

И.В. Маев, член-корреспондент РАМН, д.м.н., профессор, **А.А. Самсонов**, д.м.н., профессор, **Д.Н. Андреев**, **С.А. Кочетов**, кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»

Эволюция представлений о диагностике и лечении инфекции *Helicobacter pylori*

(по материалам консенсуса Маастрихт IV, Флоренция, 2010)

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

С целью содействия междисциплинарным исследованиям патогенеза *H. pylori*-ассоциированных заболеваний в 1987 году была основана Европейская группа по изучению инфекции *H. pylori* – European *Helicobacter pylori* study group (EHSG). Под ее патронажем был организован ряд согласительных конференций с участием ведущих экспертов, в рамках которых на основе стандартов доказательной медицины выработывались подходы к диагностике и лечению *H. pylori*-ассоциированных заболеваний. Первая согласительная конференция прошла в голландском городе Маастрихт в 1996 году. На ней было принято решение о проведении регулярных совещаний экспертного совета с интервалом около 4-5 лет для последовательной актуализации рекомендаций по диагностике и лечению инфекции *H. pylori*. С тех пор по традиции все совещания независимо от места проведения стали носить название Маастрихтских консенсусов. Премущественная модификация рекомендаций согласительных совещаний продиктована необходимостью обновления схем эрадикационной терапии в условиях прогрессирующего роста резистентности микроорганизма к традиционно используемым антибиотикам. Руководствуясь данной доктриной, были разработаны рекомендации Маастрихт II (2000), Маастрихт III (2005) и, наконец, последний пересмотр – Маастрихт IV (2010).

Консенсус Маастрихт IV прошел в 2010 году во Флоренции (Италия), где состоялась очередная встреча 44 экспертов в области диагностики и лечения инфекции *H. pylori* из 24 стран Европы, Юго-Восточной Азии и Америки. Основные положения данного согласительного совещания были опубликованы в мае 2012 года в авторитетном журнале *Gut* (Великобритания).

В текущем обзоре представлены наиболее важные изменения основных положений Маастрихтского консенсуса, которые произошли с момента принятия рекомендаций третьего пересмотра. Именно этот пятилетний период позволяет четко проследить динамику работы по основным вопросам диагностики и лечения инфекции *H. pylori*, что, безусловно, актуально для любого практикующего врача.

Как и в 2005 году, в рамках консенсуса Маастрихт III, экспертные группы рассматривали три наиболее актуальных блока задач, ассоциированных с инфекцией *H. pylori*:

- показания для диагностики и лечения инфекции *H. pylori*;
- диагностика и лечение инфекции *H. pylori*;
- профилактика рака желудка.

В блоке показаний для диагностики и лечения инфекции *H. pylori* в консенсусе Маастрихт III рассматривались такие патологические состояния, как диспепсия неуточненной этиологии (неисследованная диспепсия), функциональная диспепсия (ФД), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), НПВП-гастропатия и ряд экстрагастроинтестинальных

заболеваний. В целом, эти же патологические состояния, ассоциированные с пилорическим хеликобактером, стали предметом обсуждения и на согласительном совещании 2010 года.

Обсуждая проблему желудочной диспепсии, следует отметить, что в консенсусе 2010 года, как и в Маастрихте III, выделяются понятия необследованной и обследованной диспепсии, ФД, которые принято рассматривать отдельно. Общеизвестно, что многие пациенты с наличием симптомов желудочной диспепсии оказываются инфицированными *H. pylori* при отсутствии язвенных дефектов слизистой оболочки желудка и ДПК, признаков атрофии слизистой желудка, предопухоловой и опухолевой патологии. Эрадикационная терапия в ряде случаев оказывается эффективной для купирования клинических проявлений диспепсии. В этой связи на определенном этапе ведения таких пациентов допустима тактика *test and treat*, которая оправдана в регионах с высокой распространенностью *H. pylori* (>20%) у молодых пациентов без наличия так называемых симптомов тревоги. Суть ее заключается в том, что при наличии симптомов диспепсии у означенной категории пациентов рекомендовано диагностировать *H. pylori* и проводить эрадикацию без предварительного эндоскопического обследования. Данная стратегия предполагает проведение неинвазивных тестов для выявления *H. pylori*: уреазный дыхательный тест или исследование кала на наличие антигенов с применением моноклональных антител. Такой подход позволяет добиться клинического эффекта при минимуме затрат, а также избежать трудностей проведения эндоскопического исследования, включающих психологический и физический дискомфорт для пациентов. Стратегия *test and treat* может применяться в случаях, когда риск рака желудка минимален. Однако следует учитывать, что данная тактика в популяциях с низкой распространенностью *H. pylori* менее оправдана.

