

И.В. МАЕВ, д.м.н., профессор, А.А. САМСОНОВ, д.м.н., профессор, Д.Н. АНДРЕЕВ, С.А. КОЧЕТОВ,
Н.Г. АНДРЕЕВ, Д.Т. ДИЧЕВА, к.м.н., кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии
ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздравсоцразвития России

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИИ *HELICOBACTER PYLORI*

(ПО МАТЕРИАЛАМ КОНSENSУСА МААСТРИХТ IV, ФЛОРЕНЦИЯ, 2010)

Открытие *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) и доказательство ее ведущей патогенетической роли в развитии большинства патологических процессов в гастродуоденальной области кардинальным образом изменили подходы как к диагностике, так и к лечению данной группы заболеваний.

Ключевые слова: H. pylori, гастродуоденит, гастрит, канцероген, кларитромицин, амоксициллин, омепразол

В 1987 г. была основана Европейская группа по изучению инфекции *H. pylori* — European helicobacter pylori study group (EHSG), целью которой явилось содействие междисциплинарным исследованиям патогенеза *H. pylori*-ассоциированных заболеваний [1, 2]. Полем наиболее активных изучений EHSG являлась связь *H. pylori* с раком желудка — глобальной проблемой современной медицины. С тех пор под патронажем EHSG был организован ряд согласительных конференций с участием ведущих экспертов, в рамках которых на основе стандартов доказательной медицины и большого количества контролируемых клинических исследований вырабатывались подходы к диагностике и лечению *H. pylori*-ассоциированных заболеваний. Концепция такого рода согласительных совещаний базируется на цели интеграции современных фундаментальных научных достижений в клиническую практику. Первая согласительная конференция прошла в голландском городе Маастрихт в 1996 г., на которой было принято решение о регулярных совещаниях экспертного совета с интервалом около 4—5 лет для последовательной актуализации рекомен-

даций по диагностике и лечению инфекции *H. pylori* [2]. С тех пор по традиции все совещания, независимо от места проведения, носили название Маастрихтских консенсусов.

Не будет преувеличением сказать, что актуальность вопросов диагностики и лечения *H. pylori*-ассоциированных заболеваний детерминирована в первую очередь широкой распространенностью данной инфекции в популяции. На начало XXI в. *H. pylori* относится к наиболее распространенным хроническим инфекциям человека и встречается у 80—90% жителей развивающихся стран Азии и Африки, у 40—70% жителей Восточной Европы, Южной Америки и у 25—30% населения развитых стран Европы и Северной Америки [3].

Инфекцию *H. pylori* традиционно принято характеризовать как медленную, что обусловлено длительным, практически пожизненным персистированием возбудителя в организме человека и его способностью адаптироваться к иммунной системе хозяина [4]. Альтернирующие механизмы действия рассматриваемого инфекта многообразны — от прямого повреждающего действия факторов вирулентности (цитотоксин-ассоциированный белок, вакуолизирующий цитотоксин, уреазы, аргиназы и др.) до иммуноопосредованных деструктивных реакций (антигенная мимикрия, инициация цито-

кинового профиля иммунокомпетентных клеток по провоспалительному типу и др.) [5, 6]. В настоящее время инфекция *H. pylori* считается важнейшим этиопатогенетическим звеном развития хронического гастрита (тип В), дуоденита (гастродуоденита), язвенной болезни (ЯБ) желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), MALT-лимфомы и некардиального рака желудка [7]. Общественно-медицинскую актуальность проблемы подчеркивает тот факт, что в 1994 г. экспертами Всемирной организации здравоохранения *H. pylori* была отнесена к канцерогенам 1-й группы риска в отношении развития рака желудка [8].

В 2010 г. во Флоренции (Италия) состоялась очередная встреча 44 экспертов из 24 стран Европы, Юго-Восточной Азии и Америки в области диагностики и лечения инфекции *H. pylori*, итогом которой стал четвертый пересмотр Маастрихтского консенсуса (Маастрихт IV), основные положения которого были опубликованы в мае 2012 г. в авторитетном журнале «GUT» (Великобритания) [9]. Экспертные группы рассматривали три наиболее актуальных кластера задач, ассоциированных с инфекцией *H. pylori*:

1. Показания для диагностики и лечения инфекции *H. pylori* с подробным анализом ассоциации *H. pylori* и:

- 1.1. Диспепсии.
- 1.2. Гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ).
- 1.3. Приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), НПВП-гастропатий.
- 1.4. Экстрагастроинтестинальной патологии.

2. Диагностика и лечение инфекции *H. pylori*.

3. Канцеропревенция и профилактика осложнений, ассоциированных с инфекцией *H. pylori*.

