

УДК: 616.33-07

Диагностические и терапевтические стратегии в положениях Маастрихтского консенсуса IV

И.Л. Кляритская, В.В. Кривой, И.А. Иськова

*ГУ «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского», Симферополь***Ключевые слова:** *H. pylori*, диагностика, лечение, европейские рекомендации, Маастрихтский консенсус IV.

Впервые рекомендации по клинической диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) были сформулированы и представлены в виде Маастрихтского консенсуса на конференции, проходившей под эгидой European *Helicobacter* Study Group, в Маастрихте, в 1996 году. С тех пор Маастрихтские Конференции повторялись с интервалами в 4-5 лет.

Однако стратегии диагностики и лечения инфекции *H. pylori* продолжают развиваться и 12-13 ноября 2010 г. во Флоренции (Италия) состоялась очередная встреча 44 экспертов в области диагностики и лечения инфекции *H. pylori* из 24 стран Европы, Азиатско-Тихоокеанского региона и Северной Америки. Её итогом стало принятие очередного соглашения – Маастрихтского консенсуса IV, окончательный вариант текста которого был опубликован в майском номере журнала *Gut*. Эксперты в составе трех рабочих групп разработали ключевые клинические аспекты в пределах трех основных разделов нового консенсуса:

Показания и противопоказания для диагностики и лечения, в особенности при диспепсии, приёме нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), в том числе аспирина, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и внекишечных проявлениях инфекции *H. pylori*.

Диагностические тесты и лечение инфекции *H. pylori*

Профилактика рака желудка и других осложнений.

Положение принималось при его положительной

оценке более 70% экспертов, а степень рекомендаций и уровень доказательности каждого утверждения классифицировались согласно модифицированной системе, используемой при разработке предыдущих Маастрихтских консенсусов. Экспертами также учитывалась возможность реализации рекомендаций в повседневной клинической практике. В нескольких утверждениях, в поддержку достоверности которых были представлены только экспериментальные исследования и отсутствовали клинические данные, уровень доказательности не приводился, а оценивалась только степень рекомендации для утверждения.

Учитывая широкую распространенность инфекции *H. pylori* и выраженный клинический эффект эрадикационной терапии при неисследованной диспепсии и язвенной болезни (ЯБ), в Маастрихтском консенсусе продолжают рекомендовать использование стратегии «test and treat» (проведение неинвазивного теста у пациентов с диспепсическими жалобами для определения *H. pylori* и последующая его эрадикация) регламентируя её применение следующими утверждениями:

- Надлежит использовать стратегию «test and treat» при неисследованной диспепсии в популяциях с высокой распространенностью *H. pylori* (>20%). Этот подход необходимо оценивать в каждом конкретном регионе с позиции затратности-эффективности, однако он не применим у пациентов с симптомами тревоги или у пожилых пациентов (пограничный возраст определяется локально, учитывая риск развития рака в конкретном регионе, уровень доказательности 1a, степень рекомендации A) [1].

• 13С-мочевинный дыхательный тест и моноклональные тесты для определения антигена *H. pylori* в кале являются основными неинвазивными исследованиями, используемыми при стратегии «test and treat», так же возможно использование валидных серологических тестов (уровень доказательности 2a, степень рекомендации B) [1,2,3].

В консенсусе отмечается, что этот подход позволяет снизить количество эндоскопических исследований и связанных с ними рисков при диспепсических жалобах, а его использование среди молодых пациентов с диспепсией, предпочтительнее монотерапии ингибиторами протонной помпы (ИПП). Однако подчеркивается, что стратегия «test and treat» применима только у пациентов с низким риском развития рака желудка и обязательным условием её использования является отсутствие так называемых «симптомов тревоги», связанных с повышенным риском развития рака желудка, включая снижение веса тела, дисфагию, гастроинтестинальное кровотечение, объёмные образования брюшной полости и железодефицитную анемию.

Для диагностики инфекции *H. pylori*, в рамках стратегии «test and treat», в консенсусе рекомендовано использовать 13С-мочевинный дыхательный тест (МДТ) и определение антигена *H. pylori* в кале (стул-тест), обладающих достаточной чувствительностью (88-95% и 94% соответственно) и специфичностью (95-100% и 92% соответственно). Хотя и отмечено, что использование стул-теста может ограничиваться некоторыми национальными особенностями пациентов, а эффективность стратегии «test and treat» и точность неинвазивных диагностических тестов может снижаться у пожилых пациентов и при низкой распространенности *H. pylori*. Это обуславливает необходимость использования при первичном обследовании в этих клинических ситуациях, особенно при повышенном риске рака желудка, стратегии «проведения эндоскопии и лечения».

Указывается, что, несмотря на высокую распространенность среди *H. pylori*-положительных пациентов с диспепсическими жалобами функциональной диспепсии (ФД), ассоциирующейся с более низкой клинической эффективностью эрадикационной терапии, на популяционном уровне эрадикация *H. pylori* вызывает длительное облегчение симптомов диспепсии у одного из 12 пациентов с ФД, инфицированных *H. pylori*, и является наиболее оптимальной терапией, в сравнении с любыми другими терапевтическими подходами (уровень доказательности 1a, степень рекомендации A) [1,3], позволяя достичь значимого (до 25%) уменьшения персистенции симптомов, с длительностью клинической ремиссии подобной при дуоденальной язве. Хотя отмечается труднопредсказуемость ответа на терапию у отдельных пациентов и зависимость рентабельности эрадикации *H. pylori* при ФД от распространенности инфекции (ответ на терапию намного

лучше в областях с высокой инфицированностью) и стоимости препаратов, используемых в эрадикационной терапии.

Изучение влияния *H. pylori* на секрецию кислоты показало, что *H. pylori* может повышать или понижать продукцию кислоты в зависимости от внутрижелудочного распределения воспаления (уровень доказательности 2b, степень рекомендации B) [1].

При антральном неатрофическом гастрите, без поражения тела желудка, отмечается более высокая кислотная продукция здоровой слизистой оболочки (СО) тела желудка, вследствие низкой секреции соматостатина в антральном отделе, повышения уровня гастрина, с более высокой распространенностью в этой группе дуоденальной язвы и неязвенной диспепсии. Напротив, у пациентов с неатрофическим и атрофическим гастритом тела желудка отмечается снижение кислотообразующей функции и повышенный риск развития рака желудка, несмотря на аналогичные гормональные изменения. В обеих ситуациях эрадикация *H. pylori* приводит к нормализации уровней гастрина и, по крайней мере, к частичной коррекции нарушений кислотной продукции. В тоже время отсутствует подтверждение клинической значимости изменений кислотообразования после эрадикации *H. pylori*, и подчеркивается, что они не должны использоваться в качестве аргумента для проведения или не проведения эрадикации *H. pylori*.

В консенсусе говорится, что, несмотря на установленную отрицательную связь между распространенностью *H. pylori* и тяжестью гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), в особенности при CagA-положительных штаммах, распространенностью осложнений ГЭРБ (пищевод Баррета, аденокарцинома пищевода) у инфицированных пациентов (уровень доказательности 2a, степень рекомендации B) [1].

Так же установлено отсутствие влияния *H. pylori*-статуса на тяжесть, частоту рецидивов симптомов и эффективность терапии ГЭРБ, а эрадикация *H. pylori* не усугубляет течение уже существующей ГЭРБ и не влияет на эффективность её терапии (уровень доказательности 1a, степень рекомендации A) [1].

