



И.В. Маев, А.А. Самсонов,  
Д.Н. Андреев, С.А. Кочетов

ГБОУ ВПО «Московский государственный  
медико-стоматологический университет  
имени А.И. Евдокимова» Минздравсоцразвития России

## Эволюция представлений о диагностике и лечении инфекции *Helicobacter pylori* (по материалам консенсуса Маастрихт IV, Флоренция, 2010)\*

С момента открытия *Helicobacter pylori* данный микроорганизм привлекает к себе внимание большого количества специалистов. Активные исследования ведутся генетиками, патофизиологами, гастроэнтерологами и эпидемиологами. В свое время открытие австралийских исследователей Робина Уоррена и Барри Маршала заставило мировую медицинскую общественность пересмотреть ряд положений по патологии гастродуоденальной зоны и выделить целую группу *H. pylori*-ассоциированных заболеваний. Так, по современным представлениям инфекция *H. pylori* считается важнейшим этиопатогенетическим звеном развития хронического гастрита (тип В), язвенной болезни (ЯБ) желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), МALT-лимфомы и некардиального рака желудка [1–3]. Аспекты диагностики и лечения вышеназванной группы заболеваний постоянно совершенствуются с позиций доказательной медицины, находя свое отражение в серии согласительных совещаний.

Актуальность данного вопроса стоит довольно остро, что продиктовано широкой распространенностью и клинической значимостью инфекции *H. pylori*. На начало XXI века *H. pylori* относится к наиболее распространенным хроническим инфекциям человека и встречается у 80–90 % жителей развивающихся стран Азии и Африки, у 40–70 % жителей Восточной Европы, Южной Америки и у 25–30 % населения развитых стран Европы и Северной Америки [4].

С целью содействия междисциплинарным исследованиям патогенеза *H. pylori*-ассоциированных заболеваний в 1987 году была основана Европейская группа по изучению инфекции *H. pylori* — European *Helicobacter pylori* study group (EHSG) [5, 6]. С тех пор под патронажем EHSG был организован ряд согласительных конференций с участием ведущих экспертов, в рамках которых на основе стандартов доказательной медицины вырабатывались подходы к диагностике и лечению *H. pylori*-ассоциированных заболеваний. Общая концепция такого рода согласительных совещаний базируется на интеграции современных фундаментальных научных достижений в практическую медицину.

Первая согласительная конференция прошла в голландском городе Маастрихт в 1996 году. На ней было принято решение о проведении регулярных совещаний экспертного совета с интервалом около 4–5 лет для последовательной актуализации рекомендаций по диагностике и лечению инфекции *H. pylori* [5]. С тех пор по традиции все совещания, независимо от места проведения, стали носить название Маастрихтских консенсусов. Преемственная модификация рекомендаций согласительных совещаний продиктована необходимостью обновления схем эрадикационной терапии в условиях прогрессирующего роста резистентности микроорганизма к традиционно используемым антибиотикам. Руководствуясь данной доктриной, были разработаны рекомендации Маастрихт II (2000), Маастрихт III (2005) и, наконец, последний пересмотр — Маастрихт IV (2010) [5–7].

\* Вест. практ. врача.— 2012.— № 1.— С. 19–26.

Консенсус Маастрихт IV пройшов в 2010 році в Флоренції (Італія), де відбулася чергова зустріч 44 експертів в області діагностики і лікування інфекції *H. pylori* з 24 країн Європи, Юго-Східної Азії і Америки. Основні положення даного погоджувального зібрання були опубліковані в травні 2012 року в авторитетному журналі GUT (Велика Британія) [7].

В поточному огляді представлені найбільш важливі зміни основних положень Маастрихтського консенсуса, які відбулися з моменту прийняття рекомендацій третього перегляду. Саме цей п'ятирічний період дозволяє чітко прослідкувати динаміку роботи по основним питанням діагностики і лікування інфекції *H. pylori*, що, безсумнівно, актуально для будь-якого практикуючого лікаря.

Ітак, як і в 2005 році, в рамках консенсуса Маастрихт III експертні групи розглядали три найбільш актуальні блоки завдань, асоційованих з інфекцією *H. pylori*:

1. Показання для діагностики і лікування інфекції *H. pylori*.
2. Діагностика і лікування інфекції *H. pylori*.
3. Канцеропревенція раку шлунка.

В блоці показань для діагностики і лікування інфекції *H. pylori* в консенсусі Маастрихт III розглядалися такі патологічні стани, як диспепсія неуточненої етіології (не досліджена диспепсія), функціональна диспепсія (ФД), ЕАРБ, НПВП-гастропатія і ряд екстрагастроінтестинальних захворювань. В цілому ці патологічні стани, асоційовані з пилорическим хелікобактером, стали предметом обговорення і на погоджувальному зібранні 2010 року.

