинг нежелательных реакций и проспективное наблюдение пациентов.

### **Публикации по теме диссертации**

По теме диссертации опубликовано 44 научные работы, из них 15 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации материалов диссертаций на соискание ученой степени доктора наук, 3 статьи в журналах, входящих в Web of Science или Scopus, 2 учебно-методических пособия (одобрены и рекомендованы ЦМС СГМУ протокол № 3 от 20.12.2018 г.), глава в учебнике для студентов и врачей, алгоритм в пособии для врачей-терапевтов, 1 патент на изобретение (№ 2699567).

### **Объём и структура диссертации**

Работа изложена на 300 страницах машинописного текста и состоит из введения, трёх глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 43 рисунками и 53 таблицами. Список литературы содержит 438 источников, из них 72 отечественных и 366 зарубежных.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **Материалы и методы исследования**

Работа содержит 6 научных исследований по теме диссертации.

**Анкетирование врачей различных регионов РФ «Диагностика *H. pylori* и выбор эрадикационной терапии»** включало опрос 261 врача лечебно-профилактических учреждений в 15 городах России (Орел, Санкт-Петербург, Великий Новгород, Смоленск, Красноярск, Ульяновск, Краснодар, Архангельск, Ярославль, Уфа, Брянск, Калининград, Нижний Новгород, Москва, Тюмень) в 2016-2017 гг. Список центров указан в последовательности проведения опросов в городах-участниках исследования. Сбор данных предусматривал добровольное анонимное анкетирование врачей с использованием опросника, состоящего из 12 вопросов, направленных на выяснение показаний, методах диагностики *H. pylori* и используемых схем антигеликобактерной терапии.

**Ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование «Фармакотерапия язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки у взрослых пациентов в амбулаторной практике»** заключалось в анализе 100 амбулаторных карт пациентов, обратившихся в поликлиники г. Смоленска по поводу эпизода ЯБ в 2015–2018 гг. На каждый случай заболевания заполнялась специ-

ально разработанная индивидуальная регистрационная карта (ИРК), где указывались общие и демографические данные, основное заболевание и его осложнения, сопутствующие заболевания, методы диагностики *H. pylori*, назначавшиеся лекарственные средства, а также исход амбулаторного лечения. Результаты исследования сравнивались с данными ретроспективного фармакоэпидемиологического исследования, проведенного в 2004–2005 гг.

Протокол исследования был одобрен Независимым Этическим Комитетом при ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России (выписка из протокола заседания № 203 от 11.05.2017 г.).

**Перспективное исследование фармакодинамической активности антимикробных препаратов в отношении штаммов *H. pylori*** включало обследование 783 амбулаторных и госпитализированных взрослых пациентов, обратившихся за медицинской помощью по поводу диспепсических жалоб и проходивших эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) в 2009–2017 гг. Материалом для исследования явились гастробиоптаты пациентов с положительным быстрым уреазным тестом по результатам ХЕЛПИЛ-теста (АМА Со.Ltd., Россия). В ходе ЭГДС для бактериологического посева осуществлялось взятие четырех образцов биопсийного материала СОЖ. В качестве транспортной среды использовались фосфатный буфер (Sigma, США) или коммерческая транспортная среда Portagerm pylori (BioMerieux, Франция). Хранение биоптатов в транспортной среде осуществлялось при температуре от +2 до +4<sup>0</sup>С.

Перед посевом биопсийный материал гомогенизировался и помещался на поверхности чашек с питательными средами. В качестве питательных сред использовались колумбийский кровяной агар (OXOID, Великобритания) с добавлением 5% бараньей крови, такая же среда с добавлением селективной добавки *H. pylori* (OXOID, Великобритания), селективная коммерческая питательная среда Pylori agar (BioMerieux, Франция), неселективная среда на основе агара Мюллера Хинтон (BBL, США) с добавлением 5% бараньей крови. Чашки с посевами инкубировались в микроаэрофильной атмосфере (O<sub>2</sub> 11%, CO<sub>2</sub> 9%, N<sub>2</sub> 80%) при температуре от +35<sup>0</sup>С до +37<sup>0</sup>С и влажности 95% до 5 суток. Первичный учет результатов посева проводился через 3 суток. В случае отсутствия признаков роста, инкубация продлялась до 10 суток. На 3-5 сутки *H. pylori* формировал мелкие, круглые, гладкие, прозрачные колонии диаметром 1-3 мм. При получении роста колоний по морфологии сходных с *H. pylori*, проводилась их идентификация с окраской мазка по Граму, биохимическими тестами (уреазный, каталазный, оксидазный), профилированием рибосомальных белков с использованием метода MALDI-TOF Biotyper (Bruker, Германия), амплификацией нуклеиновых кислот с применением полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) «АмплиСенс® *Helicobacter pylori*-FL» (ООО «ИнтерЛаб-Сервис», Россия). Экстракция ДНК из исследуемых образцов проводилась в присутствии внутреннего контрольного образца с использованием комплекта реа-

гентов «ДНК-сорб-Б». Анализ и амплификацию образцов проводили с помощью Rotor-Gene 6000 (Corbet Research, Австралия) с системой детекции флуоресцентного сигнала в режиме реального времени.

Хранение штаммов по настоящее время осуществляется в пробирках с триптиказо-соевым бульоном (BioMerieux, Франция) с добавлением 30% стерильного глицерина (Sigma, США) при температуре  $-70^{\circ}\text{C}$ .

Определение фармакодинамической активности антимикробных препаратов в отношении 276 выделенных штаммов *H. pylori* проводилось методом последовательных разведений в катион-сбалансированном агаре Мюллера-Хинтон (OXOID, Великобритания) с добавлением 5% бараньей крови. Для приготовления инокулюма использовалась 72-х часовая культура *H. pylori*, разведенная в 3-5 мл стерильного физиологического раствора до достижения плотности, эквивалентной стандарту мутности 2 по McFarland (DEN-1 McFarland Densitometr, BIOSAN, Латвия) с непосредственной инокуляцией чашек с последовательными разведениями антимикробных препаратов с помощью Multipoint Inoculator (Mast Diagnostics, Великобритания). Инкубация чашек проводилась 72 часа в микроаэрофильных условиях при температуре от  $+35^{\circ}\text{C}$  до  $+37^{\circ}\text{C}$ . Определялись фармакодинамические параметры эритромицина, кларитромицина, амоксициллина, метронидазола, левофлоксацина, тетрациклина, азитромицина, джозамицина, ципрофлоксацина, рифампицина, моксифлоксацина в отношении выделенных штаммов *H. pylori*. Минимальная подавляющая концентрация (МПК) определялась наименьшей концентрацией антибактериального препарата, подавляющего видимый рост микроорганизма *in vitro*. Для оценки фармакодинамической активности различных антимикробных препаратов в отношении *H. pylori* использовались критерии EUCAST 2018 г. Сравнивались значения минимальной концентрации тестируемого антимикробного препарата, подавляющего рост 50% (МПК<sub>50</sub>) и 90% (МПК<sub>90</sub>) штаммов *H. pylori*, а также распределение значений МПК.

**Эффективность обнаружения *H. pylori* гистологическим методом и ПЦР-РВ в гастробиоптатах у пациентов с выделенной культурой *H. pylori* бактериологическим методом** заключалась в оценке результатов первичной инвазивной диагностики геликобактерной инфекции у 278 пациентов с выделенной культурой *H. pylori*. Пациенты были разделены на 2 группы. В первой группе больных (n=105) биоптаты СОЖ исследовались бактериологическим и гистологическим методами. Во второй группе больных (n=173) – бактериологическим методом и методом ПЦР-РВ. Для гистологического исследования два биоптата (один из антрального отдела, один из тела желудка) помещались в 10% формалин и доставлялись в патогистологическую лабораторию ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии». Окраска препаратов производилась по Романовскому-Гимзе. Исследование осуществлялось с помощью световой микроскопии. Оценка биопсийных образцов проводилась в соответствии с Сиднейской классификацией. *H. pylori* определялся в виде мелких слегка извитых палочек синего

цвета, находящихся в непосредственной близости от собственной пластинки СОЖ и на поверхности эпителиальных клеток. Для ПЦР-РВ два биоптата (один из антрального отдела, один из тела желудка) помещались в 0,5 мл стерильного физиологического раствора и доставлялись в лабораторию молекулярной диагностики НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, где проводилось определение ДНК *H. pylori* с помощью тест-системы «АмплиСенс® *Helicobacter pylori*-FL» (ООО «ИнтерЛабСервис», Россия).

**В рандомизированное открытое сравнительное клиническое исследование «Эффективность и переносимость 10- и 7-дневной стандартной тройной терапии у пациентов с инфекцией *H. pylori*»** было включено 136 пациентов с подтвержденной инфекцией *H. pylori* и симптомами диспепсии, ранее не получавших антигеликобактерную терапию. Больные были рандомизированы на две группы. Пациенты первой группы (68 человек) получали эзомепразол (эманера) 20 мг 2 раза в сутки за 30 минут до еды, кларитромицин (кларид) 500 мг 2 раза в сутки до еды и амоксициллин (флемоксин солютаб) 1000 мг 2 раза в сутки после еды в течение 10 дней. Пациенты второй (контрольной) группы (68 человек) получали эзомепразол (эманера) 20 мг 2 раза в сутки за 30 минут до еды, кларитромицин (кларид) 500 мг 2 раза в сутки до еды и амоксициллин (флемоксин солютаб) 1000 мг 2 раза в сутки после еды в течение 7 дней. Исследование проводилось с 01.01.2015 г. по 01.05.2018 г.

При включении в исследование у пациента собирались жалобы, анамнез, демографические характеристики, данные о симптомах заболевания, предшествующей фармакотерапии, выполнялось общеклиническое физическое исследование с определением основных показателей жизнедеятельности. На каждого пациента заполнялась первичная документация и специально разработанная ИРК.

В ходе каждого этапа лечения (терапии первой линии, терапии второй линии, терапии третьей линии) предусматривалось 2 визита для каждого пациента и 10/7 телефонных звонков. Были оценены клиническая эффективность, переносимость и успешность эрадикации *H. pylori*. Клиническая эффективность оценивалась исчезновением диспепсических жалоб на момент окончания антигеликобактерной терапии. Нежелательные реакции оценивались ежедневно в период проводимой терапии по телефону. Эффективность эрадикации *H. pylori* оценивалась определением антигена *H. pylori* в кале лабораторным способом с использованием One-Step *H. pylori* Fecal Antigen Assay (Novamed, Израиль) не ранее чем через 4 недели после окончания курса антигеликобактерной терапии либо после окончания лечения любыми АМП или антисекреторными средствами сопутствующих заболеваний.

В случае неэффективности стандартной тройной терапии пациенту, при его согласии, была назначена терапия второй линии, включающая эзомепразол (эманера) 20 мг 2 раза в сутки за 30 минут до еды, висмута трикалия дицитрат (улькавис) 120 мг 3 раза в сутки за 60 минут до еды и на ночь,

тетрациклин 500 мг 4 раза в сутки через 2 часа после еды и метронидазол (трихопол) 500 мг 3 раза в сутки после еды в течение 10 дней.

В случае неэффективности терапии второй линии пациенту, при его согласии, была назначена терапия третьей линии, включающая эзомепразол (эманера) 20 мг 2 раза в сутки за 30 минут до еды, левофлоксацин (таваник) 500 мг 2 раза в сутки до еды и амоксициллин (флемоксин соллютаб) 1000 мг 2 раза в сутки после еды в течение 10 дней.

Протокол исследования был одобрен Независимым Этическим Комитетом при ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России (выписка из протокола заседания № 185 от 12.02.2015 г.).

**В рандомизированное открытое сравнительное клиническое исследование «Эффективность и переносимость 14-дневной тройной эрадикационной терапии на основе нифуратела и 14-дневной стандартной тройной терапии на основе кларитромицина у пациентов с инфекцией *H. pylori*»** было включено 70 пациентов с подтвержденной инфекцией *H. pylori* и симптомами диспепсии. Больные были рандомизированы на две группы. Пациенты первой группы (35 человек) принимали эзомепразол (эманера) 20 мг 2 раза в сутки за 30 минут до еды, нифурател (макмирор) 400 мг 2 раза в сутки после еды и амоксициллин (флемоксин соллютаб) 1000 мг 2 раза в сутки через 15 минут после нифуратела в течение 14 дней. Пациенты второй (контрольной) группы (35 человек) принимали эзомепразол (эманера) 20 мг 2 раза в сутки за 30 минут до еды, кларитромицин (клацид) 500 мг 2 раза в сутки после еды и амоксициллин (флемоксин соллютаб) 1000 мг 2 раза в сутки после еды в течение 14 дней. Исследование проводилось с 01.06.2018 г. по 01.06.2019 г.

