

МИКРОБИОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021

Корноухова Л.А.^{1,2}, Эмануэль В.Л.^{1,2}, Денисов Н.Л.¹, Никонов Е.Л.³

ИНФЕКЦИЯ *HELICOBACTER PYLORI*: МЕСТО СЕРОЛОГИЧЕСКОЙ И КУЛЬТУРАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ В КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ

¹Санкт-Петербургский государственный университет, Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова, 190103, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава РФ, 197022, Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава РФ, 117997, Москва, Россия

*Цель работы – ознакомление врачей с методами и значением серологической и культуральной диагностики инфекции *H. pylori* на примере теста для диагностики состояния слизистой оболочки желудка «ГастроПанель». Для 1057 больных и 122 здоровых в возрасте 18-64 лет выполнены исследования сыворотки крови: пепсиноген I (PG I), пепсиноген II (PG II), гастрин-17 (G-17), базальный/стимулированный), антитела (IgG_{Hp}) к *H. pylori* (Biohit Oyj, Финляндия). Выявлено, что медианы изучаемых показателей групп не превышали референтных интервалов. 398 (34%) пациентов характеризуются отрицательным *H. pylori* статусом (IgG_{Hp}). Выявлено 275 (26%) больных с пепсиногеном I сыворотки ≤ 70 мкг/мл. Отношение PG I/II ≤ 3 у 84 (8%), 36 из них (43% группы PG I/II ≤ 3) – IgG_{Hp}.*

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*; атрофический гастрит; диагностика инфекции *H. pylori*.

Для цитирования: Корноухова Л.А., Эмануэль В.Л., Денисов Н.Л., Никонов Е.Л. Инфекция *Helicobacter pylori*: место серологической и культуральной диагностики в клинических рекомендациях. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2021; 66 (8): 496-501. DOI: <http://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-8-496-501>

Kornoukhova L.A.^{1,2}, Emanuel V.L.², Denisov N.L.², Nikonov E.L.³

HELICOBACTER PYLORI INFECTION: THE PLACE OF SEROLOGICAL AND CULTURAL DIAGNOSTICS IN CLINICAL GUIDELINES

¹Saint Petersburg State University Hospital, Saint Petersburg;

²Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg;

³Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

*The purpose of this work was to familiarize doctors with the methods and significance of serological and cultural diagnostics of *H. pylori* infection on the example of the test for diagnosing the state of the gastric mucosa «Gastropanel». Blood serum tests were performed for 1057 patients and 122 healthy people aged 18-64 years: pepsinogen I (PG I), pepsinogen II (PG II), gastrin-17 (G-17), basal/stimulated), antibodies (IgG_{Hp}) to *H. pylori* (Biohit Oyj, Finland). The medians of the studied group indicators did not exceed the reference intervals. 398 (34%) patients have negative *H. pylori* status (IgG_{Hp}). 275 (26%) patients with serum PG I ≤ 70 mcg/ml were identified. The ratio of PG I/II ≤ 3 in 84 (8%), 36 of them (43% of the group PG I/II ≤ 3) – IgG_{Hp}.*

Key words: *Helicobacter pylori*; atrophic gastritis; diagnosis of *H. pylori* infection.

For citation: Kornoukhova L.A., Emanuel V.L., Denisov N.L., Nikonov E.L. Helicobacter pylori infection: place of serological and cultural diagnostics in clinical guidelines. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2021; 66 (8): 496-501 (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-8-496-501>

For correspondence: Kornoukhova L.A., Director for infectious safety of the Saint Petersburg State University Hospital, bacteriologist; assistant of the Department of clinical laboratory diagnostics with the course of molecular medicine; e-mail: kornouchova@mail.ru

Information about authors:

Kornoukhova L.A., <https://orcid.org/0000-0002-3840-1032>;

Emanuel V.L., <https://orcid.org/0000-0002-2079-0439>;

Nikonov E.L., <https://orcid.org/0000-0003-3021-6534>.

Conflict of interests. *The authors declare the absence of conflict of interests.*

Acknowledgment. *The study had no sponsor support.*

Received 12.01.2021
Accepted 12.04.2021

Для корреспонденции: Корноухова Любовь Александровна, зам. дир. по инфекционной безопасности Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова, врач-бактериолог; ассистент каф. клин. лаб. диагностики с курсом мол. медицины ПСПбГМУ им. И.П. Павлова; e-mail: kornouchova@mail.ru

Наиболее распространённой причиной хронического гастрита в мире является инфекция *Helicobacter pylori*, вызывающая прогрессирующее повреждение слизистой оболочки желудка, являющаяся этиологическим агентом таких заболеваний, как язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, аденокарцинома желудка и MALT-лимфома слизистой оболочки желудка.

