

XXVII Міжнародна робоча зустріч Європейської групи по вивченню *Helicobacter pylori* (12—13 вересня 2014 г., Рим)

В Римі 12—13 вересня 2014 г. відбулась щорічна робоча зустріч Європейської групи по вивченню *Helicobacter pylori*. На подібних зустрічах традиційно підводяться ітоги вивчення різних аспектів, пов'язаних з *H. pylori*-інфекцією (епідеміологічні, патофізіологічні, клінічні), а також намагаються перспективи подальших досліджень в цій області.

Робоча зустріч відкрилась церемонією посвящення первооткривача *H. pylori*-інфекції, нобелівського лауреата Б. Маршалла в почесні професора Римського католицького університету, після чого він прочитав лекцію про історію відкриття *H. pylori*-інфекції.

Перший доповідь був присвячений новій Кіотській класифікації хронічних гастритів (ХГ). Було відзначено, що лікарі різних спеціальностей користуються різними класифікаціями ХГ (Сіднейсько-Хьюстонська, OLGА, ендоскопічні класифікації і др.), що вносить плутанину. Крім того, в міжнародній класифікації захворювань 10-го перегляду (МКБ-Х) ХГ і диспепсія, хоч і розділені, але не враховані всі різновиди ХГ (в частині, не виділені хелікобактерні ХГ, аутоімунні ХГ, еозинофільні ХГ, рефлюкс-гастрити) і не розділені ХГ і дуоденіти. В зв'язі з цим в лютому 2014 г. в г. Кіото (Японія) відбулась зустріч найбільш авторитетних в світі експертів, які прийняли проєкт нової (етіологічної) класифікації ХГ для МКБ-ХІ, прийняття якої очікується в наступному році.

Кіотська класифікація гастритів

- *Helicobacter pylori*-індуковані гастрити
- Медикаментозно-індуковані гастрити
- Аутоімунні гастрити
- Гастрити внаслідок специфічних причин:
 - лимфоцитарний гастрит;
 - хвороба Менетріє;

- алергічний гастрит;
- рефлюкс-гастрит;
- еозинофільний гастрит
- Інфекційні гастрити (нехелікобактерні):
 - бактеріальні гастрити;
 - вірусні гастрити;
 - грибкові гастрити;
 - гастрити, викликані паразитами;
 - шлункова флегмона
- Гастрити внаслідок інших захворювань (класифікуються в інших рубриках)
- Гастрити внаслідок зовнішніх причин
- Гастрити з специфічними ендоскопічними і патологічними особливостями (неспецифічної етіології)
- Інші гастрити (некласифікуються)

Крім того, детально було розглянуто питання зв'язків ХГ і функціональної диспепсії (ФД). Відзначено, що діагноз «хронічний гастрит» в зарубіжній гастроентерології як клінічний діагноз в даний час встановлюють дуже рідко. В частині, в західноєвропейських країнах цим терміном користуються в основному морфологи, характеризуючи вираженість структурних змін слизової оболонки шлунка (часто в зв'язі з інфекцією *H. pylori*) і їх прогресування. Гастроентерологи-клініцисти при виявленні відповідних клінічних симптомів застосовують в аналогічних ситуаціях термін «функціональна диспепсія», незважаючи на наявність у таких пацієнтів ендоскопічних і гістологічних підтверджених ознак ХГ. В відмінність від західноєвропейських країн в Японії клініцисти не відмовилися від діагнозу «хронічний гастрит» і при постановці діагнозу використовують комбінацію ХГ і ФД, тобто вони не обмежуються констатацією форми виявленого ХГ, а при наявності клінічних симптомів доповнюють діагноз вказанням на відповідний варіант ФД, визнаючи тим самим, що ці клініче-

