

УДК: 616.33-002.44

Маастрихт-3. Рекомендации Маастрихтского консенсуса по лечению инфекции *Helicobacter pylori*

И.Л. Кляритская, Ю.А. Мошко, В.В. Кривой

*Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского,
Симферополь*

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, лечение, Маастрихт-3

В 1987 была основана Европейская группа по изучению *Helicobacter pylori* (EHSG). Её целями стало проведение многопротокольных исследований патогенеза геликобактериоза. EHSG организует ежегодные конференции и целевые группы, на которых обсуждаются результаты клинических исследований: показания к лечению хеликобактериоза и конкретные методы лечения пациентов с инфекцией *Helicobacter pylori*. Самая активная область исследования хеликобактериоза в настоящее время — определение связи *Helicobacter pylori* и рака желудка. Она является одной из главных проблем здравоохранения в настоящее время.

В 2005 году в Маастрихте состоялась новая встреча, касающаяся проблем хеликобактериоза.

Вопросы, которые обсуждались на ней в этом году, были разделены на три группы:

- Кого лечить?
- Как диагностировать и лечить *H. pylori*?
- Профилактика рака желудка методом эрадикации *H. pylori*.

Кого лечить?

Отправной точкой в этом вопросе послужил предыдущий консенсус, изданный Европейской Группой по изучению *Helicobacter pylori* в г. Маастрихте в 2000 г.

Абсолютными показаниями для проведения эрадикационной терапии являются:

- Пептическая язва (обострение, ремиссия, осложненная язва)
- Лимфома (MALToma)
- Атрофический гастрит

- Состояние после резекции по поводу рака желудка

- Пациенты, которые являются родственниками первой степени больных раком желудка

- По желанию пациентов - после полной консультации с врачом

Лечение диспепсии

Необходимо разграничить подходы к лечению диспепсии у больных, прошедших медицинское обследование и тех, которые не подвергались обследованию. Эти группы пациентов следует рассматривать отдельно. Терапия неисследованной диспепсии может иметь свои особенности в экономически развитых странах, где распространённость хеликобактериоза низкая. Взрослым пациентам моложе 45 лет с постоянной

диспепсией рекомендовался подход “test—and-treat”. Из лечения исключались лица с преобладанием гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), принимающие нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) или с тяжелыми диспептическими проявлениями. Возрастной диапазон таких пациентов может изменяться в зависимости от местных критериев.

Какой уровень инфицированности населения хеликобактериозом считается низким? Низкая распространенность по данным Маастрихтского консенсуса-2 — это число лиц с уровнем инфицирования менее 20 %.

В систематическом обзоре Cochrane заявлено, что принцип “test—and-treat” был столь же эффективен, как и эндоскопическое исследование у пациентов без риска малигнизации и, вероятно, будет более эффективным, чем кислотосупрессивная терапия. При этом он был менее дорогостоящим. Большинство пациентов с диспептическими жалобами имеют нормальные эндоскопические данные. Если при этом у них отсутствуют рефлюксные симптомы, то наиболее вероятным у них становится диагноз неязвенной диспепсии.

Cochrane обзор подтвердил, что этой категории больных показана эрадикация *H. pylori*.

Рекомендации Маастрихтского консенсуса-2005 по лечению геликобактериоза

- “Test—and-treat” *H. pylori* — стратегия выбора для пациентов с неисследованной диспепсией.

- Эрадикация *H. pylori* — метод выбора для пациентов, инфицированных *H. pylori*, и с исследованной диспепсией.

- “Test—and-treat” *H. pylori* - стратегия выбора у всех взрос-

лых пациентов с функциональной диспепсией в группах с высокой распространенностью *H. pylori*.

- Эффективность “test—and-treat” *H. pylori* низка в группах с низкой распространенностью *H. pylori*. В этой ситуации стратегия “test-and-treat” или эмпирическая антисекреторная терапия являются равноценными вариантами лечения.