В Российской Федерации, по данным Международного агентства по исследованию рака, злокачественные новообразования желудка занимают 5-е место в структуре общей онкологической заболеваемости – более 35 тыс. новых случаев рака желудка в 2018 г. (табл. 1). Статистика свидетельствует о снижении стандартизованного возрастного коэффициента на 100 тыс. человек (англ. Age-Standardised Rate per 100,000 (World), ASR_w) с 16,0 в 2012 г. до 13,3 в 2018 г. [1, 2]. В 2012 г. по заболеваемости раком желудка Корея (ASR_w 41,8), Япония (ASR_w 29,9), Китай (ASR_w 22,7), Российская Федерация (ASR_w 16,0) заняли первое, третье, пятое и девятнадцатое место в мире соответственно [1]. В 2018 г. сохранили свои позиции Корея (ASR_w 39,6) и Япония (ASR_w 27,5), Китай (ASR_w 20,7) занял 4-е место, РФ (ASR_w 13,3) – двадцатое из 184 стран [2].

Возможно, на снижение уровня ASR_w определённое положительное влияние оказали публикации с 2015 г. нескольких основных консенсусных документов по диагностике и лечению инфекции *H. pylori* [3-7], имеющих различия в подходах к лабораторной диагностике. В РФ разработано два документа в виде клинических рекомендаций (КР): «VI национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (VI московские соглашения)», подготовленные Научным обществом гастроэнтерологов России, (КР НОГР) и «Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых» (КР РГА) [8, 9]. В них указано, что основными диагностическими тестами являются неинвазивные дыхательные тесты и определение антигена *H. pylori* в кале лабораторным способом. Неоднозначно в данных рекомендациях определены показания к эзофагогастродуоденоскопии и культуральному исследованию с определением чувствительности к антибиотикам.

КР НОГР, отмечая, что чрезвычайно низкие показатели о регионарной резистентности к кларитромицину в РФ противоречат общим тенденциям, рекомендуют подбор терапии после определения чувствительности *H. pylori* к антибиотикам только при отсутствии эрадикации *H. pylori* после лечения препаратами второй линии [8]. В КР РГА показаны для культурального исследования определены следующим образом: «в отсутствие возможности использовать референсные методы диагностики целесообразно комбинировать доступные диагностические тесты или (в случае применения методов непосредственного обнаружения бактерии в биоптате слизистой оболочки желудка – бактериологического, морфологического, быстрого уреазного теста) исследовать хотя бы два биоптата из тела желудка и один биоптат из антрального отдела (УДД 5, УУР D)» [9].

По данным лаборатории Северо-Западного центра доказательной медицины (г. Санкт-Петербург) в 2018 г. среди заявок на лабораторные исследования доминировали тесты на определение IgG к *H. pylori* (IgG_{Hp} – 51%) и антигена *H. pylori* в кале (20%), далее расположились тесты для оценки состояния желудка: Пепсиноген I (PG I – 14%); Пепсиноген II (PG II – 10%); «Гастропанель» (PG I, PG II, гастрин-17(G-17), Ig G_{Hp}) – 4%); G-17 (1%). Самым невостребованным тестом стал культуральный метод с определением чувствительности к антибактериальным препаратам (0%). Можно предположить, что врачи-клиницисты правильно используют определение антигена *H. pylori* в фекалиях (до и после лечения) и однократно оценивают состояние слизистой оболочки желудка. Однако, свободное использование IgG_{Hp} и пренебрежение культуральными исследованиями свидетельствует об отсутствии чётких диагностических алгоритмов.

Цель работы – ознакомить практикующих врачей с методами и значением серологической и культуральной диагностики инфекции *H. pylori* на примере теста для неинвазивной диагностики состояния слизистой оболочки желудка «ГастроПанель».

Материал и методы. Лабораторные исследования проводились на базе лаборатории Северо-Западного центра доказательной медицины в период 2008-2015 гг. В исследование включены 1057 больных и 122 здоровых человека в возрасте от 18 до 64 лет, которым выполнены

Таблица 1

Расчётное количество новых случаев злокачественных новообразований желудка в мире в 2018 г.

| Население | Число случаев | Интервал неопределённости | ASR _w * |
|---------------------------|---------------|---------------------------|--------------------|
| В мире | 1 033 701 | [1006270.0-1061880.0] | 11.1 |
| Китай | 456 124 | [449048.0-463312.0] | 20.7 |
| Япония | 115 546 | [113989.0-117124.0] | 27.5 |
| Индия | 57 394 | [54849.0-60057.0] | 4.5 |
| Корея, Республика Корея | 37 266 | [36347.1-38208.1] | 39.6 |
| Российская Федерация | 35 213 | [34630.3-35805.5] | 13.3 |
| Соединенные Штаты Америки | 26 026 | [25539.3-26522.0] | 4.1 |
| Бразилия | 20 927 | [19849.4-22063.1] | 7.9 |
| Вьетнам | 17 527 | [16371.4-18764.1] | 15.9 |
| Германия | 14 173 | [13669.2-14695.4] | 6.7 |
| Италия | 12 803 | [12441.3-13175.2] | 7.2 |