В группах пациентов с высоким риском развития рака желудка (локально установленный возрастной порог или наличие симптомов тревоги) применять стратегию *test and treat* не рекомендуется. В этом случае более предпочтительным является проведение эндоскопического исследования.

! В то же время, стратегия *test and treat* у пациентов с ФД, ассоциированной с *H. pylori*, носившая в Маастрихте III лишь рекомендательный характер, в новом консенсусе, подтверждаясь доказательной базой, переходит на качественно иной уровень. Так, определено, что эрадикация *H. pylori* вызывает полное и длительное устранение симптомов ФД у одного из 12 пациентов с ФД, инфицированных *H. pylori*, с преимуществом по сравнению со всеми другими видами лечения и может быть рекомендована всем инфицированным больным.

Ассоциация *H. pylori* с ГЭРБ и ее характер до сих пор являются предметом активных дискуссий. Так же как и в Маастрихте III, в новом консенсусе постулируется, что инфицированность пилорическим хеликобактером не оказывает влияния на тяжесть течения, рецидивирование симптомов и эффективность лечения. Эрадикация инфекции не обостряет течение ГЭРБ и не влияет на эффективность лечения. Свое дальнейшее развитие получили выводы о том, что у пациентов с ГЭРБ и одновременной контаминацией пилорическим хеликобактером угнетение кислотопродуцирующей функции желудка при терапии ингибиторами протонной помпы (ИПП) содействует прогрессированию гастрита с преобладающим поражением не только антрального отдела желудка, но и тела, что может ускорять процесс потери специализированных желез, приводящий к развитию атрофического гастрита. Как отмечено в новом согласительном совещании, имеет место отрицательная связь между распространенностью *H. pylori* и тяжестью ГЭРБ, а также частотой аденокарциномы пищевода. Стоит отметить, что данные некоторых наблюдательных исследований, свидетельствующих о протекторной роли *H. pylori* в отношении ГЭРБ, могли иметь тенденциозный характер или были обусловлены сторонними факторами.

В консенсусе Маастрихт III широко обсуждалось влияние *H. pylori* на образование симптоматических язвенных дефектов верхних отделов желудочно-кишечного тракта, в частности потенцирование ulcerогенного эффекта нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Широкий и порой бесконтрольный прием данных лекарственных средств приводит к высокой частоте осложнений, вызванных эрозивно-язвенным поражением верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Поскольку инфекция *H. pylori* и НПВП оказывают синергичное повреждающее действие, в IV Маастрихтском консенсусе всем пациентам, у которых планируется длительный прием традиционных НПВП, селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 или ацетилсалициловой кислоты в низких дозах, рекомендовано проведение диагностики и лечения инфекции *H. pylori*.