ские симптомы не связаны с имеющимся у пациента ХГ. В связи с этим в Киотском консенсусе был выделен раздел о взаимосвязях ХГ, ФД и *H. pylori*. В частности, было отмечено, что роль *H. pylori*-инфекции при ФД остается предметом дискуссий. Большинство авторов считают, что *H. pylori*-инфекцию следует признать отдельной причиной появления диспепсических симптомов, поскольку, согласно Маастрихту IV, отчетливый клинический эффект эрадикация дает только у 1 из 12 больных, а долгосрочное наблюдение (более 1 года) не показало преимуществ эрадикации по сравнению с плацебо, то следует разделять ФД и *H. pylori*-ассоциированную диспепсию. Если после успешной эрадикации в течение 6–12 мес отмечена ремиссия, то устанавливают диагноз *H. pylori*-ассоциированной диспепсии, в противном случае устанавливают диагноз ФД и назначают соответствующее лечение (ингибиторы протонной помпы (ИПП), прокинетики, антидепрессанты). Алгоритм диагностики *H. pylori*-ассоциированной диспепсии представлен на рисунке.

Также были рассмотрены взаимосвязи *H. pylori* и желудочной микробиоты. В частности, отмечено, что, кроме *H. pylori*, в желудке имеется много комменсалов и других патогенов, включая виды *Helicobacter*. Доля *H. pylori* в составе микробиоты желудка составляет 87%. От взаимосвязи *H. pylori* и других представителей микробиоты во многом зависит рН и вся физиология желудка, а также характер патологического процесса. Если в желудке имеются всего 3 вида других комменсальных бактерий, то *H. pylori*-индуцированное повреждение усиливается, в частности, повышается вероятность предраковых изменений (особенно при наличии бактерий рода *Kingella*).

Активно обсуждалась гипотеза о том, что ротовая полость является важным резервуаром и

источником *H. pylori*-инфекции. Во многих работах *H. pylori* рассматривали в качестве причины периодонтитов, кариеса, галитоза, воспалительных или неопластических изменений в ротовой полости. Кроме того, наличие *H. pylori* в ротовой полости рассматривали как вероятный фактор трансмиссии, реинфекции и неудачной эрадикации. Исследования, проведенные в последние 2 года, выявили наличие 16S rDNA в биоптатах ротовой полости в 56% случаев, из них 46% случаев были CagA-позитивными. Корейские исследователи Song и Li установили достоверно более высокие уровни эрадикации у пациентов, получавших стандартную тройную терапию в сочетании с полосканием полости рта и лечением периодонтита.

Подробно были рассмотрены экстрагастральные манифестации *H. pylori*. По данным японских авторов, *H. pylori*-инфекция ассоциируется с высоким уровнем интерлейкина-6 и В-типом натрийуретического пептида, а CagA-позитивные штаммы могут играть роль в дестабилизации течения ишемической болезни сердца, особенно в сочетании с артериальной гипертензией и наличием *Chlamidia pneumoniae*. На сегодняшний день не выявлено ассоциации между *H. pylori* и инсультами.

Отмечено, что *H. pylori*-инфекция ассоциируется с высоким уровнем гликогемоглобина и сахарного диабета (СД) 2 типа у лиц старше 65 лет и снижением уровня инсулина у лиц в возрасте до 45 лет. Также обнаружена четкая ассоциация между наличием *H. pylori* и осложнениями СД, в частности, нейропатией. Эрадикация *H. pylori* не влияет на гликемический профиль у больных СД.

Установлено, что *H. pylori*-инфекция усиливает риск деменции, не связанной с болезнью Альцгеймера, в 1,6 раза, а эрадикация *H. pylori* снижает прогрессирование деменции и у больных с болезнью Альцгеймера. Отмечено также, что

