

Основные положения Киотского согласительного совещания по проблеме гастрита, ассоциированного с инфекцией *Helicobacter pylori*

А.А. Шептулин

Кафедра пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ, Москва, Российская Федерация

Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis: summary

A.A. Sheptulin

Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Moscow, the Russian Federation

Цель обзора. Изложить основные вопросы, рассматривавшиеся в ходе Киотского согласительного совещания по проблеме гастрита, связанного с инфекцией *Helicobacter pylori*.

Основные положения. На обсуждение экспертов были вынесены 22 вопроса, в ответах на которые сформулированы 24 положения и проведено голосование с оценкой степени рекомендации, уровня доказательности и уровня согласия. При этом уровень согласия по всем положениям превысил 80%.

Была предложена новая классификация гастрита и дуоденита, основанная на этиологическом подходе. Рекомендовано именовать больных с диспепсией, у которых эрадикационная терапия привела к стойкому клиническому эффекту и исчезновению жалоб, как пациентов, страдающих диспепсией, ассоциированной с инфекцией *H. pylori*, и выделять их из группы больных с функциональной диспепсией.

Для диагностики хронического гастрита предложено шире использовать современные методы магнификационной эндоскопии. Подчеркнуто, что своевременная эрадикационная терапия, проводимая до развития выраженных атрофических изменений, способна снизить риск возникновения рака желудка.

The aim of review. To present basic issues of *Helicobacter pylori* gastritis that were covered during Kyoto consensus meeting.

Key points. The panel of experts had discussed 22 questions, the answers to which resulted in formulation of 24 statements that were voted with estimation of degree of evidence, recommendation grade and consensus strength. Thus the consent rate has exceeded 80% for all statements.

New classification of gastritis and duodenitis, based on the etiological approach has been proposed. It is recommended to qualify dyspepsia cases with sustained symptomatic improvement after successful eradication therapy as *H. pylori*-associated dyspepsia, and to distinguish them from functional dyspepsia.

Broader application of magnification endoscopy methods is recommended for diagnostics of chronic gastritis. It is stressed, that the duly eradication therapy which is carried out before development of severe atrophy is capable to decrease the risk of stomach cancer.

Conclusion. Proceedings and conclusions of consensus can become a cornerstone for development of new international gastritis classification.

Key words: infection *Helicobacter pylori*, gastritis, stomach cancer.

Шептулин Аркадий Александрович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ПМГМУ им. И.М. Сеченова. 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 МГМУ им. И.М. Сеченова»

Sheptulin Arkady A. — MD, PhD, professor, Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, Sechenov First Moscow state medical university. Contact information: arkalshep@gmail.com; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1. Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, Sechenov First Moscow state medical university

Заключение. Материалы и выводы согласительного совещания могут стать основой для создания новой международной классификации гастритов.

Ключевые слова: инфекция *Helicobacter pylori*, гастрит, рак желудка.

С 31.01 по 01.02. 2014 г. в г. Киото (Япония) состоялось совещание, посвященное выработке согласованных рекомендаций по 4 основным вопросам: новой классификации хронического гастрита и дуоденита; выделению из функциональной диспепсии в качестве ее самостоятельной формы диспепсии, обусловленной инфекцией *H. pylori*; современным подходам к диагностике хронического гастрита, ассоциированного с *H. pylori*, и проведению эрадикационной терапии (кому, когда и как).

По результатам совещания группа известных специалистов по хроническому гастриту и инфекции *H. pylori* в составе К. Sugano (Япония), J. Tack (Бельгия), E.J. Kuipers (Нидерланды), D.J. Graham (США), E.M. El-Omar (Великобритания), S. Miura (Япония), К. Haruma (Япония), М. Asaka (Япония), N. Uemura (Япония), P. Malfertheiner (Германия) подготовила рекомендации, которые были опубликованы в 2015 г. в журнале Gut [6]. В введении обосновывается необходимость проведения такого совещания и выработки его итогового документа.