Иногда наблюдаемый феномен возникновения внезапного приступа транзиторной эпигастральной боли у некоторых *H. pylori*-положительных пациентов, вскоре после начала терапии ИПП, также не должен влиять на решение о проведении эрадикационной терапии.

Изучение взаимосвязи ЯБ осложненной желудочно-кишечным кровотечением, инфекции *H. pylori* и приёма нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) показала, что:

- инфекция *H. pylori* связана с повышенным риском развития неосложненной и осложненной гастродуоденальных язв на фоне приема НПВП и аспирина (ацетилсалициловой кислоты (АСК)) в малых дозах (уровень доказательности 2a, степень

рекомендации В) [1,2,3].

- эрадикация снижает риск осложненных и неосложненных гастродуоденальных язв, связанных с приемом НПВП или АСК в малых дозах (уровень доказательности 1b, степень рекомендации А) [1].
- эрадикация *H. pylori* эффективна до начала терапии НПВП. Она обязательна у пациентов с ЯБ в анамнезе (уровень доказательности 1b, степень рекомендации А) [1].

Однако установлено, что у пациентов уже получающих длительно терапию НПВП, одна только эрадикация *H. pylori* не снижает заболеваемость гастродуоденальными язвами. В этом случае наряду с эрадикационной терапией требуется длительная терапия ИПП (уровень доказательности 1b, степень рекомендации А) [1,2]. Безопасность же использования селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 в данном случае требует дальнейшего изучения.

При назначении аспирина, даже в малых дозах необходимо обследовать пациентов на *H. pylori* при наличии гастродуоденальной язвы в анамнезе, так как у них, в последующем, после проведения эрадикации, снижается риск развития кровотечений из пептической язвы, даже при отсутствии гастропротективной терапии (уровень доказательности 2b, степень рекомендации В) [1,3].

В консенсусе подчеркивается необходимость обследования пациентов с ГЭРБ на *H. pylori* перед назначением длительной кислотосупрессивной терапии ИПП, так как доказано, что длительная терапия ИПП у *H. pylori*-положительных пациентов ассоциируется с развитием гастрита тела желудка. Она ускоряет процесс потери специализированных желез, приводя к атрофическому гастриту (уровень доказательности 1c, степень рекомендации А) [1]. Это подтверждается полученными данными о повышении активности воспаления в теле и уменьшение в антральном отделе желудка у *H. pylori*-положительных пациентов на фоне терапии ИПП, что может вести к увеличению атрофии тела желудка.

Но, несмотря на то, что у пациентов, длительно получающих ИПП, эрадикация *H. pylori* приводит к излечению гастрита и предотвращает его прогрессию к атрофическому гастриту, на данный момент отсутствуют доказательства снижения в этом случае риска развития рака желудка (уровень доказательности 1b, степень рекомендации А) [1,4]. Это утверждение консенсуса базируется на предположении существования в гистологическом каскаде от хронического гастрита до аденокарциномы так называемой «точки невозврата», после которой эрадикация *H. pylori* вряд ли сможет предотвратить развитие онкологического процесса, несмотря на остановку прогрессии атрофических изменений.

Отмечено, что эффекты эрадикации *H. pylori* различаются в зависимости от локализации атрофии СО в желудке, проявляясь значительной регрессией атрофии тела желудка и отсутствием каких-либо

обратных изменений атрофии в антральном отделе. Это подтверждается данными об улучшении функции СО тела желудка после эрадикации *H. pylori*. Однако остаются сомнения, ассоциируется ли они с регрессией атрофического гастрита (уровень доказательности 2a, степень рекомендации В) [1].

В консенсусе утверждается, что в присутствии доказанной кишечной метаплазии (КМ) эрадикация *H. pylori*, хотя и задерживает её прогрессию, однако уже не может полностью предотвратить развитие рака желудка и на основании многочисленных исследований однозначно показано отсутствие доказательств регрессии кишечной метаплазии после эрадикации *H. pylori* (уровень доказательности 2a, степень рекомендации В) [1].

Учитывая высокую распространенность ассоциированных с лимфоидной тканью СО желудка (MALT)-лимфом низкой степени злокачественности среди неходжкинских лимфом желудочно-кишечного тракта и их частую ассоциацию с инфекцией *H. pylori*, в консенсусе отмечено, что эрадикация *H. pylori* является терапией первой линии MALT-лимфомы маргинальной зоны желудка низкой степени злокачественности (уровень доказательности 1a, степень рекомендации А) [1].

На ранних (Iugano I/II) стадиях она позволяет достигнуть излечения в 60-80% случаев, имея низкую неэффективность в основном в присутствии транслокации t(11, 18). Однако все пациенты, после эрадикации *H. pylori*, требуют интенсивного наблюдения и, при отсутствии регрессии или прогрессировании лимфомы, проведения химио- или радиотерапии.

В консенсусе, на основании двух отдельных мета-исследований, сообщается о доказанной ассоциации *H. pylori* с необъясненной железодефицитной анемией во взрослых и педиатрических популяциях, показана четкая связь между инфекцией *H. pylori* и железодефицитной анемией и повышением уровня гемоглобина при эрадикации *H. pylori* у этих пациентов. Аналогичные связи, на основе систематических обзоров ранее изданной литературы, были установлены для взрослых пациентов с ИТП и дефицитом витамина B₁₂, с повышенным уровнем ответа на терапию в странах с высокой распространенностью инфекции *H. pylori*. Эти данные были представлены в отчете в виде следующих утверждений:

Имеются данные подтверждающие связь *H. pylori* с железодефицитной анемией, этиология которой не объяснима другими причинами, идиопатической тромбоцитопенической пурпурой (ИТП) и дефицитом витамина B₁₂. При этих заболеваниях пациентов необходимо обследовать на *H. pylori* и проводить эрадикацию: железодефицитная анемия (уровень доказательности 1a, степень рекомендации А), ИТП (уровень доказательности 1b, степень рекомендации А), дефицит витамина B₁₂ (уровень доказательности 3b, степень рекомендации В) [1,2].

Также в консенсусе говорится об установленной связи *H. pylori* с ишемической болезнью сердца (осо-

бенно CagA-положительных штаммов при острых коронарных событиях), некоторыми неврологическими состояниями, включая инсульт, болезнь Альцгеймера и идиопатическую болезнь Паркинсона. Однако указывается, что пока этих данных недостаточно для определения четкой причинно-следственной или терапевтической связи между инфекцией и этими экстрагастральными заболеваниями.

Представленные данные об обратной отрицательной связи между снижением уровня инфицирования *H. pylori* в некоторых популяциях и увеличением распространенности бронхиальной астмы и ожирения не показывают ни протективного эффекта *H. pylori* при бронхиальной астме, атопии или ожирении и ассоциированной с ним патологии, ни ухудшения течения этих заболеваний при эрадикации *H. pylori* [1].

Отмечена ассоциация *H. pylori* с нарушением абсорбции некоторых препаратов, механизм, которой вероятно лежит в сниженной секреции кислоты у инфицированных пациентов. Оценка эффективности эрадикации в этой группе показала, что у *H. pylori*-положительных пациентов эрадикационная терапия улучшает биоаккумуляцию тироксина и l-dopa (уровень доказательности 2b, степень рекомендации В) [1].

В консенсусе, на основе многочисленных исследований, подтверждается связь бактериальных факторов вирулентности (генотип *vacA* s1 вакуолизирующего цитотоксина) и генетического полиморфизма человека (Т полиморфизм интерлейкина 1β IL-1B-511) со структурой гастрита и риском развития заболеваний, особенно ЯБ и рака желудка, но говорится о необходимости уточнения клинической значимости их определения при терапии отдельных пациентов.