Остановившись на обговоренні проблеми шлункової диспепсії, слід відзначити, що в консенсусі 2010 року так же, як і в Маастрихт III, виділяються поняття «недослідженої» і «дослідженої» диспепсії, ФД, які прийнято розглядати окремо. Відомо, що багато пацієнтів з наявністю симптомів шлункової диспепсії виявляються інфікованими *H. pylori* при відсутності язвенних дефектів слизової оболонки шлунка і ДПК, ознак атрофії слизової шлунка, предракової і ракової патології. Ерадикаційна терапія в ряді випадків виявляється ефективною для купірування клінічних проявів диспепсії. В цій зв'язі на визначеному етапі ведення даних пацієнтів допустима тактика test and treat, яка обумовлена в регіонах з високою поширеністю *H. pylori* (> 20 %) у молодих пацієнтів без наявності так званих симптомів тривоги. Суть її в тому,

що при наявності симптомів диспепсії у визначеної категорії пацієнтів рекомендовано діагностувати *H. pylori* і проводити ерадикацію без попереднього ендоскопічного обстеження. Данна стратегія передбачає проведення неінвазивних тестів для виявлення *H. pylori*: уреазний дихальний тест або дослідження калу на наявність антигенів з використанням моноклональних антитіл. Такий підхід дозволяє домогтися клінічного ефекту при мінімумі витрат, а також уникнути труднощів проведення ендоскопічного дослідження, включаючи психологічний і фізичний дискомфорт для пацієнтів. Стратегія test and treat може застосовуватися в випадках, коли ризик раку шлунка мінімальний. Однак слід врахувати, що дана тактика в популяціях з низькою поширеністю *H. pylori* менш обумовлена.

В групах пацієнтів з високим ризиком розвитку раку шлунка (локально встановлений віковий поріг або наявність симптомів тривоги) застосовувати стратегію test and treat не рекомендується. В цьому випадку більш бажаним вважається проведення ендоскопічного дослідження.

Одночасно стратегія test and treat у пацієнтів з ФД, асоційованою з *H. pylori*, носивши в Маастрихт III лише рекомендаційний характер, в новому консенсусі, підтверджуючись доказательною базою, переходить на якісно інший рівень. Так, визначено, що ерадикація *H. pylori* викликає повне і тривале усунування симптомів ФД у 1 з 12 пацієнтів з ФД, інфікованих *H. pylori*, з перевагою порівняно з усіма іншими видами лікування і може бути рекомендована всім інфікованим хворим. Однак слід пам'ятати, що в кожному окремому випадку результат лікування передбачити досить складно, що може бути пов'язано, по-видимому, з неоднорідністю груп пацієнтів з ФД і різними її варіантами в межах кожної конкретної групи (синдром болю в епігастральній області і постпрандіальний дистрес-синдром).

Успішна ерадикація *H. pylori* може підвищувати, знижувати або не змінювати шлункову секрецію в залежності від характеру ураження слизової оболонки тіла шлунка або його антрального відділу. Во всіх випадках терапія *H. pylori* призводить до припинення запального процесу і як мінімум часткової корекції порушень шлункової секреції. При цьому, незважаючи на те, що зміни секреції кислоти після лікування *H. pylori* викликають інтерес, вони не мають доказаної клінічної значимості і не можуть впливати на прийняття рішення про лікування *H. pylori*.

Асоціація *H. pylori* з ГЭРБ і її характер до сих пор являються предметом активних дискусій. Так же, як і в Маастрихте III, в новому консенсусі постулюється, що інфікованість пилорическим хелікобактером не оказує впливу на тяжість течення, рецидивування симптомів і ефективність лічення. Ерадикація інфекції не обостряє течення ГЭРБ і не впливає на ефективність лічення. Своє найближче розв'язання отримали висновки про те, що у пацієнтів з ГЭРБ і одночасною контамінацією пилорическим хелікобактером, угнетення кислотопродуцуючої функції шлунка при терапії ІПП содействує прогресуванню гастриту з переважаючим ураженням не тільки антрального відділу шлунка, але і тіла, що може прискорити процес втрати спеціалізованих заліз, приводячий до розвитку атрофічного гастриту. Як зазначено в новому погодженні — має місце негативна зв'язь між поширеністю *H. pylori* і тяжістю ГЭРБ, а також частотою аденокарциноми шлункової кишки. Варто зазначити, що дані деяких спостережуваних досліджень, свідчать про протективну роль *H. pylori* в відношенні ГЭРБ, могли мати тенденційний характер і були обумовлені сторонніми факторами [2].

В консенсусі Маастрихт III широко обговорювалося вплив *H. pylori* на формування симптоматичних язвенних дефектів верхніх відділів ЖКТ, зокрема посилення виразкового ефекту нестероїдних протизапальних препаратів (НПВП). Широкий і порой неконтрольований прийом даних лікарських засобів призводить до високої частоти ускладнень, викликаних ерозивно-язвенним ураженням верхніх відділів ЖКТ. Оскільки інфекція *H. pylori* і НПВП оказують синергічне пошкодуюче дію, в IV Маастрихтському консенсусі всім пацієнтам, у яких планується тривалий прийом традиційних НПВП, селективних інгібіторів циклооксигенази-2 або ацетилсаліцилової кислоти, рекомендовано проведення діагностики і лічення інфекції *H. pylori*.

Ефект ерадикації *H. pylori* у пацієнтів, що приймали НПВП впродовж тривалого часу, і у пацієнтів, тільки почавши приймати дані препарати, неоднаковий. У пацієнтів, почавши приймати НПВП, ерадикація *H. pylori* має очевидні переваги. І навпаки, при тривалому прийомі НПВП виразких переваг ерадикації *H. pylori* немає. При цьому в будь-якому випадку ерадикація абсолютно показана пацієнтам з язвенною хворобою в анамнезі. В консенсусі Маастрихт IV зазначається, що діаг-

ностическі тести на *H. pylori* слід проводити пацієнтам, які мають язвенний анамнез і приймають АСК. Також було зазначено, що в подальшому, за результатами довготривалого спостереження, після ерадикації частота язвенних кровотечень у таких пацієнтів низька навіть при відсутності гастропротективного лічення. Опіраючись на дані метааналізів, підтверджується і той факт, що у пацієнтів, тривале час приймають НПВП і мають пептичні язви і/або язвенні кровотечення, підтримуюча терапія ІПП має перевагу перед ерадикацією *H. pylori* щодо запобігання рецидивів язв і/або кровотечень. В цілому в новому погодженні більш чітко звучить той факт, що даним пацієнтам крім ерадикації показаний тривалий прийом ІПП.