При включении в исследование после заполнения формы информированного согласия у пациента собирались жалобы, анамнез, демографические характеристики, данные о симптомах заболевания, предшествующей фармакотерапии, выполнялось общеклиническое физическое исследование с определением основных показателей жизнедеятельности. На каждого пациента заполнялась первичная документация и специально разработанная ИРК. В ходе исследования предусматривалось 4 визита для каждого пациента и 14 телефонных звонков. Были оценены клиническая эффективность, переносимость, приверженность к терапии, качество жизни и успешность эрадикации *H. pylori*. Клиническая эффективность оценивалась по исчезновению диспепсических жалоб на момент окончания антигеликобактерной терапии и через 6 месяцев после окончания лечения. Приверженность к терапии оценивалась ежедневно в период лечения с использованием шкалы комплаентности Мориски-Грин по телефону. Качество жизни оценивалось с использованием опросника SF-36 в день включения пациента в исследование, на следующий день после окончания эрадикационной терапии и через 6 месяцев после окончания лечения. Нежелательные реакции оценивались ежедневно по телефону в период проводимой терапии. Эффективность эрадикации *H. pylori* оценивалась определением антигена *H. pylori* в кале лабора-

торным способом с использованием One-Step *H. pylori* Fecal Antigen Assay (Novamed, Израиль) не ранее чем через 4 недели после окончания курса антигеликобактерной терапии либо после окончания лечения любыми АМП или антисекреторными средствами сопутствующих заболеваний.

Протокол исследования был одобрен Независимым Этическим Комитетом при ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России (выписка из протокола заседания № 210 от 31.05.2018 г.).

### **Статистическая обработка результатов исследования**

Регистрация и статистическая обработка данных анкетирования и исследования информативности первичных инвазивных методов диагностики выполнялись в программе MS Office Excel 2016 для Windows 10. Расчет чувствительности диагностического метода выполнялся по формуле как доля истинно положительных результатов среди всех проведенных тестов.

Данные фармакоэпидемиологического исследования, внесенные в ИРК, были введены путем двойного ввода в электронную базу данных OpenClinica 3.6 Community Edition. Статистическая обработка данных производилась с помощью языка статистического анализа R v. 3.5.1.

Данные исследования фармакодинамической активности антимикробных препаратов были внесены путем двойного ввода в электронную базу данных Microsoft SQL Server 2012 с использованием МИС Mlab. Агрегация и подготовка данных производилась средствами языка структурированных запросов T-SQL, а также программой MlabReporter. Статистический анализ проводился с помощью языка T-SQL и программного пакета RStudio v. 1.1.353 for Windows (RStudio Inc., USA), R v. 3.4.1.

Данные клинических исследований, указанные в ИРК, были внесены путем двойного ввода в специально разработанные электронные базы данных, созданные на основе Microsoft SQL Server 2016. Эффективность эрадикации *H. pylori* оценивалась отдельно у всех пациентов, включенных в исследование и рандомизированных в группы (анализ intention-to-treat, ИТТ), и у пациентов, полностью закончивших лечение по протоколу (анализ per-protocol, РР). Из РР-анализа исключались пациенты, преждевременно закончившие исследование по поводу возникновения нежелательных реакций, а также принявшие менее 90% назначенных лекарственных препаратов. Данные, внесенные в опросник SF-36, вводились в онлайн-калькулятор для подсчета показателей качества жизни. Числовые значения показателей качества жизни сравнивали попарно внутри и между группами до и после лечения, до лечения и через 6 месяцев после лечения.

Для описания непрерывных переменных, распределение которых значимо не отличалось от нормального, использовались минимальное (Min), максимальное (Max), среднее арифметическое (M) значения, стандартное отклонение (SD). В случаях, когда распределение непрерывных переменных значимо отличалось от нормального, использовались минимальное (Min),

максимальное (Max) значения, медиана (Me), первый (Q1), третий квартили (Q3). Проверка гипотезы о согласии распределения изучаемого показателя с нормальным осуществлялась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для описания категориальных переменных использовались абсолютная (n) и относительная (%) частоты. Для сравнения непрерывных переменных между независимыми группами в случае согласия распределения с нормальным законом использовался тест Стьюдента. В случае статистически значимого отличия распределения от нормального закона использовался критерий Манна-Уитни. Проверка гипотез о неравномерном распределении частот осуществлялась с помощью критерия Фишера. При проверке статистических гипотез использовался уровень значимости  $\alpha=0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Результаты анкетирования врачей различных регионов РФ «Диагностика *H. pylori* и выбор эрадикационной терапии»

В исследовании приняли участие 261 врач (доля женщин 87,7%) в возрасте от 24 до 74 лет (средний возраст  $47,5 \pm 12,95$  лет). Среди респондентов 61,1% (n=159) составили терапевты, 19% (n=50) – гастроэнтерологи, 14,2% (n=37) – педиатры, 5,7% (n=15) – врачи общей практики.

По результатам анкетирования первичную диагностику *H. pylori* проводят при ЯБ и хроническом гастрите 85% (n=221) и 84% (n=219) опрошенных, соответственно. Считают целесообразным проводить обследование на наличие геликобактерной инфекции при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни 59,4% (n=155) участников исследования, НПВП-гастропатии – 32% (n=84), МАЛТ-лимфоме – 32% (n=84), раке желудка – 30,7% (n=80), аутоиммунной тромбоцитопении – 16,8% (n=44) респондентов.

Было выявлено, что 86,9% (n=227) опрошенных информированы о методах первичной диагностики *H. pylori*. При этом наиболее часто были отмечены инвазивные методы, предусматривающие проведение ЭГДС и взятие биоптатов СОЖ. На использование гистологического метода и быстрого уреазного теста указали 41,8% (n=109) и 38% (n=99) врачей, соответственно. Неинвазивные методы диагностики *H. pylori*, такие как дыхательный метод с мочевиной  $^{13}\text{C}$ , определение антигена *H. pylori* в кале и серологический метод, отметили 29,5% (n=77), 32,2% (n=84) и 34,4% (n=90) респондентов, соответственно. Однако 7,7% (n=20) опрошенных врачей признались, что назначают лечение без подтверждения обнаружения инфекции *H. pylori*, а 8% (n=21) – указали на отсутствие необходимых диагностических методов в клинике.

Оценка указанной антигеликобактерной терапии проводилась в соответствии с рекомендациями РГА по диагностике и лечению инфекции *H. pylori* у взрослых 2012 г. и ESPGHAN по ведению *H. pylori* у детей и подростков 2016 г. Однако не все врачи отметили, что проводят антигеликобак-

терную терапию. Часть докторов (7,7%, n=20) указали, что для назначения эрадикационной терапии направляют пациентов к врачу-гастроэнтерологу. Таким образом, из 261 проанкетированных врачей 241 респондент практиковал назначение антигеликобактерной терапии.

При этом 49,8% (n=120) врачей указали адекватные дозы лекарственных препаратов и компоненты эрадикационной терапии первой линии, что соответствовало полностью адекватной терапии по классификации С.М. Kunin. Часть респондентов (14,9%, n=36) осуществили рациональный выбор лекарственных препаратов в составе терапии первой линии, однако не указали их дозировки и продолжительность лечения. Данная терапия была расценена как вероятно адекватная. Таким образом, при выборе препаратов, входящих в состав антигеликобактерной терапии первой линии 64,7% (n=156) схем, указанных в опросниках, соответствовали современным рекомендациям. Среди указанных схем адекватной терапии преимущественно упоминалась стандартная тройная терапия, состоящая из ингибитора протонной помпы (ИПП), кларитромицина, амоксициллина или метронидазола, в том числе в комбинации с препаратом висмута (63,1%, n=152), в четырех случаях (1,6%) – квадротерапия с препаратом висмута. Длительность стандартной тройной терапии чаще составляла 10-14 дней (33%, n=78), реже – 7 дней (19,4%, n=41). Стандартную тройную терапию, усиленную препаратом висмута, описали 12,4% (n=30) опрошенных докторов.

При этом назначали адекватную антигеликобактерную терапию гастроэнтерологи в 84% случаев (42/50), терапевты – в 59,1% (94/159), врачи общей практики – в 46,7% (7/15), педиатры – в 35,1% (13/37) случаев. Статистически значимо чаще адекватную терапию рекомендовали врачи-гастроэнтерологи, чем терапевты, врачи общей практики и педиатры ( $p < 0,01$ ).

Среди неадекватных назначений были выявлены необоснованные комбинации лекарственных препаратов в составе терапии первой линии (29,8%, n=72) и неадекватное дозирование амоксициллина (500 мг 2-3 раза в сутки) (5,4%, n=13). Наиболее частые ошибки при выборе терапии первой линии для лечения взрослых и детей в случае необоснованной комбинации лекарственных препаратов заключались: в отсутствии ИПП в составе терапии при рациональном выборе АМП (13,3%, n=32), в неадекватном выборе АМП (9,13%, n=22), в нерациональной замене амоксициллина на амоксициллин клавуланат или ампициллин (7,5%, n=18), в использовании монотерапии ИПП, препаратом висмута или одним АМП (4,6%, n=11), в комбинации ИПП с одним АМП (4,6%, n=11), в замене кларитромицина на джозамицин (2,9%, n=7).

Контроль эффективности эрадикации *H. pylori* адекватными неинвазивными методами, такими как дыхательный метод и определение антигена в кале, считали целесообразным проводить 17,4% (n=42) и 16,2% (n=39) респондентов, соответственно, при этом иногда указывая на недоступность данных методов в клинике. Неадекватный контроль с использованием серологического метода и быстрого уреазного теста отметили 10,7% (n=26) и

6,6% (n=16) опрошенных, соответственно. Менее информативный метод контроля успешности антигеликобактерной терапии такой, как гистологический метод был указан в 12% (n=29) случаев. Не сомневались в успехе уничтожения *H. pylori* после проведенной терапии и поэтому не проводили контроль эффективности эрадикации данной инфекции 7% (n=17) опрошенных. Признались в отсутствии диагностических методов в клинике 9,1% (n=22) респондентов. Не уточнили используемый метод контроля эффективности эрадикации 31,5% (n=76) докторов.

Часть опрошенных (39,4%, n=95) признались, что никогда не использовали терапию второй линии в реальной клинической практике, а большая часть (56,4%, n=136) – указали, что рекомендовали терапию второй линии очень редко. Отметим препараты в составе терапии второй линии только 51% (n=132) опрошенных докторов. Среди ответивших на данный вопрос, 37 (28%) специалистов верно указали состав квадротерапии с препаратом висмута, а 9 (6,8%) врачей – состав тройной терапии с левофлоксацином. Таким образом, адекватную терапию второй линии описали 34,8% респондентов.

Общими ошибками при описании терапии второй линии у взрослых и детей стали: необоснованные комбинации АМП (31,8%, n=42), использование в качестве терапии второй линии стандартной тройной терапии, усиленной висмутом (12,8%, n=17), указание состава квадротерапии с висмутом без включения тетрациклина (6%, n=8) или препарата висмута (5,3%, n=7), монотерапия висмутом трикалия дицитратом (6%, n=8), ИПП (3%, n=4), джозамицином, кларитромицином или метронидазолом (3,8%, n=5).

### **Результаты ретроспективного фармакоэпидемиологического исследования «Фармакотерапия язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки у взрослых пациентов в амбулаторной практике»**

В исследование было включено 100 амбулаторных карт пациентов с ЯБ в возрасте от 19 до 85 лет Средний возраст пациентов составил  $47,28 \pm 15,04$  лет. Медиана возраста – 50 [36,5; 57] лет. Среди исследуемых 52% (n=52) были пациенты мужского пола, 48% (n=48) – женского пола. В 80% (n=80) изученных случаев язва была локализована в двенадцатиперстной кишке (ДПК), в 19% (n=19) – в желудке, в 1 (1%) случае имело место двойная локализация. ЯБ в стадии обострения была отмечена в 75% (n=75) случаев. Осложнения ЯБ были зарегистрированы у 12% (n=12) пациентов в виде желудочно-кишечного кровотечения (11%, n=11) и перфорации (1%, n=1). Лечащими врачами в 96% случаев были участковые терапевты, в 4% – гастроэнтерологи.

Первичная диагностика *H. pylori* у пациентов с ЯБ была проведена в 18% (n=18) случаев. При этом наиболее часто использовались инвазивные методы обнаружения *H. pylori*. Гистологическая верификация *H. pylori* в биопсийном материале СОЖ была проведена у 17% (n=17) пациентов.

У 1 (1%) пациента был проведен неинвазивный тест определения антигена *H. pylori* в кале.