Как известно, в настоящее время кодировка тех или иных форм хронического гастрита регламентируется Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра (МКБ-10) с использованием рубрики K29 [1]. Вместе с тем указанная классификация не включает в себя самую частую форму этого заболевания — гастрит, связанный с инфекцией (*H. pylori*). Кроме того, по мнению исследователей, упомянутая классификация не соответствует строгому этиологическому подходу, а представляет собой смесь из этиологических и фенотипических признаков и включает помимо гастрита также дуоденит, что делает необходимым ее пересмотр.

Многочратно подтверждено, что в сравнительно небольшом проценте случаев симптомы диспепсии могут быть обусловлены *H. pylori*-ассоциированным гастритом, однако помещению их, как образно подчеркивалось, «под зонтик» функциональной диспепсии не вполне корректно, в связи с чем требуется изменение статуса этой формы диспепсии с учетом современных данных о гастрите, ассоциированном с инфекцией *H. pylori*.

Совершенствование эндоскопических методов диагностики хронического гастрита, а также широкое внедрение в клиническую практику новых

методов выявления *H. pylori* (уреазный дыхательный тест, обнаружение антигена микроорганизмов в кале, серологические исследования) и оценки выраженности гастритических изменений (классификации OLGA и OLGIM) предполагают, как отмечалось в ряде выступлений, целесообразность обсуждения обоснованности их применения. Наконец, до сих пор остается неясным, в каких случаях и каким образом нужно проводить эрадикационную терапию при *H. pylori*-ассоциированном гастрите. Этот вопрос, по мнению авторов, также требует согласованного решения.

По указанным 4 позициям были сформулированы 22 клинических вопроса и в качестве ответов представлены 24 положения, которые считались утвержденными, если при голосовании они были одобрены полностью или с незначительными поправками более чем 80% участников. Этот уровень одобрения был достигнут по всем приведенным положениям. Кроме того, по системе GRADE оценивались степень рекомендаций (grade of recommendation), которая могла быть сильной (strong), умеренной (moderate) и слабой (weak), а также уровень доказательности (evidence level), подразделявшийся на высокий (high), умеренный (moderate) и низкий (low).

Первая секция итогового документа (положения 1–6) посвящена вопросам классификации гастрита, ассоциированного с инфекцией *H. pylori*. Так, с **положением 1** о том, что действующая сейчас классификация гастрита, содержащаяся в МКБ-10, является непригодной, согласились 100% участников голосования. Ее недостатком является то, что она учитывает только один этиологический фактор (алкоголь) и не включает в себя инфекцию *H. pylori* как самую частую причину хронического гастрита.

Также 100%-ный уровень согласия был достигнут в отношении **положения 2**, согласно которому новая предложенная классификация гастрита, содержащаяся в МКБ-11 (версия β), представляет собой шаг вперед по сравнению с предшествующим вариантом, поскольку построена по этиологическому принципу. Было подчеркнуто, что новая классификация включает в себя три основные формы гастрита — ассоциированный с инфекцией *H. pylori*, лекарственно обусловленный и аутоиммунный. Кроме того, дуоденит, который в классификации МКБ-10 указан в одной рубрике с гастритом, был выделен в качестве самостоятельной рубрики.

Киотское согласительное совещание предложило для последующего клинического апробирования уточненный вариант новой классификации гастрита. Он предусматривает следующие рубрики и подрубрики: аутоиммунный гастрит; инфекционные гастриты с такими формами, как гастрит, связанный с инфекцией *H. pylori*; гастрит, вызванный другими бактериями (*Helicobacter heilmannii*, энтерококки, микобактерии, вторичный сифилитический гастрит); флегмонозный гастрит, вирусный гастрит (энтеровирусный, цитомегаловирусный), грибковый гастрит (мукомицоз желудка, кандидоз желудка, гистоплазмоз желудка), гастрит, вызванный паразитарными инфекциями (криптоспоридии, стронгилоидоз, анизакиаз); гастриты, обусловленные экзогенными факторами (лекарственный, алкогольный, радиационный, химический, вызванный гастро-дуоденальным рефлюксом, связанные с другими экзогенными факторами), специальные формы гастритов (лимфоцитарный, болезнь Менетрие, аллергический, эозинофильный), гастриты при заболеваниях, приводимых в других классификационных рубриках (гастрит, обусловленный саркоидозом, гастрит, вызванный васкулитом, гастрит связанный с болезнью Крона).

