



В. І. Вдовиченко, М. А. Бичков, А. В. Острогляд,
Б. Б. Бодревич, Г. І. Ковальчук, А. Л. Демидова, Я. Б. Швидкий
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Досягнення львівської гастроентерологічної школи у діагностиці та лікуванні гелікобактерної інфекції: від консенсусу Маастрихт-1 до Маастрихт-5

У статті представлено здобутки 20-річної праці науковців львівської гастроентерологічної школи з питань діагностики і лікування пептичної виразки, асоційованої з інфекцією *Helicobacter pylori*. Наведено результати досліджень, які не тільки відповідали положенням маастрихтських консенсусів, а й у певній мірі випереджували їх.

Ключові слова: *Helicobacter pylori*, діагностика, лікування.

Відкриття у 1983 р. мікроорганізму *Helicobacter pylori* радикально змінило підходи до лікування пептичної виразки, а потім й інших захворювань, асоційованих з цією інфекцією. У 1994 р. було опубліковано рекомендації Американської асоціації гастроентерологів, а в 1996 р. — перші європейські рекомендації з діагностики і лікування захворювань, асоційованих з *H. pylori* [15]. У них визначено показання до ерадикаційної терапії і тактику її проведення. Було запропоновано два варіанти терапії — трикомпонентну і квадротерапію. Експертна рада відбулася в м. Маастрихт (Нідерланди), що й зумовило назву документа. Було вирішено збирати маастрихтську групу кожних 4 роки. Вже за 4 роки виникла необхідність у перегляді рекомендацій, і в 2000 р. було опубліковано консенсус «Маастрихт II», в якому визначено стратегію антигелікобактерної терапії як єдиний процес, котрий складається з двох ліній терапії. Трикомпонентну терапію пропонували як терапію першої лінії, а за її неефективності належало продовжи-

ти лікування чотирма лікарськими засобами (квадротерапія). З рекомендацій було вилучено схему трикомпонентної терапії першої лінії на основі препаратів вісмуту і схему на основі блокаторів H_2 -рецепторів гістаміну. Контроль ерадикації рекомендували проводити через 4–6 тиж після закінчення кожного курсу лікування [1].

Із 1995 р. розпочалася активна робота провідного закладу львівської гастроентерологічної школи — кафедри терапії № 1 ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького з питань діагностики і лікування пептичної виразки. Було сформульовано низку завдань для досліджень, вирішення яких певною мірою випереджало європейські рекомендації.

Перші дослідження наявності *H. pylori* у хворих із захворюваннями шлунка і дванадцятипалої кишки гістологічним методом у клініці кафедри терапії № 1 проведено у 1993 р. [9].

У 1996–1997 рр. вивчали ефективність лікування гелікобактерної інфекції за допомогою комбінованого препарату «Гастростат» (вісмут, тетрациклін і метронідазол) [7].

Уперше в Україні з 1998 р. співробітниками нашої кафедри разом з бактеріологічною лабора-

торією (доцент М. Й. Федечко) кафедри мікробіології (завідувач — професор В. В. Данилейченко) проведено епідеміологічні дослідження поширеності *H. pylori* у Львівському регіоні за даними серологічного і бактеріологічного досліджень (метод культури). Виявлено, що у промисловому районі Львівщини інфікованість гелікобактерною інфекцією становить 80–94 %. Серед виділених штамів *H. pylori* лише 66 % чутливі до тетрацикліну, 73 % — до еритроміцину, 82 % — до метронідазолу [5].

Із 2000 р. колективом кафедри систематично вивчалась резистентність *H. pylori* до кларитроміцину та інших антибіотиків у Львівській області. Так, Б. Б. Бодревич методом культури виявив, що у 2000–2002 рр. повна резистентність штамів *H. pylori* становила: до метронідазолу — 25,5 %, до тинідазолу — 19,5 %, до кларитроміцину — 1,4 %, до амоксициліну — 0,7 % [4]. Ці дані свідчили про достатню ефективність комплексів для ерадикації інфекції, передбачених Маастрихтським консенсусом II (2000). Вперше в Україні було сформульовано поняття про «регіональну та індивідуальну чутливість» і розпочато визначення чутливості культури *H. pylori* до різних антибіотиків для вибору найефективніших у конкретного хворого. Одночасно досліджували побічну дію антигелікобактерних режимів лікування.