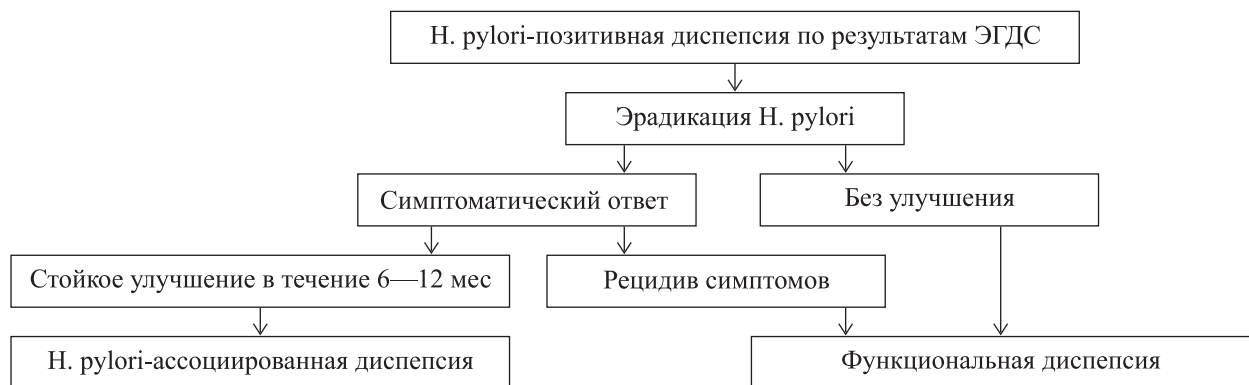


Рисунок. Алгоритм диагностики *H. pylori*-ассоциированной диспепсии

H. pylori достоверно реже встречается у больных рассеянным склерозом, что может свидетельствовать о ее протективной роли при этой патологии (гипотеза).

Были еще раз подтверждены данные о том, что *H. pylori* играет определенную роль при необъяснимой железодефицитной анемии (в 38 % случаев — основная причина), в том числе путем регуляции уровня гепцидина (системный регулятор гомеостаза железа). Эрадикация *H. pylori* приводит к исчезновению железодефицитной анемии у 64–75 % больных. Кроме того, хорошо изучена роль *H. pylori* при иммунной тромбоцитопении (ИТП). Установлено, что она влияет на баланс Fcγ-рецепторов моноцитов и макрофагов. Отмечена молекулярная мимикрия между тромбоцитами и пептидами *H. pylori*. Эрадикация дает отчетливый эффект при нетяжелой ИТП (у 80 % пациентов в течение 4 мес), но не при тяжелой ИТП.

Была выдвинута гипотеза о том, что *H. pylori* потенциально может способствовать развитию аутоиммунной патологии. Метаанализ Sci и соавт. выявил важную роль *H. pylori* при болезни Грейвса (больше, чем при тиреоидите Хашимото), особенно в случае наличия CagA-положительных штаммов, а Jafardazeh и соавт. обнаружили более высокую частоту и уровень ревматоидного фактора и антинуклеарных антител у *H. pylori*-положительных больных с пептическими язвами.

Были рассмотрены вопросы о связи между *H. pylori*-инфекцией и гепатобилиарной патологией. В частности, Li и соавт. постулировали тесную взаимосвязь *H. pylori* и неалкогольной жировой болезни печени. Другие авторы обнаружили более высокие уровни аммониемии у *H. pylori*-инфицированных больных с циррозом, а также хороший эффект эрадикации *H. pylori* при печеночной энцефалопатии. Sakr и соавт. сообщили о более выраженном циррозе и фиброзе печени при сочетании *H. pylori* и HCV, а Wang и соавт. — о более высоком риске смерти у *H. pylori*-инфицированных больных раком печени. Отмечено также, что *H. pylori*-инфекция может быть фактором риска развития билиарной патологии, в частности, холангиокарциномы.

Метаанализ Chen и соавт. выявил повышение относительного риска колоректального рака до 1,5 раза при инфицировании *H. pylori*. Risch и соавт. установили снижение риска развития рака поджелудочной железы у пациентов с наличием CagA-положительных штаммов *H. pylori* и его повышение при наличии CagA-негативных штаммов. Отмечена низкая частота *H. pylori* у пациентов с воспалительными заболеваниями кишки (30,5 % по сравнению с 57 % при неспецифическом яз-

венном колите, 27 % по сравнению с 48 % при болезни Крона). Выдвинута гипотеза о том, что *H. pylori* оказывает протективный иммуномодулирующий эффект на слизистую оболочку кишки и защищает от воспалительных заболеваний кишечника.