ГЭРБ

Взаимосвязь между инфицированием больных *H. pylori* и рефлюкс-эзофагитом остаётся недоказанной. В предыдущем консенсусе 2000 года говорилось о желательности эрадикации *H. pylori* при назначении длительной антисекреторной терапии, необходимой для лечения ГЭРБ. Эта рекомендация была основана на сообщении, что такая терапия может ускорить прогрессирование *H. pylori*-индуцированного атрофического гастрита дна желудка. Дальнейшие исследования показали, что *H. pylori* может предохранять против развития ГЭРБ, но эти результаты не были абсолютно достоверными.

В рандомизированных контролируемых исследованиях уровень рецидивов ГЭРБ был одинаковым как у пациентов, пролеченных по поводу *H. pylori*, так и в группе получавших плацебо (83 % в обеих группах). То есть, антигеликобактерная терапия не влияла на эффективность терапии ингибиторами протонной помпы (ИПП).

Более свежие исследования не подтвердили также и теорию, что эрадикация *H. pylori* приводит к развитию эрозивного эзофагита или ухудшению симптомов у пациентов с ГЭРБ.

Большинство *H. pylori*-положительных пациентов ГЭРБ преимущественно имеют гастрит тела желудка, у которых терапия ИПП устраняет воспаление слизистой оболочки желудка и вызывает регресс атрофии желез. Наличие

у больных *H. pylori* не усиливает проявлений рефлюкса, и не ведёт к необходимости увеличения терапевтической дозы, что подтверждает преимущества эрадикации *H. pylori* у пациентов с ГЭРБ.

Рекомендации Маастрихтского консенсуса-2005 по лечению ГЭРБ

- Эрадикация *H. pylori* не вызывает развития ГЭРБ.

- Длительное подавление кислотной продукции влияет на выраженность и распространенность гастрита, стимулируя развитие гастрита тела желудка и тем самым, может ускорить процессы, ведущие к атрофии желез.

- Эрадикация *H. pylori* оставяет распространение атрофического гастрита, и может привести к регрессу атрофии. Влияние эрадикации *H. pylori* на развитие кишечной метаплазии сомнительно.

- Имеется обратное соотношение между распространенностью *H. pylori* и ГЭРБ в Азии, но причина этой взаимосвязи неизвестна.

- Эрадикация *H. pylori* не влияет на результаты терапии ИПП у пациентов с ГЭРБ в странах Западной Европы и США.

- Стандартное исследование на *H. pylori* не обязательно у больных ГЭРБ. Его нужно проводить у пациентов, длительно получающих поддерживающую терапию ИПП.

H. pylori и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)

Взаимосвязь между *H. pylori* и НПВП сложна. Оба фактора обуславливают развитие почти всех пептических язв. Они являются независимыми факторами пептической язвы и язвенного кровотечения. Эрадикация *H. pylori* недостаточно для предотвращения рецидива кровотечения у пациентов с высоким риском НПВП-гастропатий. Она не уско-

ряет заживление пептической язвы у пациентов, получающих антисекреторную терапию и продолжающих принимать НПВП.

В то же время имеются данные о том, что среди пациентов с инфекцией *H. pylori* и кровотечением из верхних отделов желудочно-кишечного тракта в анамнезе, получающих аспирин в низких дозах, эрадикация *H. pylori* была эквивалентна терапии ИПП в предотвращении рецидива кровотечения. Однако, эффективность ИПП в предотвращении рецидива кровотечения у пациентов, принимающих НПВП, была выше, чем результаты при эрадикации *H. pylori*. В исследовании учёных из Гонконга, эрадикация *H. pylori* сокращала риск кровотечения у *H. pylori*-положительных пациентов или у пациентов, которые имели диспепсию и язвенный анамнез перед началом терапии НПВП. Однако, эрадикация была недостаточна для полного предотвращения НПВП - гастропатий.