Примечание. * – ASR_w – стандартизированный по возрасту коэффициент на 100 тыс. населения. По данным Международного агентства по исследованию рака [2] http://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2018&mode=population&mode_population=countries&population=900&populations=643&key=asr&sex=0&caner=7&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=5&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1.

исследования сыворотки крови с учётом клинических рекомендаций [8]: PG I, PG II, G-17 (базальный/стимулированный), IgG_{Hp} (Biohit Oyj, Финляндия, иммуноферментный анализ).

Результаты исследования представлены абсолютными числами и процентами, значениями медианы (Me) и 95%-го доверительного интервала (ДИ), *n* – объём анализируемой подгруппы, *p* – достигнутый уровень значимости. Статистический анализ результатов проведён с использованием статистических программ MedCalc (MedCalc Software, Бельгия). Для нормального распределения данных применены параметрические методы анализа (дисперсионный анализ, *t*-критерий Стьюдента), в остальных случаях – непараметрические методы (критерий Вилкоксона, Манна – Уитни). Взаимосвязь признаков оценена с использованием метода корреляции Пирсона (для параметрического семейства) или Спирмена. Критическое значение уровня значимости принято равным 5% (*p*<0,05).

Результаты и обсуждение. Средний возраст пациентов – 49 лет, наиболее часто обследование проводится в группах 41-50 лет (26%) и 51-60 лет (31%).

Медианы изучаемых показателей двух групп не превышали пороговых значений – референсных интервалов, вместе с тем выявлены статистически значимые различия между больными и здоровыми по уровням лабораторных биомаркеров, характеризующих изменения функции желудка и IgG_{Hp} (*p*<0,001), за исключением уровня стимулированного G-17 (*p*=0,26) (табл. 2).

При серологической диагностике *H. pylori*-инфекции 398 (34%) пациентов характеризуются отрицательным *H. pylori* статусом (IgG_{Hp}-). Среди 1057 больных нормальные значения IgG_{Hp} выявлены у 276 (26%). Среди больных лиц зарегистрировано статистически достоверное повышение медианы IgG_{Hp} по сравнению со здоровыми обследованными: 75,4 EIU (EIU – иммуноферментные единицы), 95% ДИ [69,82 – 79,47] vs 9,65 EIU, 95% ДИ [7,77-10,95], *p*<0,0001.

Серологические тесты являются неинвазивными, менее дорогими, быстрыми, простыми в проведении, не требуют ограничения по использованию антибиотиков, препаратов висмута и ингибиторов протонной помпы (ИПП). Серологические тесты считаются полезными для скрининга пациентов [4, 5, 9]. В рекомендациях Хьюстонской консенсусной конференции по тестированию инфекции *H. pylori* в США предложено не использовать серологию для выявления активной инфекции *H. pylori* [7].

При выборе и интерпретации серологических тестов необходимо обратить внимание на рекомендации по ло-

кальной валидации тест-систем в соответствии с антигенным составом циркулирующих штаммов, поскольку точность диагностики зависит от штамма бактерий, из которого получен антиген *H. pylori* [4, 5]. Следует использовать только проверенные тесты после исследования сыворотки пациентов с *H. pylori*-положительными результатами инвазивных методов (гистологией, бактериологией, ПЦР). Данный тест может быть рекомендован при низком уровне обсеменённости *H. pylori*, например, при атрофическом гастрите, ложноотрицательных результатах других тестов. При диагностике инфекции следует обратить внимание на титр антител; если результат отрицательный, но близок к пороговому значению, следует использовать другие тесты для подтверждения наличия или отсутствия инфекции *H. pylori*. IgG_{Hp} не рекомендованы для оценки эффективности эрадикационной терапии, при необходимости количественное сравнение может быть проведено не ранее чем через ≥6 мес после лечения, при этом уровень антител должен сократиться более 50% от титра до лечения [4].

