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 России, Москва, Российская Федерация

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

**Основные положения**. В ходе совещания на обсуждение экспертов были вынесены 22 вопроса, в ответах на которые были сформулированы 24 положения и проведено голосование с оценкой степени рекомендации, уровня доказательности и уровня согласия. При этом уровень согласия по всем положениям превысил 80%. В ходе совещания была предложена новая классификация гастрита и дуоденита, основанная на этиологическом подходе. Было рекомендовано именовать больных с диспепсий, у которых эрадикация инфекции H.pylori 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 рекомендовано шире использовать современные методы магнификационной эндоскопии. Подчеркнуто, что своевременная эрадикационная терапия, проводимая до развития выраженных атрофических изменений, способна снизить риск возникновения рака желудка.

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

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

 C 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 инфекцией 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 K.Sugano (Япония), J.Tack (Бельгия) , E.J.Kuipers (Нидерланды), D.J.Graham (США) , E.M.El-Omar Великобритания), S.Miura (Япония) , K.Haruma (Япония), M.Asaka (Япония), N.Uemura (Япония) , P.Malfertheiner (Германия) подготовила рекомендации, которые был и опубликованы в 2015 г. в журнале Gut [6]. Во 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, cвязанных со здоровьем десятого пересмотра (МКБ-10) с использованием рубрики К29 [1]. Вместе с тем упомянутая классификация не включает в себя самую частую форму этого заболевания - гастрит, связанный с инфекцией (H.pylori). Кроме того, по мнению авторов, упомянутая классификация не соответствует строгому этиологическому подходу, а представляет собой смесь из этиологических и фенотипических признаков и включает в себя помимо гастрита также и дуоденит, что делает необходимым ее пересмотр.

 Многократно подтверждено, что в сравнительно небольшом проценте случаев симптомы диспепсии могут быть обусловлены H.pylori-ассоциированным гастритом, однако, помещение их, как образно отмечают авторы, “под зонтик” функциональной диспепсии не вполне корректно, в связи с чем требуется изменения 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 инфекции H.pylori (уреазный дыхательный тест, обнаружение антигена микроорганизмов в кале, серологические исследования) и оценки выраженности гастритических изменений (классификации OLGA и OLGIM) предполагают, как считают авторы, целесообразность проведения 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 предшествующей классификацией, поскольку построена по этиологическому принципу. Было подчеркнуто, что новая классификация включает в себя 3 основные формы гастрита: ассоциированный с инфекцией H.pylori, лекарственно обусловленный и аутоиммунный. Кроме того, дуоденит, который в классификации МКБ-10 был указан в одной рубрике с гастритом, выделен в новой классификации в качестве самостоятельной рубрики.

 Киотское согласительное совещание предложило для последующего клинического апробирования уточненный вариант новой классификации гастрита. Она включает в себя 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 (мукормикоз желудка, кандидоз желудка, гистоплазмоз желудка), гастрит, вызванный паразитарными инфекциями (криптоспоридии, стронгилоидоз, анизакиаз); *гастриты*, *обусловленные экзогенными факторами* (лекарственный, алкогольный, радиационный, химический, вызванный гастродуоденальным рефлюксом; гастриты, связанные с другими экзогенными факторами), *специальные формы гастритов* (лимфоцитарный, болезнь Менетрие, аллергический, эозинофильный), *гастриты при заболеваниях, приводимых в* *других классификационных рубриках* (гастрит, связанный с саркоидозом; гастрит, вызванный васкулитом; гастрит обусловленный болезнью Крона).

 **Положение 3**, в котором говорится, что гастрит, обусловленный инфекцией H.pylori, целесообразно оценивать с учетом характера изменений желудка, поскольку риск развития рака желудка и пептической язвы зависит от варианта гастрита, получило одобрение у 97,4% экспертов. При этом степень данной рекомендации была определена как сильная, а уровень доказательности – как высокий. Справедливость указанного положения подверждена, 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, поскольку риск развития рака желудка у больных с гастритом, вызванным инфекциией 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 необходимости их дальнейшего изучения (степень рекомендации – сильная, уровень доказательности – низкий, уровень согласия – 100%).