Выносимые на рассмотрение положения принимались, если более 70% экспертов давали относительно них положительные отзывы. При этом всем принятым утверждениям были присвоены классы рекомендаций (A, B, C, D) и уровни доказательности (1a, 1b, 1c, 2a, 2b, 2c, 3a, 3b, 3c, 4, 5) в соответствии с имеющейся на момент консенсуса доказательной базой (табл. 1) [9, 10].

Таким образом, итоговые рекомендации нового консенсуса основаны на современных и достоверных результатах с позиций доказательной медицины и, безусловно, призваны помочь практикующим

Таблица 1. Классы рекомендаций и уровни доказательности, сформулированные в рамках консенсуса Маастрихт IV (Флоренция, 2010) [9]

Класс рекомендаций	Уровень доказательности	Тип исследований
A	1	1a Систематический обзор рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) хорошего методологического качества и однородности
		1b Отдельные РКИ с узким доверительным интервалом
		1c Отдельные РКИ с вероятностью систематической ошибки
B	2	2a Систематический обзор однородных когортных исследований
		2b Отдельные когортные исследования (включая РКИ низкого качества, например, с периодом наблюдения < 80%)
		2c Неконтролируемые когортные исследования
	3	3a Систематический обзор однородных исследований «случай — контроль»
		3b Отдельные исследования «случай — контроль»
C	4	Серии клинических случаев/когортные исследования или исследования «случай — контроль» низкого качества
D	5	Мнение экспертов без четкой клинической оценки или основанное на физиологических, фундаментальных исследованиях по изучению «основных принципов»
н/о	н/о	Не оценивалось

врачам в диагностике и лечении инфекции *H. pylori* и ассоциированной с ней патологии.

Группой экспертов проведен пересмотр показаний для назначения эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*, включающий такие патологические состояния, как неисследованная диспепсия, функциональная диспепсия, ГЭРБ, НПВП-гастропатия и ряд экстрагастроинтестинальных заболеваний. Важным моментом двух последних консенсусов (Маастрихт III и IV) является введение

■ На начало XXI в. *H. pylori* относится к наиболее распространенным хроническим инфекциям человека и встречается у 80–90% жителей развивающихся стран Азии и Африки, у 40–70% жителей Восточной Европы, Южной Америки и у 25–30% населения развитых стран Европы и Северной Америки.

понятий «необследованной» и «обследованной» диспепсии, рассматриваемых отдельно. Общеизвестно, что многие пациенты с наличием симптомов диспепсии оказываются инфицированными *H. pylori* при отсутствии язвенных дефектов слизистой оболочки желудка и ДПК, признаков атрофии слизистой желудка, предопухоловой и опухолевой патологии. На определенном этапе ведения данных пациентов допустима особая тактика, которая себя оправдала, в т. ч. экономически, у молодых пациентов без наличия т. н. тревожных симптомов. Суть ее в том, что при наличии симптомов диспепсии как таковой у означенной категории пациентов рекомендовано применять стратегию «test and treat» (диагностировать *H. pylori* и проводить эрадикацию) без углубленного обследования больных в регионах, где распространенность *H. pylori* превышает 20% (А, 1а). Данная стратегия включает в себя неинвазивные тесты для выявления *H. pylori*, которые проводятся пациентам с признаками диспепсии, а также лечение, если инфекция была обнаружена. Это позволяет быстро добиться в

большинстве случаев клинического эффекта при минимуме затрат и трудностей проведения эндоскопического исследования, включая психологический и физический дискомфорт для пациентов. Стратегия «test and treat» показана в случаях, когда риск рака желудка ничтожен. Однако следует учитывать, что данная тактика в популяциях с низкой распространенностью *H. pylori* менее точна.

В группах пациентов с высоким риском развития рака желудка (локально установленный возрастной порог или наличие тревожных симптомов) применять стратегию «test and treat» не рекомендуется. В этом случае более предпочтительным является проведение традиционного эндоскопического исследования с последующим взятием биопсийного материала.

В отношении функциональной диспепсии (ФД) сделан вывод о том, что эрадикация вызывает полное и длительное устранение симптомов у 1 из 12 пациентов с ФД, инфицированных *H. pylori*, по сравнению со всеми другими видами лечения, поэтому может быть рекомендована всем инфицированным больным (А, 1а). При этом отмечено, что успешная эрадикация *H. pylori* может как повышать, так и снижать желудочную секрецию в зависимости от характера воспаления слизистой оболочки желудка (В, 2b).

