

С.М. Ткач, д.м.н., профессор, Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

Маастрихтский консенсус-4: насколько его основные положения актуальны для Украины?

Как известно, европейские подходы в области практической диагностики и лечения инфекции *Helicobacter pylori* (Hр), являющейся основным причинным фактором гастродуоденальной патологии, определяются положениями так называемых Маастрихтских консенсусов, представляющих собой итоговые документы периодических собраний ведущих экспертов в этой области, которые происходят с периодичностью раз в 5 лет. До настоящего времени в своей практической деятельности мы пользовались положениями трех первых Маастрихтских консенсусов, принятых соответственно в 1996, 2000 и 2005 гг.

12-13 ноября 2010 года в г. Флоренция (Италия) состоялась очередная встреча 45 экспертов из 26 стран Европы, Юго-Восточной Азии и Америки в области диагностики и лечения инфекции Hр, итогом которой стал Маастрихтский консенсус-4. По традиции окончательный вариант текста нового консенсуса будет опубликован в авторитетном журнале *Gut* только весной будущего года. Тем не менее 24 октября 2011 года в рамках XIX Объединенной европейской гастроэнтерологической недели на соответствующем симпозиуме состоялась первая официальная презентация нового консенсуса, на которой присутствовала и украинская делегация. В связи с этим мы имеем возможность представить основные положения Маастрихта-4 и оценить их актуальность для нашей страны.

Основная цель Маастрихта-4 – всестороннее и глобальное изучение ключевых вопросов ведения инфекции Hр. Среди экспертов были сформированы 3 рабочие группы, которые соответственно рассматривали 3 основных раздела нового консенсуса: клинические сценарии и показания к терапии инфекции Hр; диагностика и лечение инфекции Hр; превенция рака желудка путем эрадикации инфекции Hр. Все выносимые на рассмотрение положения принимались, если более 70% экспертов давали относительно них положительные ответы. Все положения оценивались с позиции доказательной медицины.

При новом пересмотре показаний для эрадикации инфекции Hр оценивались неисследованная диспепсия, функциональная диспепсия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), НПВП-гастропатии и негастроэнтерологические заболевания.

Основные положения Маастрихта-4

При рассмотрении неисследованной диспепсии строго рекомендовано применять стратегию *test&treat* в регионах, в которых распространенность Hр превышает 20%. Относительно функциональной диспепсии сделан вывод о том, что эрадикация является наилучшим методом лечения и поэтому может быть рекомендована всем инфицированным больным. При этом отмечено, что Hр может как повышать, так и снижать желудочную секрецию в зависимости от характера воспаления слизистой оболочки желудка.

В отношении ГЭРБ эксперты пришли к заключению, что Hр-статус не оказывает влияния на тяжесть и рецидивирование симптомов, а также на эффективность лечения. Эрадикация инфекции не обостряет течение ГЭРБ и не снижает эффективность терапии. Кроме того, отмечено, что существует негативная ассоциация между распространенностью инфекции Hр, пищеводом Барретта и аденокарциномой пищевода.

Относительно НПВП-гастропатий сделан вывод о том, что инфекция Hр является практически единственным модифицируемым фактором риска, который снижает вероятность их возникновения. Поэтому

всем больным, которым предстоит длительное лечение обычными НПВП, коксибами или ацетилсалициловой кислотой (АСК), рекомендуется использование стратегии *test&treat* («диагностировать Hр и проводить эрадикацию»).

Отдельно рассматривался вопрос о влиянии эрадикации инфекции Hр на атрофию и кишечную метаплазию слизистой оболочки, которые являются предраковыми изменениями желудка. Эксперты пришли к заключению, что эрадикация инфекции Hр способна улучшать функцию тела желудка, однако остается неясным, сопровождается ли это регрессией атрофии. Также на сегодняшний день нет доказательств того, что эрадикация Hр приводит к регрессии кишечной метаплазии в желудке.

В отношении экстрагастральных расстройств получены убедительные доказательства роли инфекции Hр в развитии необъяснимой железодефицитной анемии – до 40% всех случаев, иммунной тромбоцитопении – до 50% всех случаев и дефицита витамина B₁₂, в связи с чем при этих состояниях она должна быть эрадицирована. Однако было отмечено, что в настоящее время нет убедительных доказательств причинной ассоциации инфекции Hр с другими экстрагастральными расстройствами, включая кардиоваскулярную и неврологическую (цереброваскулярная болезнь, мигрень, болезнь Паркинсона) патологию, поэтому необходимы дальнейшие исследования в этой области с изучением CagA⁺-позитивности.