В межах третього Маастрихтського консенсусу аналізувалися накоплені дані щодо зв'язі між інфекцією *H. pylori* і рядом екстрагастроінтестинальних патологічних процесів. Були проведені паралелі інфекції з ідіопатическою тромбоцитопеніческою пурпурою (ІТП), а також залізодефіцитною анемією нев'яскою етіології. Отримані дані дозволили експертам зробити висновок про те, що інфекцію *H. pylori* слід запідозрити і лікувати у пацієнтів як з ідіопатическою тромбоцитопенією, так і з залізодефіцитною анемією нев'яскою генезу. В четвертому перегляді погодженні ці рекомендації були підкріплені результатами декількох метааналізів, а до списку екстрагастроінтестинальної патології було додано дефіцит вітаміну В<sub>12</sub>.

Новим постулатом консенсусу Маастрихт IV по виразковій патології, асоційованою з пилорическим хелікобактером, стало зазначення на асоціації між інфекцією *H. pylori* і порушенням мозкового кровообігу, хворобою Альцгеймера, хворобою Паркінсона і ІБС [8–10]. Однак поточних даних поки ще недостатньо для встановлення чіткої причинно-наслідкової зв'язі *H. pylori* з вищезгаданими патологіческими станами [7].

В основу другої новачки консенсусу 2010 року, тематика якої не затрагувалася в межах погодженні Маастрихт III, лег ряд досліджень на предмет впливу *H. pylori* на біодоступність деяких лікарських засобів [11, 12]. Так, було показано, що у пацієнтів, інфікованих *H. pylori*, ерадикація покращує біодоступність тироксину і леводопи.

В межах консенсусів Маастрихт III і Маастрихт IV окремо стояв питання про концепції і

критериях первичной диагностики обсуждаемой инфекции. Безусловно, в соответствии с третьим согласительным совещанием приоритет должен отдаваться неинвазивным диагностическим тестам, в первую очередь, дыхательному тесту с  $^{13}\text{C}$ -мочевинной, а также анализу кала на наличие антигенов инфекта. В пересмотре согласительного совещания от 2010 года это положение лишь подтвердили, дополнительно указав, что диагностическая точность анализа кала на наличие антигенов с применением моноклональных антител фактически эквивалентна таковой при использовании дыхательного теста с  $^{13}\text{C}$ -мочевинной.

Согласно положению консенсуса Маастрихт III, серологические исследования могут рассматриваться как диагностические тесты в определенных случаях, таких как прием антибиотиков, кровотечения, атрофия слизистой оболочки и рак желудка. Все перечисленные ситуации ассоциированы со снижением бактериальной «нагрузки», ввиду чего остальные диагностические процедуры могут дать ложно-отрицательный результат. Экспертами консенсуса Маастрихт IV лишь было подтверждено данное положение, однако, было подчеркнuto, что не все серологические тесты, существующие на данный момент, эквивалентны. Во многом это продиктовано широкой вариабельностью антигенов, использующихся в коммерческих серологических тест-системах. Ввиду чего целесообразно использовать только стандартизированные тесты для определения IgG-антител.

Позиция экспертного совета двух последних Маастрихтских консенсусов относительно влияния приема ИППП на диагностические процедуры эквивалентна. Так, прием ИППП может явиться причиной для ложноотрицательных результатов всех диагностических методик, за исключением серологии. Учитывая, что антитела к *H. pylori* сохраняются в течение многих месяцев после подавления и даже эрадикации микроорганизма, серологический тест — единственный тест, на который прием ИППП не оказывает влияния. Таким образом, в случае, когда отмена ИППП невозможна, приоритет должен отдаваться серологическим тестам с определением IgG-антител. В случае выполнения культурального исследования, гистологического анализа, быстрого уреазного теста, дыхательного теста с  $^{13}\text{C}$ -мочевинной или анализа кала необходимо отменить прием ИППП за 2 недели до проведения вышеназванных манипуляций.

Еще одно положение, которое осталось без изменений — ни экспресс-тесты, ни определение антител к *H. pylori* в моче или слюне не имеют

принципиального значения при выборе последующей тактики лечения инфекции *H. pylori*.

В рамках консенсуса Маастрихт III у экспертов почти не было повода для дискуссий относительно применения культурального метода идентификации чувствительности *H. pylori* к кларитромицину, в случае назначения схем с применением этого антибиотика. Эта методика рекомендуется в регионах или популяциях, где частота резистентности штаммов *H. pylori* к этому антибиотику превышает 15–20 %, а также после неудачи двух курсов лечения. В соответствии с утвержденным положением консенсуса Маастрихт IV показания для изучения чувствительности штаммов *H. pylori* к антибактериальным препаратам несколько расширили:

- перед назначением стандартной тройной терапии в регионах с высокой резистентностью к кларитромицину;
- перед назначением терапии 2-й линии во всех регионах, в случае выполнения эндоскопического исследования;
- в случаях неэффективности 2-й линии терапии.