Ассоциация *H. pylori* с ГЭРБ и ее характер до сих пор являются предметом активных дискуссий. В соответствии с мнением экспертов инфицированность патогеном не оказывает влияния на тяжесть и рецидивирование симптомов, а также на эффективность лечения. Эрадикация инфекции не обостряет течение ГЭРБ и не влияет на эффективность лечения (А, 1а). По данным эпидемиологических исследований отмечено, что имеет место негативная ассоциация между распространенностью инфекции *H. pylori* и такими осложнениями ГЭРБ, как пищевод Барретта и аденокарцинома пищевода (В, 2а). Стоит отметить, что ранее обсервационные исследования приводили к мнению о том, что *H. pylori* может играть протективную роль относительно формирования ГЭРБ, однако такие результаты могли иметь тенденциозный характер или быть обусловлены сторонними факторами [2].

Инфекцию *H. pylori* и НПВП принято рассматривать как два независимых фактора риска формирования язвенной болезни и ассоциированных с ней кровотечений. Однако данные факторы могут иметь синергичный эффект по отношению друг к другу, ввиду чего всем больным, у которых планируется длительный прием традиционных НПВП, селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 или ацетилсалициловой кислоты, рекомендуется стратегия «test and treat» (А, 1b). Также целесообразно проведение диагностических тестов на выявление *H. pylori* у пациентов с язвенной болезнью в анамнезе, принимающих ацетилсалициловую кислоту (В, 2b). Эксперты дополнительно отметили, что эрадикация абсолютно показана всем пациентам с язвенной болезнью в анамнезе (А, 1b).

Экспертный совет также рассматривал влияние эрадикации *H. pylori* на преднеопластические изменения слизистой оболочки желудка, такие как атрофия и кишечная метаплазия. На сегодняшний день накапливается все больше данных о том, что функциональные возможности тела желудка улучшаются после эрадикации *H. pylori*, однако подчеркивается, что связь данного факта с регрессом атрофического гастрита остается спорной (В, 2a). При этом отсутствует доказательная база того, что эрадикация *H. pylori* ведет к разрешению кишечной метаплазии (В, 2a).

В отношении MALT-лимфомы было принято утверждение, что эрадикация *H. pylori* является терапией первой линии при низкодифференцированной лимфоме желудка, происходящей из клеток маргинальной зоны (MALT-лимфома) (А, 1a).

Другим актуальным вопросом в рамках консенсуса Маастрихт IV стала связь инфекции *H. pylori* с рядом экстрагастроинтестинальных заболеваний. Экспертами был сделан вывод, что на сегодняшний момент имеются убедительные доказательства о роли инфекции *H. pylori* в развитии:

- железодефицитной анемии неуточненной этиологии (до 40% всех случаев) (А, 1a);
- идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (до 50% всех случаев) (А, 1b);
- дефицита витамина В₁₂ (В, 3b).

ПИЛОБАКТ® AM

Тройной удар по *Helicobacter pylori*



- **Высокий уровень эрадикации – 97%¹**
- **Короткий курс лечения**
- **Низкий процент побочных эффектов¹**
- **Простой и удобный прием**

ЕДИНСТВЕННЫЙ? Комбинированный препарат на российском рынке, содержащий в ОДНОЙ УПАКОВКЕ все компоненты для эрадикации *H. Pylori*, одобренный Российской гастроэнтерологической ассоциацией и мировым консенсусом гастроэнтерологов

Полное соответствие стандартам лечения

Просто и удобно!

Продолжительность лечения от 7 до 14 дней



2 раза в день:

- **Кларитромицин 500 мг**
- **Амоксициллин 1000 мг**
- **Омепразол 20 мг**

1. Минущин О.Н. и соавт. Эффективность препарата «Пилоракс AM» в эрадикационной терапии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. //Врач. 2008; 5 (67 – 68)
2. Фармаксперт, мониторинг розничных продаж, 1 квартал 2012 г.

RANBAXY

Представительство компании «Ранбакси Лабораториз Лимитед».
Адрес: 129223, г. Москва, Проспект Мира, ВВЦ, Деловой Центр
«Технопарк», стр. 537/4. Телефон: (495) 234-56-11, 234-56-12,
234-56-13. Факс: (495) 234-56-19. www.ranbaxy.com

Информация для специалистов. Более подробная информация в инструкции по медицинскому применению препарата.

Во всех вышеперечисленных патологических состояниях необходимо проведение диагностики и последующей эрадикации инфекта. Стоит отметить, что в прошлом консенсусе Маастрихт III уже упоминался данный алгоритм для железодефицитной анемии неуточненной этиологии и идиопатической тромбоцитопенической пурпуры [2].

За последнее время были выявлены некоторые ассоциации между инфекцией *H. pylori* и инсультом, болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона и ишемической болезнью сердца [11, 12, 13]. Однако текущих данных недостаточно для установления четкой причинно-следственной связи *H. pylori* с вышеперечисленными патологическими процессами [9].