Оценка антигеликобактерной терапии проводилась в соответствии с рекомендациями РГА по диагностике и лечению ЯБ (2016 г.). Для оценки качества выбора АМП в составе эрадикационной терапии, была использована классификация С.М. Kunin. Согласно данной классификации, назначения АМП оценивались по категориям. Эрадикационная терапия у пациентов с ЯБ, соответствующая рекомендациям и адекватному выбору АМП (I-II категории), была назначена у 31% (n=31) пациентов. В 67% (n=67) случаев терапия не соответствовала современным рекомендациям. В 2% (n=2) случаев лечение по поводу обострения ЯБ не назначалось.

Среди указанных схем адекватной терапии преимущественно упоминалась стандартная тройная терапия, в том числе в комбинации с препаратом висмута, а также сочетанная терапия. Общее число адекватных назначений составило 31% (n=31). Из них в 58% (n=18) случаях рекомендуемая продолжительность терапии составила 7 дней.

При адекватном выборе АМП не всегда верно выбирался антисекреторный препарат. В 4% (n=4) случаев терапия назначалась без ИПП с применением висмута трикалия дицитрата, кларитромицина и амоксициллина. Данная терапия была расценена как неадекватная.

Неадекватная терапия IV категории при выборе АМП была отмечена у 16% (n=16) пациентов. При назначении стандартной тройной терапии в 8% (n=8) случаев не соблюдался режим дозирования антибиотиков. Амоксициллин назначался по 500 мг от 1 до 3 раз в день, кларитромицин по 250 мг 2 раза в день, метронидазол 250 мг 2 раза в день, левофлоксацин 500 мг 1 раз в день.

Неадекватная терапия V категории была отмечена у 23% (n=23) пациентов. При этом неправильно были выбраны комбинации АМП. Лечение АМП в комбинации с антисекреторными препаратами было назначено 42% (n=42) пациентов без определения *H. pylori*.

Монотерапия ИПП в лечении ЯБ на фоне хронического гастрита применялась у 25% (n=25) больных. ИПП в комбинации с препаратом висмута, ребамипидом или антацидами назначались у 9% (n=9) пациентов. Таким образом 34% (n=34) пациентов получали антисекреторную монотерапию. Из них в 23% (n=23) случаев врачи указали на обострение ЯБ. Однако первичная диагностика *H. pylori* была проведена только в 2% (n=2) случаях. У остальных больных (32%, n=32) антисекреторные препараты назначались без определения *H. pylori* в СОЖ.

При анализе назначений различных групп лекарственных препаратов, наиболее частыми были ИПП. Данные препараты назначались у 91% (n=91) пациентов. Амоксициллин и кларитромицин назначались у 45% (n=45) и 44% (n=44) больных, соответственно. Препараты висмута были рекомендованы 26% (n=26) пациентам. Метронидазол был указан в 15% (n=15) назначений. Антациды

дополнительно рекомендовались у 10% (n=10) больных. Назначений препаратов с недоказанной клинической эффективностью не было выявлено.

Контроль эффективности антигеликобактерной терапии осуществлялся у 11% (n=11) пациентов. Гистологический метод был указан у 7% (n=7) больных, быстрый уреазный тест – у 1% (n=1) больных. Неинвазивные методики с определением антигена в кале были отмечены в 3% (n=3) случаев. Контроль проводился в сроки от 1 до 5 месяцев после окончания лечения. У 7 (7%) больных была достигнута эрадикация *H. pylori* по результатам гистологического метода (4%, n=4) и определения антигена в кале (3%, n=3). У 4 (4%) пациентов безуспешная эрадикация *H. pylori* была подтверждена результатами гистологического метода (3%, n=3) и быстрого уреазного теста (1%, n=1). Терапия второй линии была назначена 2 пациентам. Назначенные схемы не соответствовали современным рекомендациям.

При сравнении полученных результатов с данными исследования, проведенного в 2004-2005 гг., отмечалось некоторое улучшение первичной диагностики *H. pylori* у пациентов с ЯБ (18% в 2015–2018 гг. и 4,5% в 2004-2005 гг.,  $p<0,01$ ). Адекватная антигеликобактерная терапия была назначена чаще, чем 15 лет назад. Частота адекватных назначений в 2015–2018 гг. составила 31% (31/100), в то время как в 2004-2005 гг. – 11% (22/200) ( $p<0,01$ ). В настоящем исследовании не было выявлено случаев назначений препаратов с недоказанной клинической эффективностью (облепиховое масло, ромашка, алоэ, витамины и др.). В то время как 15 лет назад эти препараты рекомендовались 56,5% пациентов. Чаще стали использоваться ИПП (91% в 2015–2018 гг. и 49,2% в 2004-2005 гг.) и препараты висмута (26% в 2015–2018 гг. и 7% в 2004-2005 гг.). За последние годы не было выявлено назначений  $H_2$ -блокаторов гистаминовых рецепторов. Так, в 2004-2005 гг. их указывали в 43,7% случаев для лечения язвы. Существенно снизилась частота назначения антацидов с 60% в 2004-2005 гг. до 10% в 2015–2018 гг. Выросла доля назначений кларитромицина с 7,7% в 2004-2005 гг. до 44% в 2015–2018 гг. Сократилось число назначений метронидазола с 40,6% до 15%. За последние 15 лет контроль эффективности эрадикации *H. pylori* стал осуществляться несколько чаще (11% в 2015–2018 гг. и 1% в 2004-2005 гг.,  $p<0,01$ ).

### **Результаты проспективного исследования фармакодинамической активности антимикробных препаратов в отношении штаммов *H. pylori*, выделенных у взрослых пациентов**

В исследование в 2015–2017 гг. было включено 573 взрослых пациентов в возрасте от 18 до 87 лет, среди которых было 56,4% (n=323) женщин и 43,6% (n=250) мужчин. Медиана возраста пациентов составила 56 [43; 67] лет. В исследование 2009-2010 гг. было включено 210 взрослых пациентов в возрасте от 18 до 87 лет, среди которых было 63,3% (n=133) женщин и 36,7% (n=77) мужчин. Медиана возраста пациентов составила 52 [39,25; 61,75] года.

Общая характеристика, демографические данные и нозологические формы заболеваний, выявленные при эндоскопическом исследовании, пациентов, включенных в исследование, представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Общие сведения о пациентах, включенных в исследование

Показатель	2015–2017 гг. (n=573)	2009-2010 гг. (n=210)	p-value
Пол, n (%)			
Мужчины	250 (43,6%)	77 (36,7%)	0,081
Женщины	323 (56,4%)	133 (63,3%)	
Возраст:			
Min, лет	18	18	0,0972
Max, лет	87	87	
Me [Q1; Q3], лет	56 [43; 67]	52 [39,25; 61,75]	
Эндоскопические данные, n (%)			
Поверхностный гастрит	330 (57,6%)	102 (48,5%)	>0,05
Эрозивный гастрит	174 (30,4%)	44 (20,9%)	>0,05
Гиперпластический гастрит	86 (15%)	8 (3,8%)	>0,05
Атрофический гастрит	47 (8,2%)	21 (10%)	>0,05
Язвенная болезнь ДПК	47 (8,2%)	32 (15,2%)	>0,05
Язвенная болезнь желудка	13 (2,3%)	3 (1,4%)	>0,05

Статистически значимых различий по общим, демографическим данным и характеру патологии желудка и ДПК в обеих группах не было выявлено ( $p>0,05$ ) (таблица 1).

*H. pylori* был выделен у 30% (n=173) пациентов, включенных в исследование в 2015–2017 гг. и у 64% (n=135) пациентов, включенных в исследование в 2009-2010 гг. Было протестировано 143 штамма *H. pylori*, выделенных в 2015–2017 гг. (30 штаммов погибли при хранении) и 133 штамма *H. pylori*, выделенных в 2009-2010 гг. (2 штамма погибли при хранении). Общее число тестируемых штаммов *H. pylori* для определения фармакодинамической активности АМП составило 276. Фармакодинамические параметры АМП в отношении штаммов *H. pylori* и уровень резистентности *H. pylori* к антибиотикам представлены в таблицах 2, 3.

Уровень резистентности штаммов *H. pylori*, выделенных в 2015–2017 гг., к кларитромицину составил 6,3% (9/143) (с учетом умеренно-резистентных изолятов), амоксициллину – 1,4% (2/143), метронидазолу – 23,8% (34/143), левофлоксацину – 24,5% (35/143), тетрациклину – 0,7% (1/143) и рифампицину – 3,5% (5/143). Среди 143 штаммов *H. pylori* к одному АМП были устойчивы 35% (50/143) изолятов, к двум АМП – 7% (10/143) штаммов (таблица 2).

Таблица 2 – Фармакодинамическая активность АМП в отношении штаммов *H. pylori*, выделенных в 2015–2017 гг.

Антибиотики	Распределение значений МПК (мг/л) антибиотика с указанием количества и % штаммов <i>H. pylori</i>																МПК, мг/л			Штаммов по категориям <sup>1</sup>		
	0,015	0,03	0,06	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	50%	90%	P	УР	Ч		
Кларитромицин	97 (67,8%)	10 (7%)	12 (8,4%)	10 (7%)	5 (3,5%)	2 (1,4%)	0	2 (1,4%)	3 (2,1%)	2 (1,4%)	0	0	0	0	0,015	0,125	7 (4,9%)	2 (1,4%)	134 (93,7%)			
Амоксициллин	68 (47,6%)	37 (25,9%)	30 (21%)	6 (4,2%)	2 (1,4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,03	0,06	2 (1,4%)	0	141 (98,6%)			
Метронидазол	0	0	8 (5,6%)	7 (4,9%)	25 (17,5%)	18 (12,6%)	7 (5%)	20 (14%)	15 (10,5%)	9 (6,3%)	3 (2%)	12 (8,4%)	5 (3,5%)	1 (0,7%)	2	64	34 (23,8%)	0	109 (76,3%)			
Левифлоксацин	0	0	9 (6,3%)	26 (18,2%)	23 (16%)	46 (32,2%)	4 (2,8%)	3 (2,1%)	32 (22,4%)	0	0	0	0	0	0,5	4	35 (24,5%)	0	108 (75,5%)			
Тетрациклин	0	0	76 (53%)	30 (21%)	19 (13,3%)	13 (9%)	4 (2,8%)	0	1 (0,7%)	0	0	0	0	0	0,06	0,5	1 (0,7%)	0	142 (99,3%)			
Рифампицин	46 (32,2%)	11 (7,7%)	7 (4,9%)	42 (29,4%)	13 (9%)	18 (12,6)	1 (0,7%)	2 (1,4%)	1 (0,7%)	2 (1,4%)	0	0	0	0	0,125	0,5	5 (3,5%)	0	138 (96,5%)			

Примечание: <sup>1</sup> Ч – чувствительность, УР – умеренная резистентность, Р – резистентность

Таблица 3 – Фармакодинамическая активность АМП в отношении штаммов *H. pylori*, выделенных в 2009–2010 гг.

Антибиотики	Распределение значений МПК (мг/л) антибиотика с указанием количества и % штаммов <i>H. pylori</i>																МПК, мг/л			Штаммов по категориям <sup>1</sup>		
	0,015	0,03	0,06	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	50%	90%	P	УР	Ч		
Кларитромицин	101 (76%)	15 (11,3%)	7 (5,3%)	3 (2,3%)	0	0	1 (0,8%)	1 (0,8%)	2 (1,5%)	2 (1,5%)	1 (0,8%)	0	0	0	0	0,015	0,06	7 (5,3%)	0	126 (94,7%)		
Амоксициллин	34 (25,6%)	51 (38,3%)	28 (21%)	14 (10,5%)	4 (3%)	2 (1,5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0,03	0,125	6 (4,5%)	0	127 (95,5%)			
Метронидазол	0	0	113 (85%)	4 (3%)	9 (6,8%)	2 (1,5%)	0	0	0	0	0	3 (2,3%)	1 (0,8%)	1	1	0,06	0,25	5 (3,8%)	0	128 (96,2%)		
Левифлоксацин	0	0	12 (9%)	20 (15%)	34 (25,6%)	45 (33,8%)	11 (8,3%)	2 (1,5%)	9 (6,8%)	0	0	0	0	0	0	0,5	1	11 (8,3%)	0	122 (91,7%)		
Тетрациклин	0	0	45 (33,8%)	62 (46,6%)	23 (17,3%)	3 (2,3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0,125	0,25	0	0	133 (100%)			

Примечание: <sup>1</sup> Ч – чувствительность, УР – умеренная резистентность, Р – резистентность

Двойная резистентность *H. pylori* была зарегистрирована к левофлоксацину и метронидазолу у 4,2% (6/143) штаммов, кларитромицину и метронидазолу – 1,4% (2/143), кларитромицину и левофлоксацину – 0,7% (1/143), метронидазолу и тетрациклину – 0,7% (1/143), рифампицину и метронидазолу – 1,4% (2/143), рифампицину и левофлоксацину – 1,4% (2/143). Комбинированная резистентность *H. pylori* к трем препаратам кларитромицину, левофлоксацину и метронидазолу была отмечена у 2% (3/143) изолятов *H. pylori*.