Уровни PG сыворотки используют как неинвазивный тест для изучения состояния слизистой оболочки желудка, оценки воспаления и атрофии слизистой оболочки желудка до и после лечения. PG I синтезируется клетками главных желёз в теле желудка и является первым маркером атрофии тела желудка. В случае тяжёлого атрофического гастрита происходит утрата главных клеток, что ведёт к снижению PG I. PG II синтезируется мукоидными клетками во всех отделах желудка и является показателем воспаления любой этиологии. PG II вырабатывается и при наличии метаплазии, которая часто сочетается с атрофией, при этом значения PG II остаются в пределах нормы, а уровень PG I снижается. Атрофический гастрит с поражением тела желудка будет сопровождаться низким соотношением PG I к PG II (далее PG I/II).

При наличии *H. pylori*-инфекции повышаются уровни PG I и PG II, уровень PG II повышается в большей степени (в 2 и более раз), чем уровень PG I. У пациентов с успешной эрадикацией *H. pylori* PG II возвращается к референсному уровню через два месяца после лечения. За повышенными значениями PG II часто скрываются предопухолевые процессы, что требует назначения дополнительного инструментального обследования пациентов [10].

PG не используются для диагностики *H. pylori*. По рекомендациям Киотского консенсуса у пациентов с нормальными PG независимо от статуса *H. pylori* очень низкие показатели ежегодного прогрессирования рака

Таблица 2

Лабораторная характеристика *H. pylori* – статуса пациентов

| Показатели | Критерий интерпретации* | Здоровые (n=122) | | Больные (n=1057) | | <i>p</i> -значения |
|---------------------------------|-------------------------|------------------|-------------|------------------|-------------|--------------------|
| | | Me | 95%-й ДИ | Me | 95%-й ДИ | |
| Ig G _{Hp} , EIU | <30 | 9,65 | 7,77-10,95 | 75,4 | 69,82-79,47 | <i>p</i> <0,0001 |
| PG I, мкг/л | 30-160 | 83,75 | 79,37-89,26 | 95,6 | 92,33-98,84 | <i>p</i> =0,0009 |
| PG II, мкг/л | 3-15 | 6,8 | 6,57-7,30 | 10,5 | 10,00-10,90 | <i>p</i> <0,0001 |
| Отношение PG I/PG II | 3-20 | 12,18 | 11,48-13,01 | 8,63 | 8,28-9,01 | <i>p</i> <0,0001 |
| G-17 _{баз.} , пмоль/л | 1-7 | 2,45 | 2,10-2,70 | 4,1 | 3,40-4,80 | <i>p</i> =0,0083 |
| G-17 _{стим.} , пмоль/л | 3-30 | 13,8 | 9,66-16,55 | 9,4 | 7,20-11,61 | <i>p</i> =0,2548 |

Примечание. * – референсные значения Biohit Oyj, Финляндия, PG I – пепсиноген I, PG II – пепсиноген II, G-17 – гастрин-17, баз. – базальный, стим. – стимулированный, IgG_{Hp} – антитела IgG к *H. pylori*.

желудка. При этом у лиц с низким уровнем пепсиногена в сыворотке крови, характерным для атрофического гастрита, ежегодное прогрессирование рака желудка существенно выше (3,5-6 на 1000 в год), особенно среди пациентов с IgG_{Hp} - [3].

Низкий уровень PG I отмечен у 92 (8%) больных, в то время как высокая кислотность установлена у 150 (14%) человек. У 169 (16%) больных нарушение продукции PG I сопровождалось наличием высокого уровня антител к *H. pylori*. Превышение верхней границы нормы PG II выявили у 329 (31%) больных. IgG_{Hp} статистически значимо влияет на изменение PG II ($p < 0,001$; отношение шансов (OR)=7,32; 95%-й ДИ [5,13-10,44]).

PG I/II снижается при воспалении слизистой оболочки желудка. При диагностике гастрита перед эрадикационным лечением предложено несколько точек отсечения отношения PG I/II:

1. PG I/II $\leq 5,0$ (методом хемилюминесцентного иммуноанализа (CLIA) или PG II ≥ 10 нг/мл). Когда коэффициент до лечения PG I/II $\leq 5,0$, а после эрадикационного лечения PG I/II увеличивается $\geq 25\%$ лечение считают успешным; если до лечения PG I/II $\geq 5,0$, то $\geq 10\%$ увеличение оценивается как улучшение [4].

2. Пациенты с PG I сыворотки до лечения ≤ 70 нг/мл (мкг/л) и соотношением PG I/II ≤ 3 (без ссылок на метод исследования) требуют регулярного эндоскопического наблюдения [3].