При этом было отмечено, что если стандартное культуральное изучение чувствительности невозможно, для определения резистентности к кларитромицину или антибиотикам фторхинолонового ряда целесообразно применять молекулярные методы определения чувствительности непосредственно в биоптатах.

Вопрос выбора схемы антихеликобактерной терапии всегда был особенно актуальным. В соответствии с рекомендациями консенсуса Маастрихт III в качестве эрадикационной терапии первой линии регламентировалась тройная терапия, включающая ИППП, кларитромицин и амоксициллин, при условии, что в регионе первичная резистентность к кларитромицину не превышает 20 %. В соответствии с новым консенсусом большой акцент при выборе схемы должен основываться на данных о резистентности штаммов *H. pylori* к кларитромицину в регионе, так как рост резистентности штаммов *H. pylori* к кларитромицину связывают со снижением эффективности стандартных схем эрадикационной терапии [7]. Тенденция к росту резистентности *H. pylori* к кларитромицину четко прослеживается в странах Европы. Так, средняя резистентность к кларитромицину в этой части света увеличилась с 9 % (1998 год) до 17,5 % (2008–2009 года) [13, 14]. Поэтому в регионах с низкой резистентностью *H. pylori* к кларитромицину в соответствии с консенсусом Маастрихт IV в качестве эрадикационной терапии первой линии рекомендуется либо та же схема тройной терапии, либо квадротерапия с препаратом висмута (ИППП +



висмута трикалія дицитрат + метронидазол + тетрациклин). В регіонах же с високою резистентністю *H. pylori* к кларитромицину (15–20 %) в якості ерадикаційної терапії першої лінії рекомендується тільки квадротерапія з препаратом висмута. Однак стоїть відзначити, що в ряду країн, наприклад в Франції, препарати висмута недоступні, тому як альтернативу першої лінії терапії стоїть розглядати послідовальну ерадикаційну терапію (перші 5 днів – ІПП + амоксицилін, наступні 5 днів – ІПП + кларитромицин + тинідазол/метронидазол) або квадротерапію, не містить препарат висмута (ІПП + кларитромицин + амоксицилін + метронидазол). Послідовальна ерадикаційна терапія не обговорювалася в рамках консенсусу Маастрихт III. Однак в серії недавніх проведених клінічних досліджень дана схема показала достатньо багатообіцяючі результати, що дозволило включити її в останній перегляд європейських рекомендацій по ліченню і діагностиці інфекції *H. pylori* в якості однієї з альтернативних схем першої лінії [15–18].

В консенсусі Маастрихт III було постульовано, що заміна амоксициліну на метронидазол в схемах трійної терапії має деякі переваги, однак цілорозумно в регіонах, де низька резистентність штамів мікроорганізмів к метронидазолу.

Експертний рада консенсусного засідання 2010 року при обговоренні такого ж питання зробив висновок, що заміна вищевказаних антибіотиків не дає яких-либ переваг, так як їх ефективність в схемах трійної терапії еквівалентна. Стоїть відзначити, що включення метронидазолу в схему ерадикаційної терапії в нашій країні абсолютно неоправданно, так як критичний поріг резистентності *H. pylori* к цьому антибіотику (40 %) в Росії вже давно переодолен [19].

В консенсусі від 2005 року вже було утверджене, що 14-денна терапія в порівнянні з 7-денною забезпечує збільшення частоти ерадикації на 12 %. Однак в дальнішому було показано, що пролонгація трійної терапії з 7 до 10–14 днів підвищує рівень ерадикації в середньому тільки на 5 %.

Терапією другої лінії по консенсусу Маастрихт III являлася схема квадротерапії на основі препаратів висмута. В відповідності з останнім консенсусом ця схема другої лінії також являється пріоритетною для регіонів з низькою резистентністю штамів *H. pylori* к кларитромицину, а в якості альтернативи висувається трійна терапія з левофлоксацином (ІПП + амокси-

цилін + левофлоксацин). Що ж стосується регіонів з високою резистентністю штамів *H. pylori* к кларитромицину, то згідно консенсусу Маастрихт IV терапією другої лінії, при неефективності квадротерапії першої лінії, також являється трійна терапія з левофлоксацином. Однак експертний рада рекомендує враховувати зростаючий рівень резистентності к левофлоксацину, який в найближчому майбутньому може поставити під загрозу ефективність даної схеми [7, 20].

Як і пропонувалося експертами консенсусу Маастрихт III, лічення після невдачі двох курсів терапії повинно ґрунтуватися на визначенні індивідуальної чутливості мікроорганізму к антибіотикам. Це положення в згодованому засіданні 2010 року залишилося без змін, як для регіонів з низькою резистентністю штамів *H. pylori* к кларитромицину, так і з високою.

В рамках блоку лічення інфекції *H. pylori* експертний рада консенсусу Маастрихт IV також розглядав деякі положення, не обговорювані детально в консенсусі 2005 року. Так, розглядалися можливості по оптимізації ефективності тріхкомпонентної схеми ерадикаційної терапії. Було висунуто утвердження, що призначення ІПП в високих дозах (два рази в день) підвищує ефективність трійної терапії на 8 %. Обговорювалися перспективи включення пробіотиків і пребіотиків в стандартні схеми ерадикації. В цілому було показано, що деякі пробіотики і пребіотики, використовувані в якості додаткових препаратів, демонструють багатообіцяючі результати, в частині за рахунок зменшення частоти побічних ефектів від ерадикаційної терапії. Однак для розкриття всього потенціалу даних лікарських засобів необхідні додаткові дослідження.