Исследование влияния *H. pylori* на биодоступность ряда лекарственных средств вылилось в следующее заключение экспертного совета: у пациентов, инфицированных *H. pylori*, эрадикация улучшает биодоступность тироксина и леводопы (B, 2b).

В рамках консенсуса Маастрихт IV отдельно стоял вопрос о концепциях и критериях диагностики обсуждаемой инфекции. Безусловно, в соответствии с прошлыми согласительными совещаниями приоритет должен отдаваться неинвазивным диагностическим тестам, и в первую очередь дыхательному тесту с ^{13}C -мочевинной как быстрой и высокоточной методике диагностики инфекции *H. pylori*. При этом одним из утверждений нового консенсуса явилось то, что диагностическая точность анализа кала на наличие антигенов с применением моноклональных антител фактически эквивалентна таковой дыхательному тесту с ^{13}C -мочевинной (A, 1a).

На сегодняшний день серологические методики выявления инфекции *H. pylori* получили довольно широкое распространение в клинической практике. Однако в результатах, представленных на консенсусе Маастрихт IV, было подчеркнуто, что не все серологические тесты, существующие на данный момент, эквивалентны. Во многом это продиктовано широкой вариабельностью антигенов, использующихся в коммерческих тест-системах, ввиду чего целесообразно использовать только стандартизированный тест определения IgG-антител (B, 1b). Другим вопросом касательно серологических методов исследова-

ния стал аспект о точности этих методов в случае снижения бактериальной нагрузки, которая наблюдается при приеме антибиотиков или антисекреторных средств, кровотечениях, атрофии слизистой оболочки и раке желудка. Во всех вышеперечисленных случаях целесообразно применение серологических методик определения IgG-антител, т. к. на них не оказывают влияния локальные изменения слизистой оболочки желудка, приводящие к низкому содержанию микроорганизмов (B, 1b).

Применение ИПП может явиться причиной для ложноотрицательных результатов всех диагностических методик, за исключением серологии. Учитывая, что антитела к *H. pylori* сохраняются в течение многих месяцев после подавления и даже эрадикации микроорганизма, серологический тест — единственный тест, на который прием ИПП не оказывает влияния. Таким образом, в случае когда отмена ИПП невозможна, приоритет должен отдаваться серологическим тестам с определением IgG-антител (B, 2b). В случае выполнения культурального исследования, гистологического анализа, быстрого уреазного теста, дыхательного теста с ^{13}C -мочевинной или анализа кала необходимо отменить прием ИПП за 2 недели до проведения вышеперечисленных манипуляций (A, 1b).

Вопрос резистентности *H. pylori* к антибиотикам, в частности к кларитромицину, остро стоял на консенсусе Маастрихт IV. С этой позиции принято подразделять популяции различных стран на две группы:

- низкая резистентность штаммов *H. pylori* к кларитромицину (менее 20%);
- высокая резистентность штаммов *H. pylori* к кларитромицину (более 20%).

Это подразделение находит свое отражение как в диагностических, так и терапевтических рекомендациях данного консенсуса.

В соответствии с утвержденным положением консенсуса Маастрихт IV изучение чувствительности штаммов *H. pylori* к антибактериальным препаратам следует проводить в следующих случаях:

- перед назначением стандартной тройной терапии в регионах с высокой резистентностью к кларитромицину (D, 5);

■ перед назначением терапии второй линии во всех регионах в случае выполнения эндоскопического исследования (D, 5);

■ в случаях неэффективности второй линии терапии (D, 5).

Если стандартное культуральное изучение чувствительности невозможно, для определения резистентности к кларитромицину или антибиотикам фторхинолонового ряда целесообразно применять молекулярные методы определения чувствительности непосредственно в биоптатах (A, 1b).

Выбор схемы эрадикационной терапии должен основываться на данных о резистентности штаммов *H. pylori* к кларитромицину в регионе, т. к. рост резистентности штаммов *H. pylori* к кларитромицину связывают со снижением эффективности стандартных схем эрадикационной терапии [9]. Тенденция к росту резистентности *H. pylori* к кларитромицину четко прослеживается в странах Европы. Так, общая резистентность к кларитромицину в этой части света увеличилась с 9 (1998 г.) до 17,6% (2008—2009 гг.) [14, 15].

В ряде исследований, проведенных на территории России, полученные данные говорили о низком уровне резистентности к кларитромицину.

ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России совместно с НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера (С.-Петербург) и ООО «Лаборатория иммунобиологических исследований» (С.-Петербург) выявило, что уровень первичной резистентности *H. pylori* к кларитромицину у больных желудочной диспепсией, по данным ДДМ, составил 6,7% и не превысил критический уровень 15—20% [Саблин, 2011].