В нашем исследовании выявлены 275 (26%) больных с PG I сыворотки ≤ 70 мкг/л, отношение PG I/II ≤ 3 у 84 (8%), у 36 из них (43% группы PG I/II ≤ 3) отсутствовали антитела к *H. pylori*. Необходимо обратить внимание на важность учёта метода выполнения исследования PG при оценке полученных результатов. Так, при использовании точки отсечения для отношения PG I/II ≤ 5 , рекомендованной для метода CLIA, двукратно повышается количество подозрительных на наличие атрофии слизистой оболочки желудка лиц: 198 (19%), IgG_{Hp} - 56 из них (28% группы PG I/II ≤ 5). Вероятно, определение порога принятия клинического решения как показателя для эндоскопического исследования, является прерогативой не только клинических исследований и КР, но и принятой стратегией раннего выявления рака желудка.

В заявлении 9 Маастрихтского V/Флорентийского консенсуса «Лечение инфекции *Helicobacter pylori*» указано, что соотношение Pg I/II нельзя считать биомаркером неоплазии желудка, а значение исследования PG ограничено для пациентов с атрофией антрального отдела желудка и определяется надёжностью определения точек отсечения, используемых для выявления атрофии. Там же указано, что исследуемая нами группа серологических тестов (Гастропанель, GastroPanel) предложена в качестве «серологической биопсии» у пациентов с диспепсией при низкой распространённости атрофического гастрита [5]. В нашем исследовании среди 376 пациентов (36%) с полной оценкой продукции G-17 признаки атрофии слизистой оболочки антрального отдела желудка присутствуют у 208 (20%) пациентов, чему в 126 (12%) случаях сопутствует высокий уровень IgG_{Hp} .

Для исключения влияния распространённости заболевания на положительные и отрицательные прогностические значения существует рекомендация по подтверждению результата вторым тестом с иным механизмом действия [7, 8].

В идеале, после установления этиологического фактора, необходимо выбрать схему лечения на основе

чувствительности *H. pylori* к антибактериальным препаратам на изолятах, культивируемых из биоптатов желудка [3, 6]. *H. pylori* считается трудно культивируемым микроорганизмом, что осложняется недавним использованием ИПП, препаратов висмута или антибиотиков. В связи со сложностью, высокой стоимостью рутинное тестирование для первичной диагностики недоступно в некоторых странах и не рекомендовано [5, 6, 11]. В России к этим факторам присоединяются отсутствие спроса на эти исследования, несогласованность действий врачей-гастроэнтерологов и эндоскопистов, отсутствие/недоступность реагентов. Эмпирический выбор схемы лечения исключает возможность максимизировать вероятность успешной эрадикации.

Данные о чувствительности *H. pylori* к антимикробным препаратам в Российской Федерации недостаточны. По данным оценки чувствительности 143 культур в 2015-2017 гг. онлайн платформы AMRmap для анализа данных резистентности к антимикробным препаратам в России [12], разработанной в НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России (Смоленск, Россия), чувствительность *Helicobacter* spp. к кларитромицину находится на высоком уровне (S: 93.7%, $N_R=143$; 95% ДИ [88.5-96.7]; I: 1.4% 95% ДИ [0.4-5.0]), устойчивость менее 15% (R: 4.9%, 95% ДИ [2.4-9.8]). Резистентность к метронидазолу составляет 23.8% ($N_R=143$; 95% ДИ [17.5-31.4]) (рис. 1).

Чувствительность к кларитромицину *H. pylori* составляет 94% по критериям оценки чувствительности EUCAST (Европейский комитет по определению чувствительности к антимикробным препаратам, 2020 г.: 0,25 мг/л $\leq S - R > 0,5$ мг/л), позволяющим единообразно интерпретировать результаты микробиологических исследований [13]. Доминируют штаммы с минимальной ингибирующей концентрацией (МИК) кларитромицина 0,016 мг/л (64%), это отличается от данных EUCAST [14], по которым показано нормальное распределение чувствительности на примере оценки 10 926 штаммов *H. pylori* (МИК 0,016 мг/л – 16%, 0,032 мг/л – 17%, 0,064 мг/л – 16%). Это позволяет предположить наличие терапевтических резервов для эмпирической терапии кларитромицином в РФ (рис. 2).

Предполагается, что уровень устойчивости к антибиотикам параллелен уровню потребления антибиотиков в популяции, это подтверждено недавним исследованием Европейской исследовательской группы *Helicobacter*, показывающим значительную связь между использованием макролидов длительного действия и устойчивостью к кларитромицину *H. pylori* [15]. Учёт производства и потребления противомикробных препаратов входит в Стратегию предупреждения распространения антимикробной резистентности в РФ на период до 2030 г., утверждённую в 2017 г. (Стратегия -2030) [16]. Косвенно уровень потребления противомикробных препаратов можно оценить по уровню резистентности микроорганизмов других видов. По данным платформы AMRmap за период 2015-2018 гг. у амбулаторных пациентов 18-64 лет отмечена относительная чувствительность *Streptococcus* spp. к кларитромицину, устойчивость колеблется от 16.7% ($N_R=29$; 95% ДИ [11.9-22.9]) для b- гемолитических *Streptococcus* spp. ($N_R=174$) до 22.3% ($N_R=29$; 95% ДИ [16.0-30.2]) для *Streptococcus pneumoniae* ($N=130$). Для *S. pneumoniae* характерно нарастание резистентности: в период 2006-2009 гг. для