В Росії простим способом підвищення ефективності класическої тріхкомпонентної схеми, рекомендованою експертами Російської гастроентерологіческої асоціації, являється включення в її склад висмута трикалія дицитрату. При відсутності даних багатоцентрових досліджень по оцінці рівня резистентності *H. pylori* к кларитромицину такої підхід дає можливість збільшити показатель успішної ерадикації на 15–20 %, в тому числі і за рахунок переодолення резистентності бактерії к цьому антибіотику.

Другим нововведенням консенсусу Маастрихт IV стали регламентовані схеми ерадикаційної терапії для пацієнтів з алергією на антибіотики групи пенициліну, ког-

нельзя использовать схемы с включением амоксициллина. Так, у этой категории пациентов в регионах с низким уровнем резистентности *H. pylori* к кларитромицину в качестве терапии первой линии может применяться схема ИПП + кларитромицин + метронидазол, а в регионах с высоким уровнем резистентности к кларитромицину — квадротерапия с препаратами висмута (ИПП + висмута трикалия дицитрат + метронидазол + тетрациклин). При этом в качестве альтернативы («терапия спасения») в регионах с низким уровнем резистентности к фторхинолонам может использоваться схема ИПП + кларитромицин + левофлоксацин.

Алгоритм и схемы эрадикационной терапии в соответствии с рекомендациями IV Маастрихтского консенсуса представлены в таблице.

Резюмируя описываемые выше тенденции в области эрадикационной терапии, стоит отметить, что со времени, когда состоялся третий Маастрихтский консенсус, доказательная база для препаратов висмута (висмута трикалия дицитрат) значительно расширилась. Это особенно актуально в условиях дальнейшего роста резистентности к кларитромицину, основному компоненту тройной терапии первой линии. Определенные перспективы создает и тот факт, что добавление висмута трикалия дицитрата в схемы терапии первой линии позволяет преодолеть резистентность *H. pylori* к метронидазолу и кларитромицину [6]. Исследования в этой области продолжаются и дают обнадеживающие результаты, в том числе и в нашей стране.

Общеизвестно, что висмута трикалия дицитрат обладает выраженным прямым и опосредо-

ванным антихеликобактерным действием за счет целого спектра механизмов, делающих данный препарат одним из средств выбора для проведения эрадикационной терапии. К таким механизмам относят:

- преципитацию на мембране *H. pylori*, нарушение ее проницаемости, приводящее к цитолизу микроорганизма;
- подавление адгезивных свойств *H. pylori*;
- подавление подвижности *H. pylori*;
- ингибирование роста *H. pylori*;
- подавляющее действие на вегетативные и кокковые формы *H. pylori*;
- синергизм в отношении *H. pylori* в сочетании с другими антибиотиками (метронидазол, кларитромицин, тетрациклин, фуразолидон);
- отсутствие резистентных штаммов *H. pylori* [21, 22].

Важно отметить, что препарат легко проникает в желудочные ямки и захватывается эпителиоцитами, что позволяет оказывать влияние на бактерии, находящиеся внутри клеток.

Помимо антибактериального эффекта препарата на сегодняшний день описаны и многие другие. В частности, благодаря связыванию с гликопротеинами эпителиоцитов в краях и дне язвы висмута трикалия дицитрат образует на слизистой оболочке желудка аналог прикрепленного слизистого геля, защищающего эпителиоциты от воздействия кислотно-пептического фактора [23, 24]. При этом такая протекция потенцирует репаративные процессы в зоне эрозивно-язвенных дефектов [21, 24].

Помимо этого, данный препарат обладает свойствами опосредованной цитопротекции, в

Таблица. Схемы эрадикационной терапии *H. pylori*, рекомендуемые консенсусом Маастрихт IV (Флоренция, 2010)

	Регионы с низким уровнем распространенности резистентных к кларитромицину штаммов	Регионы с высоким уровнем распространенности резистентных к кларитромицину штаммов
Терапия 1 линии	ИПП + кларитромицин + амоксициллин/метронидазол Квадротерапия на основе препаратов висмута	Квадротерапия на основе препаратов висмута Последовательная терапия Квадротерапия без препаратов висмута
Терапия 2 линии	Квадротерапия на основе препаратов висмута ИПП + левофлоксацин + амоксициллин	ИПП + левофлоксацин + амоксициллин
Терапия 3 линии	Индивидуальный подбор препаратов на основании результатов тестирования резистентности <i>Helicobacter pylori</i> к антибиотикам	
Пациенты с аллергией на производные пенициллина	ИПП + кларитромицин + метронидазол «Терапия спасения» ИПП + кларитромицин + левофлоксацин	Квадротерапия на основе препаратов висмута

Примечание. Квадротерапия на основе препаратов висмута — ИПП + метронидазол + тетрациклин + висмута трикалия дицитрат. Квадротерапия без препаратов висмута — ИПП + кларитромицин + амоксициллин + метронидазол. Последовательная терапия — ИПП + амоксициллин (первые 5 дней), ИПП + кларитромицин + метронидазол (последующие 5 дней).