А. В. Острогляд [3] установила, що дуоденогастральний рефлюкс (ДГР) має місце у 65 % хворих з пептичною виразкою і визначає характерну гістологічну картину змішаного (гелікобактер-жовчного) гастриту. Неповну кишкову метаплазію виявляють у кожного третього хворого з пептичною виразкою, але в групі хворих з ДГР вона розвивається в середньому на 16 років швидше, що дає підставу захищати цих хворих до групи ризику розвитку раку шлунка. Вперше в Україні встановлено, що наявність ДГР у 2,2 разу погіршує результати ерадикаційної терапії. У зв'язку з цим було розроблено ефективний метод лікування пептичної виразки з ДГР без використання антибіотиків (патент України № 43213 А від 10.04.2001 р.).

Оскільки дискутувалося питання щодо провакції гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) лікуванням пептичної виразки, було досліджено цю проблему. М. А. Бичков [2] визначив поширеність поєднання пептичної виразки і ГЕРХ, яка зросла з 1990 до 2000 р. вдвічі при збереженні рівня поширеності пептичної виразки, що свідчить про незалежний перебіг обох захворювань. Установлено, що антигелікобактерна терапія не збільшувала частоти ГЕРХ у хворих з пептичною виразкою (до лікування — 25 %,

після лікування — 29 %, $p > 0,05$), а наявність ГЕРХ у хворих з пептичною виразкою не впливала ні на ефективність ерадикації *H. pylori*, ні на темп загоєння виразок. Ці факти було підтверджено в Маастрихтському консенсусі IV. Експерти дійшли висновку, що гелікобактерний статус не впливає на тяжкість та рецидивування симптомів, а також на ефективність лікування ГЕРХ. Ерадикація інфекції не загострює перебіг ГЕРХ і не знижує ефективності терапії [12].

Г. І. Ковальчук [6] продовжила роботи А. В. Острогляд і М. А. Бичкова та розробила метод одночасної діагностики ДГР і гастроєзофагеального рефлюксу (ГЕР) під час добової рН-метрії (патент України № 60905 А від 15.10.2003 р.). Вона встановила, що при поєднанні пептичної виразки з ДГР та ГЕР частота ерозій шлунка зростала в 3,7 разу, а ерозій дванадцятипалої кишки — у 9,1 разу порівняно з класичним варіантом пептичної виразки. Довела, що наявність ДГР та ГЕР зменшує ефективність ерадикації *H. pylori* до 76,0 %, а додаткове призначення до потрійної терапії урсодезоксихолевої кислоти збільшує її до 95,0 %.

У зв'язку з отриманням нових даних про властивості збудника, розширенням спектра захворювань, у виникненні яких *H. pylori* відіграє патогенетичну роль, і появою інформації про ефективність різних схем ерадикаційної терапії були розроблені рекомендації Маастрихт III (2005) і Маастрихт IV (2010).

А. Л. Демидовою були проведені дослідження [21], які показали, що з 1996 до 2006 р. частота повторних звернень хворих з пептичною виразкою у Львівському регіоні збільшилася: через реінфекцію — з 5,8 % до 24,7 %, через неефективність ерадикаційної терапії — з 20,7 % до 38,8 %. Достовірно зросли показники повної резистентності штамів *H. pylori* в культурі до всіх антибіотиків, які використовували в лікувальних комплексах, передбачених Маастрихтськими консенсусами I і II. Вперше була вивчена ефективність режимів, рекомендованих Маастрихтським консенсусом III (2005), в умовах Львівського регіону. Автором розроблено спосіб визначення індивідуальної резистентності штамів *H. pylori* у хворих з пептичною виразкою з невдалим лікуванням в анамнезі для корекції антигелікобактерних режимів, що збільшувало ефективність ерадикації до 91,7 % (патент України № 10420 А від 20.09.2007 р.). Ці результати було оприлюднено у доповіді на Європейському гастроентерологічному тижні (Париж, 2007).