Положение 3, в котором говорится, что гастрит, обусловленный инфекцией *H. pylori*, целесообразно оценивать с учетом характера изменений желудка, поскольку риск развития рака и пептической язвы зависит от варианта гастрита, получило одобрение у 97,4% экспертов. Степень этой рекомендации была определена как сильная, а уровень доказательности — как высокий. Справедливость данного положения подтверждена, по мнению экспертов, хорошо известными фактами о связи риска возникновения рака желудка с падением секреции соляной кислоты и локализацией гастритических изменений в тех или иных отделах желудка.

В **положении 4** указывается на целесообразность характеристики гастрита с учетом его гистологической картины, так как риск развития рака желудка у больных с гастритом, вызванным инфекцией *H. pylori*, зависит от распространенности и выраженности воспаления и атрофии (степень рекомендации — сильная, уровень доказательности — высокий, уровень согласия — 100%).

Положение 5 содержит заключение о целесообразности рассмотрения эрозий желудка отдельно от гастрита. При этом делается вывод о зависимости естественного течения и клинической значимости эрозий желудка и двенадцатиперстной кишки от этиологии, а также о необходимости их дальнейшего изучения (степень рекомендации — сильная, уровень доказательности — низкий, уровень согласия — 100%).

Принципиальным является **положение 6**, в котором говорится о том, что гастрит, обуслов-

ленный *H. pylori*, следует считать инфекционным заболеванием вне зависимости от того, есть у больного клинические симптомы, а также такие осложнения, как пептическая язва и рак желудка (степень рекомендации — сильная, уровень доказательности — высокий, уровень согласия — 100%). Практическая важность этого положения заключается в том, что оно делает обоснованным проведение эрадикационной терапии во всех случаях обнаружения *H. pylori*.

Вторая секция итогового документа включает положения 7–11, посвященные связи диспепсии с инфекцией *H. pylori*.

В **положении 7** указывается, что у части больных гастрит, ассоциированный с *H. pylori*, может быть причиной возникновения симптомов диспепсии (степень рекомендации — сильная, уровень доказательности — высокий, уровень согласия — 100%).

Это положение является принципиально новым и может быть расценено как определенный шаг вперед в понимании связи гастрита и диспепсии. На протяжении последних 30 лет во всех Маастрихтских согласительных документах (I, II, и III пересмотров) подчеркивалось, что хронический гастрит, связанный с инфекцией *H. pylori*, не может служить причиной возникновения диспепсических симптомов. Число пациентов с сочетанием диспепсии и *H. pylori*-ассоциированного гастрита, которых надо пролечить, чтобы у одного больного исчезли жалобы (*number needed to treat*, NNT), составляло при этом 14. В настоящее время оно снизилось до 8. При этом исчезновение симптомов диспепсии через 6 месяцев после эрадикации совпадает по времени с уменьшением выраженности воспалительных изменений слизистой оболочки желудка, что, по мнению участников совещания, указывает на важную роль гастрита в развитии диспепсических симптомов у данных пациентов.

Ответ на вопрос 8 о том, следует ли рассматривать диспепсию, связанную с инфекцией *H. pylori*, как самостоятельную нозологическую форму, содержит два положения: 8А и 8В.

В **положении 8А** говорится о том, что симптомы диспепсии могут быть обусловлены инфекцией *H. pylori* в том случае, если ее эрадикация приводит к их долговременному исчезновению (степень рекомендации — сильная, уровень доказательности — высокий, уровень согласия — 97,4%).