частности за счет стимуляции синтеза простагландинов группы E, повышения выделения  $\text{HCO}_3^-$  мукоцитом в желудочную слизь, депонирования эпидермального фактора роста в зоне язвы, связывания с пепсином [24].

Другим доказанным эффектом препарата является выраженное антиоксидантное действие. Висмута трикалия дицитрат подавляет процессы перекисного окисления липидов, тем самым защищая молекулы ДНК от воздействия реактивных форм кислорода [24]. Данный аспект интересен с точки зрения канцеропревенции, так как альтерация ДНК — прямой путь к мутациям, ассоциированным с неопластической трансформацией ткани [25].

Дальнейший (пост-эрадикационный) алгоритм ведения пациентов не претерпел существенных изменений с момента консенсуса 2005 года. Для контроля эрадикации приоритет должен отдаваться таким диагностическим процедурам, как дыхательный тест с  $^{13}\text{C}$ -мочевинной и анализ кала на наличие антигенов с применением моноклональных антител, использование серологических методов диагностики в этом случае не рекомендуется. Такое контрольное обследование необходимо выполнять не ранее чем через 4 недели после окончания эрадикационной терапии.

Экспертный совет последнего консенсуса также впервые четко регламентировал показания для длительной кислотосупрессивной терапии. Так, в случае неосложненной ЯБ ДПК длитель-

ное применение ИПП после эрадикации *H. pylori* не рекомендуется. Напротив, при ЯБ желудка и осложненной ЯБ ДПК пролонгация приема ИПП обязательно должна назначаться.

При язвенном кровотечении эрадикационную терапию *H. pylori* следует начинать сразу после возобновления перорального питания, что заметно снижает частоту рецидивов.

Блок канцеропревенции, безусловно, может считаться одним из ключевых в рамках последних двух Маастрихтских консенсусов. Связь *H. pylori* с некардиальным раком желудка является одной из фундаментальных тем сегодняшней медицины. Безусловно, актуальность данной проблемы детерминирована высокой распространенностью рака желудка в популяции, с ежегодным показателем смертности около 1 млн человек [26]. По оценкам ряда эпидемиологических исследований риск рака желудка при инфицировании *H. pylori* увеличивается примерно в шесть раз. Такие данные в совокупности обусловили включение *H. pylori* в список канцерогенов 1-й группы риска в отношении развития рака желудка еще в 1994 году [27].

На сегодняшний день патогенетическая взаимосвязь рака желудка и *H. pylori* является предметом многих исследований в области генетики, морфологии и патофизиологии. К текущему моменту предложены многие теории и модели связи инфекта с последующим опухолевым процессом. Общеизвестна парадигма P. Correa



Рисунок. Концепция развития рака желудка, ассоциированного с инфекцией *H. pylori* (адаптировано с изменениями по [29])

(1975) в отношении возникновения рака кишечного типа на фоне хронического воспаления слизистой оболочки, вызванного *H. pylori* [28]. Из фундаментальных моделей развития рака желудка наиболее известной является концепция по М. Asaka и соавт. (2001), которая определяет ключевую роль *H. pylori* в формировании неопластической трансформации ткани желудка (рисунок) [29].

В рамках консенсуса Маастрихт III было продемонстрировано, что суммарный анализ проспективных эпидемиологических исследований выявил статистически значимый повышенный риск развития некардиального рака желудка у лиц, инфицированных *H. pylori*. Таким образом, было достигнуто соглашение, что инфекция *H. pylori* является наиболее частым доказанным фактором риска некардиального рака желудка у людей. Экспертный совет консенсуса 2010 года подтвердил это утверждение.

К потенциальным канцерогенам, согласно консенсусу Маастрихт III, было принято относить факторы вирулентности бактерии, отягощенный семейный анамнез, аутоиммунную патологию, интолерантность к нитратам/нитритами/нитрозосоединениям, факторы питания, а также условия социально-экономической и экологической среды. Экспертный совет консенсуса Маастрихт IV еще более расширил эти положения. На сегодняшний день имеются веские доказательства того, что инфицирование *H. pylori* оказывает прямое мутагенное действие в клеточных линиях и животных моделях [30, 31]. При этом важную роль, как бактериальному онкогену, отводят CagA, трансгенная экспрессия которого в экспериментальных исследованиях у мышей приводила к развитию рака желудка даже при отсутствии хронического гастрита [32]. Тем не менее на сегодняшний день еще не хватает данных, чтобы использовать методы детекции какого-либо фактора вирулентности бактерии в качестве специфического маркера для скрининга рака желудка.

По современным представлениям, помимо факторов вирулентности бактерии, большое значение в инициации процессов канцерогенеза имеют генетические факторы хозяина. Сообщается об увеличении риска атрофии и рака желудка при наличии полиморфизмов интерлейкина-1 $\beta$ , фактора некроза опухоли  $\alpha$ , ИЛ-10, интерферона  $\gamma$ , ИЛ-8. Однако специфического генетического маркера, рекомендованного для использования в клинической практике, пока не выявлено.

Отношение к эрадикации, как методу канцеропревенции, за последние 5 лет не претерпело существенных изменений. Как и постулировалось консенсусом Маастрихт III — эрадикация

*H. pylori* потенциально уменьшает риск развития рака желудка. Стоит отметить, что рядом рандомизированных контролируемых исследований последних лет было четко показано, что эрадикация имеет положительную роль как в первичной, так и вторичной профилактике рака желудка.

