

# Рекомендации консенсуса Маастрихт-4 по диагностике и лечению хеликобактерной инфекции: обсуждение на Европейской гастроэнтерологической неделе

С.И.Пиманов, М.Лея, Е.В.Макаренко

Витебский государственный медицинский университет, Беларусь;  
Латвийский университет, Рига**Введение.****Очередной Маастрихтский консенсус**

11–13 ноября 2010 г. во Флоренции прошло очередное международное собрание 44 экспертов, изучающих хеликобактерную инфекцию. Специалисты из 24 стран определили стратегию менеджмента инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). В результате был выработан консенсус Маастрихт-4 [1], а руководители рабочих групп во главе с профессором Магдебургского университета Peter Malfertheiner представили сообщения-отчеты о ходе формирования согласительных документов на Европейской гастроэнтерологической неделе (Стокгольм, Швеция, 20–24 октября 2011 г.).

Было отмечено, что актуальность исследования хеликобактерной инфекции сохраняется. С конца 1990-х годов ежегодно в мире появляется около 1400 журнальных статей, посвященных этой проблеме. Судя по количеству публикуемых рефератов различных международных конференций, хеликобактерная тематика имела спад в 2003–2004 гг., но в последующем интерес опять возрос.

Цель последнего консенсуса определялась как всесторонний и глобальный поиск подходов для решения ключевых проблем ведения хеликобактерной инфекции. Ключевые вопросы, рассмотренные рабочими группами консенсуса Маастрихт-4, касались роли врача первого звена (врача общей практики, участкового терапевта), специалиста-гастроэнтеролога и системы здравоохранения в менеджменте инфекции *H. pylori*. Отмечено, что положения нового консенсуса являются продолжением позиций предыдущих [1, 2]. Были созда-

ны 3 рабочие группы, каждая из которых обсуждала определенный круг вопросов: 1) клинические варианты, показания и противопоказания к лечению при хеликобактерной инфекции, при этом рассматривалась гастродуodenальная патология – диспепсия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), гастропатия при использовании нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) и ацетилсалациловой кислоты (ACK), внегелудочно-кишечные проявления, а также системные связи органов и систем при хеликобактерной инфекции; 2) диагностика и лечение инфекции *H. pylori*, вопросы бактериальной резистентности, альтернативы и дополнения к лечению (пробиотики); 3) *H. pylori* и рак желудка – подход с позиций доказательной медицины, предупреждение рака желудка, скрининг.

Отмечено, что появились новые условия: демографические изменения в Европе, миграция населения, а также изменения потребности и возможности лабораторного тестирования.

Доказательная база в цитируемой части положений консенсуса основывалась не более чем на 10 самых убедительных исследованиях. Для каждого положения или рекомендации оценивалась их сила (степень, уровень). Положение считалось принятым, если согласие было достигнуто не менее чем у 70% всех присутствующих.

Далее приводятся основные обсуждаемые вопросы, ответы (положения) экспертов консенсуса и комментарии авторов данной статьи, которые могут быть уместны для адаптированного понимания проблемы в наших условиях.

**Уровни научной доказательности и рекомендаций**

Степень рекомендаций	Уровень доказательности	Тип исследования	
A	1	1a	Систематизированные обзоры рандомизированных контролируемых исследований хорошего методического уровня и высокой однородности
		1b	Единичное рандомизированное контролируемое исследование с ограниченным доверительным интервалом
		1c	Единичное рандомизированное контролируемое исследование с риском систематической ошибки
B	2	2a	Систематизированные обзоры когортных исследований (однородных)
		2b	Единичные когортные исследования (включая рандомизированные контролируемые исследования низкого качества, т.е. с оценкой исходов менее 80%)
		2c	Неконтролируемые когортные исследования/экологические исследования
C	3	3a	Систематизированный обзор исследований случай–контроль (однородных)
		3b	Единичные случай–контроль–исследования
D	4		Описания случаев/когортные или случай–контроль–исследования плохого качества
D	5		Мнение экспертов без критической оценки или основанное на данных физиологии и экспериментальных результатах

## Диспепсия, стратегия «test and treat»

### Вопрос

Должна ли стратегия «*test and treat*» использоваться у всех пациентов с впервые выявленной диспепсией?

### Ответ-положение

Стратегия «*test and treat*» является предпочтительной для необследованной диспепсии в популяциях, где распространность хеликобактерной инфекции высокая, т.е. превышает 20%. С экономических позиций такой подход является оптимальным, однако обязательным условием его использования является отсутствие у пациентов симптомов тревоги. Кроме того, ключевое значение для возможности применения стратегии «*test and treat*» имеет молодой возраст пациента, конкретная граница которого определяется уровнем заболеваемости раком желудка в регионе.

Уровень доказательности: 1а, степень рекомендаций: А

### Положение

Основными неинвазивными методиками диагностики *H. pylori* при использовании стратегии «*test and treat*» являются уреазный дыхательный тест (urea breath test – UBT) и моноклональное определение хеликобактерного антигена в кале. Надежные серологические методы также могут использоваться.

Уровень доказательности: 2а, степень рекомендаций: В

### Комментарии

Стратегия «*test and treat*» («диагностируй и лечи») предполагает при отсутствии симптомов тревоги осуществление неинвазивной диагностики хеликобактерной инфекции без выполнения верхней эндоскопии (фиброзоэзофагогастродуоденоскопии), а затем, если результат оказывается положительным, – проведение эрадикационной терапии. Как правило, диагностика *H. pylori* в таких случаях осуществляется УБТ, который у нас мало распространен. В соответствии с консенсусами Маастрихтским-3 и Маастрихтским-4 возможно также использование при этом для диагностики *H. pylori* методики иммуноферментного анализа (ИФА) в кале.

Проблема «*test and treat*» при ведении пациентов с функциональной диспепсией неоднократно обсуждалась в российской литературе еще тогда, когда ни в Римском, ни в Маастрихтском консенсусах не было конкретных оговорок о необходимости увязки возможности использования такого подхода с заболеваемостью раком желудка [3]. На сегодняшний день в ряде стран Восточной Европы инфицированность популяции значительно выше, чем в Западной Европе, существенно превышает 20%, поэтому стратегия «*test and treat*» формально правомочна для использования в России. В то же время заболеваемость раком желудка также значительно выше, что ограничивает использование стратегии «*test and treat*» по отношению к пожилым *H. pylori*-позитивным пациентам.

В соответствии с Римским-3 консенсусом ведение пациентов с диспепсией по стратегии «*test and treat*» возможно в возрасте до 45–55 лет [4]. В процессе обсуждения этого положения консенсуса Маастрихт-4 для Западной Европы граничным возрастом названо значение в 50 лет. В регионах с высоким уровнем заболеваемости *H. pylori* и раком желудка рядом авторов рекомендовано снизить указанный возрастной порог до 35–40 лет [5] или даже 30–35 лет [6]. Заболеваемость раком желудка на 1 млн населения среди возрастной группы моложе 30 лет составляет лишь несколько случаев в год, поэтому, вероятно, этот возраст может быть у нас граничным для выбора стратегии «*test and treat*». Однако на сегодняшний день отсутствуют исследования и анализ, который позволил бы доказательно определить возрастную границу, т.е. точку cut-off-возраста, до которого воз-

можно обойтись без эндоскопии у пациентов с диспепсией при отсутствии симптомов тревоги.

В недавно опубликованных уточненных алгоритмах Римского фонда стратегия «*test and treat*» рассматривается как стандартная для США и стран Западной Европы [7].

В соответствии с Азиатско-Тихоокеанским-2 консенсусом по ведению пациентов с инфекцией *H. pylori* в случае необследованной диспепсией стратегия «*test and treat*» приемлема с уровнем согласия 78%, уровнем доказательности 1А и степенью рекомендаций А [8]. В обсуждении этого положения эксперты указали, что при недиагностированной гастродуodenальной язве проведение эрадикационного лечения принесет пользу. Что касается рака желудка, то в этом случае ситуация более сложная. На ранних стадиях рака желудка симптомов диспепсии, как правило, нет. При выработке стратегии обследования следует учитывать возраст пациентов, заболеваемость раком желудка в регионе и доступность эндоскопии. Однако ключевое значение в странах с высокой заболеваемостью раком желудка должны иметь фундаментальные скрининговые программы. Стратегия «screen and treat» («скринируй и лечи») в такой ситуации является оптимальной с уровнем согласия 100%, уровнем доказательности 1б и степенью рекомендаций А. Указана также необходимость дальнейших исследований экономической целесообразности и оценки отдаленных результатов ведения больных диспепсией при использовании стратегии «*test and treat*».