В Казани резистентность *H. pylori* к кларитромицину, определенная методом полимеразной цепной реакции, в 2011 г. составила 11,4%. А по результатам микробиологического регионарного исследования в Смоленске за 2011 г. частота резистентности хеликобактерной инфекции к макролидам выявлена в 7,6%, к метронидазолу — в 3,8%, а к левофлоксацину составила 8,3%. Сопоставимые данные получены в ЦНИИГЭ (Москва), где первичная резистентность составила 5,3%, а вторичная — 10,5%.

В соответствии с консенсусом Маастрихт IV в регионах с низкой резистентностью *H. pylori* к кларитромицину в качестве эрадикационной терапии первой линии рекомендуется стандартная трехкомпонентная схема «ИПП + кларитромицин + амоксициллин» (A, 1a). При этом экспертами сделан вывод, что эффективность схем «ИПП + кларитромицин + амоксициллин» и «ИПП + кларитромицин + метронидазол» эквивалентна (A, 1a).

■ В соответствии с консенсусом Маастрихт IV в регионах с низкой резистентностью *H. pylori* к кларитромицину в качестве эрадикационной терапии первой линии рекомендуется стандартная трехкомпонентная схема «ИПП + кларитромицин + амоксициллин» (A, 1a).

Экспертный совет также рассматривал возможности по оптимизации эффективности трехкомпонентной схемы эрадикационной терапии. Были выдвинуты утверждения, что назначение ИПП в высоких дозах (дважды в сутки) повышает эффективность тройной терапии на 8% (A, 1b), а пролонгация тройной терапии с 7 до 10—14 дней повышает уровень эрадикации в среднем на 5% (A, 1a).

Обсуждались перспективы включения пробиотиков и пребиотиков в стандартные схемы эрадикационной терапии. В целом было показано, что некоторые пробиотики и пребиотики, используемые в качестве дополнительных препаратов, демонстрируют многообещающие результаты, в частности за счет снижения частоты побочных эффектов от эрадикационной терапии (D, 5). Однако стоит отметить, что необходимы дополнительные исследования в этом направлении для раскрытия всего потенциала этих лекарственных средств.

В регионах с высокой резистентностью *H. pylori* к кларитромицину в качестве эрадикационной терапии первой линии рекомендуется квадротерапия с препаратами висмута (ИПП + метронидазол + тетрациклин + висмута трикалия дицитрат).

Однако в ряде стран, например во Франции, препараты висмута запрещены, поэтому как альтернативу первой линии терапии стоит рассматривать последовательную эрадикационную терапию (первые 5 дней — ИПП + амоксициллин, последующие 5 дней — ИПП + кларитромицин + тинидазол/метронидазол) или квадротерапию, не содержащую препаратов висмута (ИПП + кларитромицин + амоксициллин + метронидазол) (А, 1а). Стоит отметить, что последовательная эрадикационная терапия является одной из наиболее изучаемых схем в настоящее время. В серии клинических исследований, проведенных в Италии и Испании, в каждое из которых входило не менее 100 пациентов, последовательная эрадикационная терапия показала очень многообещающие результаты с уровнем эрадикации от 91 до 95% [16, 17, 18, 19].

К препаратам, содержащим в себе все необходимые для эрадикации компоненты, относят Пилобакт АМ — комбинированный набор лекарственных средств, состоящий из 7 стрипов, каждый из которых рассчитан на один день терапии. Стрип содержит 2 капсулы омепразола (20 мг), 2 таблетки кларитромицина (500 мг) и 4 капсулы амоксициллина (500 мг). К существенным достоинствам Пилобакта АМ, наряду с терапевтической эффективностью при терапии заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*, относятся: удобство для использования больными, содержание всех необходимых лекарственных компонентов (кларитромицина, амоксициллина, омепразола). Один набор Пилобакта АМ рассчитан на минимальный курс лечения (7 дней). Каждый стрип соответствует суточной дозе и разделен на две цветные половины одинакового состава. Пилобакт АМ из набора больным рекомендуется принимать 2 раза в сутки непосредственно перед едой. Сведения о терапевтической эффективности Пилобакта АМ в лечении больных представлены не только за рубежом, но и в РФ. В частности, высокая эффективность Пилобакта АМ подтверждена в России (97%) в публикациях отечественных исследователей [Ивашкин В.Т., Шептулин А.А. и соавт., 2004; Минущкин О.Н. и соавт., 2008].