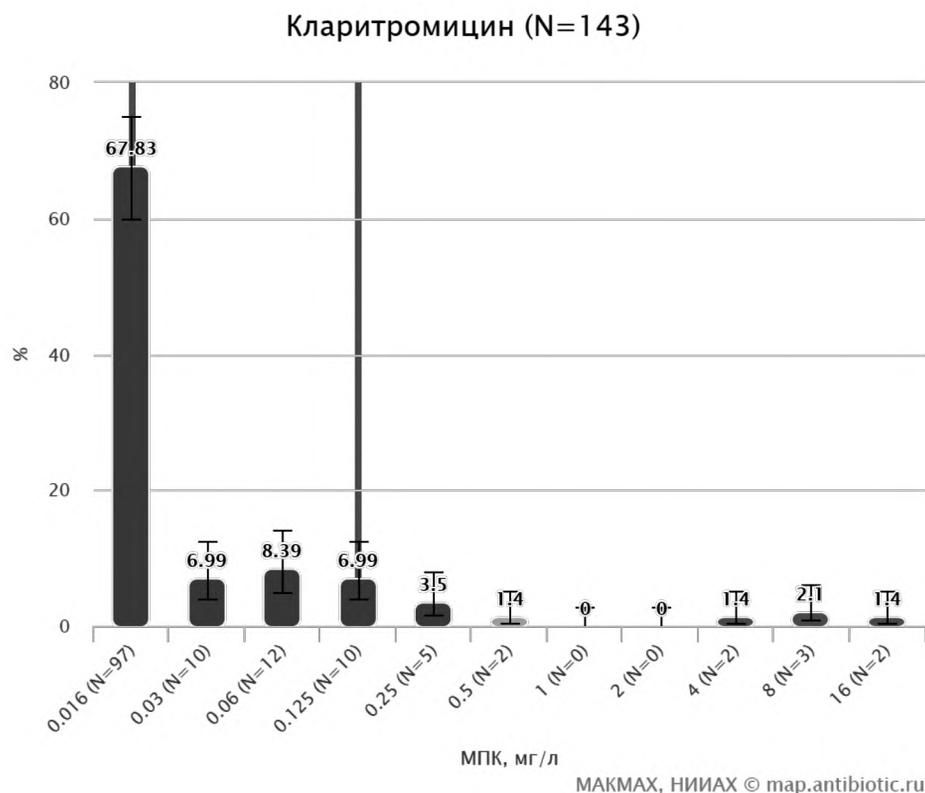


Рис. 1. Чувствительность *Helicobacter* spp. к кларитромицину и метронидазолу. Визуализация данных о чувствительности по состоянию на 03.12.2020, AMRmap <http://www.amrmap.ru>.

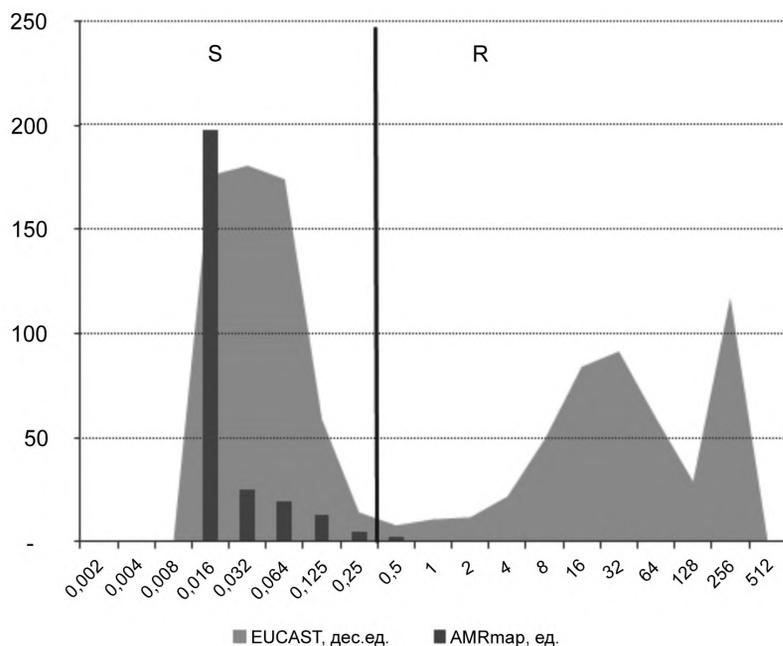


Рис. 2. Распределение МПК *H. pylori* к кларитромицину. Визуализация данных о чувствительности по состоянию на 11.07.2019 г., AMRmap <http://www.amrmap.ru> EUCAST http://www.eucast.org/mic_distributions_and_ecoffs/.