### Положение

Эрадикация *H. pylori* вызывает долговременное улучшение у 1 из 12 инфицированных пациентов с функциональной диспепсией, что превосходит результаты других методов лечения

Уровень доказательности: 1а, степень рекомендаций: А

### Комментарии

Недостаточная эффективность эрадикационной терапии при функциональной диспепсии остается важной проблемой. После проведения такого лечения и кислотосупрессивной терапии примерно у 80% больных сохраняются жалобы. В Кохрейновском обзоре под руководством P.Moayyedi показано, что число больных, которым необходимо провести лечение для получения полного конечного результата у одного пациента (number needed to treat – NNT) составило при использовании эрадикации 14 [9], однако в регионах с высокой инфицированностью частота клинического улучшения после эрадикации скорее всего выше [10].

В выполненном R.Harvey и соавт. рандомизированном исследовании доказано, что после проведения эрадикационной терапии пациенты в течение 2–7 лет примерно на 25% реже обращаются к врачу с жалобами на диспепсию в сравнении с теми, кто получал плацебо [11]. В то же время в другом рандомизированном исследовании при сравнении стратегии «*test and treat*» с кислотосупрессивной терапией различий ни в клиническом эффекте, ни по финансовым затратам не было [12]. Следует учитывать, что в последнем исследовании менее 1/3 участников группы, к которым применялась стратегия «*test and treat*», имели хеликобактерную инфекцию, поэтому экстраполировать полученные результаты на предположительный для читателя вывод об одинаковом количестве NNT в 2 группах сравнения некорректно. Известно, что в проведенном ранее метаанализе результатов лечения функциональной диспепсии ингибиторами протонной помпы (ИПП) NNT составило 8 [13], что значительно превышает симптоматический эффект эрадикационной терапии. Другое дело, что с учетом стратегической пользы для популяции, особенно в регионах с высокой заболеваемостью раком желудка, эффект от эрадикации *H. pylori* имеет преимущества.

## **Патогенетические эффекты *H. pylori***

### **Положение**

Эрадикация *H. pylori* может вызывать уменьшение или увеличение кислотопродукции или не влиять на нее в зависимости от характера воспаления слизистой оболочки желудка (СОЖ).

*Уровень доказательности: 2b, степень рекомендаций: В.*

### **Комментарии**

Эффект эрадикации на кислотопродукцию неоднозначный, так как происходят изменения, имеющие разнонаправленные действия, включающие воздействие на гастрин и соматостатин, влияющие на кислотопродукцию [14]. Поэтому с учетом локализации и степени воспаления и атрофии СОЖ конечный результат эрадикации на кислотопродукцию может вызвать как повышение, так и понижение кислотопродукции.

### **Положение**

Эрадикация *H. pylori* является первой линией лечения MALT-(Mucosal Associated Lymphoid Tissue – лимфоидная ткань слизистых) лимфомы низкой степени злокачественности.

*Уровень доказательности: 1a, степень рекомендаций: А.*

### **Комментарии**

MALT-лимфома в Западной Европе составляет около половины желудочно-кишечных неходжкинских лимфом. На ранних стадиях MALT-лимфома низкой степени злокачественности в 60–80% случаев лечится эрадикацией *H. pylori*. В случае наличия определенного генетического маркера – транслокации t(11;18) – эрадикация *H. pylori* не эффективна. Обычно используется химиотерапия и рентгенотерапия.

## **Экстрагастральные эффекты *H. pylori***

### **Вопрос**

Имеются ли доказательства, что *H. pylori* вовлечен в возникновение внеделудочных расстройств и является ли их наличие показанием для лечения этой инфекции?

### **Положение**

Имеются доказательства связи *H. pylori* с возникновением необъяснимой железодефицитной анемии (ЖДА), идиопатической тромбоцитопенической пурпурой (ИТП) и дефицита витамина  $B_{12}$ . При этой патологии необходимо проводить поиск и эрадикацию *H. pylori*.

По ЖДА уровень доказательности положения составил 1a, степень рекомендаций – А; ИТП – 1b и А; дефициту витамина  $B_{12}$  – 3b и В соответственно.

### **Комментарии**

Один из вариантов хронической крапивницы – инфекционный – может быть связан с хеликобактерной инфекцией.

В японском руководстве по ведению хеликобактерной инфекции (2009 г.) уровень доказательности для целесообразности эрадикационной терапии гиперпластических полипов желудка определен как 2, ИТП – 1, ЖДА – 3, хронической крапивницы – 3 [15]. В данном руководстве уровень доказательности 1 основывался на систематизированном обзоре или метаанализе; 2 – на хотя бы одном рандомизированном контролируемом исследовании; 3 – на нерандомизированных исследованиях.

### **Положение**

Нет однозначных доказательств связи *H. pylori* с другими внеделудочными расстройствами, включая сердечно-сосудистые и неврологические.

Имеющиеся доказательства не позволяют считать, оказывает ли *H. pylori* протективный или усиливающий эффект на следующие заболевания: астма, атопия, ожирение.

### **Комментарии**

Как известно, еще в 2008 г. известный ученый Martin Blaser подытожил имеющиеся данные и выступил с концепцией, что *H. pylori* предохраняет детей и подростков от аллергических заболеваний и атопической астмы [16]. Считается, что пока недостаточно данных для подтверждения или опровержения этого положения.

Установлено, что инфекция *H. pylori* уменьшает выработку желудком грелина и увеличивает продукцию желудочного лептина, что оказывает влияние на аппетит, насыщаемость и массу тела. Атрофический гастрит, развившийся в результате хеликобактерного гастрита, снижает выработку грелина. Успешная эрадикационная терапия увеличивает уровень желудочного и циркуляторного грелина (в результате усиливается чувство голода) и оставляет неизменным циркуляторный лептин, уменьшает выработку желудочного лептина (в результате уменьшается чувство насыщения). В конечном итоге эрадикационная терапия приводит к повышению массы тела [17]. В одном из рандомизированных исследований, опубликованном после консенсуса Маастрихт-4, увеличение массы тела связывают с уменьшением после эрадикации диспепсических симптомов, которые ранее ограничивали возможность принятия пищи [18].

### **Положение**

После эрадикационной терапии у *H. pylori*-позитивных пациентов улучшается биодоступность тироксина и L-DOPA.

*Уровень доказательности: 2b, степень рекомендаций: В.*

### **Комментарии**

Установлено снижение абсорбции некоторых лекарств в результате уменьшения кислотопродукции у *H. pylori*-позитивных пациентов. В частности, установлено снижение биоактивности тироксина и L-DOPA у инфицированных больных.

Таким образом, существуют многообразные системные эффекты *H. pylori*, и на сегодняшний день они являются предметом пристального изучения.

### **Положение**

Определенные факторы вирулентности *H. pylori* и соответствующий генетический полиморфизм хозяина влияет на риск развития *H. pylori*-ассоциированных заболеваний. Однако в настоящее время нет доказательств, что стратегия тестирования на эти факторы является полезной для пациента на индивидуальном уровне.

### **Комментарии**

Совершенно определенно доказана очень тесная связь *H. pylori* и дуоденальной язвы у людей, инфицированных этим микроорганизмом. Нет *H. pylori* – нет дуоденальной язвы, если пациент не принимает ульцерогенные препараты. Существуют и другие причины повреждения гастроудоденальной СО (например, болезнь Крона), но они являются весьма редкими. Возникает логичный вопрос: почему при инфицированности популяции *H. pylori*, составляющей около 60–90%, заболевает, например, дуоденальной язвой менее 10% населения? Ответ может заключаться в том, что для возникновения этой патологии необходимо определенное соответствие генетических характеристик микро- и макроорганизма.

Важнейшее значение, определяющее клинические исходы инфицирования человека *H. pylori*, придается в настоящее время генетическому составу микроорганизма, который имеет популяционно-географические

различия. Геном *H. pylori* содержит 1 667 867 пар нуклеотидов (bp), которые определяют синтез около 1500 белков. В геноме *H. pylori* имеются гены, ассоциированные с повышенной патогенностью микроорганизма, в частности *vacA*, *cagA*, *iceA*, *babA*, *dupA*. Ген вакуолизирующего цитотоксина (vacuolating cytotoxin gene) – *vacA* имеет 2 региона: сигнальный – *s* (signal) и срединный – *m* (middle). Сигнальный (*s*-регион) ген включает два аллельных варианта – *s1* и *s2*. В свою очередь, тип *s1* может присутствовать в виде одного из следующих подтипов: *s1a*, *s1b* и *s1c*. Срединный *m*-регион имеет также два аллельных типа – *m1* или *m2*. В типе *m1* идентифицированы два подтипа *m1a* и *m1b*. Ген *vacA* кодирует образование вакуолизирующего цитотоксина VacA с молекулярной массой 95-kD. Цитотоксин VacA образуется только у 50–70% штаммов *H. pylori* и вызывает образование вакуолей в эпителиоцитах и в конечном итоге – их гибель. Экспрессия гена *vacA*, т.е. образование цитотоксина VacA, зависит от *s*- и *m*-состава гена. Субтип *H. pylori vacA s1m1* продуцирует наибольшее количество цитотоксина VacA. Вариант *H. pylori vacAs2m2* не обладает существенной VacA-цитотоксической активностью. Штаммы *H. pylori vacA s1m2* занимают промежуточное положение. Такие же достаточно сложные характеристики существуют и для других многочисленных генетических маркеров патогенности.