Одним из актуальнейших вопросов в рамках канцеропревенции является возможность предотвращать и тормозить развитие пренеопластических изменений слизистой оболочки желудка (атрофия и кишечная метаплазия) путем эрадикации *H. pylori*. В этом вопросе курс, заданный консенсусом Маастрихт III, остался без изменений и на сегодняшний день — эрадикация предотвращает развитие пренеопластических изменений и является эффективным элементом канцеропревенции лишь в том случае, когда она назначается до их развития. Что касается торможения процессов атрофии, то в третьем согласительном совещании не было четкого положения по данному вопросу. Однако недавно проведенный метаанализ показал, что атрофия может подвергаться регрессии, но только в теле желудка, в антральном отделе регрессия не наблюдалась. Эта информация нашла свое отражение в одном из положений консенсуса Маастрихт IV. Позиция по кишечной метаплазии осталась без изменений — по общепринятому мнению данное изменение является необратимым.

Новые положения четвертого согласительного совещания касательно канцеропревенции отнесли в первую очередь, к вопросам скрининга рака желудка. Так, к настоящему времени серологические тесты для диагностики *H. pylori* и маркеры атрофии (пепсиноген I) являются оптимальными неинвазивными методами для выявления лиц с потенциально высоким риском развития рака желудка. В частности, вариантом скринингового теста для диагностики рака желудка может явиться определение уровня пепсиногена I в сыворотке крови, как маркера тяжелой атрофии слизистой оболочки [33].

Сочетание инфекции *H. pylori* и атрофического гастрита, по данным серологического исследования, позволяет отнести пациента в группу высокого риска рака желудка. При этом следует помнить, что при наличии предраковых изменений слизистой оболочки, существовавших на момент начала лечения, эффективность эрадикации для профилактики рака желудка остается недостаточной, и такие больные нуждаются в эндоскопическом наблюдении. В этой связи у пациентов с предраковыми состояниями должна проводиться стратификация риска, основанная на тяжести и распространенности процесса. Ввиду



чого підвищується клінічна значимість класифікації стадій гастрита по системі OLGA і OLGOM (в останній основним маркером передракового стану є кишечна метаплазія), які дають досить детальну інформацію про можливий наслідок захворювання, в особливості про ймовірність його прогресування до раку шлунка [7, 34].

Таким чином, історія європейських рекомендацій по діагностиці та лікуванню інфекції *H. pylori* і асоційованих з нею захворювань налічує вже більше 15 років. При цьому останній п'ятирічний період в цій області ознаменувався рядом важливих доповнень. Так, в першу чергу звертає на себе увагу тенденція до поступового розширення переліку показань для ерадикаційної терапії, а також зростає резистентність *H. pylori* до основних антибактеріальних препаратів, використовуваних в схемах ерадикації. Останній факт змушує задуматися не тільки про більш раціональне використання антибактеріальних препаратів, але й про необхідність удосконалення та інтеграції нових схем ерадикації, що знайшло своє відображення в консенсусі Маастрихт IV. З цієї ж позиції варто відзначити, що за обговорюваний проміжок часу збільшилася значимість препаратів висмута, які на сьогоднішній день претендують, поряд з ІППІ, на роль другого базисного компонента ерадикаційної терапії першої лінії, особливо в регіонах з високою резистентністю штамів *H. pylori* до кларитромицину.