Подчеркивается, что в повседневной клинической практике, при использовании неинвазивных тестов для диагностики *H. pylori*, необходимо отдавать предпочтение МДТ, с использованием в качестве реактива 13С-мочевины, и стул-тесту, с использованием моноклональных антител в качестве реагента, определяемых лабораторным методом ELISA. Но обращается внимание на то, что диагностическая точность определения антигена в кале эквивалентна 13С-МДТ только, если используется валидный моноклональный тест, выполняемый в лабораторных условиях (уровень доказательности 1a, степень рекомендации А) [1,2,5].

Данное уточнение было обусловлено ограниченной точностью экспресс стул-тестов на основе иммунохроматографического метода.

Серологическое исследование является третьим методом, часто используемым при неинвазивной диагностике инфекции *H. pylori*. Учитывая, что *H. pylori* – хроническая инфекция, с его помощью определяются только IgG, а предпочтительным методом является система ELISA позволяющая достигнуть точности > 90%.

На основании использования различными ком-

мерческими тестами разных экстрактов антигена в консенсусе сделано заключение, что не все серологические тесты эквивалентны. Вследствие вариативности точности различных коммерческих тестов необходимо использовать только валидные IgG серологические тесты (уровень доказательности 1b, степень рекомендации В) [1,5].

По-прежнему считается, что серологическое исследование является единственным тестом, на который не оказывают влияние локальные изменения в желудке, приводящие к низкой бактериальной нагрузке и ложноотрицательным результатам при использовании других методик. Это возможно вследствие длительно сохраняющегося повышенного уровня антител к *H. pylori*, особенно в сравнении с его наиболее специфическим антигеном CagA, несмотря на транзитное снижение бактериальной нагрузки [84], которая может отмечаться при использовании антимикробных, антисекреторных препаратов или язвенном кровотечении. Кроме того, стабильно низкое бактериальное обсеменение может наблюдаться при предраковых и злокачественных поражениях желудка, включая распространенную КМ или MALT-лимфому.

Поэтому в консенсусе оговаривается, что валидные IgG серологические тесты могут использоваться в ситуациях недавнего приема антимикробных* и антисекреторных препаратов, язвенного кровотечения, атрофии СО и онкологического процесса в желудке (уровень доказательности 1b, степень рекомендации В, * мнение эксперта (5D)) [1,5].

Вследствие широкого использования ИПП, в том числе без назначения врача и высокой вероятности их приема пациентом с диспептическими жалобами перед назначением диагностических тестов в консенсусе указывается, что у пациентов получающих ИПП:

(1) если возможно, необходимо прекратить прием ИПП за 2 недели перед проведением культурального, гистологического, быстрого уреазного тестов, 13С-МДТ или стул-теста (уровень доказательности 1b, степень рекомендации А);

(2) если это не возможно, для диагностики *H. pylori* может быть выполнено серологическое определение IgG валидными системами (уровень доказательности 2b, степень рекомендации В) [1].

Эта рекомендация обусловлена высоким уровнем (10 – 40% случаев) ложноотрицательных результатов 13С-МДТ, стул-теста, тестов, с использованием биоптатов желудка (включая культуральный, быстрый уреазный тест и гистологический) на фоне кислотной супрессии. Учитывая, что антитела *H. pylori* сохраняются в течение многих месяцев после супрессии и даже эрадикации *H. pylori*, серологическое исследование – единственный тест, неподверженный этим влияниям.

H₂-гистаминоблокаторы, хотя и в меньшей степени, также могут приводить в некоторых случаях к ложноотрицательным результатам, однако отсутствует необходимость прекращения их приема

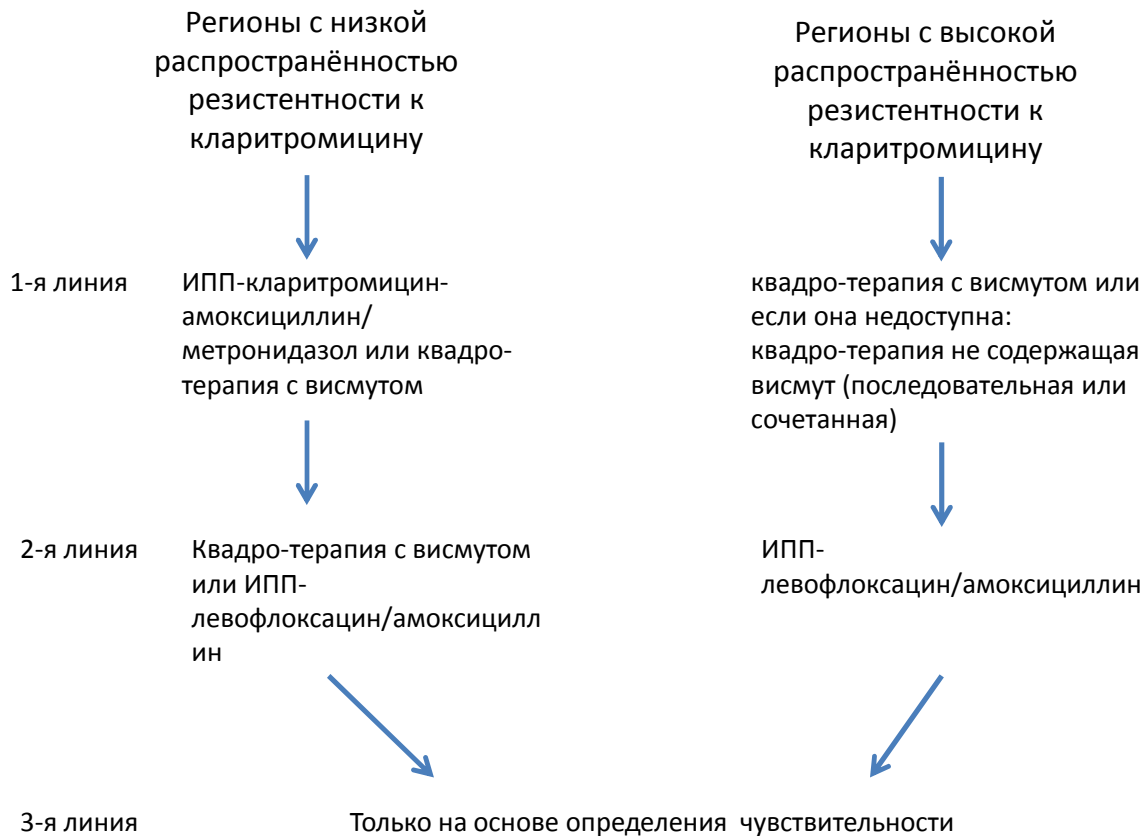


Рис. 1. Терапевтические подходы в зависимости от уровня резистентности к кларитромицину согласно Маастрихтскому консенсусу IV.

перед тестированием ^{13}C -МДТ с использованием лимонной кислоты.

В то же время прекращение приема ИПП за 2 недели до тестирования позволяет бактериям вновь заселить желудок и ранее негативные тесты (^{13}C -МДТ, стул-тест, быстрый уреазный, гистологический, культуральный тест) могут повторно стать положительными.