Отдельно обсуждался вопрос о взаимосвязи инфекции Hр и ожирения. Это связано с тем, что у Hр-инфицированных лиц обычно определяются низкие концентрации грелина в плазме и сниженное количество грелинпродуцирующих клеток в слизистой оболочке желудка, а эрадикация приводит к восстановлению этих показателей и, возможно, способствует усилению аппетита и повышению массы тела. Кроме того, наиболее высокие показатели распространенности ожирения отмечены в западных странах с низкой частотой выявления инфекции Hр. Тем не менее в настоящее время нет убедительных данных о том, что эрадикация инфекции Hр приводит к развитию ожирения.

При оценке методов диагностики инфекции Hр рассматривались фекальный антигенный тест (ФАТ), серология и определение чувствительности инфекции Hр к антибиотикам.

В отношении ФАТ выявлено, что его диагностическая точность эквивалентна ¹³C-мочевинному дыхательному тесту, при условии применения моноклонального ФАТ. Отмечено также, что не все серологические тесты эквивалентны. Только определение IgG-антител можно использовать для диагностики в определенных ситуациях, таких как недавний прием антибиотиков или антисекреторных средств, кровотечение, атрофия и рак желудка. Эксперты также пришли к выводу

о том, что перед проведением ¹³C-мочевинного дыхательного теста или ФАТ прием ингибиторов протонной помпы (ИПП) должен быть приостановлен за 2 недели до исследования. Если это невозможно, следует использовать серологические тесты.

Изучение чувствительности инфекции Hр к антибиотикам важно проводить в следующих случаях:

- перед назначением стандартной тройной терапии в регионах с высокой кларитромицинрезистентностью;
- перед назначением терапии 2-й линии во всех регионах, если эндоскопия проводится по любому поводу;
- в случаях неудачи 2-й линии терапии.

Если стандартное культуральное изучение чувствительности невозможно, для определения кларитромицин- или фторхинолонрезистентности целесообразно применять молекулярные дисковые методы определения чувствительности непосредственно в биоптатах.

По чувствительности к антибиотикам в разных регионах инфекция Hр подразделяется на следующие категории:

- бактерии обычно чувствительны (менее 10% резистентных штаммов) – необходимости в тестировании нет;
- бактерии непостоянно чувствительны (10-50% резистентных штаммов) – тестирование необходимо;
- бактерии преимущественно резистентны (более 50%).

При рассмотрении проводимой терапии отмечено, что с 1992 по 2010 год в мире проведено 113 метаанализов, посвященных изучению эффективности различных схем лечения инфекции Hр. Именно данные этих метаанализов послужили основанием для пересмотра некоторых положений, касающихся схем эрадикации, в регионах с различной чувствительностью инфекции к антибиотикам, в первую очередь к кларитромицину.

В частности, отмечено, что если резистентность к кларитромицину в данном регионе не превышает 15%, то, как и прежде, в качестве первой линии лечения рекомендуется стандартная тройная кларитромицинсодержащая терапия даже без предварительного определения чувствительности. Сделан вывод о том, что в настоящее время схемы ИПП+кларитромицин+амоксциллин и ИПП+кларитромицин+метронидазол эквивалентны, а дозы для всех препаратов остаются прежними. При этом можно, как и ранее, проводить 7-дневную терапию, однако удлинение курса лечения до 10-14 дней повышает эффективность эрадикации в среднем на 5%. Кроме того, применение высоких (двойных) доз ИПП (дважды в день) позволяет дополнительно повышать эффективность эрадикации на 8%. Также было выявлено, что некоторые пробиотики и пребиотики демонстрируют обнадеживающие результаты в качестве адьювантной терапии для уменьшения побочных эффектов и поэтому могут широко применяться.

Если резистентность к кларитромицину в данном регионе превышает 15-20%,



С.М. Ткач

а чувствительность к антибактериальным препаратам у конкретного индивидуума до лечения не определялась, то стандартную тройную терапию проводить не следует, и в качестве первой линии лечения должна быть назначена классическая квадротерапия (ИПП+метронидазол+тетрациклин+висмут) в течение 10 дней. Если такая терапия недоступна, то назначают либо последовательную терапию (первые 5 дней ИПП+амоксциллин, вторые 5 дней ИПП+кларитромицин+тинидазол или метронидазол), либо не содержащую препараты висмута квадротерапию (ИПП+амоксциллин+кларитромицин+ метронидазол) в течение 10 дней.