Что касается генетических особенностей человека, предопределяющих исход взаимодействия с *H. pylori*, наиболее убедительные результаты получены по полиморфизму интерлейкина-1 $\beta$ , определенные варианты которого ассоциированы с возникновением рака желудка.

## ГЭРБ и *H. pylori*

### Положение

Наличие инфекции *H. pylori* не оказывает влияния на тяжесть симптоматики, рецидивирование и эффективность лечения ГЭРБ. Эрадикация *H. pylori* не провоцирует проявления скрытой ГЭРБ и не влияет на эффективность лечения заболевания.

*Уровень доказательности: 1a, степень рекомендаций: A.*

### Комментарии

Метаанализ M.Yaghoobi и соавт. показал, что нет связи между возникновением ГЭРБ и проведением эрадикации *H. pylori* у больных диспепсией [19]. В той же работе установлено, что риск развития эрозивной ГЭРБ в анализируемой когорте в 2 раза выше при наличии язвенной болезни.

Еще в консенсусе Маастрихт-3 указывалось, что «эрадикация *H. pylori* не является причиной ГЭРБ. Имеется отрицательная связь между распространностью *H. pylori* и ГЭРБ в Азии, но причина такой взаимосвязи неясна» [2].

### Положение

Эпидемиологические исследования показывают отрицательную корреляцию между распространностью инфекции *H. pylori* и частотой рака пищевода.

*Уровень доказательности: 2a, степень рекомендаций: B.*

### Комментарии

В метаанализе T.Rokkas и соавт. установлено, что отношение шансов (ОШ) инфекции *H. pylori* и частоты рака пищевода составляет 0,52 ( $p<0,001$ ). Это означает, что при наличии хеликобактерной инфекции рак пищевода встречается реже. Для *cagA*-позитивных штаммов эта закономерность хорошо срабатывает, а при наличии *H. pylori*, но *cagA*-негативных его штаммах, снижения частоты рака пищевода не наблюдается. В том же метаанализе показано, что пищевод Барретта реже встречается при наличии *H. pylori*. Плоскоклеточный рак пищевода, который, как известно, развивается по

другим механизмам, не через этап кишечной дисплазии, не имел связи с наличием хеликобактерной инфекции [20].

В то же время профессор Colm O'Morain, который представил доклад от группы экспертов, анализировавших эту проблему, на Европейской гастроэнтерологической неделе (2011 г.) отметил, что не ясно, действительно ли *H. pylori* оказывает защитный эффект в отношении рака пищевода.

## НПВС и *H. pylori*

### Положение

*H. pylori* повышает риск возникновения неосложненных и осложненных гастродуodenальных язв у пациентов, принимающих НПВС и низкие дозы АСК.

*Уровень доказательности: 2a, степень рекомендаций: B.*

Эрадикация *H. pylori* снижает риск осложненных и неосложненных гастродуodenальных язв, ассоциированных с приемом НПВС или низких доз АСК.

*Уровень доказательности: 1b, степень рекомендаций: A.*

### Положение

Эрадикация *H. pylori* полезна для пациентов, начинающих прием НПВС. При язвенном анамнезе она обязательна.

*Уровень доказательности: 1b, степень рекомендаций: A.*

Вместе с тем только эрадикация *H. pylori* не уменьшает частоту гастродуodenальных язв у пациентов, уже длительно принимающих НПВС. Такие пациенты требуют как эрадикации, так и длительного приема ИПП.

*Уровень доказательности: 1b, степень рекомендаций: A.*

### Положение

Определение *H. pylori* должно выполняться у принимающих АСК пациентов с язвенным анамнезом. Такие пациенты, получившие эрадикационную терапию в течение длительного срока наблюдения, имеют низкую частоту язвенных кровотечений даже при отсутствии гастропротективной терапии.

*Уровень доказательности: 2b, степень рекомендаций: B.*

### Комментарии

В консенсусе Маастрихт-3 указывалось: «Для пациентов, длительное время получающих НПВС и имевших гастродуodenальную язву и/или язвенное кровотечение, поддерживающая терапия ИПП оказывает больший эффект в профилактике рецидивов язвы и/или кровотечения, чем эрадикация *H. pylori*. Эрадикация *H. pylori* является полезной для больных, постоянно принимающих НПВС, но недостаточной для полного предотвращения возникновения НПВС-индуцированных язв. Эрадикация *H. pylori* может предохранить пациентов, которые будут принимать НПВС, от возникновения гастродуodenальных язв и/или язвенного кровотечения».

Таким образом, проведенные за последние годы исследования акцентировали положительное значение эрадикации *H. pylori* у пациентов, принимающих НПВС или АСК.

### Положение

Длительный прием ИПП у *H. pylori*-позитивных пациентов ассоциирован с развитием гастрита, локализованного преимущественно в области тела. Такое лечение ускоряет потерю специализированных желез, что приводит к развитию атрофического гастрита.

*Уровень доказательности: 1c, степень рекомендаций: A.*

## Положение

Эрадикация *H. pylori* у пациентов, длительно принимающих ИПП, излечивает гастрит и предотвращает прогрессирование атрофии СОЖ. Однако в настоящее время нет доказательств, что в данной ситуации эрадикация снижает риск возникновения рака желудка.

**Уровень доказательности: 1b, степень рекомендаций: A.**

## Комментарии

Установлено достаточно давно, что во время применения ИПП в антруме микроорганизм *H. pylori* исчезает, а появляется преимущественно в теле и в дне желудка. Значения pH там становятся оптимальными для жизнедеятельности *H. pylori*, а его наличие неизбежно вызывает появление каскада воспалительных реакций. Именно этим объясняется, на первый взгляд, парадоксальный гастрит тела при лечении ИПП. Доказано, что атрофия СОЖ нарастает, если хеликобактерная инфекция остается.

## Диагностика *H. pylori*

С докладом о диагностике и лечении инфекции *H. pylori* на Европейской гастроэнтерологической неделе в Стокгольме (2011 г.) выступил профессор Francis Megraud (Франция).

## Положение

Диагностическая точность определения хеликобактерного антигена в кале (stool antigen test) равна УВТ, если используется надежный тест на основе метода ИФА с использованием моноклональных антител.

**Уровень доказательности: 1a, степень рекомендаций: A.**

## Комментарии

Маастрихтский-3 консенсус определил для практики два основных неинвазивных метода диагностики: определения хеликобактерного антигена в кале (stool antigen test) с помощью поликлональных или моноклональных антител и 13C-УВТ, причем безговорочное предпочтение было отдано последнему методу, т.е. УВТ [2]. Проведенные исследования показали высокую чувствительность (до лечения – 95%, после лечения – 91%) и специфичность (до лечения – 96%, после лечения – 95%) ИФА-метода определения хеликобактерного антигена в кале наборами на основе моноклональных антител.

## Положение

Серологические тесты для определения *H. pylori* отличаются по точности. Следует использовать только надежные серологические тесты с определением IgG.

**Уровень доказательности: 1b, степень рекомендаций: B.**

## Комментарии

Консенсус Маастрихт-3 в отдельных случаях допускал возможность серологической диагностики: «Серологическую диагностику наличия *H. pylori* следует рассматривать как адекватный метод, когда другие диагностические тесты могут быть ложноотрицательными в таких ситуациях, как язвенное кровотечение, желудочная атрофия, MALT-лимфома, недавнее или настоящее использование ИПП и антибиотиков. Серологические экспресс-тесты не имеют в настоящее время значения в диагностике и лечении пациентов с хеликобактерной инфекцией» [2].

Полученные в последние годы данные уточнили диагностические возможности и место серологических тестов, благодаря чему предпочтение отдано ИФА-методам с моноклональными антителами. По представленным в докладе данным среди 16 наиболее извест-

ных зарубежных производителей самую высокую точность диагностики показали наборы Enzygnost фирмы Siemens (Германия) – 97,8%; Pyloriset EIA IgG фирмы Orion (Финляндия) – 94,6%; *H. pylori* IgG фирмы BioHit (Финляндия) – 94,6%.

## Положение

Надежные серологические тесты могут применяться для определения *H. pylori* в случаях:

- недавнего использования антимикробных\* или антисекреторных препаратов;
- язвенного кровотечения;
- атрофии СОЖ;
- злокачественной опухоли желудка.

**Уровень доказательности: 1b, степень рекомендаций: В – 5D (мнение эксперта).**

## Комментарии

Все перечисленные случаи предполагают использование серологического метода диагностики *H. pylori*, если не проводилась эрадикация. Как было указано в выступлении F.Megraud, возможность использования серологической диагностики на фоне (или в течение 2 нед после) применения антимикробных препаратов имеет более низкую степень рекомендаций (5D) и основана на мнении экспертов.