Показания к применению Пилобакта АМ: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки,

хронический гастрит. Противопоказания: гиперчувствительность к компонентам Пилобакта АМ (омепразолу, кларитромицину и амоксициллину, а также к антибиотикам групп макролидов), почечная или печеночная недостаточность, порфирия, беременность, период лактации, детский возраст.

В случае неудачи трехкомпонентной терапии первой линии в регионах с низкой резистентностью *H. pylori* к кларитромицину необходимо переходить на терапию второй линии. В качестве такой терапии рекомендуется квадротерапия с препаратами висмута (ИПП + метронидазол + тетрациклин + висмута трикалия дицитрат) или тройная терапия с левофлоксацином (ИПП + амоксициллин + левофлоксацин) (А, 1а). Однако необходимо учитывать растущий уровень резистентности к левофлоксацину, который может в будущем поставить под угрозу эффективность данной схемы (В, 2b) [9,20]. Ввиду высокой частоты применения препаратов фторхинолонового ряда у пациентов с хроническими бронхолегочными заболеваниями, настоятельно не рекомендуется использовать эрадикационную схему с левофлоксацином у данной категории пациентов [9].

В случае неудачи трехкомпонентной терапии первой линии в регионах с низкой резистентностью *H. pylori* к кларитромицину необходимо переходить на терапию второй линии — тройную терапию с левофлоксацином (ИПП + амоксициллин + левофлоксацин) (D, 5)

При неэффективности схем терапии второй линии как в регионах с низкой резистентностью *H. pylori* к кларитромицину, так и с высокой — дальнейший алгоритм лечения необходимо подбирать индивидуально с учетом определения резистентности конкретного штамма инфекта к антибиотикам (А, 4).

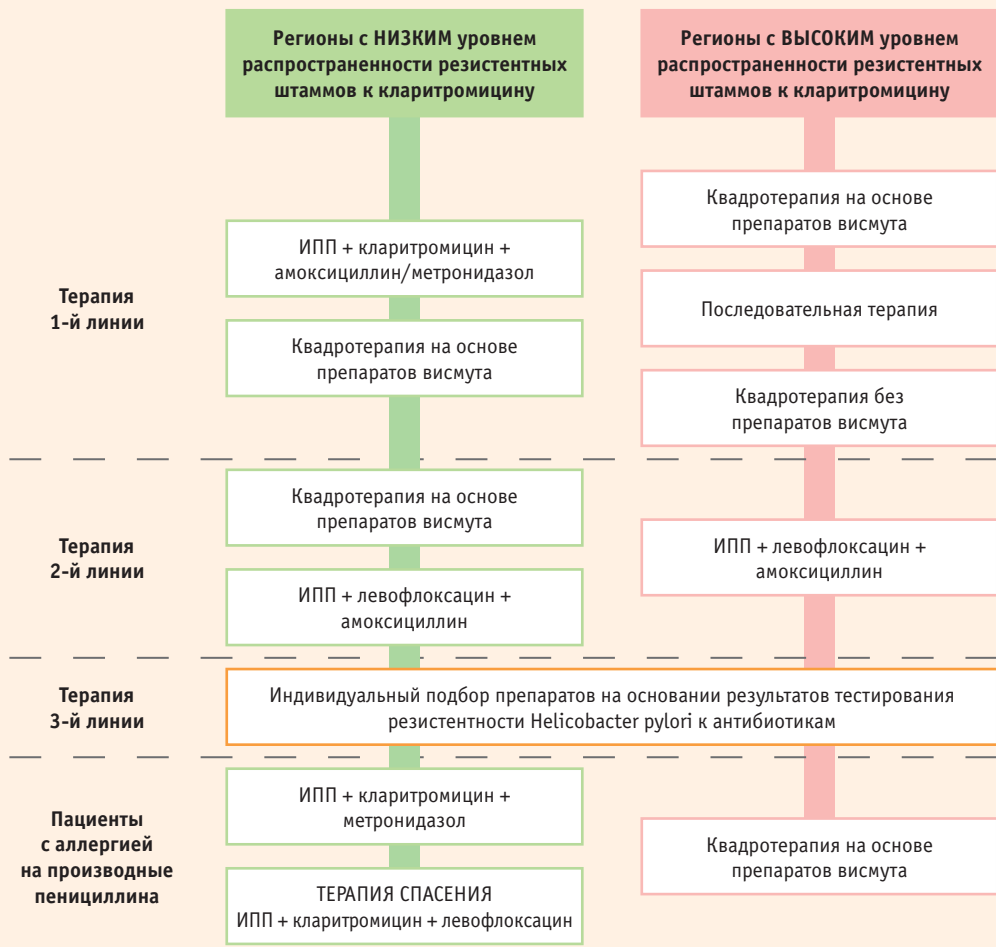
Одним из нововведений консенсуса Маастрихт IV стали регламентированные схемы эрадикационной терапии для пациентов с аллергией на производные пенициллина, когда нельзя использовать схемы с включением амоксициллина. Так, у этой категории пациентов в регионах с низким уровнем резистентности *H. pylori* к кларитромицину в качестве терапии первой линии может применяться