В качестве второй линии лечения рекомендуется либо классическая квадротерапия (ИПП+метронидазол+тетрациклин+висмут) в течение 10 дней, либо тройная терапия с левофлоксацином на протяжении 10 дней. В случае неэффективности второй линии дальнейшее лечение необходимо проводить только после определения чувствительности. После неудачи квадротерапии в регионах с высокой резистентностью следует назначить тройную терапию с левофлоксацином, при этом необходимо учитывать быстро растущую резистентность к левофлоксацину.

В отношении контроля эрадикации отмечено, что по-прежнему основными методами подтверждения эрадикации являются ¹³C-мочевинный дыхательный тест или моноклональный ФАТ, а серологию применять нельзя. При этом контроль эрадикации следует проводить не ранее чем через 4 недели после окончания лечения.

В качестве специфических рекомендаций эксперты опять подтвердили, что при неосложненных дуоденальных язвах после курса эрадикационной терапии продолжение антисекреторной терапии с помощью ИПП не требуется, однако при язвах желудка и осложненных дуоденальных язвах необходимо дальнейшее применение ИПП. При язвенном кровотечении эрадикационную терапию рекомендуют начинать сразу после восстановления перорального питания.

Последний раздел консенсуса посвящен превенции рака желудка путем эрадикации инфекции Hр. Актуальность указанной проблемы обусловлена высокой распространенностью рака желудка, который является второй по частоте причинной смерти от онкологических заболеваний (ежегодно от этой болезни умирают более 1 млн человек). Инфекция Hр – потенциальный канцероген, а у Hр-инфицированных лиц относительный риск развития некардиального рака желудка по сравнению с неинфицированными повышен в среднем в 21 раз. В то же время инфекцию Hр достаточно легко диагностировать и лечить, а скрининг рака желудка является экономически обоснованным. В связи с этим в консенсусе отмечено, что стратегию *screen&treat* необходимо применять в сообществах с высокой распространенностью рака желудка и в популяциях высокого риска.

Таковы основные положения Маастрихтского консенсуса-4. Каково же их значение и важность для Украины?

В отношении оценки рассмотренных показаний для эрадикации инфекции *Нр* мы, безусловно, должны безоговорочно придерживаться положений Маастрихта-4 и более широко, чем сейчас, назначать эрадикационную терапию при функциональной диспепсии, больным ГЭРБ, длительно получающим антисекреторные препараты, и пациентам, которым планируют проводить длительную терапию АСК, неселективными НПВП или коксибами с целью профилактики НПВП-гастропатий. Это же касается и таких экстрагастральных показаний, как необъяснимая железодефицитная анемия, недостаточность витамина В₁₂ и иммунная тромбоцитопеническая пурпура.

В области диагностики следует более широко применять общепризнанный неинвазивный золотой стандарт – ¹³С-мочевинный дыхательный тест, тем более что необходимая аппаратура имеется уже во многих областях Украины. Использование поликлонального ФАТ, особенно офисных экспресс-тестов, следует ограничивать, поскольку их точность существенно ниже.

Истинная картина в Украине относительно резистентности инфекции *Нр* к кларитромицину нам не известна, поскольку специальные масштабные исследования в этом направлении не проводились. Если ориентироваться на наших ближайших соседей – Россию, где кларитромицинрезистентность находится на уровне 8–10%, то и в Украине ситуация пока что выглядит достаточно благоприятно, о чем, кстати, косвенно свидетельствует сохраняющаяся высокая эффективность стандартной тройной терапии. Тем не менее по мере нарастания приема макролидных антибиотиков ситуация будет меняться, и кларитромицинрезистентность однозначно будет повышаться, а эффективность стандартной тройной терапии снижаться. Поэтому уже сейчас повсеместно необходимо совершенствовать методы определения чувствительности *Нр* к антибиотикам (кларитромицину, левофлоксацину, метронидазолу), как стандартные бактериологические, так и молекулярные.

Учитывая вышесказанное, в плане назначения первой линии эрадикации в Украине сегодня вряд ли что-то следует менять, за исключением, возможно, удлинения продолжительности стандартной тройной терапии до 10–14 дней и ее сочетания с пробиотиками для уменьшения частоты и выраженности побочных эффектов. Как известно, в нашей стране проведение классической квадротерапии связано с определенными трудностями, вызванными отсутствием на рынке эффективных дозирок тетрациклина. Поэтому в качестве второй линии лечения следует более широко рекомендовать тройную терапию с левофлоксацином либо последовательную терапию, эффективность которых, по нашим данным, высока (для последовательной терапии – более 90%, для терапии с левофлоксацином – 85–90%).