## Положение

Пациенты, принимавшие ИПП, должны (если возможно) прекратить прием этих препаратов за 2 нед до забора биоптатов для:

- гистологического исследования (с целью диагностики *H. pylori*);
  - для посева на культуру *H. pylori*;
  - проведения быстрого УВТ;
- а также в случаях диагностики *H. pylori* с помощью определения хеликобактерного антигена в кале или УВТ.

**Уровень доказательности: 1b, степень рекомендаций: A.**

Если в указанной ситуации отмена ИПП невозможна, должен использоваться надежный серологический метод (IgG) диагностики *H. pylori*.

**Уровень доказательности: 2b, степень рекомендаций: В.**

## Комментарии

Консенсус Маастрихт-3 в отдельных случаях допускал возможность применения серологического метода диагностики. Кроме того, не следует забывать, что для применения основных методов диагностики *H. pylori* требуется двухнедельное воздержание от приема не только ИПП, но и любых антимикробных препаратов.

## Положение

Выделение культуры *H. pylori* и определение чувствительности к антибиотикам следует выполнить, если:

- в регионе или в популяции имеется высокая резистентность к кларитромицину и предполагается назначение первой линии эрадикации в виде стандартной тройной терапии с кларитромицином;
- перед назначением второй линии во всех регионах, если эндоскопия выполняется по другим причинам;
- всегда в случаях безуспешности проведения второй линии эрадикации.

**Уровень доказательности: 5, степень рекомендаций: D.**

## Комментарии

Важной особенностью нового консенсуса является выбор тактики лечения с учетом чувствительности *H. pylori* к антибиотикам. Граничным значением высокой резистентности к кларитромицину является 15–20%.

В России резистентность *H. pylori* к кларитромицину варьирует в разных регионах. По данным Л.В.Кудрявце-

вой и соавт. (2002 г), резистентность к кларитромицину составляла в Москве 13,8%, в Санкт-Петербурге – 13,3%, в Абакане – 0%, к метронидазолу – 55,5%, 40,0 и 79,4% соответственно. В Санкт-Петербурге кларитромицинрезистентные штаммы *H. pylori* Е.А.Корниенко и соавт. (2010 г.) выделили у детей в 39% случаев, а у взрослых по результатам Ю.П.Успенского и Н.В.Барышникова (2008 г) – в 40% случаев, в Казани в 2007 г. резистентные штаммы определялись только в 15% случаев (М.Консолар, 2007 г.) [21]. По данным большинства новых исследований (Н.Н.Дехнич и соавт., 2011; О.А.Саблин и соавт., 2011; L.Lazebnik и соавт., 2011; E.Abuzarova и соавт., 2011), резистентность *H. pylori* к кларитромицину в России низкая. В республике Беларусь в двух областных центрах (Витебск и Гомель) резистентность *H. pylori* к кларитромицину, по данным 2010–2011 гг., составила около 5,5% [22], а в Минске – 15,2% [23].

Согласно большинству российских исследований, хотя имеются и противоположные данные (Ю.П.Успенский и соавт., 2008; Е.А. Корниенко и соавт., 2010).

Еще в 2004 г. FMegraud опубликовал метаанализ, где показал, что при стандартной тройной терапии ИПП-кларитромицин-амоксициллин эрадикация достигает 87,8%, если штаммы *H. pylori* чувствительны к кларитромицину. В противном случае эрадикация достигается всего лишь в 18,3% [24]. По приведенным FMegraud данным на Европейской гастроэнтерологической неделе в Стокгольме (2011 г), первичная резистентность *H. pylori* к кларитромицину в Европе существенно отличается в разных странах: в Австрии она составила 35,5%, Венгрии – 33,3%, Португалии 32,0%, Италии – 26,7%, Греции – 24,7%, Польше – 22,4%, Бельгии и Хорватии – 22,0%, Франции – 20,2%, Словении – 20,0%, Испании – 14%, Англии – 9,0%, Литве – 7,8%, Норвегии – 7,0%, Германии – 6,8%, Финляндии – 6,0%, Нидерландах – 5,7%. Что касается резистентности *H. pylori* к амоксициллину, то она наблюдается крайне редко. Первичная резистентность к фторхинолонам в Европе превышает 20% только в Бельгии, Португалии, Венгрии и Австрии. В Польше этот показатель составляет 8,2%, в Литве – 5,9%.

Определение чувствительности культуры *H. pylori* к антибактериальным препаратам после безуспешного лечения протоколом второй линии является известной рекомендацией еще со временем консенсуса Маастрихт-2 [2].

Обращает на себя внимание низкий уровень доказательности этого положения в целом.

## Положение

Если стандартное определение чувствительности *H. pylori* к антибиотикам невозможно, молекулярно-генетические тесты могут использоваться для выявления *H. pylori* и определения его чувствительности к кларитромицину и/или фторхинолонам в гастробиоптатах.

**Уровень доказательности: 1b, степень рекомендаций: A.**

## Комментарии

Культуральный метод позволяет определить чувствительность *H. pylori* ко всем антибиотикам, но это требует длительного времени, а транспортировка образцов должна осуществляться в определенных условиях. Молекулярно-генетические методы (полимеразная цепная реакция – ПЦР, real-time ПЦР) быстро выполняются, транспорт образцов не вызывает трудностей, эти методы можно использовать для определения резистентности к кларитромицину и фторхинолонам, но не к другим антибиотикам из-за отсутствия соответствующих коммерческих наборов.

Следует учитывать, что наличие резистентности к кларитромицину означает резистентность ко всем макролидам. Для эрадикационной терапии, с точки

зрения авторов консенсуса, рекомендован в настоящее время из группы макролидов только кларитромицин. Из группы тетрациклинов следует применять тетрациклина гидрохлорид, но не доксициклин, из фторхинолонов – левофлоксацин или моксифлоксацин, но не ципрофлоксацин.

## Положение

Если выделяется культура *H. pylori* из гастробиоптатов, требуется определить чувствительность *H. pylori* к метронидазолу.

**Уровень доказательности: 1b, степень рекомендаций: A.**

Если чувствительность *H. pylori* к кларитромицину осуществляется молекулярно-генетическим методом, выделение культуры для определения чувствительности *H. pylori* к метронидазолу не оправдано.

**Уровень доказательности: 5, степень рекомендаций: D.**

## Комментарии

Проблема заключается в отсутствии коммерческих молекулярно-генетических тестов для определения резистентности *H. pylori* к метронидазолу.

## Эрадикационная терапия *H. pylori*

### Положения по терапии первой линии

Следует избегать назначения первой линии эрадикации в виде стандартной тройной терапии с кларитромицином в регионах с резистентностью *H. pylori* к кларитромицину выше 15–20% без предварительного определения чувствительности к этому антибиотику.

**Уровень доказательности: 5, степень рекомендаций: D.**

В регионах с низкой резистентностью *H. pylori* к кларитромицину протоколы с данным антибиотиком рекомендуются для первой линии эмпирической эрадикации. Квадротерапия с висмутсодержащими препаратами является возможным альтернативным вариантом.

**Уровень доказательности: 1a, степень рекомендаций: A.**

## Комментарии

В комментариях FMegraud указывается, что приведенные положения касаются Северной Европы, стран Прибалтики, Англии, Нидерландов, Германии и Испании.

FMegraud привел следующие возможные варианты протоколов:

- стандартная ИПП-кларитромицинсодержащая тройная терапия (7 дней или более)
  - ИПП-кларитромицин-амоксициллин
  - ИПП-кларитромицин-метронидазол
  - последовательная (sequential)
- ИПП-амоксициллин – 5 дней, затем ИПП-кларитромицин-метронидазол – 5 дней
- квадротерапия без препаратов висмута (concomitant – сопутствующая)

ИПП-амоксициллин-кларитромицин-метронидазол – 10 дней

- квадротерапия на основе препаратов висмута
- ИПП-соли висмута-тетрациклин-метронидазол – 10 дней
- ИПП-левофлоксацинсодержащая тройная терапия
- ИПП-левофлоксацин-амоксициллин – 10 дней.

Учитывая актуальность для практических врачей конкретных дозировок препаратов, авторы данной статьи приводят развернутое содержание протоколов эрадикации, на которые сослался FMegraud.

Стандартная ИПП-кларитромицинсодержащая тройная терапия: ИПП (в стандартной дозе 2 раза в день), кларитромицин (500 мг 2 раза в день), амоксициллин (1000 мг 2 раза в день) или метронидазол (400 или 500 мг 2 раза в день). Все препараты принимают за 20–30 мин до еды (метронидазол принимают

во время еды). Продолжительность лечения: 7, 10 или 14 дней.