Частота резистентности штаммов *H. pylori*, выделенных в 2009–2010 гг., к кларитромицину составила 5,3% (7/133), амоксициллину – 4,5% (6/133), метронидазолу – 3,8% (5/133), левофлоксацину – 8,3% (11/133). Не было выявлено резистентных штаммов *H. pylori* к тетрациклину (таблица 3). Среди 133 штаммов *H. pylori* к одному АМП были устойчивы 12,8% (17/133) изолятов, к двум АМП – 4,5% (6/133) штаммов. Уровень двойной резистентности одновременно к кларитромицину и метронидазолу составил 2,3% (3/133), к амоксициллину и левофлоксацину – 1,5% (2/133), к кларитромицину и левофлоксацину – 0,8% (1/133). Не было выявлено *H. pylori*, резистентных к трем и более антибиотикам.

В течение мониторинга с 2009 г. по 2017 г. не отмечено статистически значимых изменений фармакодинамических параметров кларитромицина (2009 г. – МПК<sub>50</sub>=0,015 мг/л, МПК<sub>90</sub>=0,06 мг/л, резистентность 5,3%; 2017 г. – МПК<sub>50</sub>=0,015 мг/л, МПК<sub>90</sub>=0,125 мг/л, резистентность 6,3%;  $p>0,05$ ), амоксицилина (2009 г. – МПК<sub>50</sub>=0,03 мг/л, МПК<sub>90</sub>=0,125 мг/л, резистентность 4,5%; 2017 г. – МПК<sub>50</sub>=0,03 мг/л, МПК<sub>90</sub>=0,06 мг/л, резистентность 1,4%;  $p>0,05$ ) и тетрациклина (2009 г. – МПК<sub>50</sub>=0,125 мг/л, МПК<sub>90</sub>=0,25 мг/л, резистентность 0%; 2017 г. – МПК<sub>50</sub>=0,06 мг/л, МПК<sub>90</sub>=0,5 мг/л, резистентность 0,7%;  $p>0,05$ ) в отношении штаммов *H. pylori*.

Установлено статистически значимое снижение фармакодинамической активности метронидазола (2009 г. – МПК<sub>50</sub>=0,06 мг/л, МПК<sub>90</sub>=0,25 мг/л, резистентность 3,8%; 2017 г. – МПК<sub>50</sub>=2 мг/л, МПК<sub>90</sub>=64 мг/л, резистентность 23,8%;  $p<0,01$ ) и левофлоксацина (2009 г. – МПК<sub>50</sub>=0,5 мг/л, МПК<sub>90</sub>=1 мг/л, резистентность 8,3%; 2017 г. – МПК<sub>50</sub>=0,5 мг/л, МПК<sub>90</sub>=4 мг/л, резистентность 24,5%;  $p<0,01$ ) в отношении штаммов *H. pylori*. Число штаммов с двойной резистентностью к кларитромицину и метронидазолу в исследуемые периоды существенно не изменилось и составило в 2009–2010 гг. – 2,3% (3/133), в 2015–2017 гг. 1,4% (2/143) ( $p>0,05$ ) (рисунок 1).

При сравнении фармакодинамической активности кларитромицина, азитромицина, эритромицина и джозамицина в отношении 133 штаммов *H. pylori* препараты распределились следующим образом: кларитромицин (МПК<sub>50</sub> 0,015 мг/л, МПК<sub>90</sub> 0,06 мг/л) > азитромицин (МПК<sub>50</sub> 0,125 мг/л, МПК<sub>90</sub> 0,25 мг/л) ≥ эритромицин (МПК<sub>50</sub> 0,125 мг/л, МПК<sub>90</sub> 0,5 мг/л) > джозамицин

(МПК<sub>50</sub> 0,5 мг/л, МПК<sub>90</sub> 2 мг/л). Кларитромицин являлся наиболее *in vitro* активным макролидом в отношении протестируемых штаммов *H. pylori*.

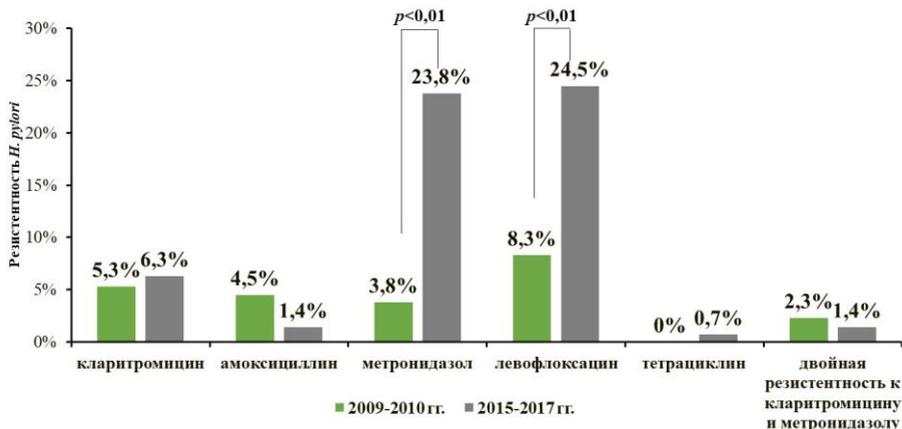


Рисунок 1 – Динамика антибиотикорезистентности *H. pylori* с 2009 г. по 2017 г.

При сравнении фармакодинамической активности левофлоксацина, цiproфлоксацина и моксифлоксацина в отношении 143 штаммов *H. pylori* препараты распределились следующим образом: моксифлоксацин (МПК<sub>50</sub> 0,06 мг/л, МПК<sub>90</sub> 2 мг/л) > левофлоксацин (МПК<sub>50</sub> 0,5 мг/л, МПК<sub>90</sub> 4 мг/л) = цiproфлоксацин (МПК<sub>50</sub> 0,5 мг/л, МПК<sub>90</sub> 4 мг/л). Фторхинолоны обладали низкой фармакодинамической активностью в отношении *H. pylori*.

### Результаты диагностики *H. pylori* гистологическим методом и ПЦР-РВ в гастробиоптатах у пациентов с выделенной культурой *H. pylori* бактериологическим методом

В первой группе больных *H. pylori* был исследован у 105 пациентов в возрасте от 18 до 87 лет, среди которых было 67,6% (n=71) женщин и 32,4% (n=34) мужчин. Средний возраст пациентов составил 49,28±14,77 лет. Во второй группе *H. pylori* был исследован у 173 пациентов в возрасте от 18 до 87 лет, среди которых было 53,8% (n=93) женщин и 46,2% (n=80) мужчин. Средний возраст пациентов составил 52,11±15,29 лет.

В первой группе *H. pylori* был культивирован при поверхностном гастрите в 51,4% (n=54) случаев, эрозивном гастрите – 23,8% (n=25), ЯБ ДПК – 13,3% (n=14), гиперпластическом гастрите – 3,8% (n=4), атрофическом гастрите – 4,8% (n=5), ЯБ желудка – 2,9% (n=3). Во второй группе *H. pylori* был культивирован при поверхностном гастрите в 54,3% (n=94) случаев, эрозивном гастрите и дуодените – 26% (n=45), ЯБ ДПК – 10,4% (n=18), гиперпластическом гастрите – 4,6% (n=8), атрофическом гастрите – 2,9% (n=5), ЯБ желудка – 1,7% (n=3). При сравнении общих и демографических

характеристик, эндоскопических данных не было обнаружено статистически значимых различий между пациентами обеих групп ( $p>0,05$ ).

В первой группе пациентов из 105 биоптатов СОЖ у 69,5% ( $n=73$ ) больных *H. pylori* идентифицирован гистологическим методом. У 30,5% ( $n=32$ ) пациентов при гистоморфологической визуализации биопсийного материала *H. pylori* не выявлен, однако был культивирован из биоптатов СОЖ бактериологическим методом. Таким образом, отсутствие обнаружения *H. pylori* гистологическим методом у 30,5% пациентов с выделенной культурой *H. pylori* указывает на наличие ложноотрицательных результатов гистологического метода в 1/3 случаев при первичной инвазивной диагностике инфекции. Чувствительность гистологического метода составила 69,5%.

Во второй группе пациентов из 173 биоптатов СОЖ у 99,4% ( $n=172$ ) больных *H. pylori* идентифицирован ПЦР-РВ. У 1 (0,6%) пациента при ПЦР диагностике гастробиоптата *H. pylori* не выявлен, однако был культивирован из биоптатов СОЖ бактериологическим методом. Таким образом, отсутствие обнаружения *H. pylori* ПЦР-РВ у 0,6% пациентов с выделенной культурой *H. pylori* указывает на наличие ложноотрицательных результатов ПЦР-РВ лишь в 0,6% случаев при первичной инвазивной диагностике инфекции. Чувствительность метода ПЦР-РВ составила 99,4%.

При сравнении частоты обнаружения *H. pylori* гистологическим методом и ПЦР-РВ гастробиоптатов чаще инфекция подтверждалась методом ПЦР-РВ ( $p<0,01$ ) (рисунок 2).

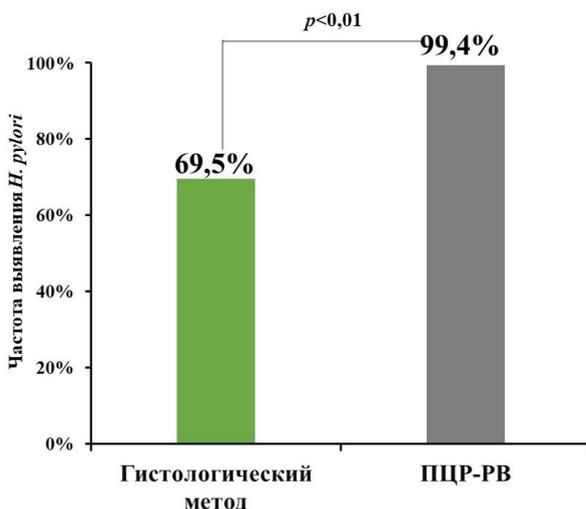


Рисунок 2 – Частота выявления *H. pylori* гистологическим методом и ПЦР-РВ у пациентов с выделенной культурой *H. pylori*

**Результаты рандомизированного открытого сравнительного  
клинического исследования «Эффективность и переносимость  
10- и 7-дневной стандартной тройной терапии у пациентов  
с инфекцией *H. pylori*»**

В исследовании участвовали 136 пациентов в возрасте от 18 до 76 лет. Пациенты были рандомизированы на две группы: первая группа больных получала 10-дневную стандартную тройную терапию (n=68), вторая группа – 7-дневную стандартную тройную терапию (n=68).

Общая характеристика и эндоскопические данные пациентов, включенных в исследование, представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Общая характеристика и эндоскопические данные пациентов

<b>Показатель</b>	<b>Первая группа (n=68)</b>	<b>Вторая группа (n=68)</b>	<b>p-value</b>
Пол, n (%)			
Мужчины	22 (32%)	17 (25%)	0,344
Женщины	46 (68%)	51 (75%)	
Возраст Me [Q1; Q3], лет	44 [35,75; 56,25]	54 [38; 62]	0,1092
Возраст (Min), лет	18	20	
Возраст (Max), лет	73	76	
ИМТ Me [Q1; Q3], кг/м <sup>2</sup>	25 [22; 30]	27 [22; 29,25]	0,5819
ИМТ (Min), кг/м <sup>2</sup>	15	18	
ИМТ (Max), кг/м <sup>2</sup>	36	36	
ИМТ <sub>≥25</sub> кг/м <sup>2</sup> , n (%)	36 (53%)	42 (62%)	0,299
Курение, n (%)	10 (14,7%)	17 (25%)	0,133
Эндоскопические данные, n (%)			
Поверхностный гастрит	22 (32,4%)	22 (32,4%)	1,000
Эрозивный гастрит	15 (22%)	20 (29,4%)	0,327
Гиперпластический гастрит	7 (10,2%)	6 (8,8%)	1,000
Язвенная болезнь желудка	5 (7,4%)	3 (4,4%)	0,467
Язвенная болезнь ДПК	5 (7,4%)	8 (11,8%)	0,560
Язвенная болезнь желудка и ДПК	2 (2,9%)	1 (1,5%)	1,000
Атрофический гастрит	–	1 (1,5%)	0,500
Геморрагический гастрит	1 (1,5%)	–	0,500
Диспепсия неуточненная	11 (16,2%)	7 (10,2%)	0,448

Статистически значимых различий между пациентами обеих групп по демографическим характеристикам, индексу массы тела (ИМТ), статусу курения, симптомам со стороны верхних отделов пищеварительного тракта и эндоскопическим данным не было выявлено ( $p>0,05$ ). При сравнении обеих групп больных по особенностям сопутствующей медикаментозной терапии и предшествующей антимикробной химиотерапии статистически значимых различий не было выявлено ( $p>0,05$ ).