схема «ИПП + кларитромицин + метронидазол», а в регионах с высоким уровнем резистентности к кларитромицину — квадротерапия с препаратами висмута (ИПП + метронидазол + тетрациклин + висмута трикалия дицитрат). При этом в качестве альтернативы (терапия спасения) в регионах с низким уровнем резистентности к фторхинолонам может использоваться схема «ИПП + кларитромицин + левофлоксацин» (В, 2с).

Вышеназванные алгоритмы и схемы эрадикационной терапии в соответствии с консенсусом Маастрихт IV представлены на *рисунке 1*.

Рекомендуемый дальнейший алгоритм ведения пациента, в т. ч. контроль эрадикации, не претерпел существенных изменений с момента принятия консенсуса Маастрихт III. Контроль эрадикации необходимо проводить не ранее чем через 4 недели после окончания лечения (В, 2b). При этом приори-

Рисунок 1. Схемы эрадикационной терапии *H. pylori*, рекомендуемые консенсусом Маастрихт IV



квадротерапия на основе препаратов висмута – ИПП + метронидазол + тетрациклин + висмута трикалия дицитрат;
квадротерапия без препаратов висмута – ИПП + кларитромицин + амоксициллин + метронидазол;
последовательная терапия – ИПП + амоксициллин (первые 5 дней), ИПП + кларитромицин + метронидазол (последующие 5 дней)

тет должен отдаваться таким диагностическим процедурам, как дыхательный тест с ^{13}C -мочевиной и анализ кала на наличие антигенов с применением моноклональных антител. Использование серологических методов диагностики в этом случае не рекомендуется (А, 1а).

■ К препаратам, содержащим в себе все необходимые для эрадикации компоненты, относят Пилобакт АМ – комбинированный набор лекарственных средств, состоящий из 7 стрипов, каждый из которых рассчитан на один день терапии. Стрип содержит 2 капсулы омепразола (20 мг), 2 таблетки кларитромицина (500 мг) и 4 капсулы амоксициллина (500 мг).

Экспертный совет также регламентировал показания для длительной кислотосупрессивной терапии. Так, в случае неосложненной язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК) длительное применение ИПП после эрадикации *H. pylori* не рекомендуется (А, 1а). Напротив, при язвенной болезни желудка (ЯБЖ) и осложненной ЯБДПК пролонгация приема ИПП рекомендуется (А, 1б). При язвенном кровотечении эрадикационную терапию *H. pylori* следует начинать с возобновления перорального питания (А, 1б).

Большое внимание экспертов было уделено вопросам канцеропревенции, а также роли и месту эрадикации *H. pylori* в поднятом вопросе, чему был посвящен отдельный блок консенсуса Маастрихт IV. Безусловно, актуальность данной проблемы определяется высокой распространенностью рака желудка в популяции с ежегодным показателем смертности около 1 млн человек [10]. По оценкам ряда эпидемиологических исследований, риск некардиального рака желудка при инфицировании *H. pylori* увеличивается примерно в три раза [9].

Одно из первых утверждений уже было озвучено в рамках консенсуса Маастрихт III: инфекция *H. pylori* является основным фактором риска рака

желудка, ввиду чего эрадикация *H. pylori* считается наиболее перспективной стратегией по снижению частоты рака желудка (А, 1а). При этом стоит отметить, что эрадикационная терапия является эффективным элементом канцеропревенции лишь в том случае, когда она назначается до развития преднеопластических состояний [21].

На сегодняшний день имеются весомые доказательства того, что инфицирование *H. pylori* оказывает прямое мутагенное действие в клеточных линиях и животных моделях (С, н/о). Такое действие патогена было продемонстрировано у мышей [22, 23]. При этом важную роль как бактериальному онкогену отводят CagA, трансгенная экспрессия которого в экспериментальных исследованиях у мышей приводила к развитию рака желудка даже при отсутствии гастрита [24].

На риск развития рака желудка влияют факторы вирулентности *H. pylori* (А, 1а) и генетические факторы хозяина (А, 1б), однако специфического маркера, рекомендованного для использования в клинической практике, и в той и в другой ситуации на настоящий момент не существует. Определенные работы в этом отношении касаются детектирования полиморфизмов IL-1 β , TNF- α , INF- γ , IL-8, IL-10 как возможных маркеров-предикторов атрофии и рака желудка [25, 26]. Однако полученных данных в этом направлении пока недостаточно для их применения в практической медицине.

