

УДК [616.98:579.835.12](063)

Обсуждение докладов рабочего совещания Европейской группы по изучению инфекции *Helicobacter pylori* (Любляна, 2012)

А.А. Шептулин

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Review of the European *Helicobacter* Study Group Workshop reports (Ljubljana, 2012)

A.A. Sheptulin

State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Цель обзора. Обсудить доклады, заслушанные в ходе рабочего совещания Европейской группы по изучению инфекции *Helicobacter pylori* (Любляна, 13–15.09.2012).

Основные положения. Продолжают изучаться возможные корреляции инфекции *H. pylori* с частотой развития различных заболеваний – как положительные (с колоректальным раком, заболеваниями печени, болезнью Альцгеймера), так и отрицательные (с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, аденокарциномой пищевода, хроническими воспалительными заболеваниями кишечника, бронхиальной астмой). В силу растущей резистентности *H. pylori* к различным антибиотикам нуждаются в дальнейшем совершенствовании схемы эрадикационной терапии.

Заключение. Патогенетические и клинические аспекты проблемы инфекции *H. pylori* требуют дальнейших исследований.

Ключевые слова: инфекция *Helicobacter pylori*, резистентность, эрадикационная терапия.

The aim of review. To discuss the reports delivered at the International Workshop of the European *Helicobacter* Study Group (Ljubljana, Slovenia, 13-15 September 2012).

Summary. Possible correlations of *H. pylori* infection with rate of various diseases development – both positive (colorectal cancer, liver diseases, Alzheimer's disease), and negative (gastroesophageal reflux disease, adenocarcinoma of the esophagus, chronic inflammatory bowel diseases, bronchial asthma) continue to be studied. Increasing resistance *H. pylori* to various antibiotics require the further improvement of modes of eradication therapy.

Conclusion. Pathogenic and clinical aspects of *H. pylori* infection issue require further investigation.

Key words: infection *Helicobacter pylori*, resistance, eradication therapy.

Шептулин Аркадий Александрович – доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО ИМГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России. Контактная информация: arkalshep@gmail.com; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Sheptulin Arkady A. – MD, PhD, professor of the chair of internal diseases propedeutics, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Contact information: arkalshep@gmail.com; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld. 1. Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation

С 13 по 15 сентября 2012 г. в Любляне (Словения) проходило рабочее совещание Европейской группы по изучению инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) [European Helicobacter Study Group]. В нем приняли участие известные и авторитетные специалисты по данной проблеме: С. О'Morain (Ирландия), D. Graham (США), Р. Malfertheiner (Германия), F. Megraud (Франция), Р. Sipponen (Финляндия), А. Axon (Великобритания), R. Hunt (Канада), F. Bazzoli (Италия) и др.

Поскольку основные положения консенсуса «Маастрихт-4», касавшиеся современных подходов к диагностике и лечению инфекции *H. pylori*, были подробно освещены в ходе предыдущего рабочего совещания этой группы (Дублин, 2011), тематика данного форума была более разнообразной и включала в себя в ряду прочих недостаточно изученные и противоречиво освещаемые проблемы.

До сих пор остается открытым вопрос — когда появился у человека пилорический геликобактер? Как показал в своем докладе J. Atherton (Великобритания), история «сосуществования» пилорического геликобактера и человека насчитывает более 50 000 лет. Понятно, что ни подтвердить, ни опровергнуть эти цифры невозможно. Однако, по сообщению D. Graham (США), в 2012 г. в Китае были найдены хорошо сохранившиеся останки человека, умершего более 2000 лет назад. При вскрытии установлено, что он умер от прободения язвы препилорического отдела желудка и был при жизни инфицирован *H. pylori*.

Официальной датой открытия Нобелевскими лауреатами Б. Маршаллом (B. Marshall) и Р. Уорреном (R. Warren) этого микроорганизма считается 1983 г. Но в докладе А. Sonnenberg (США) приведены убедительные данные, что в 1899 г. профессор Краковского университета В. Яворский сделал от руки карандашный рисунок картины слизистой оболочки желудка, которую он наблюдал в микроскоп. На этом рисунке был явственно виден пилорический геликобактер. В. Яворский назвал его *V. rugula* и в опубликованной работе высказал предположение о его этиологической роли в развитии заболеваний желудка. Однако в дальнейшем об этой работе забыли, поскольку она была напечатана на польском языке. Отсюда напрашивается вывод: новые факты и предложения следует всегда публиковать, как принято сейчас говорить, в рейтинговых журналах.

Кто передает пилорический геликобактер детям? М. Okuda и соавт. (Япония) представили результаты исследования об инфицированности *H. pylori* детей, их родителей, а также дедушек и бабушек. У родителей *H. pylori*-отрицательных детей частота выявления микроорганизма составила 8,5%, тогда как у родителей *H. pylori*-положительных детей — 47,5%. А

вот представители более старшего поколения, по-видимому, не играют существенной роли в передаче *H. pylori* внукам: частота обнаружения инфекции у дедушек и бабушек *H. pylori*-отрицательных и *H. pylori*-положительных детей оказалась одинаковой (около 50%).