Четыре пациента в первой группе и 2 пациента во второй группе преждевременно закончили исследование из-за развития нежелательных реакций. Лечение и обследование в соответствии с протоколом завершили 64 пациента первой группы и 66 пациентов второй группы, которые стали объектами РР-анализа. Приверженность к лечению всех исследуемых субъектов превышала 90%, в связи с чем, дополнительного исключения пациентов из исследования по поводу низкой комплаентности не было.

Частота эрадикации *H. pylori*, по данным ГТТ-анализа, у пациентов первой группы и второй группы составила 82,4% (56/68; 95% ДИ: 71,63–89,6%) и 64,7% (44/68; 95% ДИ: 52,84–74,99%), а по данным РР-анализа – 87,5% (56/64; 95% ДИ: 77,22–93,52%) и 66,7% (44/66; 95% ДИ: 54,65–76,84%), соответственно. Частота эрадикации *H. pylori* была выше в первой группе пациентов, получавших 10-дневную терапию, как по данным ГТТ-анализа, так и РР-анализа ( $p=0,020$  и  $p=0,010$ , соответственно) (рисунок 3).

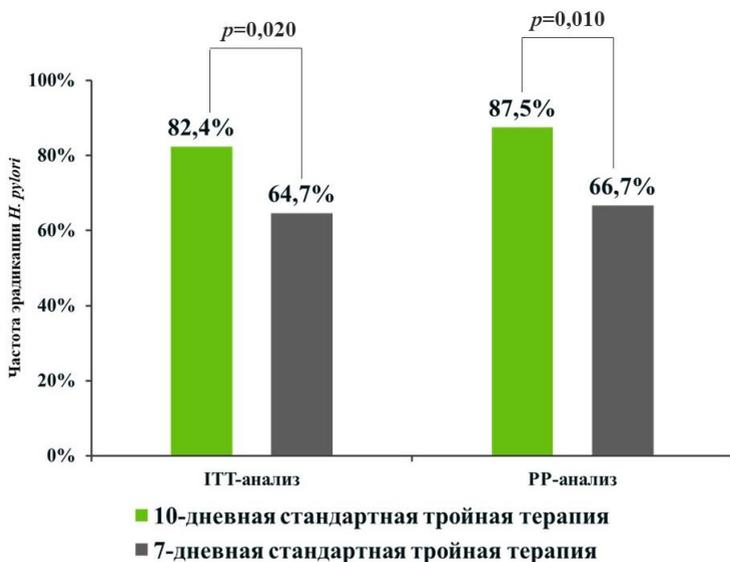


Рисунок 3 – Частота эрадикации *H. pylori* по данным ГТТ-анализа и РР-анализа

Клиническая ремиссия по результатам ПТТ-анализа и РР-анализа была отмечена у 86,7% (59/68; 95% ДИ: 76,71–92,87%) и 92,2% (59/64; 95% ДИ: 82,98–96,61%) пациентов первой группы и 69,1% (47/68; 95% ДИ: 57,36–78,82%) и 71,2% (47/66; 95% ДИ: 59,36–80,72%) пациентов второй группы, соответственно. При этом клиническая ремиссия наступала чаще в первой группе пациентов, получавших 10-дневную терапию, как по данным ПТТ-анализа, так и РР-анализа ( $p=0,023$  и  $p=0,002$ , соответственно).

У большинства больных клиническая ремиссия сопровождалась успешной эрадикацией *H. pylori*. Так, в первой группе клиническая ремиссия и эрадикация *H. pylori* были отмечены, по данным ПТТ-анализа и РР-анализа, у 82,4% (56/68; 95% ДИ: 71,63–89,6%) и 87,5% (56/64; 95% ДИ: 77,22–93,52%) пациентов, во второй группе – 64,7% (44/68; 95% ДИ: 52,84–74,99%) и 66,7% (44/66; 95% ДИ: 54,65–76,84%) больных, соответственно. При этом клиническая ремиссия и эрадикация *H. pylori* отмечалась чаще в первой группе пациентов, получавших 10-дневную терапию, как по данным ПТТ-анализа, так и РР-анализа ( $p=0,020$  и  $p=0,006$ , соответственно).

Нежелательные реакции были зарегистрированы у 17 (25%) пациентов первой группы и 25 (36,8%) пациентов второй группы ( $p>0,05$ ). Возникновение диареи, тошноты, боли в животе у больных второй группы отмечались чаще, чем у пациентов первой группы, – 10,3%, 7,3% и 4,4% против 4,4%, 5,9% и 2,9%, соответственно, однако выявленные различия были статистически незначимые ( $p>0,05$ ) (рисунок 4).



Рисунок 4 – Нежелательные реакции на фоне стандартной тройной терапии

Причинами досрочного прекращения лечения в первой группе явились: боль в животе (2,9%, n=2), горечь во рту (1,5%, n=1), горечь во рту в сочетании с диареей (1,5%, n=1). Причинами отмены препаратов во второй группе стали: боль в животе (1,5%, n=1) и диарея (1,5%, n=1). Указанные нежелательные реакции явились основанием для досрочного прекращения лечения без статистически значимых различий между группами ( $p=0,680$ ).

В соответствии с протоколом исследования, пациентам после неэффективной эрадикации *H. pylori* с использованием 10- и 7-дневной стандартной тройной терапии была предложена 10-дневная терапия второй линии на основе квадротерапии с препаратом висмута. В первой группе пациентов, у которых *H. pylori* не был эрадицирован (n=8), 5 больных отказались от терапии второй линии. Таким образом, терапию второй линии согласились получать 3 больных из первой группы. Во второй группе пациентов, у которых *H. pylori* не был эрадицирован (n=22), 2 больных отказались от терапии второй линии. Таким образом, терапию второй линии согласились получать 20 пациентов из второй группы.

Частота эрадикации *H. pylori* с использованием 10-дневной терапии второй линии на основе квадротерапии с препаратом висмута у пациентов первой группы и второй группы составила 67% (2/3) и 80% (16/20), соответственно. Частота эрадикации *H. pylori* была одинаковая по данным, как ИТТ-анализа, так и РР-анализа. Не было получено статистически значимых различий в частоте эрадикации *H. pylori* терапией второй линии в обеих группах ( $p=0,155$ ). Общий показатель частоты эрадикации терапии второй линии на основе квадротерапии с препаратом висмута в обеих группах составил 78,3% (18/23) (рисунок 5).

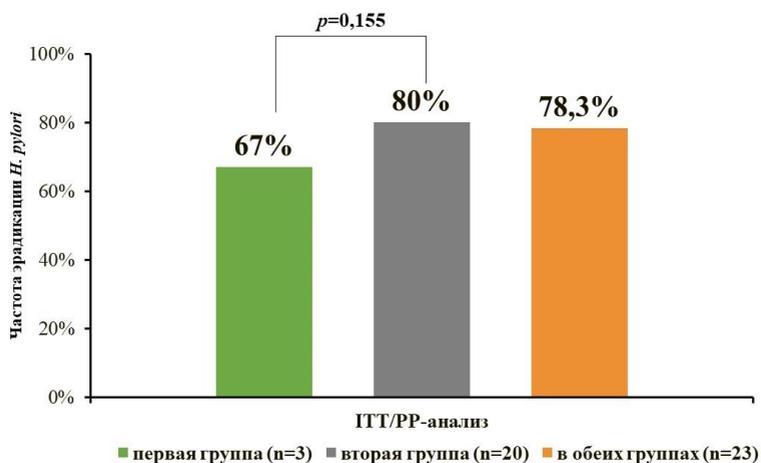


Рисунок 5 – Частота эрадикации *H. pylori* после терапии второй линии на основе квадротерапии с препаратом висмута

**Результаты рандомизированного открытого сравнительного  
клинического исследования «Эффективность и переносимость  
14-дневной тройной эрадикационной терапии на основе нифуратела  
и 14-дневной стандартной тройной терапии на основе кларитромицина»**

В исследовании участвовали 70 пациентов в возрасте от 19 до 70 лет. Пациенты были рандомизированы на две группы: первая группа больных получала 14-дневную тройную терапию на основе нифуратела (n=35), вторая группа – 14-дневную стандартную тройную терапию на основе кларитромицина (n=35).

Общая характеристика и эндоскопические данные пациентов, включенных в исследование, представлены в таблице в таблице 5.

Таблица 5 – Общая характеристика и эндоскопические данные пациентов

<b>Показатель</b>	<b>Первая группа (n=35)</b>	<b>Вторая группа (n=35)</b>	<b>p-value</b>
Пол, n (%)			
Мужчины	12 (34%)	17 (49%)	0,3319
Женщины	23 (66%)	18 (51%)	
Возраст M±SD, лет	47,36±15,74	44,49±14,10	0,5312
Возраст Me [Q1; Q3], лет	54 [33; 60]	45 [34,5; 54,5]	
Возраст (Min), лет	19	20	
Возраст (Max), лет	70	68	
ИМТ M±SD, кг/м <sup>2</sup>	25,32±4,75	25,46±5,38	0,9952
ИМТ Me [Q1; Q3], кг/м <sup>2</sup>	24 [21,25; 28]	24 [22; 29,5]	
ИМТ (Min), кг/м <sup>2</sup>	19	18	
ИМТ (Max), кг/м <sup>2</sup>	37	43	
ИМТ≥25 кг/м <sup>2</sup> , n (%)	16 (46%)	16 (46%)	1,000
Курение, n (%)	6 (17%)	6 (17%)	1,000
Эндоскопические данные, n (%)			
Поверхностный гастрит	14 (40%)	12 (34,3%)	0,621
Эрозивный гастрит	8 (23%)	8 (23%)	1,000
Гиперпластический гастрит	-	3 (8,6%)	0,238
Язвенная болезнь желудка	4 (11,4%)	2 (5,7%)	0,414
Язвенная болезнь ДПК	1 (2,9%)	4 (11,4%)	0,164
Атрофический гастрит	1 (2,9%)	1 (2,9%)	1,000
Диспепсия неуточненная	7 (20%)	5 (14,3%)	0,526

Статистически значимых различий между пациентами обеих групп по демографическим характеристикам, ИМТ, статусу курения, симптомам со стороны верхних отделов пищеварительного тракта и эндоскопическим данным не было выявлено ( $p>0,05$ ). При сравнении обеих групп пациентов по особенностям сопутствующей и предшествующей антимикробной химиотерапии статистически значимых различий не было выявлено ( $p>0,05$ ).

Два пациента в первой группе и 4 пациента во второй группе преждевременно закончили исследование из-за нежелательных реакций. По поводу низкой комплаентности были исключены из исследования 1 пациент первой группы и 2 пациента второй группы. Завершили исследование 32 пациента первой группы и 29 пациентов второй группы, которые стали объектами РР-анализа.

Частота эрадикации *H. pylori*, по данным ПТТ-анализа, у пациентов первой группы и второй группы составила 82,9% (29/35; 95% ДИ: 67,32–91,9%) и 74,3% (26/35; 95% ДИ: 57,93–85,84%), а по данным РР-анализа – 90,6% (29/32; 95% ДИ: 75,78–96,76%) и 89,7% (26/29; 95% ДИ: 73,61–96,42%), соответственно. Частота эрадикации *H. pylori* в обеих группах была сопоставима, как по данным ПТТ-анализа, так и РР-анализа ( $p=0,561$  и  $p=1,000$ , соответственно) (рисунок 6).