Эффект эрадикации *H. pylori* у пациентов, получавших НПВП в течение длительного времени, и у пациентов, только начавших принимать данные препараты, неодинаков. У пациентов, начавших принимать НПВП, эрадикация *H. pylori* имеет очевидные преимущества. И, наоборот, при длительном приеме НПВП отчетливых преимуществ эрадикации *H. pylori* нет. При этом в любом случае эрадикация абсолютно показана пациентам с ЯБ в анамнезе. В консенсусе Маастрихт IV отмечается, что диагностические тесты на *H. pylori* следует проводить пациентам, имеющим язвенный анамнез и принимающим ацетилсалициловую кислоту. Также было отмечено, что в дальнейшем,

по результатам долгосрочного наблюдения, после эрадикации частота язвенных кровотечений у таких пациентов низкая даже при отсутствии гастропротекторного лечения. На основании данных мета-анализов подтверждается и тот факт, что у пациентов, длительное время принимающих НПВП и имеющих пептические язвы и/или язвенные кровотечения, поддерживающая терапия ИПП имеет преимущество перед эрадикацией *H. pylori* относительно предотвращения рецидивов язв и/или кровотечений. В целом, в новом согласительном совещании более четко звучит тот факт, что данным пациентам помимо эрадикации показан длительный прием ИПП.

В основу другой новации консенсуса 2010 года, тематика которой не затрагивалась в рамках согласительного совещания Маастрихт III, легли ряд исследований на предмет влияния *H. pylori* на биодоступность некоторых лекарственных средств. Так, было показано, что у пациентов, инфицированных *H. pylori*, эрадикация улучшает биодоступность тироксина и леводопы.

В рамках консенсусов Маастрихт III и Маастрихт IV отдельно стоял вопрос о концепциях и критериях первичной диагностики обсуждаемой инфекции. Безусловно, в соответствии с третьим согласительным совещанием приоритет должен отдаваться неинвазивным диагностическим тестам, в первую очередь дыхательному тесту с ¹³C-мочевинной, а также анализу кала на наличие антигенов инфекции. В пересмотре согласительного совещания от 2010 года это положение лишь подтвердили, дополнительно указав, что диагностическая точность анализа кала на наличие антигенов с применением моноклональных антител фактически эквивалентна таковой при использовании дыхательного теста с ¹³C-мочевинной.

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

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

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

Вопрос выбора схемы антихеликобактерной терапии всегда был особенно актуальным. В соответствии с рекомендациями консенсуса Маастрихт III в качестве первой линии эрадикационной терапии регламентировалась тройная терапия, включающая ИПП, кларитромицин и амоксициллин, при условии, что в регионе первичная резистентность к кларитромицину не превышает 20%. В соответствии с новым консенсусом выбор схемы должен основываться на данных о резистентности штаммов *H. pylori* к кларитромицину в регионе, так как рост резистентности штаммов *H. pylori* к этому антибиотику связывают

Продолжение на стр. 28.

И.В. Маев, член-корреспондент РАМН, д.м.н., профессор, А.А. Самсонов, д.м.н., профессор, Д.Н. Андреев, С.А. Кочетов, кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»

Эволюция представлений о диагностике и лечении инфекции *Helicobacter pylori*

(по материалам консенсуса Маастрихт IV, Флоренция, 2010)

Продолжение. Начало на стр. 27.

со снижением эффективности стандартных схем эрадикационной терапии. Тенденция к росту резистентности *H. pylori* к кларитромицину четко прослеживается в странах Европы. Так, средняя резистентность к кларитромицину в этой части света увеличилась с 9% (1998 г.) до 17,5% (2008–2009 гг.). Поэтому в регионах с низкой резистентностью *H. pylori* к кларитромицину в соответствии с консенсусом Маастрихт IV в качестве первой линии эрадикационной терапии рекомендуется либо та же схема тройной терапии, либо квадротерапия с препаратом висмута (ИППП + висмута трикалия дицитрат + метронидазол + тетрациклин). В регионах же с высокой резистентностью *H. pylori* к кларитромицину (15–20%) в качестве эрадикационной терапии первой линии рекомендуется только квадротерапия с препаратом висмута. Однако стоит отметить, что в ряде стран, например во Франции, препараты висмута недоступны, поэтому как альтернативу первой линии терапии стоит рассматривать последовательную эрадикационную терапию (первые 5 дней – ИППП + амоксициллин, последующие 5 дней – ИППП + кларитромицин + тинидазол/метронидазол) или квадротерапию, не содержащую препаратов висмута (ИППП + кларитромицин + амоксициллин + метронидазол). Последовательная эрадикационная терапия не обсуждалась в рамках консенсуса Маастрихт III. Однако в серии недавно проведенных клинических исследований данная схема показала достаточно многообещающие результаты, что позволило включить ее в последний пересмотр европейских рекомендаций по лечению и диагностике инфекции *H. pylori* в качестве одной из альтернативных схем первой линии.