Вопросы связи *H. pylori* с язвенной болезнью, функциональной диспепсией и раком желудка на совещании практически не обсуждались, так как они детально были отражены в консенсусе «Маастрихт-4». Тем не менее, важными следует признать данные, которые приведены Т. Kosunen и соавт. (Финляндия). Согласно этим данным, после начала проведения эрадикации *H. pylori* показатели смертности от язвенной болезни, как среди мужчин, так и среди женщин, снизились более чем в 3 раза.

Еще раз было подтверждено (J.H. Wadell, Дания), что клинические симптомы функциональной диспепсии не зависят от наличия или отсутствия инфекции *H. pylori*. Р. Moayyedi (Канада) и F. di Mario и соавт. (Италия) представили результаты двух мета-анализов, включавших более 4000 больных каждый, и показали, что эффективность эрадикации в отношении устранения симптомов функциональной диспепсии остается низкой. Показатели NNT — number needed to treat (число больных, которых нужно пролечить, чтобы у одного пациента был достигнут положительный эффект) в первом мета-анализе составили 10, во втором — 14. Через 15 лет после эрадикации симптомы функциональной диспепсии, несмотря на отсутствие инфекции *H. pylori*, сохранялись у 70% больных. Поэтому, по мнению авторов, целесообразность проведения эрадикации *H. pylori* при данном заболевании определяется только снижением риска развития язвенной болезни и рака желудка.

Два доклада поставили под сомнение, казалось бы, незыблемое сейчас положение о том, что своевременное выявление выраженной атрофии слизистой оболочки желудка и ее оценка с применением новой гистологической классификации хронического гастрита OLGA [Operative Link for Gastritis Assessment], учитывающей степень атрофии и кишечной метаплазии, позволяют кардинально улучшить ситуацию с поздней диагностикой злокачественных новообразований желудка. Как показали М. Leia и соавт. (Латвия), в большинстве случаев рак протекает с нормальным уровнем пепсиногена I и II, что свидетельствует об отсутствии атрофических изменений фундального отдела желудка и снижает ценность применения «Гастропанели». М. Varbanova и соавт. (Германия) пришли к заключению, что рак желудка не коррелирует с выраженностью атрофии и кишечной метаплазии по классификации хронического гастрита OLGA.

Несколько докладов было посвящено возможной связи *H. pylori* с развитием некоторых забо-

леваний и их осложнений. Применительно к одним заболеваниям эта связь оказалась положительной, применительно к другим — отрицательной.

Так, Т. Rokkas (Греция) привел данные о наличии положительной корреляции между инфекцией *H. pylori* и возникновением аденоматозных полипов толстой кишки и колоректального рака. По результатам мета-анализа, при наличии *H. pylori* относительный риск (ОР) развития аденоматозных полипов составил 1,36–1,92, а колоректального рака — 1,24. Автор предположил, что неблагоприятное влияние микроорганизма может реализовываться через следующую цепочку событий: инфицирование слизистой оболочки желудка *H. pylori* приводит к ее атрофическим изменениям, что вызывает повышение выработки в G-клетках антрального отдела гастрина, стимулирующего, в свою очередь, пролиферацию колоноцитов.

Изучалась возможная роль *H. pylori* в развитии заболеваний печени. Так, L.D. Silva и соавт. (Бразилия) выявили независимую связь между обнаружением ДНК пилорического геликобактера в гепатоцитах и вирусными гепатитами В и С, причем характеристики микроорганизмов, найденных в гепатоцитах, совпадали с таковыми у бактерий, выделенных со слизистой оболочки желудка. По мнению авторов, это говорит о ретроградном пути их проникновения в печень. Примечательно, что у больных с алкогольными поражениями органа и аутоиммунным гепатитом ДНК пилорического геликобактера в гепатоцитах обнаружить не удалось.

A. Agrawal и соавт. (Индия) изучали связь между начальными проявлениями печеночной энцефалопатии и уровнем аммиака при циррозах печени, с одной стороны, и инфицированностью больных *H. pylori*, с другой. Оказалось, что у таких пациентов инфекция *H. pylori* выявлялась значительно чаще, чем у больных без признаков печеночной энцефалопатии (соответственно в 63 и 37% случаев), а уровень аммиака в крови был существенно выше. Эрадикационная терапия приводила к снижению содержания аммиака в крови и улучшению результатов психометрических проб.

L. Leteneur (Франция) установил наличие положительной корреляции между инфекцией *H. pylori* и развитием болезни Альцгеймера (ОР=1,45). Автор предположил, что пилорический геликобактер, выступающий здесь в роли триггера, способен вызывать — по типу молекулярной мимикрии — клеточный и гуморальный ответ (возможно, с участием провоспалительных цитокинов), приводящий к перекрестным иммунным реакциям с развитием демиелинизирующих процессов в нервной ткани.