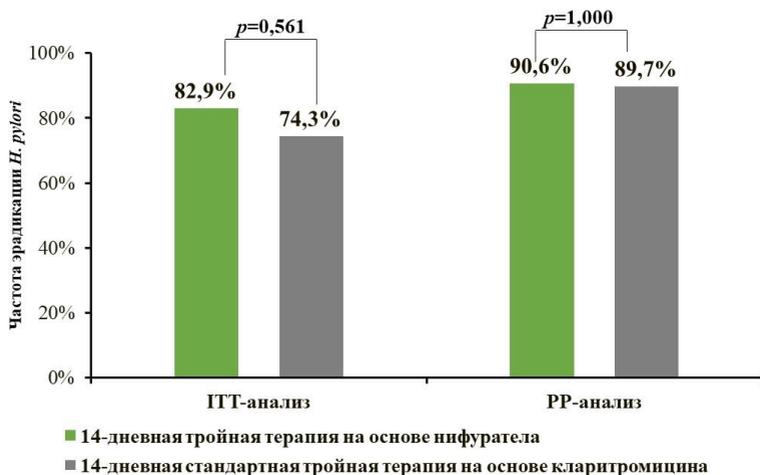


Рисунок 6 – Частота эрадикации *H. pylori* по данным ПТТ-анализа и РР-анализа

Клиническая ремиссия по результатам ПТТ-анализа и РР-анализа была отмечена у 91,4% (32/35; 95% ДИ: 77,62–97,04%) и 100% (32/32; 95% ДИ: 89,28–100%) пациентов первой группы и 80% (28/35; 95% ДИ: 64,11–89,96%) и 96,6% (28/29; 95% ДИ: 82,82–99,39%) пациентов второй группы, соответственно. При этом клиническая ремиссия наступала с одинаковой частотой

без статистически значимых различий в обеих группах, как по данным ИТТ-анализа, так и РР-анализа ( $p=0,306$  и  $p=0,475$ , соответственно).

У всех больных успешная эрадикация *H. pylori* сопровождалась клинической ремиссией. Так, в первой группе клиническая ремиссия и эрадикация *H. pylori* были отмечены, по данным ИТТ-анализа и РР-анализа, у 82,9% (29/35; 95% ДИ: 67,32–91,9%) и 90,6% (29/32; 95% ДИ: 75,78–96,76%) пациентов, во второй группе – 74,3% (26/35; 95% ДИ: 57,93–85,84%) и 89,7% (26/29; 95% ДИ: 73,61–96,42%) больных, соответственно. При этом клиническая ремиссия и эрадикация *H. pylori* в обеих группах была сопоставима, как по данным ИТТ-анализа, так и РР-анализа ( $p=0,561$  и  $p=1,000$  соответственно).

Нежелательные реакции были зарегистрированы у 6 (17,1%) пациентов первой группы и 12 (34,3%) пациентов второй группы ( $p>0,05$ ). Возникновение диареи, боли в животе, тошноты у больных второй группы отмечались чаще, чем у пациентов первой группы, – 17,1%, 8,6% и 8,6% против 5,7%, 2,9% и 5,7%, соответственно, однако выявленные различия были статистически незначимые ( $p>0,05$ ) (рисунок 7).

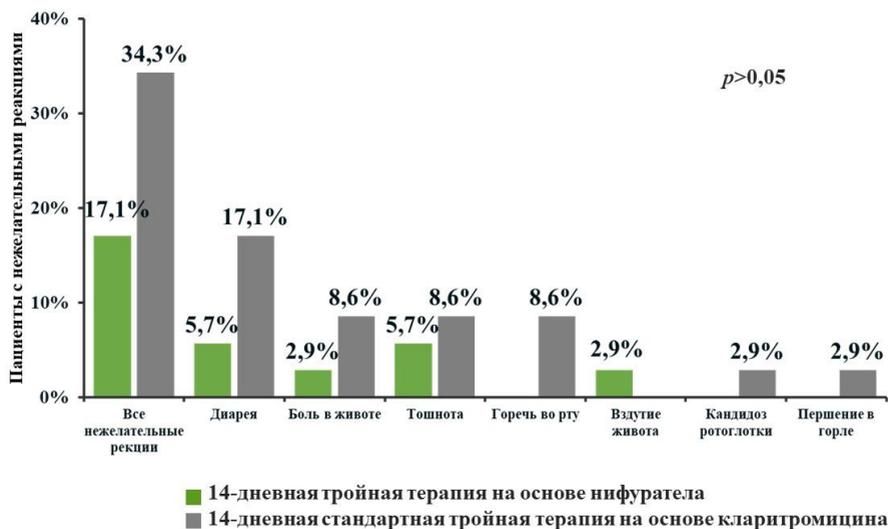


Рисунок 7 – Нежелательные реакции на фоне 14-дневной тройной терапии на основе нифуратела и 14-дневной стандартной тройной терапии

Нежелательные реакции явились основанием для досрочного прекращения лечения без статистически значимых различий между группами у 2 пациентов (5,7%) первой группы и 4 (11,4%) пациентов второй группы ( $p=0,670$ ). Причинами отмены препаратов в первой группе явились: боль в животе (2,9%,  $n=1$ ) и диарея (2,9%,  $n=1$ ). Причинами отмены препаратов во второй группе стали: диарея (8,6%,  $n=3$ ) и кандидоз ротоглотки (2,9%,  $n=1$ ).

Оценка качества жизни с использованием опросника SF-36 осуществлялась у пациентов обеих групп, закончивших исследование по протоколу. Для каждого пациента оценивались изменения в состоянии здоровья по 8 шкалам: физическое функционирование (PF), ролевое функционирование (RF), интенсивность боли (P), общее состояние здоровья (GH), жизненная активность (VT), социальное функционирование (SF), ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE), психическое здоровье (MH). Значение общих показателей PF, RF, P, GH формировал физический компонент здоровья (PCH). Значение общих показателей VT, SF, RE, MH – психологический компонент здоровья (MCH).

При включении в исследование показатели  $M \pm SD$ , Me [Q1; Q3] физического и психологического компонентов здоровья у пациентов первой группы составили  $46,8 \pm 9,03$ ;  $48,84$  [41,28; 53,67] и  $42,45 \pm 10,35$ ;  $41,82$  [36,67; 50,92], соответственно. Показатели  $M \pm SD$ , Me [Q1; Q3] физического и психологического компонентов здоровья у пациентов второй группы были  $43,60 \pm 7,05$ ;  $43,02$  [37,19; 47,81] и  $34,77 \pm 14,34$ ;  $34,59$  [24,80; 41,92], соответственно. Статистически значимых различий в показателях физического и психологического компонентов здоровья у пациентов обеих групп перед включением в исследование не было выявлено ( $p=0,1317$ ).

При оценке качества жизни по 8 шкалам на момент окончания лечения у пациентов первой группы было отмечено статистически значимое повышение числовых значений показателей ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием, и психологического компонента здоровья. При этом общие показатели физического и психологического компонентов здоровья остались на среднем уровне (менее 50). При оценке качества жизни по 8 шкалам у пациентов второй группы было отмечено статистически значимое увеличение показателей физического и ролевого функционирования, снижение интенсивности боли, повышение жизненной активности, социального и эмоционального функционирования, физического и психического компонентов здоровья. Общие показатели физического и психологического компонентов здоровья остались также на среднем уровне (менее 50). При сравнении показателей качества жизни пациентов обеих групп после проведенной терапии статистически значимых различий не было выявлено ( $p>0,05$ ).

Наиболее значимые изменения числовых значений обобщенных показателей качества жизни были отмечены в обеих группах через 6 месяцев после проведения лечения. Был достигнут высокий уровень физического компонента здоровья (PCH) в обеих группах без статистически значимых различий (Me=55,54 в первой группе, Me=55,21 во второй группе,  $p>0,05$ ) (рисунок 8). Психологический компонент здоровья (MCH) в обеих группах статистически значимо увеличился, однако не достиг высокого уровня ( $47,87 \pm 8,13$  в первой группе,  $48,17 \pm 6,60$  во второй группе,  $p>0,05$ ).

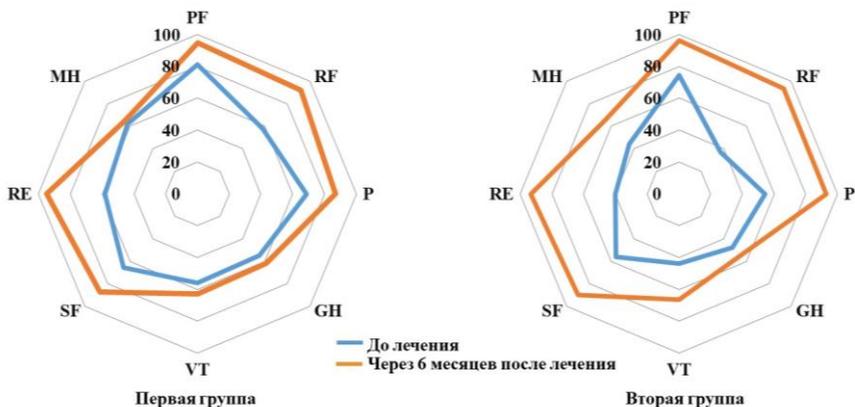


Рисунок 8 – Медиана значений 8 шкал опросника SF-36

Таким образом, на основании проведенных исследований был разработан алгоритм выделения и идентификации *H. pylori* из биоптатов слизистой оболочки желудка микробиологическим методом для определения фармакодинамических параметров антимикробных препаратов и изучения антибиотикорезистентности *H. pylori* (рисунок 9). Разработанный алгоритм позволит с высокой эффективностью выделять *H. pylori* из биоптатов слизистой оболочки желудка, а определение фармакодинамических параметров антимикробных препаратов в отношении *H. pylori* позволят разрабатывать клинические рекомендации по эмпирической терапии геликобактерной инфекции с учетом региональных особенностей микроорганизмов.

Для улучшения обнаружения *H. pylori* в биоптатах слизистой оболочки желудка был разработан алгоритм первичной инвазивной диагностики *H. pylori*, позволяющий более точно и быстро определять возбудителя (рисунок 10). Комбинирование гистологического метода и метода ПЦР-РВ даст наибольшую информацию о наличии *H. pylori*, а следовательно, – ускорит назначение необходимой антигеликобактерной терапии.

На основе мониторинга фармакодинамической активности антимикробных препаратов в отношении штаммов *H. pylori* и проведенных проспективных сравнительных рандомизированных клинических исследований был разработан алгоритм лечения взрослых пациентов с геликобактерной инфекцией, включающий терапию первой линии, альтернативную терапию первой линии, терапию второй линии и терапию третьей линии на основе определения чувствительности *H. pylori* к антимикробным препаратам (рисунок 11).

Разработанные алгоритмы позволят успешно диагностировать и высокоэффективно лечить геликобактерную инфекцию у взрослых, тем самым сократить число инфицированных *H. pylori* индивидуумов в популяции и снизить финансовые затраты на лечение.

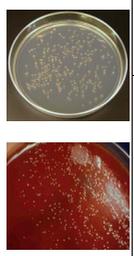
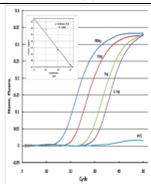
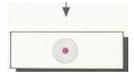
<p><b>Взятие биоптатов</b></p> 			<p>Взятие 2-х биопсийных образцов из тела и 2-х из антрального отдела желудка при эзофагагастроудоденоскопии из мест с максимально выраженной гиперемией и отёком <i>Нельзя брать материал из дна и краев язв и эрозий!</i></p>			
<p><b>Быстрый уреазный тест</b></p>  <p>Фрагменты биоптата помещаются на индикаторный диск тест-системы</p>			<p>Транспортировка в среде Portagerm pylori 6-48 часов от момента взятия при температуре не ниже комнатной</p> 	<p>Транспортировка в 0,5-1 мл фосфатно-солевого буфера до 6 часов от момента взятия материала</p> 		
<p><b>Первичный посев</b> Агар Мюллера-Хинтон с добавлением 5% бараньей крови, селективная питательная среда</p>  <p>Помещение чашек с посевом в анаэробат</p>			  <p>Культивирование на кровяном агаре и Pylori agar 3-10 суток в микроаэрофильной атмосфере при +37°C и влажности 95%</p>			
<p><b>Идентификация с помощью биохимических тестов</b></p>			<p><b>Извлечение</b></p> 	<p><b>Идентификация с применением молекулярно-генетических методов</b></p>  <p><b>ПЦР-РВ</b></p>	<p><b>Идентификация с помощью MALDI TOF MS</b></p> 	
<p><b>Уреазный тест</b> 1-3 мин</p> 	<p><b>Оксидазный тест</b></p> 	<p><b>Каталазный тест</b></p> 				
<b><i>Helicobacter pylori</i></b>						
<p>Грамотрицательные, извитые, S-образные палочки</p>	<p>На Pylori agar через 3-7 суток в микроаэрофильной атмосфере, повышенной влажности при +37°C образуются мелкие, круглые, гладкие, прозрачные как «капли росы» колонии диаметром 1-3 мм</p>			<p>Уреаза +++</p>	<p>Каталаза +</p>	<p>Оксидаза +</p>

Рисунок 9 – Алгоритм выделения и идентификации *H. pylori* из биоптатов слизистой оболочки желудка