Положение 8В служит прямым продолжением предыдущего и констатирует, что этот вариант диспепсии, ассоциированной с *H. pylori*, нужно рассматривать как отдельную форму заболевания (степень рекомендации — сильная, уровень доказательности — умеренный, уровень согласия — 92,1%).

Таким образом, при обнаружении у больных с синдромом диспепсии инфекции *H. pylori* пред-

лагается следующий диагностический алгоритм: если после проведения эрадикационной терапии отмечается стойкое (на протяжении 6–12 месяцев) исчезновение клинических симптомов, то таких больных следует считать страдающими *H. pylori*-ассоциированной диспепсией. Если клинического эффекта эрадикации достичь не удастся или он оказывается нестойким, рекомендуется такую диспепсию считать функциональной. Естественно, этот вывод будет правомерным только в том случае, если эрадикация была проведена с применением рекомендованных в настоящее время схем, включающих наиболее эффективные ингибиторы протонной помпы (в частности, рабепразол).

В **положении 9** указывается, что эрадикация инфекции *H. pylori* служит терапией первого выбора у *H. pylori*-положительных больных с синдромом диспепсии (степень рекомендации — сильная, уровень доказательности — высокий, уровень согласия — 97,4%). Как полагают участники совещания, целесообразность такой тактики обуславливается возможностью исчезновения клинических симптомов у ряда пациентов, а также снижением в дальнейшем риска развития пептической язвы и рака желудка.

В **положении 10** отмечается, что эрадикационная терапия у больных с синдромом диспепсии, ассоциированной с инфекцией *H. pylori*, более эффективна по сравнению с плацебо и ее проведение в таких случаях является предпочтительным (степень рекомендации — сильная, уровень доказательности — высокий, уровень согласия — 94,7%). Вместе с тем указывается на недостаточную изученность данного вопроса и необходимость проведения сравнительных исследований, включающих другие виды терапии.

В **положении 11** содержится рекомендация рассматривать больных с синдромом диспепсии, у которых после эрадикации *H. pylori* сохранились клинические симптомы, как пациентов, страдающих функциональной диспепсией (степень рекомендации — слабая, уровень доказательности — умеренный, уровень согласия — 97,4%). Эта рекомендация уже приводилась в комментариях к положениям 8А и 8В.

Секция 3 (положения 12–16) посвящена вопросам диагностики гастрита.

В **положении 12** говорится о том, что после соответствующего обучения врача атрофия и кишечная метаплазия слизистой оболочки желудка могут быть достаточно точно диагностированы при использовании специальных методов эндоскопии (степень рекомендации — сильная, уровень доказательности — высокий, уровень согласия — 84,2%). В комментарии участники совещания отметили, что обычная эндоскопия не способна выявить названные изменения, однако применение хромоэндоскопии, магнификационной эндоскопии высокого разрешения и других

специальных эндоскопических методик позволяет обнаружить предраковые изменения слизистой оболочки желудка.

В **положении 13** подчеркивается, что точная оценка характера гастрита требует взятия биоптатов как из антрального отдела, так и из тела желудка (степень рекомендации — сильная, уровень доказательности — высокий, уровень согласия — 92,1%). При этом помимо стандартных 5 точек (антральный и фундальный отдел по малой и большой кривизне, угол желудка) необходимо взятие биопсии из всех эндоскопически измененных участков слизистой оболочки.

Ответ на вопрос 14 о целесообразности применения классификации OLGA (*Operative Link for Gastritis Assessment*) и OLGIM (*Operative Link for Gastric Intestinal Metaplasia Assessment*) для оценки степени риска развития рака желудка также включал в себя два положения (14А и 14В).