Отдельно отметим, что во всех случаях необходимо осуществлять неинвазивный контроль эрадикации *Нр* и прекращать давно устаревшую и ненужную практику контрольных эндоскопий у больных с несложными дуоденальными язвами, у которых проведена эффективная эрадикационная терапия и отсутствуют соответствующие клинические проявления.

Учитывая, что в Украине распространенность рака желудка является одной из наиболее высоких в Европе, нам, по-видимому, следует стремиться к повсеместному внедрению стратегии screen&treat не только на индивидуальном, но и на государственном уровне.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: какие факторы определяют тяжесть течения?

Т.А. Соломенцева, д.м.н., профессор, ГУ «Институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – широко распространенная патология с многофакторным патогенезом. Ведущим патогенетическим механизмом возникновения указанного заболевания является патологический гастроэзофагеальный рефлюкс. Он возникает вследствие недостаточности запирающего механизма кардии, в первую очередь из-за несостоятельности нижнего пищеводного сфинктера или грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. В результате нарушения сфинктерного механизма на слизистую оболочку пищевода воздействует желудочный рефлюксат, который, кроме соляной кислоты и пепсина, может содержать желчные кислоты, лизолецитин, панкреатические ферменты и т.д. Продолжительность воздействия рефлюксата, адекватность пищеводного клиренса, устойчивость слизистой оболочки пищевода к повреждению определяют тяжесть эзофагита.

ГЭРБ – распространенная патология, часто сочетающаяся с другими заболеваниями, тем более при особенностях, связанных с полиморбидностью современного пациента. Сочетанная патология, взаимное отягощение течения заболеваний, ограничение возможностей терапии способствуют прогрессированию заболеваний, нередко – развитию осложнений. Какие факторы и сопутствующие заболевания утяжеляют течение ГЭРБ и определяют резистентность к лечению?

Одним из таких механизмов, существенно ухудшающих течение ГЭРБ, является грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД). У пациентов с ГПОД происходит частичное или полное нарушение антирефлюксного механизма нижнего пищеводного сфинктера. При этом состоянии ножки диафрагмы не участвуют в сокращении кардиального жома, сглаживается угол Гиса, не достигается необходимого давления в нижнем пищеводном сфинктере, страдает его замыкательная функция, создаются благоприятные условия для постоянной экспозиции агрессивного желудочного рефлюксата на слизистую оболочку пищевода. В физиологических условиях в пищеварительной фазе у здоровых людей в области пищеводно-желудочного перехода образуется кислотный карман. У больных с ГЭРБ при наличии ГПОД в момент проходящих расслаблений нижнего пищеводного сфинктера кислотный карман перемещается в грыжевой мешок, расположенный выше диафрагмы, и во время спонтанных расслаблений кардиального сфинктера служит источником кислого рефлюксата, что увеличивает время экспозиции кислоты в пищевод и усиливает повреждение эпителия. В экспериментальных исследованиях доказано, что наличие кислотного кармана в грыжевом мешке выше диафрагмы увеличивает частоту кислых рефлюксов до 70–80%. При наличии ГПОД нередко стандартные дозы ингибиторов протонной помпы (ИПП) не оказывают достаточного антисекреторного эффекта, у больных сохраняются клинические симптомы рефлюкса. При сочетании ГЭРБ и ГПОД пациентам требуются более высокие суточные дозы ИПП для контроля симптомов.

Согласно современным представлениям ГЭРБ – кислотозависимое заболевание. Соляная кислота и пепсин являются основными агрессивными факторами, их роль в патогенезе ГЭРБ достаточно хорошо изучена. Однако, помимо кислого рефлюксата, существенное повреждающее воздействие на слизистую оболочку пищевода оказывает щелочной, или билиарный, рефлюкс. В исследованиях, проведенных на животных, и в клинических экспериментах было доказано синергическое повреждающее воздействие кислотного и дуоденогастроэзофагеального рефлюксата.

Сопутствующий дуоденальный рефлюкс является фактором, отягощающим течение ГЭРБ. По данным исследования, проведенного в нашей клинике, установлено, что у больных с сочетанной патологией наблюдаются более интенсивные клинические симптомы, что ухудшает

качество жизни пациентов. Больных с сопутствующим дуоденальным рефлюксом, кроме типичных симптомов ГЭРБ, чаще беспокоит горечь во рту, першение в горле, сухой кашель. Для данной группы пациентов характерно наличие сопутствующих заболеваний желчного пузыря и болезни оперированного желудка. При проведении суточного мониторинга рН у больных с сопутствующим дуоденогастральным рефлюксом чаще наблюдаются щелочные и слабокислые рефлюксы, преобладает эрозивная форма ГЭРБ.