В консенсусе Маастрихт III было постулировано, что замена амоксициллина на метронидазол в схемах тройной терапии имеет некоторые преимущества, однако целесообразна в регионах, где наблюдается низкая резистентность штаммов микроорганизмов к метронидазолу. Экспертный совет согласительного совещания 2010 года при обсуждении такого же вопроса сделал вывод о том, что замена вышеуказанных антибиотиков не дает каких-либо преимуществ, так как их эффективность в схемах тройной терапии эквивалентна. Стоит отметить, что включение метронидазола в схемы эрадикационной терапии в нашей стране абсолютно неоправданно, так как критический порог резистентности *H. pylori* к этому антибиотику (40%) в России уже давно преодолен.

В консенсусе от 2005 года уже было утверждение о том, что 14-дневная терапия в сравнении с 7-дневной обеспечивает увеличение частоты эрадикации на 12%. Однако в дальнейшем было показано, что пролонгация тройной терапии с 7 до 10–14 дней повышает уровень эрадикации в среднем лишь на 5%.

Второй линией терапии по консенсусу Маастрихт III являлась схема квадротерапии на основе препаратов висмута. В соответствии с последним консенсусом эта схема также является приоритетной для регионов с низкой резистентностью штаммов *H. pylori* к кларитромицину, а в качестве альтернативы выдвигается тройная терапия с левофлоксацином (ИППП + амоксициллин + левофлоксацин). Что же касается регионов с высокой резистентностью штаммов *H. pylori* к кларитромицину, то согласно консенсусу

Маастрихт IV второй линией терапии, при неэффективности квадротерапии, также является тройная терапия с левофлоксацином. Однако экспертный совет рекомендует учитывать растущий уровень резистентности к левофлоксацину, который в ближайшем будущем может поставить под угрозу эффективность данной схемы.

Как и предлагалось экспертами консенсуса Маастрихт III, лечение после неудачи двух курсов терапии должно основываться на определении индивидуальной чувствительности микроорганизма к антибиотикам. Это положение в согласительном совещании 2010 года осталось без изменений как для регионов с низкой резистентностью штаммов *H. pylori* к кларитромицину, так и с высокой.

В рамках блока лечения инфекции *H. pylori* экспертный совет консенсуса Маастрихт IV также рассматривал некоторые положения, не обсуждавшиеся детально в консенсусе 2005 года. Так, рассматривались возможности по оптимизации эффективности трехкомпонентной схемы эрадикационной терапии. Было выдвинуто утверждение о том, что назначение ИППП в высоких дозах (дважды в сутки) повышает эффективность тройной терапии на 8%. Обсуждались перспективы включения про- и пребиотиков в стандартные схемы эрадикации. В целом, было показано, что некоторые про- и пребиотики, используемые в качестве дополнительных препаратов, демонстрируют многообещающие результаты, в частности за счет снижения частоты побочных эффектов от эрадикационной терапии. Однако для раскрытия всего потенциала данных лекарственных средств необходимы дополнительные исследования.

В России простым способом повышения эффективности классической трехкомпонентной схемы, рекомендованной экспертами Российской гастроэнтерологической ассоциации, является включение в ее состав висмута трикалия дицитрата. При отсутствии данных многоцентровых исследований по оценке уровня резистентности *H. pylori* к кларитромицину такой подход дает возможность увеличить показатель успешной эрадикации на 15–20%, в том числе и за счет преодоления резистентности бактерии к этому антибиотику.