Последовательная (sequential) терапия. 1-й этап (5 дней): ИПП (в стандартной дозе) 2 раза в день + амоксициллин 1000 мг 2 раза в день. 2-й этап (5 дней): ИПП (в стандартной дозе) 2 раза в день + кларитромицин 500 мг 2 раза в день + тинидазол или метронидазол 500 мг 2 раза в день.

Квадротерапия без препаратов висмута (concomitant – сопутствующая): ИПП (в стандартной дозе) 2 раза в день + амоксициллин 1000 мг 2 раза в день + кларитромицин 500 мг 2 раза в день + тинидазол или метронидазол 400–500 мг 2 раза в день – 10 дней. Указанные дозировки обычно используются в европейских странах, в Юго-Восточной Азии нередко применяют меньшие дозы антибиотиков. Этот протокол применяется редко.

Квадротерапия на основе препаратов висмута: ИПП в стандартной дозировке 2 раза в день + препарат коллоидного субцитрата висмута 120 мг 4 раза в день за 20–30 мин до еды + тетрациклин 500 мг 4 раза в день до еды + метронидазол 500 мг 3 раза в день во время еды. EMegraud указал длительность лечения 10 дней, хотя обычно этот протокол используют 7 дней, редко – 2 нед.

ИПП-левофлоксацинсодержащая тройная терапия: ИПП в стандартной дозировке 2 раза в день + левофлоксацин 500 мг 2 раза в день + амоксициллин 1000 мг 2 раза в день – 10 дней.

## Вопрос

*Как улучшить стандартную тройную терапию?*

### Положение

Использование высокой дозы (2 раза в день) ИПП повышает эффективность тройной терапии.

Уровень доказательности: 1b, степень рекомендаций: A.

### Комментарии

Доказано, что увеличение дозы ИПП в стандартных протоколах тройной терапии сопровождается повышением эффективности эрадикации. Поэтому стандартной дозой в эрадикационных протоколах стала дозировка, например для омепразола, равная 20 мг 2 раза в день. Однако в последние годы изучается эффективность более высоких доз ИПП в протоколах эрадикации.

Метаанализ A.Villoria и соавт., помещенный в журнале *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* в 2008 г. [25], наряду с данными ряда исследований, доказывающими преимущества использования удвоенной дозы ИПП при проведении тройной терапии (для омепразола – 40 мг 2 раза в день), приводит результаты выполненного нами рандомизированного исследования. По нашим данным, применение удвоенной дозы омепразола (40 мг 2 раза в день) при использовании однодневного протокола позволяет достичь частоту эрадикации, сравнимую с таковой при 2-недельном лечении *H. pylori* [26, 27]. Разумеется, такой однодневный вариант с высокой дозой ИПП является фармакоэкономически оптимальным.

Кларитромицин и амоксициллин оказывают антибактериальный эффект при понижении внутрижелудочной кислотопродукции. На действие тетрациклина уровень pH почти не влияет, а эффект метронидазола не зависит от значения pH.

Поэтому весьма логичны комментарии экспертов консенсуса о том, что использование высокой дозы новых генераций ИПП (эзомепразол или рабепразол 40 мг 2 раза в день) является наиболее эффективным и дает выигрыш в частоте эрадикации на 8–12% в сравнении со стандартной дозировкой.

### Положение

Определенные пробиотики и пребиотики показали обнадеживающие результаты как адьювантная терапия в снижении побочных эффектов.

Уровень доказательности: 5, степень рекомендаций: D.

### Комментарии

Показано, что лактоферрин повышает эффективность эрадикационной тройной терапии. Имеются данные, что лактобациллы и *Saccharomyces boulardii* как адьювантные препараты дают положительный эффект при эрадикационной терапии. В то же время считается, что необходимы дополнительные исследования по этой проблеме.

### Положение

Увеличение длительности ИПП-кларитромицинасодержащей тройной терапии с 7 до 10–14 дней повышает успешность эрадикации примерно на 5% и может считаться обоснованным.

Уровень доказательности: 1a, степень рекомендаций: A.

### Комментарии

При сравнении эффективности протоколов длительностью 7 и 10 дней, а также 7 и 14 дней результаты могут отличаться. Консенсус Маастрихт-3 указывал, что выигрыш от 2-недельной терапии в сравнении с 1-недельной составляет 12% [2]. В новом консенсусе приводится усредненное значение с учетом новых исследований.

### Положение

Стандартная ИПП-кларитромицинасодержащая тройная терапия не требует изменений с учетом особенностей пациента, за исключением дозы.

Уровень доказательности: 5, степень рекомендаций: D.

### Комментарии

Имеется в виду генетический полиморфизм изоформ ферментов, участвующих в метаболизме препаратов, особенности нозологии и курение.

Известно, что генетический полиморфизм изоформ фермента CYP2C19 и других систем влияет на метаболизм ИПП и в конечном итоге – на внутрижелудочную кислотность. В практической работе на сегодняшний день эти особенности нигде не учитываются.

Установлено, что эффективность эрадикации *H. pylori* выше среди пациентов с язвенной болезнью, чем с функциональной диспепсией. Имеются сообщения, что у больных функциональной диспепсией чаще наблюдается резистентность к кларитромицину, хотя объяснение этому отсутствует.

Вполне логично полагать, что у пациентов с высоким индексом массы тела (ИМТ) концентрация препаратов в СЖ будет ниже и результат лечения – хуже. Учитывая, что в азиатской популяции ИМТ ниже, возможно это является одной из причин лучших результатов эрадикации в Азии в сравнении с Европой. Возможно, пациентам с ожирением есть смысл увеличивать дозу препаратов.

Курение является доказанным фактором риска неуспешной эрадикации *H. pylori*. Примечательно, что при исследовании нашей популяции мы подтвердили это положение.

В то же время до сих пор нет надежных результатов, позволяющих рекомендовать учет описанных факторов при эрадикационной терапии.

Большое значение в результате лечения имеет также приверженность пациента (compliance) предлагаемой многокомпонентной фармакотерапии. Примером одного из проявлений сложности учета такой привер-

женности лечению является использование метронидазола в протоколах эрадикации. Несовместимость алкоголя и метронидазола становится серьезной проблемой для соблюдения определенных протоколов эрадикации. Следует помнить, что орнидазол, которым можно заменить метронидазол, совместим с алкоголем.

### Положение

ИПП-кларитромицин-амоксициллин и ИПП-кларитромицин-метронидазол режимы эрадикации являются одинаковыми по эффективности.

*Уровень доказательности: 1а, степень рекомендаций: А.*

### Комментарии

Имеются западноевропейские исследования, которые доказывают это положение, однако в России первичная резистентность к метронидазолу высокая, и, вероятно, более рационально начинать лечение с варианта, содержащего амоксициллин. В консенсусе Маастрихт-3 указывалось, что «предположительный уровень эрадикации для комбинации ИПП-кларитромицин-метронидазол выше, чем ИПП-кларитромицин-амоксициллин, однако как только резистентность к метронидазолу достигает 40%, это правило перестает действовать» [2].

### Положения по терапии второй линии

1) После безуспешности ИПП-кларитромицинсодержащей терапии рекомендуются как висмутсодержащая квадротерапия, так и левофлоксацинсодержащая тройная терапия.

*Уровень доказательности: 1а, степень рекомендаций: А.*

2) Следует принимать во внимание рост уровня резистентности *H. pylori* к левофлоксацину.

*Уровень доказательности: 2б, степень рекомендаций: В.*

### Комментарии

Рассмотрение 10-дневного протокола эрадикации с левофлоксацином как второй линии лечения является новым положением. Ранее протокол с левофлоксацином рассматривался как третья линия лечения после безуспешности предыдущих стандартных вариантов.

### Положения по терапии третьей линии

После безуспешности второй линии эрадикации лечение осуществляют, исходя из определения чувствительности *H. pylori* к антибиотикам, когда это возможно.

*Уровень доказательности: 1с, степень рекомендаций: А.*

### Комментарии

В наших условиях в большинстве случаев определение резистентности микроорганизма невозможно, поэтому приходится руководствоваться советами F.Megraud и H.Lamouliatte [28]. Речь идет о применении протокола с ранее неиспользовавшимися антибиотиками, увеличении длительности лечения, увеличении дозы ИПП, применении пробиотиков и повышении приверженности пациента фармакотерапии.

### Положение по первой линии эрадикации для регионов с высокой резистентностью *H. pylori* к кларитромицину: Южная, Центральная и Западная Европа, кроме Германии и Испании

В регионах с высокой резистентностью к кларитромицину висмутсодержащая квадротерапия рекомендуется для первой линии эмпирической терапии. Если такой вариант лечения невозможен, рекомендуется последовательная (sequential) терапия или квад-

ротерапия (concomitant), не содержащая препаратов висмута.