О повышенном риске злокачественного перерождения свидетельствует атрофия и кишечная метаплазия. Считается, что на функциональном уровне задействованы следующие механизмы формирования неопластической трансформации:

- атрофический гастрит с поражением тела желудка инициирует гипохлоргидрию (А, 2с);
- гипохлоргидрия приводит к избыточному росту других микроорганизмов (кроме *H. pylori*), продуцирующих метаболиты, обладающие канцерогенным потенциалом (А, 2с).

В условиях гипохлоргидрии возможен избыточный рост микроорганизмов, сосуществующих с *H. pylori*, в частности нитрозирующих бактерий, способных к синтезу потенциально канцерогенных

веществ и реактивных форм кислорода, способствующих неопластической трансформации.

Эрадикация *H. pylori* с целью профилактики рака желудка экономически целесообразна в популяциях с высоким риском рака желудка. Экспертное мнение рабочей группы консенсуса Маастрихт IV касательно стратегии «test and treat» в рамках канцеропревенции заключается в том, что она должна применяться в указанных популяциях (А, 2с) не только в Азиатско-Тихоокеанском регионе, где уже рекомендуется применять стратегию эрадикации *H. pylori* в популяциях с высоким риском рака желудка, но и в других популяциях высокого риска, в т. ч. и в Европе.

Отдельно были освещены позиции экспертного совета касательно эрадикации *H. pylori* и ее роли в канцеропревенции.

■ На сегодняшний день имеются веские доказательства того, что эрадикация *H. pylori* уменьшает риск развития рака желудка (А, 1с).

■ Эрадикационная терапия *H. pylori* устраняет воспалительный процесс, замедляет или даже останавливает прогрессирование атрофии. В некоторых случаях процессы атрофии могут подвергнуться регрессии (А, 1а).

■ Проведение эрадикационной терапии *H. pylori* до развития предраковых состояний позволяет более эффективно снизить риск рака желудка (А, 1а).

■ Эрадикация *H. pylori* с целью профилактики рака желудка экономически целесообразна в популяциях с высоким риском рака желудка (В, 3).

■ Эрадикация *H. pylori* предоставляет дополнительные клинические и экономические преимущества, помимо профилактики рака желудка (В, 1а-4).

К настоящему времени серологические тесты для диагностики *H. pylori* и маркеры атрофии (пепсиноген I и II, гастрин-17) являются оптимальными неинвазивными методами для выявления лиц с высоким риском развития рака желудка (В, 1а). В частности, вариантом скринингового теста для диагностики рака желудка может явиться определение уровня пепсиногена I (Pg-I) в сыворотке крови как маркера тяжелой атрофии слизистой оболочки [27].

У пациентов с предраковыми состояниями должна проводиться стратификация риска, осно-

ванная на тяжести и распространенности процесса (В, 2b), ввиду чего повышается клиническая значимость классификации тяжести гастрита по системам морфологической оценки стадии атрофии и метаплазии (OLGA, OLGOM), которые дают довольно детальную информацию о возможном исходе заболевания, в особенности о вероятности его прогрессирования до рака желудка [9, 28].

Резюмируя вышесказанное, стоит отметить, что представления о диагностике и лечении инфекции *H. pylori* существенно сдвинулись вперед с момента идентификации патогенетической роли данного микроорганизма. Сегодня в медицинском сообществе *H. pylori* уже не рассматривается только через призму ее ассоциации с развитием язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, ведь значимость этого инфекта уже не ограничивается заболеваниями гастродуоденальной зоны. Постепенно расширяются клинические показания для назначения эрадикационной терапии, что, безусловно, довольно остро ставит вопрос о росте количества резистентных к антибиотикотерапии штаммов *H. pylori* в мире.



ЛИТЕРАТУРА

1. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C. et al. Current European concepts in the management of helicobacter pylori infection: the Maastricht consensus report. The European helicobacter pylori study group (EHPG). Eur J Gastroenterol Hepatol 1997; 9: 1–2.
2. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C. et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. Gut 2007; 56: 772–81.
3. Калинин А.В. Хронический гастрит // Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение. М.: Миклош, 2007. С. 59–92.
4. Исаков В.А., Домарадский И.В. Хеликобактериоз. М.: Медпрактика, 2003. — 412 с.
5. Atherton J.C., Blaser M.J. Coadaptation of Helicobacter pylori and humans: ancient history, modern implications. J Clin Invest. 2009 Sep; 119(9): 2475–87.
6. Yamaoka Y. Mechanisms of disease: Helicobacter pylori virulence factors. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2010 Nov; 7(11): 629–41.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.