Другим нововведением консенсуса Маастрихт IV стали регламентированные схемы эрадикационной терапии для пациентов с аллергией на антибиотики группы пенициллина, когда нельзя использовать схемы с включением амоксициллина. Так, у этой категории пациентов в регионах с низким уровнем резистентности *H. pylori* к кларитромицину в качестве первой линии терапии может применяться схема ИППП + кларитромицин + метронидазол, а в регионах с высоким уровнем резистентности к кларитромицину – квадротерапия с препаратами висмута (ИППП + висмута трикалия дицитрат + метронидазол + тетрациклин). При этом в качестве альтернативы («терапия спасения») в регионах с низким уровнем резистентности к фторхинолонам может использоваться схема ИППП + кларитромицин + левофлоксацин.

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

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

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

Последние тенденции в области эрадикационной терапии указывают на то, что со времени, когда состоялся третий Маастрихтский консенсус, доказательная база для препаратов висмута (висмута трикалия дицитрат) значительно расширилась. Это особенно актуально в условиях дальнейшего роста резистентности к кларитромицину, основному компоненту тройной терапии первой линии. Стало очевидным, что добавление висмута трикалия дицитрата в схемы первой линии терапии позволяет преодолеть резистентность *H. pylori* к метронидазолу и кларитромицину.

Исследования в этой области продолжают и дают обнадеживающие результаты, в том числе и в нашей стране.

Общезвестно, что висмута трикалия дицитрат обладает выраженным прямым и опосредованным антихеликобактерным действием за счет целого спектра механизмов, делающих данный препарат средством выбора для проведения эрадикационной терапии. К таким механизмам относят:

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

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

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

Кроме того, данный препарат обладает свойствами опосредованной цитопротекции, в частности за счет стимуляции синтеза простагландинов группы E, повышения выделения HCO₃-мукоцитом в желудочную слизь, депонирования эпидермального фактора роста в зоне язвы, связывания с пепсином.

Другим доказанным эффектом препарата является выраженное антиоксидантное действие. Висмута трикалия

дицитрат подавляет процессы перекисного окисления липидов, тем самым защищая молекулы ДНК от воздействия реактивных форм кислорода. Данный аспект интересен с точки зрения канцеропревенции, так как альтерация ДНК – прямой путь к мутациям, ассоциированным с неопластической трансформацией ткани.

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

Экспертный совет последнего консенсуса также впервые четко регламентировал показания для длительной кислотосупрессивной терапии. Так, в случае неосложненной ЯБ ДПК длительное применение ИППП после эрадикации *H. pylori* не рекомендуется. Напротив, при ЯБ желудка и осложненной ЯБ ДПК пролонгация приема ИППП обязательно должна назначаться.

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

Таким образом, история европейских рекомендаций по диагностике и лечению инфекции *H. pylori* и ассоциированных с ней заболеваний насчитывает уже более 15 лет. При этом последний пятилетний период в этой области ознаменовался рядом значимых дополнений. Так, в первую очередь обращает на себя внимание тенденция к постепенному расширению списка показаний для эрадикационной терапии, а также рост резистентности *H. pylori* к основным антибактериальным препаратам, используемым в схемах эрадикации. Последний факт заставляет задуматься не только о более рациональном использовании антибактериальных препаратов, но и о необходимости совершенствования и интеграции новых схем эрадикации, что нашло свое отражение в консенсусе Маастрихт IV. С этой же позиции необходимо отметить, что в последнее время возросла значимость препаратов висмута, которые на сегодняшний день претендуют, наряду с ИППП, на роль второго базисного компонента первой линии эрадикационной терапии, особенно в регионах с высокой резистентностью штаммов *H. pylori* к кларитромицину.

Список литературы находится в редакции. Статья напечатана в сокращении. «Вестник практического врача», спецвыпуск 1, 2012 г.