При проведении эндоскопического исследования с взятием биопсии могут проводиться быстрый уреазный тест, гистологическое и культуральное исследования. Проведение культурального исследования, главным образом, важно для определения бактериальной чувствительности, в первую очередь к кларитромицину, резистентность к которому обуславливает высокую частоту неудач эрадикации. Поэтому в положениях консенсуса рекомендуется:

В областях или популяциях с высоким уровнем резистентности к кларитромицину, перед назначением терапии первой линии, если используется стандартная тройная терапия, содержащая кларитромицин, важно проводить культуральное исследование и стандартное тестирование чувствительности к антимикробным компонентам. Кроме того, во всех регионах перед назначением терапии второй линии рекомендуется использовать культуральное исследование и

стандартное определение чувствительности, если эндоскопическое исследование проводится по другой причине (так как имеется крайне высокая вероятность, до 60-70%, наличия микроорганизмов резистентных к кларитромицину). В ситуации, когда терапия второй линии терпит неудачу, данные методы рекомендуются как рутинная процедура (уровень доказательности 5, степень рекомендации D) [1,2].

Подчеркивается, что использование индивидуальных режимов терапии, основанных на определении чувствительности *H. pylori* к антибиотикам, по сравнению со стандартной эмпирической тройной терапией, показывает лучшие уровни эрадикации и рентабельно в странах с высокой резистентностью к кларитромицину.

А если стандартное тестирование чувствительности не возможно, для диагностики *H. pylori* и определения резистентности к кларитромицину и/или фторхинолонам в биоптатах желудка могут использоваться молекулярные тесты (уровень доказательности 1b, степень рекомендации A) [1]. Но отмечается, что хотя точность молекулярного тестирования для фторхинолонов не столь достоверна, как для кларитромицина, но, вследствие высокой чувствительности, молекулярные тесты могут обнаружить резистентные организмы, даже когда они

составляют малый процент общей бактериальной популяции.

В отношении определения резистентности *H. pylori* к метронидазолу в консенсусе утверждается, что если культуру *H. pylori* выделяют из биоптатов желудка, определение антибактериальной чувствительности необходимо проводить, в том числе к метронидазолу (уровень доказательности 1b, степень рекомендации А). А если чувствительность к кларитромицину оценивается молекулярными тестами, дополнительное определение резистентности к метронидазолу культуральным методом не оправдано (уровень доказательности 5, степень рекомендации D) [1].

Это объясняется тем, что стандартные тесты чувствительности к метронидазолу имеют низкую воспроизводимость, а альтернативных молекулярных методов её определения не существует. Однако исследования последовательной терапии, показали, что резистентность *H. pylori* к метронидазолу ассоциировалась с более низким уровнем эрадикации (5 – 25%), и что увеличение дозы метронидазола и продолжительности терапии может частично преодолеть резистентность.

Тройная эрадикационная терапия с кларитромицином, ИПП и амоксициллином или метронидазолом, предложенная первым Маастрихтским консенсусом, стала общепринятой. Однако результаты последних исследований говорят о снижении эффективности этого сочетания, часто с максимальным уровнем эрадикации не превышающим 70%, что значительно ниже уровня, требуемого при инфекционных болезнях.

Учащение случаев неудач стандартной тройной терапии объясняется комплаенсом пациентов, высокой кислотностью желудочного сока, высокой бактериальной нагрузкой, типом штаммов, и, безусловно, самым важным – увеличением уровня резистентности *H. pylori* к кларитромицину, достигающего в настоящее время в большинстве стран Центральной, Западной и Южной Европы более 20%.

В тоже время в других регионах, в том числе в Североевропейских странах, России, данный показатель составляет менее 10%. Разграничение областей с высокой и низкой резистентностью *H. pylori* к кларитромицину, с пороговым уровнем в 20%, в Маастрихтском консенсусе стало фактором, определяющим дальнейшую тактику терапевтических подходов (рис. 1).

При уровне резистентности к кларитромицину в регионе, превышающем 15-20%, назначая терапию первой линии, рекомендовано отказаться от тройной терапии содержащей ИПП-кларитромицин без предшествующего определения чувствительности (уровень доказательности 5, степень рекомендации D) [1,2,3]. В этой ситуации, при неудаче терапии первой линии, рекомендуется назначать терапию второй линии без определения резистентности *H. pylori*, тогда как при последующей неудаче, терапия третьей линии должна назначаться на основе

культурального исследования и определения антибактериальной чувствительности.

Среди факторов, оказывающих отрицательное влияние на исходы эрадикационной терапии, помимо полиморфизма CYP2C19 и MDR1, влияющих на биодоступность ИПП и интерлейкина (IL)-1 β , влияющего на интрагастральный уровень кислотности в присутствии *H. pylori*, отмечено негативное влияние на уровень эрадикации высокого ИМТ (особенно при ожирении, за счет более низкой концентрации препаратов в СО желудка) и курения (за счет снижения поступления антибиотиков вследствие уменьшения желудочного кровотока, снижения интрагастрального pH и потенцирования активности вакуолизирующего токсина *H. pylori* в клетках желудка никотином). К тому же продолжение курения на фоне терапии рассматривается как маркер низкой приверженности пациента к назначенной терапии.

В областях с низким уровнем резистентности к кларитромицину, для эмпирической терапии первой линии по-прежнему рекомендуются кларитромицин-содержащие режимы, а квадротерапия, содержащая висмут, рассматривается как альтернативный вариант (уровень доказательности 1a, степень рекомендации А) [1].

С целью повышения эффективности режимов содержащих ИПП-кларитромицин-амоксициллин/метронидазол консенсус предлагает:

Использование высоких доз (два раза в день) ИПП в стандартной тройной терапии (уровень доказательности 1b, степень рекомендации А) [1], так как доказано, что высокие дозы ИПП повышают эффективность лечения приблизительно на 8-12% по сравнению со стандартными, с максимальным результатом при использовании ИПП второго поколения. Это утверждение подтверждено данными многочисленных исследований, показывающих эффективность двойных режимов с использованием высоких доз ИПП и мета-анализом, показавшим преимущество назначения ИПП два раза в день в сравнении с однократным приёмом суточной дозы при тройной терапии. Кроме того, указывается, что показатели эффективности лечения стандартной тройной терапии зависят от биодоступности ИПП, которая непосредственно зависит от полиморфизма MDR и CYP2C19, обуславливающего более низкие уровни эрадикации у экстенсивных метаболиторов ИПП и в присутствии MDR T/T генотипа.

Увеличение продолжительности содержащих ИПП-кларитромицин режимов тройной терапии с 7 до 10-14 дней (уровень доказательности 1a, степень рекомендации А), подтверждаемое данными мета-анализов, показавших, при подобных побочных эффектах, повышение уровня эрадикации по сравнению с 7-дневной терапией, на 4% при 10-дневной и на 5-6% при 14-дневной терапии. А проведенный мета-анализ позволил заключить,

что использование вторым антибиотиком метронидазола вместо амоксициллина позволяет достигнуть эквивалентных результатов при назначении ИПП-кларитромицин-метронидазол (ИКМ) и ИПП-кларитромицин-амоксициллин (ИКА) режимов (уровень доказательности 1a, степень рекомендации A) [1].

Назначение некоторых пробиотиков и пребиотиков в качестве адъювантной терапии может значительно снижать выраженность побочных эффектов эрадикационных режимов (уровень доказательности 5, степень рекомендации D) [1].

В тоже время в консенсусе подчеркивается низкое качество проведения, неоднородность, вследствие использования различных видов и штаммов микроорганизмов, большинства исследований, что не позволяет сделать заключение о прямом влиянии препаратов на эрадикацию *H. pylori*. И на данный момент можно говорить только об уменьшении побочных эффектов терапии, особенно диареи, что косвенно повышает уровень эрадикации.