антибиотиков, учитывая, что ведущими направлениями клинического использования макролидов, помимо лечения *H. pylori*, являются внебольничные респираторные инфекции, вызванные грамположительными бактериями и атипичными возбудителями, урогенитальные инфекции.

Несмотря на низкий уровень резистентности *H. pylori* к кларитромицину, который относит их к восприимчивым к данному препарату микроорганизмам (0-10% резистентных [5]), необходимо более широкое применение культурального метода и формирование локальных баз с актуальными данными о резистентности *H. pylori*. Эти источники должны использоваться для разработки рекомендаций по лечению и являются мерой по ограничению распространения и циркуляции возбудителей с антимикробной резистентностью в соответствии со Стратегией 2030 [16].

Учитывая, что *H. pylori* инфекция, как правило, приобретает в детстве и длительно персистирует во взрослом возрасте, необходимо определить показания для проведения срочной терапии [7]. Для большей части пациентов показана плановая диагностика, включающая отказ от ИПП, препаратов висмута и антибиотиков не менее, чем за 2-4 недели до исследований [7, 9]. Данные препараты снижают антигенную нагрузку, что влияет на диагностическую точность всех инвазивных тестов (гистологических, культуральных, уреазного теста) и некоторых неинвазивных тестов (дыхательный тест с мочевиной,

этих пациентов (N=208) R: 10.6% N_R=22; 95% ДИ [7.1-15.5]), в 2010-2014 гг. (N=130) R: 20.8% (N_R=22; 95% ДИ [14.1-29.4]). Это подтверждает факт нарастающей динамики внебольничного потребления макролидных

антибиотиков, учитывая, что ведущими направлениями клинического использования макролидов, помимо лечения *H. pylori*, являются внебольничные респираторные инфекции, вызванные грамположительными бактериями и атипичными возбудителями, урогенитальные инфекции.

меченной¹³C, определение антигена *H. pylori* в кале). С точки зрения управления лабораторными назначениями для скрининга целесообразно использовать диагностический алгоритм, включающий определение PG I и отношения PG I/II – для определения лиц высокого риска атрофического гастрита; и для диагностики инфекции *H. pylori* один из двух тестов: дыхательный тест с мочевиной, меченной ¹³C, или определение антигена *H. pylori* в кале. Пациентам, которым показано эндоскопическое исследование (клинические данные, PG I≤70 нг/мл (мкг/л), PG I/II≤3), проводится культуральное исследование. Прочим пациентам – второй тест для подтверждения *H. pylori* инфекции.

Заключение. При формировании лабораторных модулей в клинических рекомендациях необходимо проводить междисциплинарный диалог для ранжирования информативности различных лабораторных технологий и её коррекции по результатам мета-анализов.

Целесообразно включить определение чувствительности *H. pylori* к противомикробным препаратам в программы антибактериального надзора для формирования иерархии рекомендаций по применению антибиотиков первой линии терапии и препаратов выбора при наличии нескольких вариантов лечения амбулаторных инфекций [17].

С экономической точки зрения целесообразна централизация данного исследования, учитывая особенности культивирования этой бактерии и постановки антибиотикограммы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 1-7, 11, 13-15, 17 см. REFERENCES)

- Лазебник Л.Б., Ткаченко Е.И., Абдулганиева Д.И., Абдулхаков Р.А., Абдулхаков С.Р., Авалуева Е.Б. и др. VI национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (VI московские соглашения). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017; 138 (2): 3–21.
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шептулин А.А., Трухманов А.С., Баранская Е.К. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018; 28(1): 55-70.
- Клиническая лабораторная диагностика в комплексной оценке состояния здоровья специалистов опасных профессий (коллективная монография). Алексанин С.С., Калинина Н.М., ред. СПб: Политехника-сервис; 2009.
- Кузьменков А.Ю., Трушин И.В., Авраменко А.А., Эйдельштейн М.В., Денич А.В., Козлов Р.С. AMRmap: интернет-платформа мониторинга антибиотикорезистентности. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2017; 19(2): 84-90.
- Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года. Москва: Правительство Российской Федерации. Распоряжение от 25 сентября 2017 г. № 2045-р; 2017;1-14. <http://static.government.ru/media/files/onJ3GY3ObDGqLDvrED7AhpLF3y-wRRFpp.pdf> [В Интернете] 14.07.2019.