Сообщалось также о связи *H. pylori*-инфекции с осложненной беременностью и спонтанным ее прерыванием. Показана эпидемиологическая связь *H. pylori*-инфекции с хроническим обструктивным заболеванием легких и раком легких, а также с аденотонзиллярной гипертрофией. Отмечено, что эрадикация *H. pylori*-инфекции приводила к улучшению течения центральной хориоретинопатии и оказывала выраженный эффект при дерматологических заболеваниях, особенно при хронической крапивнице. Сообщено о связи CagA-положительности с плохой подвижностью сперматозоидов.

Впервые был представлен Европейский регистр по ведению *H. pylori*-инфицированных пациентов. В него включены 5792 пациента, из них за 3860 (58 % — женщины, средний возраст — 57 лет) закончено наблюдение. Эрадикацию в 53 % случаев проводили по поводу диспепсии, в 23 % случаев — по поводу язвы. У 78 % больных была использована первая линия эрадикации, у 16 % — вторая, у 4,8 % — третья, у 1,2 % — четвертая, у 0,5 % — пятая. У 4,3 % пациентов отмечена аллергия (у 77 % — на пенициллины), у 47 % — побочные эффекты (у 62 % — легкие и короткие (в течение 6,7 дня)). Лечение было прервано досрочно в 4,2 % случаев. Культура получена у 15 % больных, из них в 57 % случаев отмечена резистентность. У 63 % больных проведена стандартная тройная терапия, у 12 % — сопутствующая квадротерапия (без висмута), у 14 % — последовательная терапия, у 6,9 % — висмутовая квадротерапия.

Средняя частота успешной эрадикации стандартной тройной терапии, которую в Европе чаще всего применяют в качестве первой линии эрадикации, составляет 80 %. Большая частота (90 % эффективность) отмечена при использовании квадротерапии (с висмутом и без висмута) и последовательной терапии.

Наиболее эффективными схемами на сегодняшний день считают 10-дневную сопутствующую терапию без висмута (ИПП + амоксициллин + метронидазол + кларитромицин) и гибридную терапию (ИПП + амоксициллин в течение 14 дней, затем ИПП + кларитромицин + метронидазол в течение 7 дней), при которых уровень эрадикации составляет 92–98 %. Эффективность эрадикации повышается по мере увеличения продолжительности лечения при

Таблиця. **Метааналіз ефективності першої лінії ерадикації**

	Квадротерапія с висмутом	Послідовальна терапія	Сопутуюча терапія
Стандартна трійна терапія	1,6	1,6	2,1
Квадротерапія с висмутом		1,0	1,3
Послідовальна терапія			1,4

Примечание. Поданы показатели относительного риска эффективности эрадикации НР в сравниваемых между собой схемах эрадикационной терапии.

улучшении комплаенса и назначении эзомепразола (в составе эрадикационной терапии эффективнее омепразола в 1,8 раза).

Обобщенные результаты последнего метаанализа эффективности первой линии эрадикации представлены в таблице.

Впервые был представлен новый К-замещенный блокатор кислоты — вонопрозан, антисекреторная активность которого значительно выше, чем у ИПП. В составе стандартной тройной терапии вонопрозан приводил к эрадикации в 92,6 % случаев (лансопрозол — в 75 %), а при кларитромицин-резистентности в составе тройной терапии он был эффективен в 82 % случаев (лансопрозол — в 40 %). Эффект вонопрозана не зависит от полиморфизма CYP2C19. Он имеет хороший профиль безопасности.

В качестве возможных путей повышения эффективности эрадикации рассматривают удлинение терапии (минимум — 10 дней), усиление кислотосупрессии (четвертные дозы ИПП, новые антисекреторные препараты), повышение комплаенса (упрощение схемы терапии), прием препаратов 4 раза в сутки, проведение эрадикации с учетом резистентности, применение новых антибиотиков (ситофлоксацин), проведение персонифицированной (индивидуализированной) эрадикации (в зависимости от CYP2C19-статуса).

Подготовили С. М. Ткач, А. Р. Левченко
Национальный медицинский университет
имени А. А. Богомольца