Отдельно обращается внимание на то, что содержащая ИПП-кларитромицин терапия не должна адаптироваться к факторам пациента, за исключением дозирования (уровень доказательности 5, степень рекомендации D) [1]. И для достижения оптимальных результатов эрадикационной терапии, необходимо использовать рекомендованные химические соединения: кларитромицин для препаратов с макроциклическим лактонным кольцом, тетрациклин HCl, а не доксициклин, левофлоксацин или моксифлоксацин, а не цiproфлоксацин для фторхинолонов.

При назначении терапии второй линии, после неудачи содержащей ИПП-кларитромицин терапии, рекомендуются содержащая висмут квадротерапия или содержащая левофлоксацин тройная терапия (уровень доказательности 1a, степень рекомендации A). При этом необходимо учитывать возрастающие уровни резистентности к левофлоксацину (уровень доказательности 2b, степень рекомендации B) [1].

В этой клинической ситуации консенсусом оговаривается, что терапия второй линии должна удовлетворять следующим критериям: не содержать ключевых антибиотиков исходного режима (кларитромицина), не быть подверженной влиянию резистентности к кларитромицину, ассоциироваться с высоким комплаенсом, быть высоко эффективной в большинстве регионов.

Считается рациональным отказаться от кларитромицина в эмпирической терапии второй линии, после неудачи тройной терапии, поскольку имеется высокая вероятность появления резистентных штаммов. В тоже время подтверждены рекомендации 3-го Маастрихтского консенсуса о возможности назначения тройной кларитромицин-содержащей терапии в рутинной клинической практике после неудачи содержащей висмут квадротерапии, с достижением высокого уровня эрадикации. Так же

подтверждена эффективность квадротерапии, как терапии второй линии, с высоким уровнем комплаенса, низким уровнем влияния на ее исход резистентности к метронидазолу при его адекватной дозе и продолжительности использования [116, 140].

Использование 10-дневного режима содержащего амоксициллин-левофлоксацин-ИПП, являясь альтернативным вариантом терапии второй линии, имеет существенное ограничение в использовании из-за быстрого развития резистентности и потребности в контроле чувствительности к левофлоксацину. Кроме того данный режим не рекомендуется использовать у пациентов с хронической инфекцией дыхательной системы.

Терапия третьей линии, после неудачи терапии второй линии, при возможности, должна проводиться на основании данных определения бактериальной чувствительности культуры *H. pylori* полученной при биопсии СО желудка (уровень доказательности 4, степень рекомендации A), хотя в консенсусе описывается возможность эмпирического назначения ранее не использовавшихся антибиотиков, в частности рифабутин [1].

В областях и популяциях с высокой резистентностью к кларитромицину для эмпирической терапии первой линии консенсусом рекомендуются содержащие висмут квадро-режимы. В данной клинической ситуации квадротерапия, содержащая висмут хорошо зарекомендовала себя благодаря отсутствию резистентности к солям висмута, низкому уровню резистентности к тетрациклину и возможности преодоления резистентности к метронидазолу при повышении продолжительности терапии. Кроме того, несмотря на большое число таблеток, при ее назначении сохраняется удовлетворительный уровень комплаенса, а число побочных эффектов не превышает аналогичный показатель стандартной содержащей кларитромицин тройной терапии.

Из-за недоступности препаратов висмута в некоторых регионах, консенсусом оговаривается возможность назначения последовательной терапии, включающей 5-дневный прием амоксициллина и ИПП, с последующим приемом в течение 5 дней метронидазола (или тинидазола), кларитромицина и ИПП и не содержащей висмут, «сочетанной» квадротерапии (с одновременным назначением трёх антибиотиков и ИПП) позволяющих в большинстве случаев преодолеть резистентность к кларитромицину (уровень доказательности 1a, степень рекомендации A) [1].

В областях с высокой резистентностью к кларитромицину, после неудачи содержащей висмут квадротерапии, в качестве терапии второй линии рекомендуется тройная терапия, содержащая левофлоксацин (уровень доказательности 5, степень рекомендации D). В этой ситуации также необходимо учитывать возрастающие уровни резистентности к левофлоксацину (уровень доказательности 2b, степень рекомендации B) [1].

После неудачи терапии второй линии последующая терапия третьей линии, по возможности, должна проводиться на основании данных определения бактериальной чувствительности (уровень доказательности 4, степень рекомендации А) [1], с рекомендациями аналогичными рекомендациям в областях с низкой резистентностью к кларитромицину.

В особых клинических ситуациях в консенсусе оговаривается, что у пациентов с аллергией к пенициллину, в областях с низкой резистентностью к кларитромицину, в качестве терапии первой линии, рекомендовано сочетание ИПП-кларитромицина-метронидазола. В областях с высокой резистентностью к кларитромицину, предпочтительнее использовать содержащие висмут квадрорежимы или режим с ИПП, тетрациклином, метронидазолом. В качестве спасательного режима второй линии, после неудачи квадротерапии, при аллергии к пенициллину, в областях с низким уровнем резистентности к фторхинолонам, возможно назначение режима, содержащего левофлоксацин, кларитромицин и ИПП (уровень доказательности 2с, степень рекомендации В) [1].

При неосложненной язве двенадцатиперстной кишки (ЯДК) *не рекомендуется продолжение ингибирования кислотной продукции ИПП после окончания лечения H. pylori*. (уровень 1а, степень рекомендации А) [1,3], поскольку при эрадикации H. pylori достигается эффективное заживление язвы.

Однако при язвах желудка (ЯЖ) и осложненных ЯДК, необходимо продолжить прием ИПП (уровень 1b, степень рекомендации А) до рубцевания язвенного дефекта [1,3].

Подтверждается эффективность эрадикации H. pylori в предотвращении рецидивов кровотечения у инфицированных пациентов.

Поэтому в случае язвенного кровотечения эрадикационную терапию рекомендуют назначать сразу после начала приема пищи per os (уровень доказательности 1b, степень рекомендации А) [1].

В консенсусе подчеркивается, что, несмотря на отсутствие влияния инфицирования/эрадикации H. pylori на частоту ранних рецидивов кровотечения у пациентов с ЯБ и кровотечений после эндоскопического гемостаза, отсрочка терапии после выписки ведет к снижению комплаенса пациента или его отказу от последующего лечения. При этом в областях с высокой распространенностью инфекции H. pylori говорится о возможности проведения эмпирической эрадикационной терапии.

В областях с низкой распространенностью инфекции H. pylori, где развитие язвенного кровотечения чаще связано с использованием НПВП, вместо эмпирической терапии, рекомендуется использовать стратегию «test and treat». Текущий консенсус рекомендует при верхнем желудочно-кишечном кровотечении выполнение отсроченных тестов на 4-8 недель после эпизода кровотечения. Так же говорится о необходимости учитывать низкую чувствительность гистологического исследования и

быстрого уреазного теста при сохранении их высокой специфичности на фоне ЯБ, осложненной кровотечением. В противоположность этому, серологическое исследование, рекомендованное при данном состоянии предыдущими Маастрихтскими консенсусами, и МДТ, несмотря на терапию ИПП, сохраняет высокую диагностическую точность.

В консенсусе утверждается, что прививка была бы наилучшим вариантом элиминации инфекции H. pylori в популяции и является наиболее перспективным разрабатываемым направлением (уровень доказательности 4, степень рекомендации А) [1]. Однако вакцина против H. pylori пока что опробована только на животных, её эффективность у людей требует дальнейших исследований.

По окончании лечения для определения успеха эрадикационной терапии в качестве неинвазивных тестов рекомендуются использовать ¹³C-МДТ или моноклональный стул-тест, серологическое исследование в этой ситуации не применимо (уровень доказательности 1а, степень рекомендации А) [1,5].