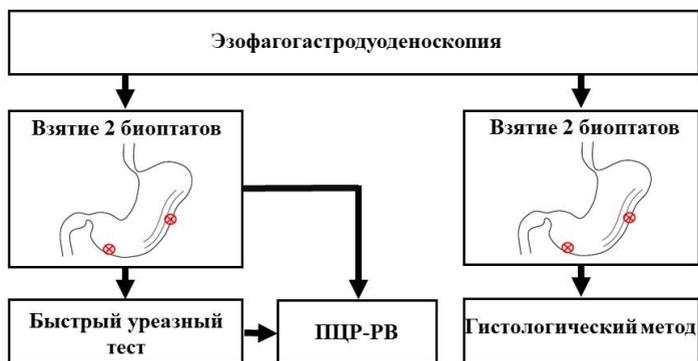


Рисунок 10 – Алгоритм первичной инвазивной диагностики *H. pylori*

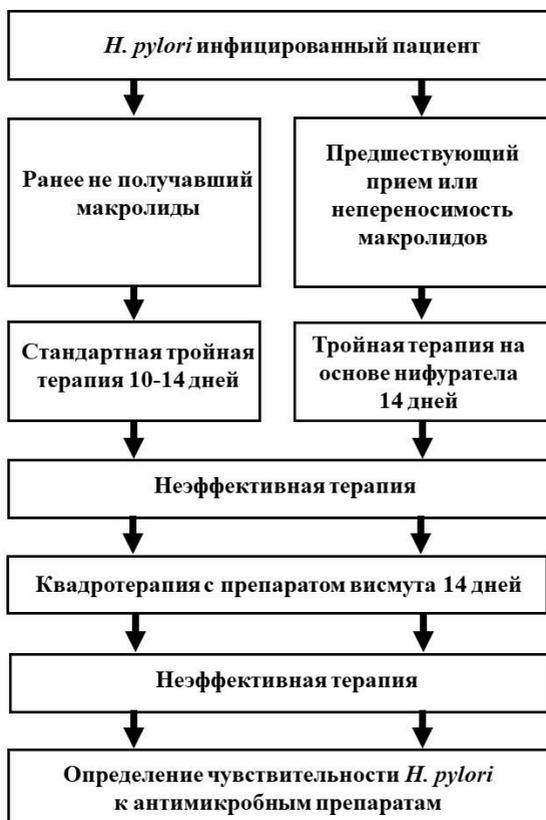


Рисунок 11 – Алгоритм лечения пациентов с инфекцией *H. pylori*

## ВЫВОДЫ

1. Большинство врачей различных регионов России информированы о методах первичной диагностики геликобактерной инфекции (86,9%) и составе эрадикационной терапии первой линии (64,7%). Были выявлены проблемы в знаниях врачей о показаниях к диагностике *H. pylori*, выборе метода контроля эффективности антигеликобактерной терапии и составе эрадикационной терапии второй линии: не осведомлены о необходимости выявления *H. pylori* при НПВП-гастропатии и MALT-лимфоме 68% респондентов, раке желудка – 69,3% опрошенных; неадекватные методы контроля эффективности эрадикации *H. pylori* указали 66,4% врачей; не соответствовали современным рекомендациям 65,2% схем антигеликобактерной терапии второй линии.
2. Отмечаются отклонения от современных стандартов диагностики и фармакотерапии геликобактерной инфекции у пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки: первичная диагностика *H. pylori* была проведена у 18% пациентов; фармакотерапия не соответствовала современным рекомендациям у 69% больных: назначалась монотерапия антисекреторными средствами без диагностики *H. pylori* (32%), использовались неадекватные комбинации antimикробных препаратов (23%), не соблюдался режим дозирования antimикробных лекарственных средств (8%), ингибиторы протонной помпы не использовались в эрадикационных схемах (4%), терапия не назначалась (2%); контроль эффективности эрадикации *H. pylori* осуществлялся у 11% больных с применением низкочувствительных методов.
3. Выявлена достаточная для использования в составе схем эмпирической эрадикационной терапии фармакодинамическая активность следующих antimикробных препаратов в отношении *H. pylori*: кларитромицина (МПК<sub>50</sub>=0,015 мг/л, МПК<sub>90</sub>=0,125 мг/л, резистентность 6,3%), амоксициллина (МПК<sub>50</sub>=0,03 мг/л, МПК<sub>90</sub>=0,06 мг/л, резистентность 1,4%), метронидазола (МПК<sub>50</sub>=2 мг/л, МПК<sub>90</sub>=64 мг/л, резистентность 23,8%), тетрациклина (МПК<sub>50</sub>=0,06 мг/л, МПК<sub>90</sub>=0,5 мг/л, резистентность 0,7%) и рифампицина (МПК<sub>50</sub>=0,125 мг/л, МПК<sub>90</sub>=0,5 мг/л, резистентность 3,5%). С фармакодинамической точки зрения левофлоксацин обладал низкой активностью в отношении *H. pylori* (МПК<sub>50</sub>=0,5 мг/л, МПК<sub>90</sub>=4 мг/л, резистентность 24,5%).
4. В течение мониторинга с 2009 г. по 2017 г. не отмечено статистически значимых изменений фармакодинамических параметров кларитромицина (2009 г. – МПК<sub>50</sub>=0,015 мг/л, МПК<sub>90</sub>=0,06 мг/л, резистентность 5,3%; 2017 г. – МПК<sub>50</sub>=0,015 мг/л, МПК<sub>90</sub>=0,125 мг/л, резистентность 6,3%;  $p>0,05$ ), амоксициллина (2009 г. – МПК<sub>50</sub>=0,03 мг/л, МПК<sub>90</sub>=0,125 мг/л, резистентность 4,5%; 2017 г. – МПК<sub>50</sub>=0,03 мг/л, МПК<sub>90</sub>=0,06 мг/л, резистентность 1,4%;  $p>0,05$ ) и тетрациклина

(2009 г. – МПК<sub>50</sub>=0,125 мг/л, МПК<sub>90</sub>=0,25 мг/л, резистентность 0%; 2017 г. – МПК<sub>50</sub>=0,06 мг/л, МПК<sub>90</sub>=0,5 мг/л, резистентность 0,7%;  $p>0,05$ ) в отношении *H. pylori*. Установлено статистически значимое снижение фармакодинамической активности метронидазола (2009 г. – МПК<sub>50</sub>=0,06 мг/л, МПК<sub>90</sub>=0,25 мг/л, резистентность 3,8%; 2017 г. – МПК<sub>50</sub>=2 мг/л, МПК<sub>90</sub>=64 мг/л, резистентность 23,8%;  $p<0,01$ ) и левофлоксацина (2009 г. – МПК<sub>50</sub>=0,5 мг/л, МПК<sub>90</sub>=1 мг/л, резистентность 8,3%; 2017 г. – МПК<sub>50</sub>=0,5 мг/л, МПК<sub>90</sub>=4 мг/л, резистентность 24,5%;  $p<0,01$ ) в отношении *H. pylori*.

5. Гистологический метод демонстрирует низкую информативность при первичной диагностике *H. pylori* (чувствительность метода 69,5%). Метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени показал высокую диагностическую ценность в выявлении *H. pylori* в гастробиоптатах (чувствительность метода 99,4%).
6. Семидневная стандартная тройная терапия обеспечивает низкую эффективность эрадикации *H. pylori* (66,7%, по данным РР-анализа). Эффективность эрадикации *H. pylori* с использованием 10-дневной стандартной тройной терапии превосходит 7-дневную стандартную тройную терапию (87,5% и 66,7%, соответственно;  $p=0,010$ ) без статистически значимого увеличения числа нежелательных реакций (25% и 36,8%, соответственно;  $p>0,05$ ).
7. Четырнадцатидневная тройная терапия на основе нифуратела демонстрирует высокую эффективность эрадикации *H. pylori* (90,6%, по данным РР-анализа), сопоставимую с 14-дневной стандартной тройной терапией (89,7%, по данным РР-анализа;  $p=1,000$ ) при тенденции возникновения меньшего числа нежелательных реакций (17,1% и 34,3%, соответственно;  $p>0,05$ ). Обе схемы улучшают качество жизни пациентов, достигая высокого уровня при оценке физического компонента здоровья через 6 месяцев ( $Me=55,54$  в первой группе;  $Me=55,21$  во второй группе;  $p>0,05$ ).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для улучшения диагностики, фармакотерапии и профилактики геликобактерной инфекции необходимо проведение образовательных мероприятий, в том числе с использованием дистанционных технологий (семинары, вебинары, конференции и др.), направленных на формирование врачей о показаниях, методах эффективного контроля эрадикации *H. pylori*, составе и дозировании антигеликобактерной терапии, а также включение модуля алгоритмов первичной инвазивной диагностики и лечения инфекции *H. pylori* в программы дополнительного профессионального образования.

2. Сохраняющаяся высокая фармакодинамическая активность кларитромицина, амоксициллина, метронидазола и тетрациклина позволяет рекомендовать использование данных препаратов в составе схем эмпирической терапии геликобактерной инфекции у взрослых пациентов в Смоленске и Смоленской области.
3. Ввиду низкой фармакодинамической активности левофлоксацина в отношении *H. pylori* предпочтение при выборе эмпирической терапии второй линии между квадротерапией с препаратом висмута и тройной терапией с левофлоксацином у жителей Смоленска и Смоленской области следует отдавать в пользу квадротерапии с препаратом висмута.
4. Для более эффективной первичной диагностики *H. pylori* в биоптатах слизистой оболочки желудка целесообразно комбинировать гистологический метод и метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.
5. Не рекомендуется использовать 7-дневную стандартную тройную терапию в лечении геликобактерной инфекции у взрослых ввиду её недостаточной эффективности.
6. Десятидневная и 14-дневная стандартная тройная терапия рекомендуются в качестве антигеликобактерной терапии первой линии у взрослых, так как демонстрируют удовлетворительную эффективность эрадикации *H. pylori* и высокий профиль безопасности.
7. В качестве альтернативы стандартной тройной терапии в лечении геликобактерной инфекции пациентам с непереносимостью макролидов и наличием потенциальных факторов риска резистентности к кларитромицину может быть рекомендована 14-дневная тройная терапия на основе нифуратела.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в рецензируемых журналах из перечня, рекомендованного ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации результатов докторских диссертаций

1. Дехнич, Н.Н. Антибиотикорезистентность *H. pylori*: результаты микробиологического регионального исследования / Н.Н. Дехнич, Е.А. Костякова, А.А. Пунин [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2011. – Т. 21, № 2. – С. 37-42.
2. Дехнич, Н.Н. Существует ли проблема антибиотикорезистентности *H. pylori* в России? / Н.Н. Дехнич, Е.А. Костякова, Н.В. Иванчик [и др.] // Врач. – 2011. – № 10. – С. 36-38.
3. Дехнич, Н.Н. Резолюция экспертного совещания «Тактика ведения пациента с инфекцией *Helicobacter pylori*. От простого к сложному» / Н.Н. Дехнич, Н.В. Захарова, М.И. Кузьмин-Крутецкий [и др.] // Кли-

- ническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2014. – Т. 16, № 3. – С. 176-181.
4. Козлов, Р.С. Рекомендации по выделению, идентификации и определению чувствительности *Helicobacter pylori* к антибактериальным препаратам / Р.С. Козлов, Н.В. Иванчик, **Н.Н. Дехнич** // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2014. – Т. 16, № 3. – С. 181-185.
  5. **Дехнич, Н.Н.** Чувствительность штаммов *Helicobacter pylori* к антимикробным препаратам в г. Смоленске в 2015-2016 гг. / **Н.Н. Дехнич**, Н.В. Иванчик, Р.С. Козлов [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2016. – Т. 26, № 6. – С. 24-31.
  6. **Дехнич, Н.Н.** Диагностика *H. pylori* и выбор эрадикационной терапии: результаты анкетирования врачей г. Смоленска / **Н.Н. Дехнич**, С.А. Молоткова // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2017. – Т. 16, № 4. – С. 65-71.
  7. Ивашкин, В.Т. Лечение инфекции *Helicobacter pylori*: Мейнстрим и новации / В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, Т.Л. Лапина, А.А. Шептулин, А.С. Трухманов, Р.А. Абдулхаков, С.А. Алексеенко, **Н.Н. Дехнич** [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2017. – Т. 27, № 4. – С. 4-21.
  8. **Дехнич, Н.Н.** Распространенность антимикробной резистентности *Helicobacter pylori* в Смоленской области в 2015-2017 гг. / **Н.Н. Дехнич**, Н.В. Иванчик, Р.С. Козлов [и др.] // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2018. – Т. 17, № 1. – С. 106-111.
  9. **Дехнич, Н.Н.** Антибиотикорезистентность *Helicobacter pylori* в Смоленске / **Н.Н. Дехнич**, Н.В. Иванчик, Р.С. Козлов [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2018. – Т. 20, № 1. – С. 42-48.
  10. **Дехнич, Н.Н.** Диагностика *Helicobacter pylori* и выбор эрадикационной терапии: результаты анкетирования врачей в различных регионах Российской Федерации / **Н.Н. Дехнич**, Р.С. Козлов, О.А. Саблин [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2018. – Т. 28, № 2. – С. 33-41.
  11. Ивашкин, В.Т. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых / В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, Т.Л. Лапина, А.А. Шептулин, А.С. Трухманов, Е.К. Баранская, Р.А. Абдулхаков, О.П. Алексеева, С.А. Алексеенко, **Н.Н. Дехнич** [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2018. – Т. 28, № 1. – С. 55-70.
  12. **Дехнич, Н.Н.** Сравнение *in vitro* активности различных макролидов в отношении *Helicobacter pylori* / **Н.Н. Дехнич**, Н.В. Иванчик,

Р.С. Козлов // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2018. – Т. 20, № 3. – С. 192-197.