Клопидогрель также имеет повышенный риск провоцирования желудочно-кишечных кровотечений. Роль *H. pylori* в этой ситуации пока не ясна. Эффективность комбинации аспирина и клопидогреля требует ещё дальнейшего исследования. Среди пациентов с аспирин-индуцированным язвенным кровотечением в анамнезе, у которых язва зарубцевалась, комбинация аспирина и ИПП превосходила клопидогрель в предотвращении рецидива кровотечения. Поэтому в настоящее время пациентам с непереносимостью аспирина и язвенным кровотечением возможно рекомендовать клопидогрель, однако, эффект такой терапии не доказан.

Новой темой обсуждения стали действие ингибиторов циклооксигеназы-2 (COX-2) на *H. pylori*. Но ставшие недавно известными побочные действия этих препаратов привели к прекращению всех исследований в этой области.

Рекомендации Маастрихтского консенсуса-2005 по лечению пациентов, принимающих НПВП

- Эрадикация *H. pylori* показана лицам длительно применяющих НПВП, но она недостаточна для полного предотвращения НПВП-индуцированных язв.

- Пациенты, получающие НПВП, должны быть исследованы на *H. pylori*, и при положительном результате должны получать эрадикационную терапию для предотвращения пептической язвы или кровотечения.

- Пациенты, длительно получающие ацетилсалициловую кислоту, с кровотечением в анамнезе, должны быть исследованы на *H. pylori* и, при положительном результате, им необходимо провести эрадикационную терапию.

- У пациентов, длительно принимающих НПВП с язвенным кровотечением или язвой, поддерживающая терапия ИПП превосходит результаты эрадикации *H. pylori* в предотвращении рецидива язвы или кровотечения.

Педиатрия

В педиатрии, кроме пептической язвенной болезни, определены новые показания для эрадикации *H. pylori*. Хотя рецидивирующая с детства абдоминальная боль не является показанием для проведения стратегии “test-and-treat”, было признано, что необходимо обследовать детей, имеющих в семейном анамнезе пептическую язву и рак желудка, после исключения других возможных причин. Подобно взрослым, детям с необъяснимой анемией и отсутствием каких-либо других очевидных причин этого состояния нужно проводить эрадикацию инфекции *H. pylori*.

Утверждения и Рекомендации

- У детей и подростков имеются также другие показания для эрадикации инфекции *H. pylori* кроме пептической язвенной бо-

лезни.

Другие Проявления Болезни
Накапливаются данные об ассоциации между *H. pylori* и идиопатической тромбоцитопенией (ИТП). Отмечается значимое увеличение числа тромбоцитов после эрадикации *H. pylori*. В опубликованной литературе говорится об инфицировании 58 % пациентов с ИТП.

Эрадикационная терапия сопровождалась полной или частичной реакцией тромбоцитов в приблизительно половине случаев. Объяснение этого – перекрестная антигенная реактивность поверхности тромбоцитов и *H. pylori*. Необходимо провести плацебо контролируемые исследования для подтверждения этого преимущества.

Невозможность идентификации причин железодефицитной анемии у значительного числа пациентов с низким уровнем железа поднимает вопрос о том, нет ли других причин в формировании недостаточности железа. В последнее время увеличилось количество данных, указывающих на взаимосвязь между гастритом, ассоциированным с *H. pylori*, и железодефицитной анемией при отсутствии пептической язвенной болезни.

Утверждения и Рекомендации
Необходимо обследовать на инфекцию *H. pylori* и лечить пациентов с ИТП и необъясненной железодефицитной анемией. Отсутствует доказанная связь между *H. pylori* и другими экстраалиментарными заболеваниями.

Как Диагностировать и Лечить?

Терапия инфекции *H. pylori* тщательно разработана за последние 10 лет. Рекомендации, данные на конференции в Маастрихте в 1996, были уточнены в 2000. Большинство из них использовалось на других конференциях во всем мире. Однако за последние четыре года были уточнены некоторые моменты, что привело к вопросам и дискуссиям на 3-й

Маастрихтской Конференции.