Оценка успеха эрадикации H. pylori должна проводиться, по крайней мере, спустя 4 недели после окончания лечения (уровень доказательности 2b, степень рекомендации В) [1,5].

В особых случаях, если диагностированы язва или MALT лимфома желудка, в период последующего наблюдения необходимо проведение эндоскопического исследования, с выполнением тестов, использующих биопсийный материал для подтверждения эрадикации H. pylori.

Последний раздел консенсуса, посвященный превенции рака желудка и других осложнений путем эрадикации инфекции H. pylori, начинается утверждением о том, что:

Инфекция H. pylori является наиболее непротиворечивым фактором риска развития рака желудка (71-95% всех раков случаев желудка). Поэтому её устранение является наиболее многообещающей стратегией снижения заболеваемости раком желудка (уровень доказательности 1а, степень рекомендации А) [1,6].

Это утверждение сначала было опубликовано в отчете 3-го Маастрихтского консенсуса, и в последующем принято несколькими международными рекомендациями [3,170,172], подтвердившими, что инфекция H. pylori – наиболее распространенный доказанный фактор риска развития рака желудка человека, повышающая риск его развития, по данным эпидемиологических исследований, в 20 и более раз.

В консенсусе отмечается, что гистопатологические изменения на морфологическом уровне показывают:

1. редкое развитие рака желудка при отсутствии хронического активного гастрита;
2. положительную связь протяженности и тя-

жести гастрита вместе с атрофией и КМ с раком (уровень доказательности 2b, степень рекомендации А) [1,6].

Это обусловлено индукцией *H. pylori* хронического активного гастрита у всех инфицированных, с повышением риска рака желудка в основном у пациентов с преобладающим гастритом *H. pylori* тела желудка. Проспективные данные показывают, что у *H. pylori*-инфицированных пациентов отмечается повышение риска развития рака желудка в присутствии атрофии и КМ в 5-6 раз, пангастрита в 15 раз и преобладающего гастрита тела желудка в 34 раза. Таким образом, КМ и атрофия, развивающиеся в результате инфекции *H. pylori*, рассматриваются как индикаторы повышенного риска злокачественной трансформации и служат предраковыми маркерами. Метапластические изменения часто предшествуют или сопровождают аденокарциному кишечного типа, тогда как аденокарцинома диффузного типа может возникнуть на неметапластической СО желудка.

На функциональном уровне морфологические изменения могут проявляться следующими звеньями: развитие атрофического гастрита тела желудка обуславливающего гипохлоргидрию, ведущую к избыточному росту не – *H. pylori* микроорганизмов, способных продуцировать метаболиты с канцерогенным потенциалом (уровень доказательности 2с, степень рекомендации А) [1].

Существуют прямые и косвенные доказательства развития гипохлоргидрии при атрофическом гастрите тела желудка, на фоне которой, в полости желудка формируется избыточный рост микроорганизмов орального и фекального типов. Сравнение с группой контроля пациентов, получавших кислотосупрессивную терапию или перенесших стеновую ваготомию, также подтверждает развитие избыточного бактериального роста на фоне гипохлоргидрии. Некоторые из этих организмов могут метаболизировать нитраты до нитритов, вызывая повышение их внутрипросветной концентрации. Nitrosating бактерии способны к генерированию потенциально канцерогенных *N*-нитрозаминов и активных форм кислорода.

В присутствии *H. pylori*, при гипохлоргидрии снижается внутрипросветное количество аскорбиновой кислоты, акцептора свободного кислорода, инактивирующей канцерогенные *N*-нитрозамины, а при ахлоргидрии она исчезает практически полностью.

В консенсусе подтверждается наличие убедительных данных прямого мутагенного действия инфекции *H. pylori*, полученного на животных моделях и клеточных линиях, (уровень доказательности не достойный цитирования, степень рекомендации С) [1]. При этом среди бактериальных патогенетических факторов, несущих повышенный риск развития рака желудка наиболее важными считаются *CagA* и *VacA*. Это основано на способности *CagA*, при его трансгенной экспрессии, приводить к кар-

циноме при отсутствии гастрита у мышей. Однако до настоящего времени отсутствуют аналогичные данные у людей, главным образом из-за того, что трансгенная экспрессия *CagA* слишком искусственный процесс, чтобы её экстраполировать на человеческую модель. Онкогенный потенциал бактериальных факторов вирулентности также связан с полиморфизмом *CagA* и *VacA*. EPIYA повторы *CagA* позволяют дифференцировать *CagA*-положительные штаммы из восточных (с более высокой вирулентностью) и западных регионов, что отражает различия в заболеваемости раком.

В тоже время, в консенсусе говорится, что, несмотря на зависимость риска развития рака желудка от бактериальных факторов вирулентности, ни один из них не может рекомендоваться для использования в клинической практике (уровень доказательности 1а, степень рекомендации А) [1].

Влияние семейного риска, обусловленного инфекцией *H. pylori*, хорошо известно и связано с генным полиморфизмом цитокинов человека. Первое наблюдение полиморфизма, приводящего к повышенному риску атрофии и рака желудка, отмечено у IL-1β. С тех пор, в этом контексте, сообщали о других генах, включая фактор некроза опухоли α, IL-10, интерферон γ, IL-8.

Исследования в различных географических районах показали широкую вариацию риска развития рака желудка, связанного с изменением экспрессии генов определенных гаплотипов цитокина. Кроме того, имеются данные, что полиморфизм устойчивых регуляторных генов, включая факторы распознавания образов, инициирующие врожденную иммунную систему, связан с повышенным риском рака желудка.

Но и в этом случае в консенсусе применительно к клиническому использованию данного феномена говорится о том, что:

На риск развития рака желудка оказывают влияние генетические факторы человека, но в клинической практике отсутствуют определенные маркеры для генетического тестирования (уровень доказательности 1b, степень рекомендации А) [1].

В консенсусе рассмотрены различные алиментарные факторы и факторы окружающей среды, включая *N*-нитрозосоединения, натрий и соленые продукты, табак, алкоголь и оценена их роль в потенцировании развития рака желудка. Отмечена тесная ассоциация между аденокарциномой кардиального отдела и курением, значительно менее выраженной при некардиальной аденокарциноме. В тоже время говорится, что большинство исследований, анализируя взаимосвязь между раком желудка и факторами окружающей среды, не учитывало наличие или отсутствие инфекции *H. pylori*.

Информация о наличии у некоторых пищевых субстратов определенного протективного эффекта против рака желудка, переоценённая в свете последних данных исследований, говорит, что эффекты всех пищевых компонентов строго зависят от

наличия *H. pylori*, а выраженная протективная роль питания проявляется в отсутствие инфекции.

Также говорится о необходимости учитывать, особенно у пациентов с атрофическим гастритом, взаимное потенцирование эндогенно синтезирующегося из алкогольных напитков ацетальдегида и *H. pylori*, являющихся канцерогенными веществами первого класса для человека. Указано, что регулярный прием НПВП у пациентов с язвой желудка, особенно инфицированных *H. pylori*, может иметь канцеропреентивный эффект в отношении рака желудка. А по данным недавнего мета-анализа, регулярное использование аспирина было связано со сниженным риском экстракардиального рака желудка, особенно в европейской популяции.

В связи с этим в консенсусе утверждается, что влияние факторов окружающей среды зависимо от эффектов инфекции *H. pylori* (уровень доказательности 1а, степень рекомендации А) [1,6].