 Принципиальным следует считать **положение 6**, в котором говорится о том, что гастрит, обусловленный инфекцией H.pylori, следует считать инфекционным заболеванием вне зависимости от того, есть ли 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 инфекции H.рylori во всех случаях ее обнаружения.

 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 инфекцией 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 больных 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 утверждения и констатирует, что этот вариант диспепсии, ассоциированной с инфекцией 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 предлагается следующий диагностический алгоритм: если после проведения эрадикационной терапии отмечается стойкое (на протяжении 6-12 месяцев) исчезновение клинических симптомов, то таких больных следует считать пациентами, страдающими H.pylori-ассоциированной диспепсией. Если клинического эффекта эрадикации достичь не удастся или он оказывается нестойким, рекомендуется считать такую диспепсию функциональной. Естественно, указанный 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-позитивных больных с синдромом диспепсии (степень рекомендации – сильная, уровень доказательности – высокий, уровень согласия – 97,4%). Как считают участники совещания, целесообразность такой тактики обусловливается 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%). При этом, однако, 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 инфекции 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 может быть достаточно точно диагностирована 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 указанные изменения, однако, применение хромоэндоскопии, магнификационной эндоскопии высокого разрешения и других специальных эндоскопически методик позволяет обнаружить предраковые изменения слизистой оболочки желудка.

 В **положении 13** указывается, 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 было подчеркнуто, что 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 желудка.

 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 желудка 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 желудка.

 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 желудка как у отдельного пациента, так и при популяционном скрининге.

 **Положение 16** включает в себя 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, уровнь 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 проведения нет каких-либо препятствий (степень рекомендации – сильная, уровень доказательности – высокий, уровень согласия – 100%). В комментарии статьи подчеркиваются преимущества проведения эрадикации инфекции H.pylori таким лицам, снижающей у них 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 эрадикации инфекции H.pylori достигается в тех случаях, когда она проводится 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 желудка риск развития рака желудка экспоненциально возрастает.

 **Положение 19** содержит рекомендации учитывать при выборе схем эрадикации региональные данные об их эффективности и чувствительности штаммов H.pylori к антибиотикам. При этом отмечается, что препараты, применяемые в разных регионах, могут быть различными и определять таким образом выбор той или иной схемы эрадикации (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), продолжительность которой 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 2 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 тиоэфира рабепразола (Париета) в 64 раза меньше, чем у омепразола. Париет (оригинальный рабепразол) 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 эзомепразолом [4]. Наконец, Париет усиливает выработку желудочной слизи, обеспечивая цитопротективный действие, важное в частности, при лечении больных язвенной болезнью [2].

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

 В **положении 21** подчеркивается, что контроль эффективности эрадикации должен проводиться во всех случаях, причем, желательно, неинвазивным 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 эрадикационной терапии 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 которых уровень пепсиногена I оказывается < 70 нг/м, а отношение пепсиногена I к пепсиногену II < 3, а также к больным, 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 заболевании, и необходимость проведения в случаях его выявления 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, cвязанных со здоровьем. Десятый пересмотр (МКБ-10). – М., 1995. – т.1. – С.579-580.

2. Профилактика и лечение хронических заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта (под ред. акад.РАН В.Т.Ивашкина). – М.:МЕДпресс, 2013.- C.81-102.

3. Рекомендации Российской Гастроэнтерологической Ассоциации по диагностике и лечению инфекции Helicobacter pylori у взрослых // Росс. журн. гастроэнтеро. гепатол. колопроктол. – 2012. - №1. – С.87-89.

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. – Vol.15. – P.265-272.

 5. Malfertheiner P., Megraud F., O’Morain C.A. et al. Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht IV Florence Consensus Report // Gut. – 2012. – Vol.61. – P.646-664.

 6. Sugano K., Tack J., Kuipers E.J. et al. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis // Gut. – 2015. – Vol.64. – P.1353-1367.

 Сведения об авторе:

 Шептулин Аркадий Александрович – доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ 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»