REFERENCES

- World Cancer Research Fund International. Stomach cancer statistics, 2016. <http://www.wcrf.org/int/cancer-facts-figures/data-specific-cancers/stomach-cancer-statistics>. [In Internet] 14.07.2019.
- Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M., Dikshit R., Eser S., Mathers C. et al. GLOBOCAN 2012 v1.1, Cancer Incidence and Mortality

- Worldwide: IARC CancerBase No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2014. <http://globocan.iarc.fr>. [In Internet] 06.07.2019.
- Sugano K., Tack J., Kuipers E. J., Graham D. Y., El-Omar E. M., Miura S. et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015;64: 1353-67. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309252>.
- Kato M., Ota H., Okuda M., Kikuchi S., Satoh K., Shimoyama T. et al. Japanese Society for *Helicobacter* Research. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in Japan. 2016 ed, revised. *Helicobacter*. 2019; 24: e12597. <https://doi.org/10.1111/hel.12597>.
- Malferteiner P., Megraud F., O'Morain C.A., Gisbert J.P., Kuipers E.J., Axon A.T. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017; 66:6–30. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312288>.
- Chey W.D., Leontiadis G.I., Howden C.W., Moss S.F. ACG Clinical Guideline: treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Am. J. Gastroenterol*. 2017;112: 212–39. <https://doi.org/10.1038/ajg.2016.563>.
- El-Serag H.B., Kao J. Y., Kanwal F., Gilger M., Vecchio F.L., Moss S.F. et al. Houston Consensus Conference on Testing for *Helicobacter pylori* Infection in the United States. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2018; 16: 992-1002. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.03.013>.
- Lazebnik L.B., Tkachenko E.I., Abdulganieva D.I., Abdulhakov R.A., Abdulhakov S.R., Avalueva E.B. et al. VI vi national guidelines for the diagnosis and treatment of acid-related and *Helicobacter pylori* -associated diseases (VI Moscow agreement). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017; 138 (2): 3-21. (in Russian)
- Ivashkin V.T., Mayev I. V., Lapina T. L., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S., Baranskaya E.K. et al. Diagnostics and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults: Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2018; 28(1): 55-70. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70>. (in Russian)
- Clinical laboratory diagnostics in a comprehensive assessment of the health status of specialists in dangerous professions (collective monograph). Aleksanin S. S., Kalinina N. M., ed. Saint Petersburg: Politehnika-service; 2009. (in Russian) [Klinicheskaya laboratornaya diagnostika v kompleksnoy otsenke sostoyaniya zdorov'ya specialistov opasnykh professiy (kollektivnaya monografiya). Aleksanin S.S., Kalinina N.M., eds. St.Petersburg: Politehnika-servis; 2009. (in Russian)]
- Kim S. G., Jung H. K., Lee H. L., Jang J. Y., Lee H., Kim C. G. et al. Korean College of Helicobacter and Upper Gastrointestinal Research. Guidelines for the diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in Korea, 2013 revised ed. *J. Gastroenterol. Hepatol*. 2014;29(7): 1371-86. <https://doi.org/10.1111/jgh.12607>.
- Kuz'menkov A. YU., Trushin I. V., Avramenko A. A., Ejdel'shtejn M. V., Dekhnich A. V., Kozlov R. S. AMRmap: an online platform for monitoring antibiotic resistance. *Klinicheskaya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2017; 19(2): 84-90. (in Russian)
- EUCAST. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters (1 Jan, 2020) 2016; Version 10.0. https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_10.0_Breakpoint_Tables.pdf. [В Интернете] 14.09.2020.
- EUCAST. MIC and zone diameter distributions and ECOFFs. <https://mic.eucast.org/Eucast2/SearchController/search.jsp?action=performSearch&BeginIndex=0&Micdif=mic&NumberIndex=50&Antib=-1&Specium=241>. [В Интернете] 14.07.2019.
- Megraud F., Coenen S., Versporten A., Kist M., Lopez-Brea M., Hirschl A. M. et al. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gut*. 2012; 62(1): 34-42. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302254>.
- Strategy for preventing the spread of antimicrobial resistance in the Russian Federation for the period up to 2030. Moscow: Government of the Russian Federation. Order No. 2045-r of September 25, 2017. 2017; 1-14. (in Russian) <http://static.government.ru/media/files/onJ3GY3ObDGqLDvrED7AhpLF3y-wRRFpp.pdf> [In Internet] 14.07.2019.
- Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Antibiotic stewardship statement for antibiotic guidelines – the recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC), 2016. <https://www.cdc.gov/hicpac/pdf/Antibiotic-Stewardship-Statement.pdf> [In Internet] 14.07.2019.

Поступила 12.01.21

Принята к печати 12.04.21