Выявление сочетанной патологии ГЭРБ и дуоденогастроэзофагеального рефлюкса необходимо учитывать при назначении антирефлюксной терапии данной группе пациентов. В последние годы доказано развитие резистентности к ИПП у больных при наличии щелочного рефлюкса, что проявляется сохранением симптомов и иногда усилением рефлюксной симптоматики на фоне приема ИПП.

Какова тактика ведения пациентов при наличии щелочного рефлюкса? В случае сочетания кислых и дуоденальных рефлюксов классическая терапия ГЭРБ препаратами ИПП малоэффективна. При подавлении кислотной продукции желудка мощными ингибиторами секреции при наличии сопутствующего щелочного рефлюкса нередко наблюдается усиление симптомов ГЭРБ. Стандартные рекомендации по лечению указанной категории больных до настоящего времени не разработаны. В литературе обсуждается возможность применения комбинированной терапии ИПП с препаратами различных групп. В частности, была показана достоверно более высокая эффективность совместного применения ИПП и прокинетиков у указанной категории больных. Дополнительное назначение антацидных препаратов и альгинатов также способствует более быстрому и эффективному купированию симптомов ГЭРБ в сочетании с дуоденогастроэзофагеальным рефлюксом, однако необходимость частого применения антацидов и альгинатов – минимум 3–4 раза в сутки – резко уменьшает приверженность пациентов к терапии и снижает эффективность лечения. Обсуждается возможность применения препаратов урсодезоксихолевой кислоты у данной группы больных. Результаты отдельных исследований относительно использования препаратов урсодезоксихолевой кислоты в лечении ГЭРБ в сочетании с дуоденогастральным рефлюксом показали хорошую эффективность, адекватный контроль клинических симптомов, более быструю эпителизацию эрозий по сравнению с монотерапией ИПП. В ходе лечения пациентов с ГЭРБ при наличии билиарного рефлюкса дополнительное назначение урсодезоксихолевой кислоты снижало суточную потребность в антацидных препаратах. Такой клинический эффект имеет патогенетическое обоснование. Урсодезоксихолевая кислота снижает агрессивность желчного рефлюксата и тем самым уменьшает его повреждающее воздействие на слизистую оболочку пищевода.



Т.А. Соломенцева

Ожирение часто приводит к нарушению работы нижнего пищеводного сфинктера. Проведенный метаанализ факторов риска развития ГЭРБ показал увеличение частоты патологического рефлюкса у больных с ожирением. У пациентов с избыточной массой тела наблюдается повышение внутрибрюшного давления, что способствует увеличению механического давления на диафрагму и в конечном итоге может приводить к увеличению числа спонтанных расслаблений нижнего пищеводного сфинктера, увеличивая заброс желудочного рефлюксата в пищевод. Длительное повышение давления в брюшной полости, высокое стояние диафрагмы, которое наблюдается у тучных людей, приводят к появлению ГПОД, что еще больше утяжеляет течение ГЭРБ и приводит к развитию осложнений.

В экспериментальных работах показано, что пища, богатая жирами, замедляет опорожнение желудка. Исследование, проведенное с участием здоровых добровольцев, выявило, что употребление жирной пищи замедляет опорожнение желудка, увеличивает давление на нижний пищеводный сфинктер и может способствовать развитию ГЭРБ. В другом популяционном исследовании показана высокая распространенность ГЭРБ среди лиц с повышенной массой тела. В ходе тщательно спланированных эпидемиологических исследований при анкетировании различных контингентов населения в США и странах Европы было выявлено достоверное увеличение частоты изжоги – главного клинического эквивалента ГЭРБ – у людей с ожирением по сравнению с лицами с нормальной массой тела.

Однако существует и противоположная точка зрения. В частности, эпидемиологическое исследование, в котором изучали распространенность ГЭРБ среди населения Швеции, не выявило взаимосвязи между избыточной массой тела и наличием ГЭРБ. В то же время было доказано, что у лиц с избыточной массой тела повышен риск развития эрозивной формы рефлюксной болезни, часто резистентной к лечению.

Низкая эффективность лечения обычными дозами ИПП у больных с избыточной массой тела обусловлена различными причинами. Прежде всего, что наиболее очевидно, это недостаточная стандартная суточная доза ИПП из расчета на 1 кг массы тела. По-видимому, в указанной группе пациентов необходимо применять двойные дозы ИПП. В немногочисленных работах по лечению ГЭРБ у тучных пациентов увеличение суточной дозы ИПП показало достоверно большую эффективность по сравнению со стандартными дозировками.

С другой стороны, патогенетически обоснованным считается дополнительное

Продолжение на стр. 44.