Сімейний характер гелікобактерної інфекції було досліджено О. Л. Івахненко [10]. Установлено, що в сім'ях дітей з *H. pylori*-асоційованими хронічними захворюваннями гастродуоденальної

зони частота таких захворювань у дорослих становить 81,7% (підтверджено гістологічно) і 78,3% (підтверджено імуноферментним аналізом), що свідчить про наявність сімейного вогнища інфекції. Показано, що передумовою успішного лікування хворої дитини є обов'язкове обстеження всіх членів сім'ї, які проживають з дитиною, та їх одночасне лікування у разі підтвердження носійства *H. pylori*. На жаль, у всіх п'яти маастрихтських консенсусах цій проблемі не приділено уваги.

Цікаві результати отримано Я. Б. Швидким [13]. Показано, що через 4–6 тиж після успішної антигелікобактерної терапії повне загоєння виразок відбувалося у 86,2% випадків, ерозій — у 75,7%, при невдалій ерадикації — у 50,0 та 30,3% випадків відповідно. Через рік після лікування частота реколонізації інфекції становила 49,1%, зокрема з пептичною виразкою — 10,5%, з ерозіями шлунка — 12,3%, ерозіями дванадцятипалої кишки — 26,3%. За відсутності інфекції пептичну виразку з безсимптомним перебігом виявлено у 4,9% пацієнтів, ерозію шлунка — у 12,2%, пептичну виразку дванадцятипалої кишки з безсимптомним перебігом — у 14,6%. Чинниками ризику виразково-ерозивних уражень у віддалений період у хворих без *H. pylori* були: дефекти слизової оболонки через 4 тиж після ерадикації, виражена атрофія в тілі шлунка, сповільнена позитивна динаміка гістологічної картини гострого запалення в тілі шлунка та хронічного — в антральному відділі.

Консенсус Маастрихт IV розширив показання до проведення ерадикаційної терапії, визначив методи діагностики *H. pylori* та стратегію терапії залежно від резистентності *H. pylori* до кларитроміцину. Так, перевагу в первинній діагностиці та контролі за результатами терапії надано неінвазивним методам: дихальному тесту із сечовиною, міченою ¹³C, тесту на основі імуноферментного аналізу визначення концентрації антигену *H. pylori* в калі. Контрольне дослідження слід проводити не раніше ніж через 4 тиж після закінчення прийому лікарських препаратів [12]. На кафедрі з цією метою широко використовуємо дихальний тест, однак у медичних установах Львівської області діагностичні методи, рекомендовані останніми консенсусами, недоступні.

Останніми роками активно обговорюється питання щодо оптимальної тривалості терапії. Так, метааналіз, проведений у 2000 р., виявив трохи більшу (на 7–9%) ефективність 14-денного курсу ерадикації порівняно із 7-денним. Одним з положень Маастрихтського консенсусу III є рекомендації щодо продовження курсу ерадикації до 14 днів, що підвищує ефективність ерадикації на

9–12%. У рекомендаціях Американського коледжу гастроентерології, опублікованих у 2007 р., також запропоновано збільшити терміни ерадикаційної терапії, однак лише до 10 днів. Проте, як зазначено у Маастрихтському консенсусі IV за результатами досліджень останніх років, це збільшує ефективність ерадикації лише на 5% [1].

Резистентність до кларитроміцину нині є головною проблемою ерадикаційної терапії. У дослідженнях, проведених наприкінці XX — на початку XXI століття, ефективність ерадикації при використанні терапії першої лінії перевищувала 90% [17]. У публікаціях останніх років відзначено неухильне зниження ефективності ерадикації *H. pylori* при застосуванні стандартної терапії першої лінії до 70%, а в деяких країнах — до 60% [16]. Основна причина цього — резистентність *H. pylori* до препаратів, які використовують у лікуванні [19]. У країнах Європи зниження ефективності ерадикаційної терапії пов'язують насамперед зі зростанням резистентності *H. pylori* до кларитроміцину, який було запропоновано для лікування інфекції *H. pylori* на початку 1990-х років. Хоча в жодній з рекомендацій не пропонували використовувати його як монотерапію, лікарі часто призначали кларитроміцин як єдиний антибіотик у схемах ерадикації, що призвело до появи резистентних штамів *H. pylori*. Якщо в деяких країнах Західної Європи резистентність до кларитроміцину у нелікованих хворих становила всього 0–2% і не впливала на показники ерадикації, то в багатьох центрах Європи вона досягала 8–15% і більше [18], а в Азії частка резистентних штамів перевищила 60% (імовірно, через високу поширеність кишкових інфекцій і лікування їх антибіотиками). Дослідження, проведені в різних країнах, показали, що до початку XXI століття середній рівень резистентності до кларитроміцину в Європі становив 9,8% (від 4,2% у країнах Північної Європи до 18,4% на півдні Європи) [14, 18]. Через це показники ерадикації становили 87,8% у разі кларитроміцин-чутливих штамів *H. pylori* та 18,3% у разі кларитроміцин-резистентних штамів [19]. У світі триває неухильне зростання кількості резистентних до кларитроміцину штамів *H. pylori*, що, ймовірно, пов'язано з широким застосуванням цього антибіотика для лікування респіраторних інфекцій [20].