*Уровень доказательности: 1а, степень рекомендаций: А.*

Положения по второй линии эрадикации для регионов с высокой резистентностью *H. pylori* к кларитромицину: Южная, Центральная и Западная Европа, кроме Германии и Испании

В регионах с высокой резистентностью к кларитромицину после безуспешности висмутсодержащей квадротерапии в качестве второй линии рекомендуется левофлоксацинсодержащая тройная терапия.

*Уровень доказательности: 5, степень рекомендаций: D.*

Следует принимать во внимание рост уровня резистентности *H. pylori* к левофлоксацину.

*Уровень доказательности: 2б, степень рекомендаций: В.*

### Положения по третьей линии эрадикации для регионов с высокой резистентностью *H. pylori* к кларитромицину: Южная, Центральная и Западная Европа, кроме Германии и Испании

После безуспешности второй линии эрадикации лечение осуществляют, исходя из определения чувствительности *H. pylori* к антибиотикам, когда это возможно.

*Уровень доказательности: 1с, степень рекомендаций: А.*

### Положения по эрадикации в случаях, если у пациента имеется аллергия к препаратам группы пенициллина

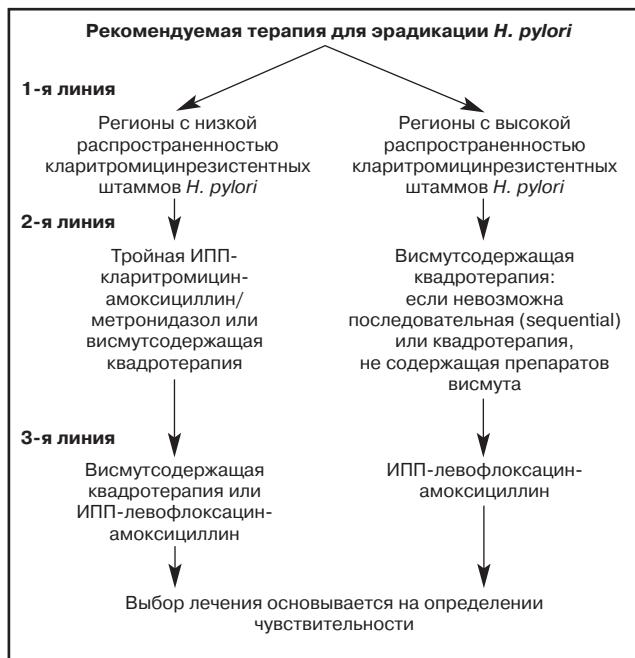
Если у пациента имеется аллергия к препаратам группы пенициллина:

– в регионах с низкой распространенностю кларитромицинерезистентных штаммов *H. pylori* в качестве первой линии эрадикации следует использовать комбинацию ИПП-кларитромицин-метронидазол;

– в регионах с высокой распространенностю кларитромицинерезистентных штаммов *H. pylori* предпочтительна висмутсодержащая квадротерапия.

В качестве терапии спасения (rescue) в регионах с низкой резистентностью *H. pylori* к фторхинолонам в терапии второй линии можно использовать левофлоксацинсодержащий протокол (вместе с ИПП и кларитромицином).

*Уровень доказательности: 2с, степень рекомендаций: В.*



**Комментарии**

Рекомендуемые варианты эрадикации *H. pylori* были представлены FMegraud на схеме.

**Контроль после лечения****Положение**

Для оценки успешности эрадикационной терапии рекомендуется осуществлять один из двух неинвазивных тестов: UBT или определение хеликобактерного антигена в кале, если используется надежный тест на основе monoclonalных антител с ИФА-диагностикой. Для указанной цели нельзя использовать серологический метод.

**Уровень доказательности: 1а, степень рекомендаций: А.**

**Комментарии**

В предыдущем консенсусе Маастрихт-3 рекомендовалось применение тех же двух упомянутых методов диагностики, однако преимущество отдавалось дыхательному тесту.

**Положение**

Оценка успешности эрадикационной терапии должна осуществляться не ранее, чем через 4 нед после этого лечения.

**Уровень доказательности: 2б, степень рекомендаций: В.**

**Комментарии**

В консенсусе Маастрихт-3 имелось важное положение по оценке успешности эрадикации, которое не следует забывать: «Применение ИПП является причиной ложноотрицательной диагностики инфекции *H. pylori*, за исключением серологического метода. Следует прекращать лечение ИПП по меньшей мере за 2 нед до проведения диагностики.

**Уровень доказательности: 1б, степень рекомендаций: А» [2].**

**Особые положения, касающиеся эрадикации****Положение**

При неосложненной дуоденальной язве после проведения эрадикации последующее назначение ИПП не рекомендуется.

**Уровень доказательности: 1а, степень рекомендаций: А.**

**Положение**

При желудочной язве или осложненной дуоденальной язве после проведения эрадикации рекомендуется последующее назначение ИПП.

**Уровень доказательности: 1б, степень рекомендаций: А.**

**Положение**

В случаях язвенного кровотечения эрадикация *H. pylori* должна начинаться при восстановлении питания регос.

**Уровень доказательности: 1б, степень рекомендаций: А.**

**Рак желудка и *H. pylori*****Положение**

Инфекция *H. pylori* является наиболее убедительным фактором риска рака желудка. Уничтожение инфекции *H. pylori* является наиболее многообещающей стратегией для снижения заболеваемости раком желудка.

**Уровень доказательности: 1а, степень рекомендаций: А.**

На риск развития рака желудка влияют факторы вирулентности микроорганизма, но в настоящее время нельзя рекомендовать определение маркеров вирулентности в клинической практике.

**Уровень доказательности: 1а, степень рекомендаций: А.**

На риск развития рака желудка влияют генетические факторы микроорганизма, но в настоящее время нельзя рекомендовать определение маркеров вирулентности в клинической практике.

**Уровень доказательности: 1б, степень рекомендаций: А.**

В эксперименте *in vivo* и *in vitro* доказан мутагенный эффект инфекции *H. pylori*.

**Степень рекомендаций: С.**

**Положение**

Влияние факторов окружающей среды на развитие рака желудка имеет меньшее значение, чем инфекция *H. pylori*.

**Уровень доказательности: 1а, степень рекомендаций: А.**

**Комментарии**

Одним из интересных примеров такой зависимости является ацетальдегид. Как известно, ацетальдегид является продуктом метаболизма этилового спирта после воздействия на него алкогольдегидрогеназы. В октябре 2009 г. Международное агентство по исследованию рака при Всемирной организации здравоохранения отнесло ацетальдегид, в том числе эндогенный, образующийся после приема алкоголя, к канцерогенам I класса для человека. Установлено, что эффект ацетальдегида зависит от *H. pylori*.

**Положение**

Надежные серологические тесты для определения *H. pylori* и маркеры атрофии (пепсиногены) являются наилучшими неинвазивными тестами для выявления субъектов с высоким риском возникновения рака желудка.

**Уровень доказательности: 1а, степень рекомендаций: В.**

**Положение**

При отсутствии хронического атрофического гастрита рак желудка наблюдается редко.

Чем тяжелее и распространеннее хронический гастрит, атрофия и метаплазия, тем больше вероятность возникновения рака желудка. Рак желудка ассоциирован с наличием кишечной метаплазии.

**Уровень доказательности: 2б, степень рекомендаций: А.**

**Комментарии**

Хотя темы «Рак желудка и *H. pylori*» касались многие докладчики, с основным докладом от группы экспертов на Стокгольмской гастроэнтерологической конференции профессор Tony Axon из Университета г. Лидс (Великобритания). Особое внимание в докладе было удалено японскому исследованию, посвященному изучению связи рака желудка, *H. pylori* и серологически выявляемой атрофии СОЖ [29]. В когортном исследовании H. Ohata и соавт. (2004 г.) наблюдали 4655 бессимптомных здоровых людей в возрасте 40–59 лет в течение 7,7 года, причем за это время было зарегистрировано 45 случаев рака желудка. Наличие *H. pylori* и атрофии СО установлено по серологическим тестам – определение уровня антител к *H. pylori*, а также пепсиногенов I и II. Установлено, что при отсутствии *H. pylori* и атрофии СО рак желудка не возникает. При наличии хеликобактерной инфекции и отсутствии атрофии отношение шансов (ОШ) появления рака желудка составляет 7,1, наличие *H. pylori* и атрофии – 14,5, отсутствии *H. pylori* и наличию атрофии – 61,8. В случае оценки морфологического генеза опухоли интестинальный тип рака желудка имеет соответственно ОШ, равный 4,1, 10,7 и 30,4.

Диффузный тип рака желудка имел ОШ 3,0, 3,7 и 31,8 соответственно. Хотя *H.pylori* сам по себе может отсутствовать при раке желудка, но подготовительный этап (хроническое воспаление с развитием атрофии СО) протекает с участием этого микроорганизма. Разумеется, генетические особенности человека и определенные влияния факторов внешней среды также необходимы.

### **Положение**

Стратификация риска развития рака желудка у пациентов с предопухолевыми изменениями СОЖ полезна и должна основываться на тяжести и распространенности поражения.