Диагностика до лечения

В отношении диагностических тестов, обсуждение сосредоточилось на возможности применения, кроме дыхательного теста с мочевиной (UBT), других неинвазивных тестов. Во-первых, заявлено, что серологические методы можно рассматривать как диагностические тесты в небольшом количестве случаев, типа язвенного кровотечения, желудочной атрофии, ассоциированной с лимфатической тканью слизистой оболочки лимфомой (MALToma) и широко распространенное использование ингибиторов протонной помпы (PPIs) или антибиотиков. Действительно, прием PPI - причина ложноотрицательных результатов при всех диагностических исследованиях, кроме серологических, требующая отмены препарата, по крайней мере, за две недели до выполнения теста. Напротив, заявлено, что ни один из врачебных тестов (near-patient tests), обнаруживающих антител к *H. pylori* в моче и слюне не имеет какой-либо роли в настоящее время в протоколе лечения инфекцией *H. pylori*.

Напротив, stool test, приемлем для диагностики *H. pylori* так же, как UBT, особенно в случае применения стратегии 'test-and-treat'.

Касательно инвазивных методик, полагают достаточно ценными для назначения терапии положительные результаты быстрого уреазного теста при проведении эндоскопии у пациентов не получивших до этого лечения и предварительно не обследовавшихся неинвазивными методами.

Обсуждалась важность получения культуры микроорганизма для исследования ее чувствительности к кларитромицину, перед назначением схемы на основе кларитромицина как терапии первой линии. Рекомендовалось получение

культуры, если первично резистентность к этому антибиотику составляет более чем 15 - 20 % в соответствующей географической области или популяции или при неудачной эрадикации после применения двух схем терапии.

Также была подчеркнута важность контроля первичной резистентности в лабораториях в различных областях. При невозможности исследования чувствительности к кларитромицину не рекомендуется использовать этот антибиотик. Напротив, не рекомендуется обязательное исследование чувствительности к метронидазолу при терапии инфекцией *H. pylori*. Исследование чувствительности к метронидазолу требует дальнейшей стандартизации прежде, чем быть рекомендованным.

Как лечить?

По-прежнему рекомендуемой терапией первой линии является схема кларитромицин - PPI - амоксициллин или метронидазол, если изначальная резистентность к кларитромицину в области ниже

15 - 20 %. Однако, решено, что имеется небольшое преимущество использования метронидазола вместо амоксициллина и, поэтому, эта комбинация предпочтительнее в областях, где распространенность резистентности к метронидазолу ниже 40 %. Так же решено, что 14-дневная терапия в сравнении с семидневной имела небольшое преимущество в показателях успешности терапии. Однако, 14-дневная терапия не приемлема в соответствии с показателем стоимость/эффективность в большинстве стран. Другая адаптация этой терапии первой линии в различных географических областях мира касается доз. Следующее дополнение к 2-му Маастрихтскому консенсусу состоит в том, что квадротерапия на основе висмута, когда доступно, является приемлемой альтернативой терапии первой линии.

Относительно терапий второй линии, квадротерапия на основе висмута остается оптимальным выбором. При невозможности ее назначения рекомендуется схема PPI - амоксициллин или тетрациклин и метронидазол.

Как предварительно предложено, эрадикационная терапия после двух неудачных курсов различными схемами, должна базироваться на исследовании бактериальной чувствительности.

Последующие мероприятия после терапии

Среди последующих мероприятий у пациентов после эрадикации *H. pylori*, UBT остается предпочтительным тестом. Если его проведение невозможно, предпочтительнее определение антигена к *H. pylori* в кале с использованием моноклональных антител (stool-test). Эти исследования должны проводиться, по крайней мере, спустя четыре недели после окончания терапии.

На данном этапе, исследование патогенных факторов *H. pylori* и полиморфизма хозяина не считается полезным.