В отношении способности эрадикационной терапии в предотвращении рака желудка, говорится о её высокой эффективности при проведении до развития преднеопластических изменений СО, при отсутствии атрофического гастрита или КМ. Это утверждение основывается на анализе шести исследований с включением в общей сложности 6695 участников, наблюдаемых в течение 4-10 лет, показавшем значительное сокращение заболеваемости раком желудка после эрадикации только у пациентов с нормальными уровнями пепсиногена сыворотки. Это позволило сделать вывод, что развитие рака после эрадикации связано с наличием предшествующего эрадикационной терапии распространенного атрофического гастрита.

Описывая динамику морфологических изменений СО желудка при эрадикации *H. pylori* в консенсусе указывается, что эрадикация *H. pylori* устраняет воспалительную реакцию и замедляет или может останавливать прогрессию атрофии. В некоторых случаях она может инвертировать атрофию (уровень доказательности 1а, степень рекомендации А) [1].

Отмечается, что при отсутствии преднеопластических изменений при эрадикации *H. pylori* воспалительные изменения СО желудка устраняются полностью. Активный воспалительный процесс, характеризующийся инфильтрацией полиморфноядерными клетками, обычно разрешается в пределах 4 недель, а хроническое воспаление с лимфоцитарной инфильтрацией часто сохраняется до 1 года.

В определенной степени отмечается регресс атрофии, но сообщения об этом, как правило, вследствие взятия небольшого количества образцов биопсии, предоставляя конфликтные данные. Недавно проведенный мета-анализ показал обратимость атрофических изменений СО только в теле желудка, с отсутствием таких изменений в антральном отделе. В отношении же КМ в консенсусе сохраняется единое мнение о её необратимости.

Существуют большая доказательная база

подтверждающая, что эрадикация *H. pylori* снижает риск развития рака желудка (уровень доказательности 1с, степень рекомендации А) [1,6].

Первоначально данные о роли эрадикации *H. pylori* в профилактике рака желудка, были получены на основании эпидемиологических и интервенционистских исследований у животных и обсервационных исследований у людей. Рандомизированные контролируемые исследования далее доказали благоприятное действие эрадикации *H. pylori* на преднеопластические изменения СО при первичной и вторичной профилактике рака желудка. Кроме того несколько когортных исследований подтвердили позитивный эффект эрадикации *H. pylori* в профилактике рака желудка, а имевшие к этому отношение, аспекты были критически оценены в мета-исследованиях и обзорах. Но необходимо учитывать, что риск рака желудка снижается эффективнее, при использовании эрадикационной терапии до развития преднеопластических изменений (уровень доказательности 1а, степень рекомендации А) [1].

Данное утверждение подтверждается исследованием, показавшим значительное сокращение риска рака желудка после лечения только в группе без преднеопластических изменений. Ранняя эрадикация *H. pylori*, также предотвращает рак желудка у пациентов с ЯБ, при этом, чем более выраженные преднеопластические изменения, тем более вероятно развитие рака желудка на фоне успешной эрадикации. Однако на данный момент недостаточно данных для идентификации «точки невозврата».

При использовании эрадикации с целью канцеропревенции в консенсусе уточняется, что эрадикация *H. pylori* с целью профилактики рака желудка рентабельна в определенных сообществах с высокой степенью риска рака желудка (уровень доказательности 3, степень рекомендации В) [1].

Это утверждение касается, к примеру, пациентов после резекции рака желудка на ранних стадиях, с атрофическим гастритом тела желудка и популяций с высокой степенью инфицирования *H. pylori*. В консенсусе утверждается, что один только скрининг *H. pylori* у молодых совершеннолетних может предотвратить каждый из четырех – шести случаев рака желудка в Китае и представляет собой рентабельную стратегию. А ранняя эрадикация *H. pylori* однажды в жизни более рентабельна, чем стратегия наблюдения, однако этот подход все еще подвергается рискам повторного инфицирования.

К тому же, при рассмотрении стратегии эрадикации *H. pylori*, необходимо учитывать не только различия в факторах вирулентности *H. pylori*, но и эффекты паттернов глобальной миграции популяции и доступность ресурсов здравоохранения.

Учитывая многофакторность влияния эрадикационной терапии эрадикация *H. pylori* даёт дополнительные клинические и финансовые преимущества при профилактике рака желудка (уровень до-

казательности меняется в зависимости от заболевания (от 1а до 4), степень рекомендации А) [1].

Это и предотвращение образования *H. pylori*-индуцированных пептических язв желудка и/или двенадцатиперстной кишки в будущем, особенно у пациентов с гастроинтестинальными факторами риска, принимающих аспирин, косвенное предотвращение возможного взаимодействия между ИПП и двойной антитромбоцитарной терапией. И снижение риска ФД, предотвращение MALT-лимфомы желудка, железодефицитной анемии, ИТП, лимфоцитарного гастрита и болезни Менетрие, излечение гастрита. Одно проспективное исследование показало, что стратегия «test and treat» в развитых странах может окупить себя в течение 10 лет.

В консенсусе отмечается, что популяционный скрининг является, вероятно, наилучшим вариантом первичной профилактики рака желудка. Однако отмечаются значительные различия в заболеваемости между популяциями, что главным образом обусловлено различиями вирулентности *H. pylori* и диетических факторов. Азиатско-тихоокеанский консенсус рекомендовал политику эрадикации *H. pylori* в популяциях с высокой степенью риска рака желудка. Этот подход рекомендуют рассматривать и в других регионах, с аналогичным уровнем риска. Поэтому стратегия screen-and-treat *H. pylori* должна рассматриваться в сообществах со значительной распространенностью рака желудка (уровень доказательности 2с, степень рекомендации А) [1].

В тоже время определение сывороточного пепсиногена I, соотношения пепсиногенов I/II позволяет диагностировать тяжелые преднеопластические состояния (выраженную атрофию). Это позволило в рамках консенсуса рекомендовать валидные серологические тесты для определения *H. pylori* и маркеры атрофии (пепсиногены), являются наилучшими имеющимися неинвазивными тестами для идентификации пациентов с высокой степенью риска рака желудка (уровень доказательности 1а, степень рекомендации В) [1,2,6].

Так большинство случаев, диагностированных с использованием пепсиногена в Японии, являются ранними бессимптомными формами раками желудка, ограниченными СО, хорошо поддающимися эндоскопической терапии. Серологический скрининг подходит для клинического использования в странах с относительно низкой заболеваемостью раком желудка, потому что позволяет проводить последующее наблюдение с использованием эндоскопии в случае патологического серологического профиля, указывающего на атрофический гастрит. На региональном уровне комбинирование валидных серологических тестов для определения *H. pylori* и маркеров атрофии (пепсиногенов) является лучшим неинвазивным тестом для идентификации субъектов с высокой степенью риска рака желудка. А пациенты с тяжелой атрофией СО желудка, с исчезновением *H. pylori*, имеющие серологически от-

рицательный *H. pylori*-профиль, имеют наиболее высокую степень риска рака желудка.

Учитывая, что эрадикация *H. pylori* не предотвращает развитие рака желудка у всех инфицированных пациентов, особенно у имеющих преднеопластические изменения СО желудка до проведения эрадикационной терапии, необходима стратификация пациентов по риску предраковых состояний желудка, и она должна основываться на тяжести и распространенности поражения (уровень доказательности 2b, степень рекомендации В) [1,6].