*Уровень доказательности: 2b, степень рекомендаций: В.*

### **Комментарии**

Предупредить развитие рака желудка эрадикацией *H.pylori* лучше удается у пациентов с начальными проявлениями атрофического гастрита. Поэтому целесообразно оценивать степень тяжести и распространенности поражения. В этом отношении системы OLGA и OLGIM оценки степени и стадии хронического гастрита представляются прогрессивными и полезными [30].

### **Вопрос**

Должна ли стратегия «screen and treat» использоваться для предупреждения рака желудка?

### **Ответ**

Стратегия «screen and treat» (скрининг и последующее лечение выявленных случаев инфицирования *H.pylori*) должна применяться и изучаться в регионах с высокой заболеваемостью раком желудка.

*Уровень доказательности: 2c, степень рекомендаций: А.*

### **Комментарии**

Отмечено, что с учетом известного каскада Коррея (P.Correra) риск рака желудка существует у 1% инфицированных *H.pylori*, обычно начиная с 6-го десятилетия жизни. Однако, чтобы добиться надежной канцерпревенции, лечение инфекции следует проводить в 30–40 лет. Еще эксперты консенсуса Маастрихт-3 высказались по обсуждаемой проблеме достаточно убедительно: «Эрадикация *H.pylori* останавливает развитие атрофического гастрита и может привести к регрессии атрофии. Эффект эрадикации на кишечную метаплазию не ясен.

*Уровень доказательности: 1b» [2].*

### **Положение**

Имеются все увеличивающиеся доказательства, что после эрадикации *H.pylori* функция тела желудка восстанавливается (улучшается), однако, сопровождается ли это уменьшением атрофии, остается неясным.

*Уровень доказательности: 2a, степень рекомендаций: В.*

Атрофический гастрит вызывает гипохлоридрию. В результате гипохлоридрии происходит усиленный рост в желудке микроорганизмов, не являющихся *H.pylori* и способных продуцировать метаболиты с канцерогенным эффектом.

*Степень рекомендаций: А.*

Эрадикация *H.pylori* устраняет воспаление и замедляет или останавливает прогрессирование атрофии СОЖ. В некоторых случаях наблюдается уменьшение атрофии СОЖ.

*Уровень доказательности: 1a, степень рекомендаций: А.*

Нет доказательств, что эрадикация *H.pylori* приводит к регрессии кишечной метаплазии.

*Уровень доказательности: 2a, степень рекомендаций: В.*

Убедительно доказано, что эрадикация *H.pylori* снижает риск развития рака желудка.

*Уровень доказательности: 1c, степень рекомендаций: А.*

Риск рака желудка может быть уменьшен эрадикацией *H.pylori* наиболее эффективно до появления предопухолевых изменений.

*Уровень доказательности: 1a, степень рекомендаций: А.*

В регионах с высокой заболеваемостью раком желудка эрадикация *H.pylori* является экономически эффективным мероприятием в плане канцерпревенции.

*Уровень доказательности: 3, степень рекомендаций: В.*

Для предупреждения рака желудка эрадикация *H.pylori* должна осуществляться в популяциях высокого риска.

*Уровень доказательности: 1a, степень рекомендаций: А.*

Кроме канцерпревенции эрадикация *H.pylori* приносит дополнительную клиническую и экономическую пользу.

*Уровень доказательности: зависит от заболевания, степень рекомендаций: А.*

### **Комментарии**

Несмотря на появление новых исследований ситуация принципиально не изменилась со времени публикаций положений консенсуса Маастрихт-3, где указывалось, что «Эрадикация *H.pylori* предупреждает развитие предопухолевых изменений СОЖ (1b, А). Эрадикация *H.pylori* имеет возможность уменьшить риск развития рака желудка (1b, В). Оптимальное время для проведения эрадикации *H.pylori* – до развития предопухолевых изменений (атрофии, кишечной метаплазии) возможно в молодом возрасте (1b, В)» [2]. По данным метаанализа, риск развития рака желудка после эрадикации уменьшается (ОШ =0,65) [31]. В одном из последних исследований доказано, что после эрадикации возможно развитие рака желудка, причем, как правило, при тяжелой атрофии СО, что еще раз подтверждает необходимость эрадикации до появления тяжелых предопухолевых изменений СОЖ [32].

В отличие от часто встречающихся злокачественных опухолей других локализаций рак желудка пока не имеет общепринятой тактики скрининга.

### **Положение**

Необходимость эрадикации *H.pylori* для предупреждения рака желудка должна рассматриваться в следующих случаях:

- ближайшие кровные родственники (первой линии);
- после эндоскопического лечения рака желудка или осуществления субтотальной резекции;
- пациенты с гастритом, имеющим высокий риск возникновения рака желудка (тяжелый пангастрит, гастрит преимущественного тела, тяжелый атрофический гастрит);
- постоянное применение кислотосупрессии более одного года;
- сильные внешние факторы риска возникновения рака желудка (интенсивное курение, профессиональные вредности – каменноугольная, кварцевая, цементная пыль и/или работа в карьерах);
- *H.pylori*-позитивные пациенты со страхом заболевания раком желудка.

*Степень рекомендаций: А.*

### **Комментарии**

Уровень доказательности данного положения не приводится, однако степень рекомендаций имеет наивысшую оценку.

Ближайшее родство первой линии – это отец, мать, брат, сестра, дочь, сын. Такие родственники больного раком желудка имеют в 2–3 раза более высокую вероятность заболеть этой злокачественной опухолью.

Если более чем у одного близкого родственника выявлялся рак желудка, вероятность его возникновения возрастает в 10 раз. Эксперты отметили, что наличие CDH-1-мутации требует генетической консультации и профилактической гастrectомии.

Во втором пункте показаний речь идет о лечении раннего рака. В наших условиях эндоскопическая подслизистая резекция в таких случаях используется редко.

К высокому риску возникновения рака желудка эксперты отнесли каждый из следующих случаев: операция на желудке в анамнезе, наличие опухоли желудка в анамнезе (MALT-лимфома, аденома, рак), пангастрит, гастрит с преимущественным поражением тела, гастрит в сочетании с кишечной метаплазией и/или атрофией.

Что касается кислотосупрессии, то речь обычно идет о применении ИПП, т.е. если предполагается применение ИПП более года у *H. pylori*-позитивных пациентов, следует провести эрадикацию. Это новое положение относительно временного интервала, который ранее конкретно в согласительных документах не оговаривался.

*H. pylori*-позитивные пациенты с внешними факторами риска особенно требуют эрадикационной терапии, если проживают в регионе с высокой заболеваемостью раком желудка.

## Положение

Факторы, которые необходимо принимать во внимание для осуществления стратегии по профилактике рака желудка:

- целевое значение имеет заболеваемость раком желудка;
- следует оценить тенденции по заболеваемости раком желудка в будущем, если какие-либо вмешательства не будут осуществлены;
- возможности первичного звена врачебной помощи и другие особенности;
- возможный ответ (compliance) обследуемых в избранной популяции для профилактических мероприятий;
- финансирование;
- возможность повторного исследования и лечения в случаях безуспешной эрадикации.

### Степень рекомендаций: А.

Эксперты отметили заманчивость разработки вакцины для уничтожения инфекции *H. pylori* в популяции.

## Положение

Предопухолевые изменения СОЖ с высоким риском требуют эндоскопического наблюдения в динамике. Проспективные исследования необходимы для определения оптимального времени для последующих контрольных эндоскопий.

Уровень доказательности: 2с, степень рекомендаций: А.

## Комментарии

В ходе обсуждения экспертами определены предопухолевые состояния СОЖ, требующие эндоскопического наблюдения в динамике:

- В<sub>12</sub>-дефицитная анемия с гистологически подтвержденным аутоиммунным атрофическим гастритом типа А;
- гистологические или серологические признаки субтотального или тотального атрофического гастрита с гипо- или ахлоргидрогидрией;
- имеется или имелась аденома желудка.

Рекомендуется в случае тяжелой атрофии СОЖ осуществлять повторные эндоскопии (и биопсии) с интервалом 2–3 года, а в более угрожающих ситуациях (дисплазия) – с интервалом 3–6 мес.

## Заключение

В своем докладе на Европейской гастроэнтерологической неделе (2011 г.) профессор Peter Malfertheiner отметил, что *H. pylori* остается интригующей, красочной и многогранной проблемой.

По сравнению с предыдущим консенсусом в последнем согласительном документе уточнена стратегия эрадикации, учитывающая региональную резистентность *H. pylori* к кларитромицину и фторхинолонам. Рекомендовано использование высокой дозы ИПП в протоколах тройной терапии первой линии. Подтверждены хорошие результаты «последовательной» терапии. Установлена возможность применения молекуллярно-генетических тестов для диагностики *H. pylori* и определения его резистентности к кларитромицину и/или фторхинолонам. Существенно укрепились позиции сторонников профилактики рака желудка путем проведения эрадикации хеликобактерной инфекции. Сформулировано положение о том, что эрадикация снижает риск осложненных и неосложненных гастроудоденальных язв, ассоциированных с приемом НПВС или низких доз АСК.