Инфекция H. pylori и предотвращение потенциального риска рака желудка

Рак желудка - главная проблема здравоохранения, т.к. заболеваемость раком желудка увеличивается, в значительной степени за счет развивающихся стран. Инфекция *H. pylori* - главная причина хронического гастрита у человека, состояния, запускающего патогенетическую последовательность событий, приводящих к атрофическому гастриту, метаплазии, дисплазии и раку. Суммарный анализ проспективных эпидемиологических исследований показал, что люди с инфекцией *H. pylori* имеют статистически значимый повышенный риск последующего развития некардиального рака желудка. Было также установлено, что и гистологические типы рака желудка, тесно связа-

ны с инфекцией *H. pylori*. Нерандомизированные клинические проспективные исследования в Японии показали, что уровень рака желудка был значительно выше у пациентов с инфекцией *H. pylori*, чем без нее, и что уровень рецидивирования опухоли, после эндоскопической резекции ранней формы рака желудка, был выше у лиц с инфекцией, чем без нее. Таким образом, установлено, что инфекция *H. pylori* - самый частый доказанный фактор риска некардиального рака желудка у человека.

Инфицирование *cagA*-положительными штаммами *H. pylori* увеличивает риск развития рака желудка. Полиморфизм кластера гена интерлейкина (IL)-1 связан с более высоким риском гипохлоргидрии (уровень вероятности = 9.1) и рака желудка (уровень вероятности = 1.9). Потенциальные внешние и внутренние экологические факторы желудочного карциногенеза включают: наследственный/семейный анамнез, прямые и косвенные (социальное происхождение, образа жизни); аутоиммунитет (*H. pylori* может вызывать начало аутоиммунного атрофического гастрита у некоторых пациентов с пернициозной анемией); воздействие профессиональных факторов / нитратов/ нитритов/нитрозо комплексов (при ди-

абете I-го типа); предпочтение некоторых продуктов (соль, пересоленную пищу, красное мясо и курение); общие (низкий социально-экономический и географический статус, например) и фармакологический (супрессию желудочной секреции). Все эти данные показывают, что факторы бактериальной вирулентности, генетические факторы человека и экологические факторы вносят свой вклад в риск развития рака желудка.

Эрадикация *H. pylori* предотвращает развитие пренеопластических изменений (атрофического гастрита и кишечной метаплазии) слизистой оболочки желудка. Относительно возможности, эрадикации *H. pylori* снижать риск рака желудка, свидетельствуют следующие факты:

- несколько нерандомизированных контролируемых исследований на животных и людях, показывают превентивный эффект эрадикации *H. pylori* на сокращение случаев рака желудка в группах высокого риска;
- несколько рандомизированных контролируемых исследований, показывают регресс предзлокачественных повреждений или, по крайней мере, уменьшение прогрессии по сравнению с контрольной группой после эрадикации *H. pylori*; и

· одно рандомизированное контролируемое исследование показывает отсутствие сокращения удельного веса рака за пять лет, но показывает существенное сокращение случаев рака желудка в группе без пренеопластических повреждений.

Принято соглашение, что эрадикация *H. pylori* потенциально уменьшает риск развития рака желудка. Кроме того, оптимальным временем для эрадикации *H. pylori* является момент до развития пренеопластических повреждений (атрофии и кишечной метаплазии). Также принято соглашение, что потенциал предотвращения рака желудка в глобальном масштабе ограничен в настоящее время доступными схемами терапии. Таким образом, необходимы новые схемы терапии для глобальной стратегии предотвращения рака желудка.

Литература

1. *Guidelines for the Management of Helicobacter pylori Infection. Summary of the Maastricht-3 2005 Consensus Report*
2. P. Malfertheiner, F. Megraud, C. O' Morain. *European gastroenterology review 2005*, p. 59-60

Маастрихт-3. Рекомендації Маастрихтського консенсусу по лікуванню інфекції *Helicobacter pylori*

І.Л. Кляритьська, Ю.О. Мошко, В.В. Кривой

У статті розглянуті новітні методи діагностики та лікування хвороб, сполучених із інфекцією *Helicobacter pylori* на підґрунті рекомендацій Маастрихтського консенсусу 2005 року.

Maastricht-3. Guidelines of the Maastricht consensus for the Management of Helicobacter pylori infection.

I.L. Klyaritskaya, Y.A. Moshko, V.V. Krivoi

The article regards contemporary approaches to diagnosis and treatment of Helicobacter pylori-concerned diseases on the basis of Maastricht consensus – 2005.