13. **Дехнич, Н.Н.** Возможности диагностики *H. pylori* гистологическим методом и полимеразной цепной реакцией в реальном времени в гастробиоптатах у пациентов с выделенной культурой *H. pylori* бактериологическим методом / **Н.Н. Дехнич**, И.А. Эйдельштейн, А.Н. Евдокимов [и др.] // Вестник Смоленской медицинской академии. – 2019. – Т. 18, № 1. – С. 127-132.
14. **Дехнич, Н.Н.** Эффективность и переносимость 10- и 7-дневной стандартной тройной терапии у пациентов с инфекцией *H. pylori* в Смоленской области: результаты рандомизированного открытого сравнительного клинического исследования / **Н.Н. Дехнич**, Ю.А. Хохлова // Вестник Смоленской медицинской академии. – 2019. – Т. 18, № 2. – С. 57-65.
15. **Дехнич, Н.Н.** Фармакоэпидемиология язвенной болезни в Смоленске: 15 лет спустя / **Н.Н. Дехнич**, И.В. Трушин, Е.А. Прищепова [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2019. – Т. 21, № 2. – С. 84-90.

#### Работы, опубликованные в прочих изданиях

16. Прикладная фармакоэпидемиология // Под редакцией академика РАМН В.И. Петрова. – М.: ГЭОТАР-Медия, 2008. – 379 с.
17. **Дехнич, Н.Н.** Роль кларитромицина в тройной терапии *Helicobacter pylori*-инфекции / **Н.Н. Дехнич** // Вестник Смоленской медицинской академии. – 2010. – № 1. – С. 68-73.
18. **Дехнич, Н.Н.** Ингибиторы протонной помпы в терапии кислотозависимых заболеваний / **Н.Н. Дехнич** // Вестник Смоленской медицинской академии. – 2011. – № 1. – С. 21-24.
19. **Дехнич, Н.Н.** Гистологическая и микробиологическая диагностика *H. pylori*-инфекции: результаты регионального исследования / **Н.Н. Дехнич**, Е.А. Костякова, Н.В. Иванчик [и др.] // Вестник Смоленской медицинской академии. – 2011. – № 1. – С. 136-138.
20. **Дехнич, Н.Н.** Антибиотикорезистентность *H. pylori*: результаты микробиологического регионального исследования / **Н.Н. Дехнич**, Е.А. Костякова, А.А. Пунин [и др.] // Вестник Смоленской медицинской академии. – 2011. – № 1. – С. 17-20.
21. **Dekhnic, N.** Antimicrobial resistance of *H. pylori* in Smolensk, Russia / **N. Dekhnic**, E. Kostyko, A. Punin [et al.] // 21<sup>th</sup> European Congress on Clinical Microbiology and Infectious Diseases. – Milan, Italy. – 2011. – P. 1042.
22. **Дехнич, Н.Н.** Эрадикационная терапия *Helicobacter pylori*: современные тенденции / **Н.Н. Дехнич** // Consilium medicum (гастроэнтерология). – 2013. – № 1. – С. 10-13.

23. **Дехнич, Н.Н.** Лечение *H. pylori*-инфекции у детей и пробиотики / **Н.Н. Дехнич, Н.В. Иванчик** // *Consilium medicum* (педиатрия). – 2014. – № 2. – С. 41-44.
24. **Дехнич, Н.Н.** *Saccharomyces boulardii* в терапии *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваний / **Н.Н. Дехнич, А.А. Бобылев** // *Consilium medicum* (гастроэнтерология). – 2015. – № 1. – С. 20-23.
25. **Дехнич, Н.Н.** Чувствительность штаммов *H. pylori* к антимикробным препаратам в г. Смоленске в 2015-2016 гг. / **Н.Н. Дехнич, Н.В. Иванчик, Р.С. Козлов** [и др.] // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2016. – Т. 26, № 5, Прил. 48. – С. 18.
26. **Dekhnich, N.** Antimicrobial susceptibility of *Helicobacter pylori* isolates in Smolensk, Russia in 2015-2016 / **N. Dekhnich, N. Ivanchik, R. Kozlov** [et al.] // *Helicobacter*. – 2016. – Vol. 21, Suppl. 1. – P. 125.
27. **Дехнич, Н.Н.** Выбор антихеликобактерной терапии у взрослых / **Н.Н. Дехнич, Н.В. Иванчик, Е.А. Прищепова** [и др.] // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2017. – № 12 (148). – С. 60-66.
28. **Dekhnich, N.** Dynamics of susceptibility to antimicrobials of *Helicobacter pylori* isolates in Smolensk, Russia: 2009-2010 vs. 2015-2016 / **N. Dekhnich, N. Ivanchik, R. Kozlov** [et al.] // 27<sup>th</sup> European Congress on Clinical Microbiology and Infectious Diseases. – Vienna, Austria. – 2017. – P. 791.
29. **Дехнич, Н.Н.** Диагностика *H. pylori* и выбор эрадикационной терапии: результаты анкетирования врачей различных регионов РФ / **Н.Н. Дехнич, Е.А. Прищепова, Р.С. Козлов** [и др.] // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2017. – Т. 27, № 5, Прил. 50. – С. 16.
30. Бордин, Д.С. Европейский регистр *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg): анализ данных 2360 больных, получавших терапию первой линии в России / **Д.С. Бордин, Ю.В. Эмбутникс, Л.Г. Воложанина, Т.А. Ильчишина, И.Н. Войнован, А.С. Сарсенбаева, С.А. Алексеенко, О.В. Зайцев, Р.А. Абдулхаков, М.Ф. Осипенко, М.А. Ливзан, В.В. Цуканов, С.Г. Бурков, Н.В. Бакулина, Н.Н. Дехнич** [и др.] // *Терапевтический архив*. – 2018. – Т. 90, № 2. – С. 35-42.
31. Лазебник, Л.Б. Клинические рекомендации по ведению первичных пациентов с диспепсией / **Л.Б. Лазебник, С.А. Алексеенко, Е.А. Лялюкова, А.А. Самсонов, Д.С. Бордин, В.В. Цуканов, Н.Ю. Алексеев, Р.А. Абдулхаков, С.Р. Абдулхаков, О.Б. Аркин, В.А. Ахмедов, И.Г. Бакулин, Н.В. Бакулина, Р.Г. Басхаева, Г.А. Батищева, И.И. Белова, Н.Н. Васильев, М.А. Визе-Хрипунова, Т.В. Власова, Н.В. Воронина, Е.С. Вьючнова, С.С. Вялов, З.Ф. Гимаева, Е.В. Голованова, Л.С. Гребенева, И.Н. Григорьева, Н.Н. Дехнич** [и др.] // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* – 2018. – Т. 153, № 5. – С. 4-18.

32. Хронический гастрит. Язвенная болезнь: учебное пособие / **Н.Н. Дехнич**. – Смоленск: СГМУ, 2018. – 32 с. (гриф СГМУ, протокол № 3 ЦМС от 20.12.2018 г.)
33. Выделение, идентификация и определение чувствительности *Helicobacter pylori* к антимикробным препаратам: учебное пособие / **Н.Н. Дехнич**, Н.В. Иванчик, Р.С. Козлов. – Смоленск: СГМУ, 2018. – 20 с. (гриф СГМУ, протокол № 3 ЦМС от 20.12.2018 г.)
34. **Дехнич, Н.Н.** Динамика резистентности *Helicobacter pylori* к антибиотикам в Смоленской области в 2009-2017 гг. / **Н.Н. Дехнич**, Н.В. Иванчик, Р.С. Козлов [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2018 – Т. 28, № 5, Прил. 52. – С. 16.
35. **Дехнич, Н.Н.** Антибиотикорезистентность *Helicobacter pylori* в Смоленской области в 2015-2017 гг. / **Н.Н. Дехнич**, Н.В. Иванчик, Р.С. Козлов [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2018. – Т. 20, Прил. 1. – С. 18.
36. **Дехнич, Н.Н.** Диагностика *Helicobacter pylori* и выбор антигеликобактерной терапии по данным опроса врачей различных регионов РФ / **Н.Н. Дехнич**, О.А. Саблин // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2018. – Т. 20, Прил. 1. – С. 18-19.
37. **Dekhnich, N.** Dynamics of antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* isolates in the Smolensk region of Russian Federation / **N. Dekhnich**, N. Ivanchik, R. Kozlov [et al.] [Электронный ресурс] // *Helicobacter*. – 2018. – e12545. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1111/hel.12545>.
38. **Дехнич, Н.Н.** Применение стандартной тройной терапии в лечении *H. pylori* инфекции у взрослых / **Н.Н. Дехнич**, Ю.А. Хохлова, И.В. Трушин [и др.] // *Consilium medicum*. – 2019. – Т. 21, № 8. – С. 35-41.
39. **Дехнич, Н.Н.** Алгоритм ведения взрослых пациентов с инфекцией *Helicobacter pylori* / **Н.Н. Дехнич**, Ю.А. Хохлова // Гастроэнтерология. Хирургия. Интенсивная терапия. *Consilium medicum*. – 2019. – № 1. – С. 22-28.
40. **Дехнич, Н.Н.** Эффективность стандартной тройной антигеликобактерной терапии на основе кларитромицина в Смоленской области / **Н.Н. Дехнич**, Ю.А. Хохлова, И.В. Трушин [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2019. – Т. 21, Прил. 1. – С. 25-26.
41. **Дехнич, Н.Н.** Фармакоэпидемиология язвенной болезни в Смоленске / **Н.Н. Дехнич**, И.В. Трушин // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2019. – Т. 21, Прил. 1. – С. 26.
42. Бордин, Д.С. Европейский регистр *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg): как изменилась клиническая практика в России с 2013 по 2018 г. /

Д.С. Бордин, Ю.В. Эмбутниекс, Л.Г. Вологжанина, Т.А. Ильчишина, И.Н. Войнован, А.С. Сарсенбаева, О.В. Зайцев, С.А. Алексеенко, Р.А. Абдулхаков, **Н.Н. Дехнич** [и др.] // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91, № 2. – С. 16-24.

43. Краткие алгоритмы ведения пациентов на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи // Под редакцией О.М. Драпкиной. – М.: ВИДОКС, 2019. – 20 с.

#### **Результат интеллектуальной деятельности**

44. Патент на изобретение № 2699567 Способ лечения инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых / **Н.Н. Дехнич**, Р.С. Козлов, заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России. – заявка № 2019117533, приоритет изобретения 05.06.2019, дата государственной регистрации в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 06.09.2019.

#### **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АМП	антимикробные препараты
ДИ	доверительный интервал
ИМТ	индекс массы тела
ИПП	ингибиторы протонной помпы
ИРК	индивидуальная регистрационная карта
МПК	минимальная подавляющая концентрация
НПВП	нестероидные противовоспалительные препараты
ПЦР-РВ	полимеразная цепная реакция в режиме реального времени
РГА	Российская гастроэнтерологическая ассоциация
РФ	Российская Федерация
СОЖ	слизистая оболочка желудка
ЭГДС	эзофагогастродуоденоскопия
ЯБ ДПК	язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки
EHMSG	European Helicobacter and Microbiota Study Group
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
<i>H. pylori</i>	<i>Helicobacter pylori</i>
ITT	intention-to treat-анализ
MALT	опухоли из лимфоидной ткани, ассоциированные со слизистыми оболочками
PP	per-protocol-анализ

Формат 60x84 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>. Тираж 120 экз. Печ. листов 2. Заказ № 005.1/20.  
Дата сдачи в печать 25.01.2020 г.

Отпечатано в салоне оперативной полиграфии «ПринтАП» («PrintUP»)  
ИП Прунцев А.В.  
г. Смоленск, ул. Октябрьской революции, 28.  
Тел.: (4812) 38-38-27, 40-90-64.