## Литература

1. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV. Florence Consensus Report Gut 2012; 61: 646–64.
2. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection – The Maastricht III Consensus Report. Gut 2007; 56: 772–81.
3. Ивашин В.Т., Исаков В.А., Латина Т.Л. Какие рекомендации по лечению заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*, нужны в России? Анализ основных положений Маастрихтского соглашения-2. Библиотека последипломного образования. М., 2000.
4. Tack J, Talley NJ, Camilleri M et al. Functional gastroduodenal disorders. Gastroenterology 2006; 130 (5): 1466–79.
5. Исаков В.А. Маастрихт-3 2005: Флорентийская мозаика противоречий и компромиссов. Экспер. клинич. гастроэнтерология. 2006; 1: 78–83.
6. Пиманов С.И., Макаренко Е.В. Диагностика и лечение функциональной диспепсии с позиций Римского консенсуса. Cons. Med. Гастроэнтерология (прил.). 2007; 1: 3–6.
7. Tack J, Talley NJ. Gastroduodenal Disorders. Am J Gastroenterol 2010; 105: 757–63.
8. Ming FK, Peter K, Kentaro S et al. Second Asia-Pacific Consensus Guidelines for *Helicobacter pylori* infection. J Gastroenterol Hepatol 2009; 24 (10): 1587–600.
9. Moayyedi P, Soo S, Deeks JJ et al. WITHDRAWN: Eradication of *Helicobacter pylori* for non-ulcer dyspepsia. Cochrane Database Syst Rev 2011; (2): CD002096.
10. Jin X, Li YM. Systematic review and meta-analysis from Chinese literature: the association between *Helicobacter pylori* eradication and improvement of functional dyspepsia. Helicobacter 2007; 12 (5): 541–6.
11. Harvey RF, Lane JA, Nair P et al. Clinical trial: prolonged beneficial effect of *Helicobacter pylori* eradication on dyspepsia consultations – the Bristol *Helicobacter* Project. Aliment Pharmacol Ther 2010; 32: 394–400.
12. Delaney BC, Quine M, Moayyedi P et al. *Helicobacter pylori* test and treat versus proton pump inhibitor in initial management of dyspepsia in primary care: multicentre randomised controlled trial (MRC-CUBE trial). BMJ 2008; 336 (7645): 651–4.
13. Moayyedi P, Delaney BC, Vakil N et al. The efficacy of proton pump inhibitors in nonulcer dyspepsia: a systematic review and economic analysis. Gastroenterology 2004; 127: 1329–37.
14. Pimanov S, Makarenko E, Voropaeva A et al. *Helicobacter pylori* eradication improves gastric histology and decreases serum gastrin, pepsinogen I and pepsinogen II levels in patients with duodenal ulcer. J Gastroenterol Hepatol 2008; 23 (11): 1666–71.
15. Asaka M, Kato M, Takahashi S et al. Guidelines for the Management of *Helicobacter pylori* Infection in Japan: 2009 Revised Edition. Helicobacter 2010; 15: 1–20.
16. Blaser MJ, Yu Chen, Reibman J. Does *Helicobacter pylori* protect against asthma and allergy? Gut 2008; 57: 561–7.
17. Weigt J, Malfertheiner P. Influence of *Helicobacter pylori* on gastric regulation of food intake. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2009; 12: 522–5.

18. Lane JA, Murray LJ, Harvey IM et al. Randomised clinical trial: *Helicobacter pylori* eradication is associated with a significantly increased body mass index in a placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33 (8): 922–9.
19. Yaghoobi M, Farrokhyar F, Yuan Y, Hun RH. Is there an increased risk of GERD after *Helicobacter pylori* eradication? A meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1007–13.
20. Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P et al. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and esophageal neoplasia: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5 (12): 1413–7, e1–2.
21. Саблин ОА, Ильчшинина ТА. Проблема резистентности *Helicobacter pylori* к кларитромицину. *Cons Med. Гастроэнтерология. Приложение* 2009; 2: 9–13.
22. Воротаева АВ, Воротаев ЕВ, Бафанов ОЮ. и др. Молекулярно-генетическое тестирование мутаций гена 23S рРНК *Helicobacter pylori*, определяющих резистентность к кларитромицину в Беларусь. Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. 2010; 1 (3): 30–5.
23. Янович О.О., Носова Е.С., Титов Л.П., Дорошко М.В. Оценка резистентности *Helicobacter pylori* к кларитромицину методом ПЦР у больных хеликобактериозом. Здравоохранение. 2011. 12: 9–12.
24. Megraud FH. *Pylori antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing*. Gut 2004; 53: 1374–84.
25. Villoria A, Garcia P, Calvet X et al. Meta-analysis: high-dose proton pump inhibitors vs. Standard dose in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 868–77.
26. Makarenko AV, Pimanov SI. Eradication Rate after Randomized Treatment in a Population with High Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection. *Helicobacter* 2005; 10: 535.
27. Пиманов СИ, Макаренко ЕВ. Анализ эффективности протоколов эрадикации инфекций *Helicobacter pylori*. Рецепт. 2005; 1: 19–23.
28. Megraud F, Lamouliatte H. Review article: the treatment of refractory *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1333–43.
29. Ohata H, Kitauchi S, Yoshimura N et al. Progression of chronic atrophic gastritis associated with *Helicobacter pylori* infection increases risk of gastric cancer. *Int J Cancer* 2004; 109 (1): 138–43.
30. Rugge M, de BM, Pennelli G et al. Gastritis OLGA-staging and gastric cancer risk: a twelve-year clinico-pathological follow-up study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31 (10): 1104–11.
31. Fuccio L, Zagari RM, Eusebi LH et al. Meta-analysis: can *Helicobacter pylori* eradication treatment reduce the risk for gastric cancer? *Ann Intern Med* 2009; 151 (2): 121–8.
32. Take S, Mizuno M, Ishiki K et al. The long-term risk of gastric cancer after the successful eradication of *Helicobacter pylori*. *J Gastroenterol* 2011; 46 (3): 318–24.

# Рекомендации Научного общества гастроэнтерологов России по диагностике и лечению желчнокаменной болезни\* и краткие комментарии

А.А.Ильченко

Отдел патологии желчных путей Центрального НИИ гастроэнтерологии Департамента здравоохранения г. Москвы

## Шифр по Международной классификации болезней 10-го пересмотра

1. Желчнокаменная болезнь (ЖКБ)	K 80
2. Камни желчного пузыря (ЖП)	K 80.1
3. Камни желчного протока	K 80.2

ЖКБ – многофакторное и многостадийное заболевание гепатобилиарной системы, характеризующееся определенной клинической картиной, нарушением обмена холестерина и/или билирубина с образованием желчных камней в пузыре и/или желчных протоках.

### Клинические стадии:

- I – стадия начальная (предкаменная);
- II – стадия формирования желчных камней;
- III – стадия хронического калькулезного холецистита (ХКХ);
- IV – стадия осложнений.

### Комментарий

Необходимость в разработке рекомендаций по диагностике и лечению ЖКБ назрела давно. С одной стороны, это обусловлено высокой распространенностью заболевания с устойчивой тенденцией к росту и его «омоложением». С другой – высокой оперативной активностью, породившей новую проблему в гастроэнтеро-

логии – постхолецистэктомический синдром (ПХЭС). Однако основным побудительным фактором для разработки Национальных рекомендаций явилось отсутствие единого взгляда на проблему терапевтов и хирургов, клинической классификации, позволяющей определять тактику ведения больных в зависимости от стадии заболевания, а также качественной оценки эффективности консервативного лечения с учетом стандартизованных показаний.

Разработанная Центральным НИИ гастроэнтерологии и одобренная III съездом Научного общества гастроэнтерологов России клиническая классификация ЖКБ впервые дала возможность врачу по данным ультразвукового исследования (УЗИ) диагностировать предкаменную стадию заболевания [1, 2].

Значение диагностики заболевания на начальной стадии трудно переоценить, так как она открывает широкие возможности как по первичной, так и вторичной профилактике ЖКБ. На этой стадии под воздействием средств, направленных на нормализацию обмена холестерина и восстановление сократительной функции ЖП (препараты желчных кислот, средства, усиливающие холерез и холецистокинез), удается в сравнительно короткие сроки (от 1 до 3 мес) ликвидировать макроскопически видимые изменения в структуре желчи [3, 4].

\*Рекомендации обсуждены на XII съезде Научного общества гастроэнтерологов России (март, 2012) и рекомендованы к практическому применению; публикуются с сокращениями (полный текст опубликован в журнале «Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология», №4, 2012).