Матеріали маастрихтських консенсусів переглядають кожних 4 роки, що зумовлює доцільність адаптації практичних рекомендацій до сучасних поглядів. У п'ятому виданні консенсусу (2015) відображено значний прогрес у лікуванні гелікобактерної інфекції та переглянуто ключові аспекти, пов'язані з клінічною роллю *H. pylori* [11].

Особливу увагу приділено зростанню резистентності *H. pylori* до раніше ефективних схем антибактеріального лікування. Іншою проблемою, яка ускладнює процес лікування *H. pylori*-асоційованих захворювань, є побічна дія препаратів (особливо антибіотиків), яка має місце у половині випадків. Причинами кишкової диспепсії під час антигелікобактерної терапії вважають порушення кишкового біоценозу. Для її профілактики використовують пробіотики, які містять лактобактерії. Нами встановлено, що включення до складу потрійної антигелікобактерної

терапії пробіотика «Лаціум» підвищувало ефективність ерадикації інфекції з 70 до 92 % за рахунок антагоністичних взаємовідносин *H. pylori* та бактеріальних штамів препарату і запобігало побічній дії антибіотиків [8].

Таким чином, дослідження, проведені колективом кафедри терапії № 1 ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, завжди були актуальними і нерідко випереджали час. На жаль, не всі здобутки науковців сьогодні можуть бути реалізовані у медичній практиці Львівщини.