Положение 14А содержит заключение о том, что риск возникновения рака желудка коррелирует с тяжестью и распространенностью атрофического гастрита (степень рекомендации — сильная, уровень доказательности — высокий, уровень согласия — 94,7%). В **положении 14В** отмечается, что гистологическая оценка биоптатов слизистой оболочки по системе OLGA и OLGIM может быть полезной для стратификации риска развития рака желудка (степень рекомендации — сильная, уровень доказательности — низкий, уровень согласия — 97,3%). В комментарии к этим положениям участники совещания указали, что оценка выраженности и распространенности атрофии и кишечной метаплазии слизистой оболочки желудка по системе OLGA и OLGIM позволяет адекватно оценить риск возникновения рака.

В **положении 15** говорится о том, что применение серологических тестов с определением уровня пепсиногена I и II, а также антител к *H. pylori* может быть полезным для выявления повышенного риска развития рака желудка (степень рекомендации — сильная, уровень доказательности — высокий, уровень согласия — 91,9%). Далее приводятся данные, согласно которым этот неинвазивный метод диагностики атрофического гастрита помогает в оценке повышенного риска возникновения рака как у отдельного пациента, так и при популяционном скрининге.

Положение 16 включает рекомендацию проводить — с учетом эпидемиологической ситуации — скрининг в отношении *H. pylori* в том возрасте, когда еще не развились явления атрофического гастрита и кишечной метаплазии (степень рекомендации — сильная, уровень доказательности — умеренный, уровень согласия — 97,3%). При этом отмечается, что такой скрининг наиболее целесообразно проводить тогда, когда уменьшается вероятность возникновения новых случаев

H. pylori-ассоциированного гастрита (в возрасте старше 12 лет).

Секция 4 (положения 17–22) посвящена ведению больных с *H. pylori*-ассоциированным гастритом.

В **положении 17** указывается, что лицам, инфицированным *H. pylori*, должна быть предложена эрадикационная терапия, если для ее выполнения нет каких-либо препятствий (степень рекомендации — сильная, уровень доказательности — высокий, уровень согласия — 100%). В комментарии к этому положению подчеркиваются преимущества назначения эрадикации таким лицам — у них снижается риск прогрессирования хронического гастрита, возникновения пептической язвы и рака желудка. Причинами отказа от ее проведения могут стать наличие коморбидности, высокая частота реинфекции, финансовые проблемы.

В **положении 18** говорится о том, что максимальный эффект эрадикационной терапии достигается в тех случаях, когда она осуществляется до возникновения атрофических изменений слизистой оболочки (степень рекомендации — сильная, уровень доказательности — высокий, уровень согласия — 100%). Основанием для этого, по мнению участников совещания, служит тот факт, что по мере развития распространенной и выраженной атрофии слизистой оболочки риск развития рака желудка экспоненциально возрастает.

Положение 19 содержит рекомендации учитывать при выборе схем эрадикации региональные данные о их эффективности, а также о чувствительности штаммов *H. pylori* к антибиотикам. Как известно, препараты, применяемые в разных регионах, могут быть различными и определять таким образом выбор той или иной схемы эрадикационной терапии (степень рекомендации — сильная, уровень доказательности — высокий, уровень согласия — 100%).

Российская гастроэнтерологическая ассоциация рекомендует в качестве схем эрадикации первой линии стандартную тройную терапию: ингибиторы протонной помпы (ИПП) в стандартных дозах 2 раза/сут + кларитромицин по 500 мг 2 раза/сут + амоксициллин по 1000 мг 2 раза/сут — ее продолжительность в настоящее время может составлять только 14 дней, а также квадротерапию с препаратами висмута (ИПП в стандартных дозах 2 раза/сут + тетрациклин по 500 мг 4 раза/сут + метронидазол по 500 мг 3 раза/сут + висмута трикалия дицитрат по 120 мг 4 раза/сут) в течение 10–14 дней. В качестве схем второй линии считается целесообразным применение квадротерапии с препаратами висмута, а также тройной терапии с левофлоксацином (ИПП в стандартных дозах 2 раза/сут + левофлоксацин по 500 мг 2 раза/сут + амоксициллин по 1000 мг 2 раза/сут) в течение 10–14 дней. Схемы третьей линии основываются

на определении индивидуальной чувствительности *H. pylori* к антибиотикам [3].