Предшествующие исследования указывали на более высокую частоту выявления антител к *H. pylori* у больных ишемической болезнью серд-

ца (ИБС) и их корреляцию с высоким уровнем триглицеридов. Однако последующие работы не подтвердили связь между инфекцией и ИБС. Как отметил F. Franceschi (Италия), в истекшем году было опубликовано только одно исследование по этой проблеме с отрицательными результатами.

Несмотря на то, что консенсус «Маастрихт-4» отверг предположение о возможной протективной роли микроорганизма при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, J. Atherton (Великобритания) представил данные о наличии отрицательной связи между инфекцией *H. pylori* и развитием рефлюкс-эзофагита (ОР=0,67), пищевода Баррета (ОР=0,46) и аденокарциномы пищевода (ОР=0,37).

Т. Rokkas (Греция) привел результаты мета-анализа 35 работ о связи хронических воспалительных заболеваний кишечника с наличием *H. pylori*, показав отсутствие корреляции с возникновением неспецифического язвенного колита (ОР=0,516) и болезни Крона (ОР=0,405).

F. Franceschi (Италия) в своем докладе продемонстрировал выводы опубликованных в последние годы нескольких работ, свидетельствующих о меньшем риске развития бронхиальной астмы у детей, инфицированных *H. pylori*. В экспериментальных исследованиях на животных было обнаружено, что наличие микроорганизма снижает гиперчувствительность рецепторов бронхов к действию аллергенов.

Спорным пока остается вопрос о связи *H. pylori* и метаболического синдрома. С одной стороны, как указал F. Franceschi (Италия), получены данные о более высокой частоте метаболического синдрома при инфицировании *H. pylori* и наличии положительной корреляции между инфекцией и инсулинорезистентностью. С другой стороны, как отметил автор, эрадикационная терапия ведет к увеличению концентрации грелина, снижению уровня лептина, повышению аппетита и, как следствие, к достоверному увеличению массы тела и риска развития ожирения.

Ряд докладчиков (S. Everica, Словения; V. Plecko и соавт., Хорватия; T. Alarkon и соавт., Испания; T. Becerikli и соавт., Турция) привели данные о резистентности *H. pylori* к антибиотикам в разных странах, заметно отличавшиеся друг друга. В частности, показатели резистентности к амоксицилину колеблются в настоящее время от 0% (в Словении) до 10,4% (в Испании), к кларитромицину — от 16% (в Словении) до 40% (в Испании), к метронидазолу — от 29% (в Словении) до 33% (в Испании), к левофлоксацину — от 2,1% (в Испании) до 26,7% (в Турции), к рифабутину — от 2,1% (в Германии) до 26,5% (в Испании).

J. Gispert (Испания), основываясь на очень большом материале, представил современные возможности ступенчатого лечения, позволяющие в

итоге достичь эрадикации у подавляющего числа больных. Так, при применении в течение 10–14 дней стандартной тройной терапии (ингибиторы протонной помпы, амоксициллин, кларитромицин) в качестве схемы первой линии частота эрадикации составляет 80%. При назначении квадротерапии (ингибиторы протонной помпы, препараты висмута, тетрациклин, метронидазол) как терапии второй линии аналогичный показатель колеблется от 79% (при 10-дневном курсе) до 82% (при 14-дневном). При этом, однако, общая вероятность достижения эрадикации (с учетом эффективности схемы первой линии) повышается до 94%. 10-дневный курс терапии третьей линии (ингибиторы протонной помпы, амоксициллин, левофлоксацин) оказывается эффективным в 84% случаев, а общая вероятность достижения эрадикации возрастает до 98%. Наконец, 10-дневная терапия четвертой линии (ингибиторы протонной помпы, амоксициллин и рифабутин), эффективный у 50% больных, дает возможность довести общую вероятность эрадикации до 99,5%. Когда одного из крупнейших специалистов по гелико-

бактерной инфекции Д. Грехэма (D. Graham) попросили прокомментировать эти данные и сказать, сколько в его практике было случаев, когда ступенчатая эрадикационная терапия не позволяла бы ему добиться эрадикации, получили ответ: «Ни одного».

Таким образом, завершая обзор докладов рабочего совещания Европейской группы по изучению инфекции *Helicobacter pylori*, следует отметить, что указанная проблема еще очень далека от своего решения. Необходимо продолжение изучения корреляции инфекции *H. pylori* с различными заболеваниями — как положительной связи (с колоректальным раком, болезнями печени, нейродегенеративными заболеваниями), так и отрицательной (с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и аденокарциномой пищевода, хроническими воспалительными заболеваниями кишечника, бронхиальной астмой). С учетом растущей устойчивости *H. pylori* к антибиотикам требуют постоянного совершенствования схемы эрадикационной терапии.