Список літератури

1. Абдулхаков Р.А., Абдулхаков С.Р. От Маастрихта I до Маастрихта IV. Эволюция эрадикационной терапии // *Практ. мед.* — 2012. — № 3 (58). — С. 7—11.
2. Бичков М.А. Чи справді антигелікобактерна терапія веде до збільшення частоти рефлюкс-езофагіту? (ретроспективний аналіз) // *Практ. мед.* — 2003. — № 4. — С. 47—51.
3. Вдовиченко А.В. Лікування виразкової хвороби, поєднаної з дуоденогастральним рефлюксом // *Врачебная практика.* — 2000. — № 3. — С. 7—10.
4. Вдовиченко В.І., Бодревич Б.Б. Регіональні та індивідуальні особливості вибору антигелікобактерної терапії хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки // *Сучасна гастроентерологія.* — 2001. — № 2. — С. 22—26.
5. Вдовиченко В.І., Данилейченко В.В. Поширеність гелікобактерної інфекції у промислових районах Львівщини: серологічні та бактеріологічні критерії // *Інфекційні хвороби.* — 1999. — № 1. — С. 20—22.
6. Вдовиченко В.І., Ковальчук Г.І. Особливості перебігу виразкової хвороби дванадцятипалої кишки, обтяженої дуоденогастрозофагальним рефлюксом // *Acta Medica Leopoliensia.* — 2003. — Т. 9, № 3. — С. 99—102.
7. Вдовиченко В.І., Колосова В.І., Левченко І.Г. Ефективність гастростату у лікуванні *Helicobacter pylori* // *Практ. мед.* — 1998. — № 1—2. — С. 45—46.
8. Вдовиченко В.І., Меренцова О.О., Демидова А.Л. Ефективність антигелікобактерної терапії ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони з використанням препаратів «Проксіум» та «Лаціум» // *Сучасна гастроентерологія.* — 2012. — № 5. — С. 100—102.
9. Грущенко П.В., Вдовиченко В.І., Макара В.З. Ураженість гелікобактерною інфекцією хворих з патологією шлунка // *Актуальні питання медицини: Зб. наук. пр., присвячений 10-річчю ювілею кафедри терапії № 2.* — Львів, 1995. — С. 67—68.
10. Няньковський С.Л., Івахненко О.С. Регіональні стандарти ерадикації *Helicobacter pylori* у дітей з урахуванням сімейного характеру інфікування // *Гастроентерол.* — Дніпропетровськ, 2001. — Вип. 32. — С. 267—275.
11. Основные положения Согласительной конференции по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* — Маастрихт-5 (2015) // *Сучасна гастроентерол.* — 2016. — № 6 (92). — С. 119—133.
12. Ткач С.М. Маастрихтський консенсус-4: наскільки його основні положення актуальні для України? // *Здоров'я України. Гастроентерологія (тематичний вип.).* — 2011. — С. 42.
13. Швидкий Я.Б. Діагностичне і прогностичне значення та лікування запально-деструктивних змін слизової оболонки гастродуоденальної зони хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки після антигелікобактерної терапії: Автореф. дис. ...к. мед. н. за спеціальністю 14.01.36. — Івано-Франківськ, 2008.
14. Broutet N., Tchamgoue S., Pereira E. Risk factors for failure of HP eradication therapy // *Basic Mechanisms to Clinical Cure 2000* / Ed. by R. H. Hunt, G. N. J. Tytgat. — Dordrecht; Boston; London: Kluwer Academic Publishers, 2000. — P. 601—608.
15. Current European concepts in the management of the Helicobacter pylori infection. The Maastricht Consensus Report. European H. pylori Study Group // *Gut.* — 1997. — Vol. 41 (1). — P. 8—13.
16. Graham D. Y., Fischbach L. Helicobacter pylori treatment in the era of increasing antibiotic resistance // *Gut.* — 2010. — Vol. 59. — P. 1143—1153.
17. Kearney D. J., Brousal A. Treatment of Helicobacter pylori infection in clinical practice in the United States // *Dig. Dis. Sci.* — 2000. — Vol. 45. — P. 265—271.
18. Laine L., Fennerty M. B., Osato M. Ezomeprazole-based Helicobacter pylori eradication therapy and the effect of antibiotic resistance: results of three US multicenter, double-blind trials // *Am. J. Gastroenterol.* — 2000. — Vol. 95. — P. 3393—3398.
19. Megraud F. H. pylori antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing // *Gut.* — 2004. — Vol. 53. — P. 1374—1384.
20. Romano M., Iovene M. R., Russo M. I. et al. Failure of first-line eradication treatment significantly increases prevalence of antimicrobial-resistant Helicobacter pylori clinical isolates // *J. Clin. Pathol.* — 2008. — Vol. 61. — P. 1112—1115.
21. Vdovychenko V. I., Demydova A. L. Dynamics of Helicobacter pylori strains resistance to antibiotics and prognosis of the effectiveness of peptic ulcer treatment of Lviv province residents // *Gut.* — 2007. — Vol. 56 (suppl III). — A36.

В. И. Вдовиченко, Н. А. Бычков, А. В. Острогляд,
Б. Б. Бодревич, Г. И. Ковальчук, А. Л. Демидова, Я. Б. Швыдкий
Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Достижения львовской гастроэнтерологической школы в диагностике и лечении хеликобактерной инфекции: от консенсуса Маастрихт-1 к Маастрихт-5

В статье представлены достижения 20-летнего труда ученых львовской гастроэнтерологической школы по вопросам диагностики и лечения язвенной болезни, ассоциированной с инфекцией *Helicobacter pylori*. Приведены результаты исследований, которые не только соответствовали положениям маастрихтских консенсусов, но и в определенной степени опережали их.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, диагностика, лечение.

V. I. Vdovychenko, M. A. Bychkov, A. V. Ostroglyad,
B. B. Bodrevych, G. I. Kovalchuk, A. L. Demydova, Ya. B. Shvydkiy
Danylo Halytskyi Lviv National Medical University

Achievements of Lviv gastroenterological school in diagnosis and treatment of helicobacter pylori infection: from the consensus Maastricht-1 to Maastricht-5

The article presents the achievements of twenty years of work of the scientists of the Lviv gastroenterological school, aimed on the diagnosis and treatment of peptic ulcer associated with *Helicobacter pylori* infection. It outline results of the researches that were not only in line of the provisions of the Maastricht consensus, but in some extent were ahead of them.

Key words: *Helicobacter pylori*, diagnosis, treatment.