При проведении эрадикационной терапии большое значение имеет правильный выбор ИПП. Последнее согласительное совещание по лечению инфекции *H. pylori* (Маастрихт IV) считает применение ИПП последних поколений (в частности, рабепразола) более эффективным по сравнению с омепразолом [5]. Минимальная ингибирующая концентрация Париета (оригинального рабепразола) в 64 раза меньше, чем у омепразола. Париет имеет преимущественно внепеченочный путь метаболизма, что в отличие от других ИПП делает его антисекреторное действие у быстрых метаболизаторов столь же выраженным, как и у медленных, и определяет, в частности, его более высокую эффективность в схемах квадротерапии по сравнению с эзомеразолом [4]. Наконец, Париет усиливает выработку желудочной слизи, обеспечивая цитопротективное действие, важное, например, при лечении больных язвенной болезнью [2].

В **положении 20** указывается, что эрадикация инфекции *H. pylori* снижает риск развития рака желудка, причем показатель снижения зависит от наличия атрофии, ее распространенности и выраженности к моменту эрадикации (степень рекомендации — сильная, уровень доказательности — высокий, уровень согласия — 100%). Отмечается, что в определении степени риска возникновения рака большую помощь может оказать использование системы гистологической оценки изменений слизистой оболочки желудка OLGA и OLGIM.

Контроль эффективности эрадикации (**положение 21**) должен проводиться во всех случаях, причем желательным методом (степень рекомендации — сильная, уровень доказательности — высокий, уровень согласия — 100%). Такая необходимость обусловлена возможностью неудачных результатов эрадикационной терапии. Если параллельно проводится эндоскопический контроль (например, после удаления аденомы), для оценки эффективности эрадикации может быть применен гистологический метод.

В **положении 22** говорится о том, что эрадикация *H. pylori* может не полностью устранять риск развития рака желудка. Поэтому пациенты с выраженными и распространенными атрофическими изменениями слизистой оболочки желудка подлежат в дальнейшем динамическому наблюдению с эндоскопическим и гистологическим контролем (степень рекомендации — сильная, уровень доказательности — высокий, уровень согласия — 97,3%). Эта рекомендация относится, в первую очередь, к больным, у которых в анамнезе была язва желудка, у кого уровень пепсиногена I составляет менее 70 нг/м, а отношение пепсиногена I к пепсиногену II — менее 3, а также к пациентам, имеющим высокий риск развития дисплазии и раннего рака желудка.

В заключение участники Киотского совещания подчеркнули его основной вывод, который предполагает признание гастрита, обусловленного *H. pylori*, инфекционным заболеванием, и необходимость проведения в случаях его выяв-

ления эрадикационной терапии вне зависимости от наличия или отсутствия клинических симптомов, поскольку прогрессирование хронического гастрита чревато риском развития его осложнений, включая язвенную болезнь и рак желудка.

Список литературы

1. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр (МКБ-10). М., 1995. Т. 1:579-80.
1. The International statistical classification of diseases and related health problems. The 10th revision (ICD-10). M., 1995. Vol. 1:579-80.
2. Профилактика и лечение хронических заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта / Под ред. В.Т. Ивашкина. М.: МЕДпресс, 2013:81-102.
2. Prevention and treatment of chronic upper gastrointestinal diseases / Ed. V.T. Ivashkin. M.: MEDpress, 2013:81-102.
3. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2012; 22(1):87-9.
3. Diagnostics and treatment of infection *Helicobacter pylori* at adults: guidelines of the Russian gastroenterological association. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2012; 22(1):87-9.
4. Kuo C.H., Wang S.S., Hsu W.H., et al. Rabeprazole can overcome the impact of CYP2C19 polymorphism on quadruple therapy. *Helicobacter* 2010; 15:265-72.
5. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61:646-64.
6. Sugano K., Tack J., Kuipers E.J., et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut* 2015; 64:1353-67.