Для этой цели определение стадий гастрита по шкале OLGA позволяет получить важную информацию о потенциальном клинико-патологическом исходе гастрита, в частности вероятности прогрессии к раку желудка. Определение стадии согласно шкале OLGA и *H. pylori* статуса, позволяет уверенно стратифицировать пациентов с гастритом и проводить терапию согласно их степени риска рака. Совсем недавно было показано, что гистологическое определение стадии по OLGIM, с использованием в качестве преднеопластического маркера вместо атрофии используется КМ, имело подобную значимость.

К тому же преднеопластические состояния высокой степени риска требуют эндоскопического обследования при последующем наблюдении пациентов (уровень доказательности 2с, степень рекомендации А) [1]. Это важно при пернициозной анемии с гистологически подтвержденным аутоиммунным атрофическим гастритом типа А; гистологических и/или серологических признаках субтотального или тотального атрофического гастрита с гипо- или ахлоргидрией; диагностированной/удаленной аденоме (мах) желудка. При умеренной-выраженной атрофии, интервалы между регулярными периодами эндоскопического наблюдения должны составлять 2-3 года, а при дисплазии – 3-6 месяцев. Однако необходимы дальнейшие проспективные исследования для определения продолжительности эндоскопического периода наблюдения при различных преднеопластических состояниях.

В консенсусе указывается, что эрадикация *H. pylori*, с целью канцеропревенции должна проводиться в популяциях с высокой степенью риска (уровень доказательности 1с, степень рекомендации А) [1] или у отдельных пациентов с высокой степенью риска:

1. родственников первой линии больных раком желудка (повышение риска развития рака желудка при диагностированной патологии у одного родственника в два-три раза, у большего числа – в 10 раз, при наличии мутации CDH-1 необходимость генетической консультации и профилактической гастрэктомии);
2. пациентов с неопластическими поражениями желудка в анамнезе, после эндоскопических операций или после субтотальной резекции желудка;
3. пациентов с распространенным гастритом: выраженным пангастритом, гастритом тела желудка, тяжелой атрофией;

4. пациентов с длительным, более 1 года, ингибированием кислотной продукции;

5. пациентов со значимыми экологическими факторами риска рака желудка (частое курение, выраженное воздействие пыли, угля, кварца, цемента и/или работа в карьерах);

6. *H. pylori* – положительных пациентов с канцерофобией (страхом рака желудка) (уровень доказательности от 1а до 4, степень рекомендации А) [1].

А при реализации этой стратегии на популяционном уровне необходимо принимать во внимание:

1. заболеваемость раком желудка в целевой популяции;

2. вероятные будущие тенденции заболеваемости раком желудка без использования стратегии;

3. наличие условий на уровне амбулаторной помощи и техническое оснащение;

4. уровень комплайенса выбранной популяции;

5. доступность финансирования;

6. возможность повторного тестирования и повторной терапии в случае неудачи эрадикации (уровень доказательности не заслуживающий цитирования, степень рекомендации А) [1].

Таким образом, для Украины с учетом распространенности функциональной диспепсии, активного использования стандартов терапии ГЭРБ с назначением длительных курсов ИПП и широкого применения ацетилсалициловой кислоты при кардиологической патологии становится еще более актуальным обследование пациентов на *H. pylori* и проведение им эрадикационной терапии используя стратегию screen and treat.

Данный подход может привести не только к уменьшению персистенции симптомов диспепсии, но и снижению заболеваемости раком желудка, числа осложнений НПВС-терапии. Доказанная взаимосвязь *H. pylori* и неустановленной железодефицитной анемии, недостаточности витамина В12, аутоиммунной тромбоцитопенической пурпуры позволит использовать эрадикационную терапию как дополнительный метод контроля этих патологий. Необходимо более широко использовать определение пепсиногенов I, II, гастрин 17 для определения пациентов группы высокого риска развития рака желудка.

Особенно важным является использование высокочувствительных диагностических методик, имеющих большую доказательную базу, поскольку на основании их результатов решается вопрос о необходимости назначения терапии, включающей два, а иногда три антибиотика. При отсутствии необходимости проведения эндоскопического исследования, безусловно, оптимальным вариантом является использование 13С-мочевинного дыхательного теста. Широкое использование стул-теста ограничивается малой распространенностью моноклональных тестов системы ELISA и значимо более низкой чувствительностью поликлональных тестов, особенно экспресс-систем.

Учитывая результаты мониторинга антибакте-

риальной резистентности *H. pylori* в России, сохраняется актуальность использования комбинации ИПП-кларитромицина с амоксициллином или метронидазолом в эрадикационной терапии первой линии с длительностью курса 10-14 дней. Однако требуется внедрение в клиническую практику методик определения резистентности *H. pylori* для более эффективного применения имеющихся в нашем распоряжении схем эрадикации. Так же сохраняется высокая эффективность и безопасность висмут-содержащей квадротерапии, даже несмотря на отсутствие оптимальных дозированных форм тетрациклина. Перспективным является применение режимов последовательной и сочетанной терапии, в то время как применение тройной терапии с левофлоксацином может быть ограничено спасательными режимами из-за быстрого развития резистентности и частого назначения фторхинолонов.

Литература

1. Peter Malfertbeiner, Francis Megraud, Colm A O'Morain, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection the Maastricht IV / Florence Consensus Report // *Gut*. — 2012. — Vol. 61. — P.646 – 664.
2. Передерий В.Г., Ткач С.М. Мaaстрихтский консенсус IV — 2010: основные положения и их актуальность для Украины // *Сучасна гастроентерологія*. — 2011. — № 6 (62). — стр. 133 – 136.
3. Маев И.В. Лечение язвенной болезни согласно рекомендациям Мaaстрихт-4 // Научно-практическая конференция «Желудок 2012. Инфекция *H. pylori* и сохранность физиологических процессов при лечении ингибиторами протонной помпы». — 2012. — Москва.
4. Маев И.В., Самсонов А.А., Голубев Н.Н. и др. Хеликобактер-ассоциированная форма язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки: проблемы терапии // *Фарматека*. — 2011. — № 2. — стр. 10 – 17.
5. Лапина Т.Л. Методы диагностики инфекции *H. pylori*: на что мы должны ориентироваться сегодня // Научно-практическая конференция «Желудок 2012. Инфекция *H. pylori* и сохранность физиологических процессов при лечении ингибиторами протонной помпы». — 2012. — Москва.
6. Шептулин А.А. Эрадикация *H. pylori* и возможности канцерпревенции рака желудка в свете рекомендаций Мaaстрихт-4 // Научно-практическая конференция «Желудок 2012. Инфекция *H. pylori* и сохранность физиологических процессов при лечении ингибиторами протонной помпы». — 2012. — Москва. физиологических процессов при лечении ингибиторами протонной помпы». — 2012. — Москва.

Діагностичні і терапевтичні стратегії в положеннях Маастрихтського консенсусу IV.

Л.Л. Кляритська, В.В. Кривий, І.О. Іськова

В статті висвітлено положення нового Маастрихтського консенсусу IV щодо діагностики та лікування інфекції *H. pylori*. Розібрані заходи стосовно превенції раку шлунку і інших ускладнень *H. pylori*. Проаналізована актуальність рекомендацій консенсусу для лікарів України.

Diagnostic and therapeutic strategies in the provisions of the Maastricht consensus IV.

L. Klyarytska, V. Kryvy, I. Iskova

In the article the provisions of the new Maastricht consensus IV for diagnosis and treatment of infection *H. pylori*. Dismantled measures for prevention of gastric cancer and other complications of *H. pylori*. Analyzed the relevance of consensus recommendations for doctors in Ukraine.