Стаття надана  
Представительством «Астеллас Фарма Юроп Б.В.» в Україні

Стаття надана

Представительством «Астеллас Фарма Юроп Б.В.» в Україні

## Список литературы

1. Маев И.В., Голубев Н.Н. Принципы диагностики и рациональной фармакотерапии хронического гастрита // Русск. мед. журн. Болезни органов пищеварения.— 2010.— 28.— С. 1702—1706.
2. Yamaoka Y. Mechanisms of disease: Helicobacter pylori virulence factors // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.— 2010.— 7 (11).— P. 629—641.
3. Lassen A.T. Acid-related disorders and use of antisecretory medication. Dan Med Bull. 2007.— 54 (1).— P. 18—30.
4. Калинин А.В. Хронический гастрит // Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение.— М.: Миклош, 2007.— С. 59—92.
5. Malfertheiner P., Megivud F., O'Morain C. et al. Current European concepts in the management of helicobacter pylori infection: the Maastricht consensus report. The European helicobacter pylori study group (EHPSG) // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.— 1997.— 9.— P. 1—2.
6. Malfertheiner P., Megivud F., O'Morain C. et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report // Gut.— 2007.— 56.— P. 772—781.
7. Malfertheiner P., Megivud F., O'Morain C. et al.; European Helicobacter Study Group. Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht TV/ Florence Consensus Report // Gut.— 2012.— 61 (5).— P. 646—664.
8. Palm F., Urbanek C., Grau A. Infection, its treatment and the risk for stroke // Curr. Vasc. Pharmacol.— 2009.— 7.— P. 146—152.
9. Franceschi F., Navarese E.P., Mollo R. et al. Helicobacter pylori and atherosclerosis. A review of the literature // Recent Prog. Med.— 2009.— 100.— P. 91—96.
10. Ayada K., Yokota K., Kobayashi K. et al. Chronic infections and atherosclerosis // Clin. Rev. Allerg. Immunol.— 2009.— 37.— P. 44—48.
11. Pierantozzi M., Pietroiusti A., Brusa L. et al. Helicobacter pylori eradication and l-dopa absorption in patients with PD and motor fluctuations // Neurology.— 2006.— 66.— P. 1824—1829.
12. Bugdaci M.S., Zuhur S.S., Sokmen M. et al. The role of Helicobacter pylori in patients with hypothyroidism in whom could not be achieved normal thyrotropin levels despite treatment with high doses of thyroxine // Helicobacter.— 2011.— 16.— P. 124—130.
13. Glupczynski Y., Megivud F., Lopez-Brea M. et al. European multicentre survey of in vitro antimicrobial resistance in Helicobacter pylori // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.— 2001.— 20.— P. 820—823.
14. Megivud F., Coenen S., Versporten A. et al. Helicobacter pylori resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption // Gut.— 2012.— doi:10.1136/gutjnl-2012-302254.
15. Hassan C., De Francesco V., Zullo A. et al. Sequential treatment for Helicobacter pylori eradication in duodenal ulcer patients: improving the cost of pharmacotherapy // Aliment. Pharmacol. Ther.— 2003.— 18.— P. 641—646.
16. De Francesco V., Delia Valle N., Stoppino V. et al. Effectiveness and pharmaceutical cost of sequential treatment for Helicobacter pylori in patients with non-ulcer dyspepsia // Aliment. Pharmacol. Ther.— 2004.— 19.— P. 993—998.
17. Francavilla R., Lionetti E., Castellaneta S.P. et al. Improved efficacy of 10-day sequential treatment for Helicobacter pylori eradication in children: a randomized trial // Gastroenterol.— 2005.— 129.— P. 1414—1419.
18. Delgado J., Bujanda L., Gisbert P. et al. Effectiveness of a 10-day sequential treatment for Helicobacter pylori eradication in clinical practice // Gastroenterol.— 2007.— 132.— P. A-112.
19. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Н.Г., Кочетов С.А. Что мы знаем о хроническом гастрите // Фарматека.— 2011.— 10.— P. 10—17.
20. Rimbara E., Noguchi N., Kawai T., Sasatsu M. Fluoroquinolone resistance in Helicobacter pylori: role of mutations at position 87 and 91 of GyrA on the level of resistance and identification of a resistance conferring mutation in GyrB // Helicobacter.— 2012.— 17 (1).— P. 36—42.
21. Кононов А.В. Цитопротекция слизистой оболочки желудка: молекулярно-клеточные механизмы // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 2006.— 3.— P. 12—16.
22. Chey W.D., Wong B.C.Y. American College of Gastroenterology Guideline on the Management of Helicobacter pylori Infection // Am. J. Gastroenterol.— 2007.— 102.— P. 1808—1825.
23. Лапина Т.Л. Возможности лекарственного воздействия на цитопротективные свойства гастродуоденальной слизистой оболочки // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 2006.— 5.— P. 75—80.
24. Bagchi D., McGinn T.R., Ye X. et al. Mechanism of gastroprotection by bismuth subsalicylate against chemically induced oxidative stress in cultured human gastric mucosal cells // Dig. Dis. Sci.— 1999.— 44.— P. 2419—2428.
25. Giisham M.B., Jourdeuil D., Wink D.A. Review article: chronic inflammation and reactive oxygen and nitrogen metabo-

- lism – implications in DNA damage and mutagenesis // Aliment. Pharmacol. Ther.— 2000.— 14 (suppl. 1).— P. 3–9.
26. Передерий В.Г., Ткач С.М. Маастрихтський консенсус IV — 2010: основні положення і їх актуальність для України // Сучасна гастроентерологія.— 2011.— 6.— P. 133–136.
27. LARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori, Lyon, June 7–14, 1994. LARC // Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum.— 1994.— 61.— P. 1–241.
28. Coirea P. A human model of gastric carcinogenesis. Cancer Res.— 1988.— 48.— P. 3554–3560
29. Asaka M., Sepulveda A.R., Sugiyama T., Graham D.Y. Gastric Cancer. Helicobacter pylori: Physiology and Genetics.— Washington (DC): ASM Press; 2001.— Chapter 40.
30. Touati E., Michel V., Thibeige J.M. et al. Deficiency in OGG1 protects against inflammation and mutagenic effects associated with H. pylori infection in mouse // Helicobacter.— 2006.— 11.— P. 494–505.
31. Touati E., Michel V., Thibeige J.M. et al. Chronic Helicobacter pylori infections induce gastric mutations in mice // Gastroenterology.— 2003.— 124.— P. 1408–1419.
32. Ohnishi N., Yuasa H., Tanaka S. et al. Transgenic expression of Helicobacter pylori CagA induces gastrointestinal and hematopoietic neoplasms in mouse // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.— 2008.— 105.— P. 1003–1008.
33. Miki K., Morita M., Sasajima M. et al. Usefulness of gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method // Am. J. Gastroenterol.— 2003.— 98.— P. 735–739
34. Rugge M., de Boni M., Pennelli G. et al. Gastritis OLGA-staging and gastric cancer risk: a twelve-year clinico-pathological follow-up study // Aliment. Pharmacol. Ther.— 2010.— 31.— P. 1104–1111. □

**Контактна інформація**

**Маєв Ігор Веніамінович, чл.-кор. РАМН, д. мед. н., проф., проректор з навчальної роботи**  
127473, м. Москва, вул. Делегатська, 20, корп. 1, каб. 131  
E-mail: proped@mail.ru. Тел. +7 (495) 683-98-58