

# SOUTH ARAL SEA MEDICAL JOURNAL



ISSN

## РЕКОМЕНДАЦИИ МААСТРИХТ VI/ФЛОРЕНТИЙСКОГО КОНСЕНСУСА ПО ЛЕЧЕНИЮ ИНФЕКЦИИ *HELICOBACTER PYLORI* ДЛЯ ВРАЧЕЙ ПЕРВИЧНОГО ЗВЕНА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Захидова М.З.<sup>1</sup>, Сейтназарова А. У.<sup>1</sup>, Жайбергенова Ж. Б.<sup>1</sup>, Захидова М.У.<sup>2</sup>

Медицинский институт Каракалпакстана<sup>1</sup>

Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников МЗ РУз<sup>2</sup>

**Аннотация.** В новом Маастрихт VI/Флорентийском консенсусе уточнен ряд положений, которые раньше находились на стадии обсуждения. Позиционировано, что инфекция *Helicobacter pylori* всегда вызывает гастрит независимо от симптомов или осложнений. Перед постановкой убедительного диагноза функциональной диспепсии необходимо исключить хеликобактерный гастрит. Некоторые положения консенсуса, например тактика «тестируй и лечи», требуют элементов критического отношения с учетом региональных условий.

**Ключевые слова:** *Helicobacter pylori*, ингибиторы протонной помпы, эрадикация, тройная терапия, висмутовая квадротерапия, резистентность к антибиотикам, противомикробные лекарственные средства

### Maastricht VI/Florence Consensus Guidelines for the Treatment of *Helicobacter pylori* Infection for Primary Care Physicians

Zakhidova M.Z.<sup>1</sup>, Seytnazarova A. U.<sup>1</sup>, Jaybergenova J. B.<sup>1</sup>, Zakhidova M.U.<sup>2</sup>.

Karakalpakstan Medical Institute<sup>1</sup>

Center for the Development of Professional Qualifications of Medical Workers of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan<sup>2</sup>,

**Abstract** The new Maastricht VI/Florence Consensus clarifies a number of provisions that were previously under discussion. It has been postulated that *Helicobacter pylori* infection always causes gastritis, regardless of symptoms or complications. Before making a convincing diagnosis of functional dyspepsia, it is necessary to exclude *Helicobacter's* gastritis. Some provisions of the consensus, such as the "test and treat" tactic, require elements of a critical attitude, taking into account regional conditions.

**Key words:** *Helicobacter pylori*, proton pump inhibitors, eradication, triple therapy, bismuth quadruple therapy, resistance to antibiotics, antimicrobial drugs

### Maastricht VI / Florensiya konsensusining birlamchi tibbiy yordam shifokorlari uchun *Helicobacter pylori* infektsiyasini davolash bo'yicha tavsiyalari

Zakhidova M.Z.<sup>1</sup>, Seytnazarova A. U.<sup>1</sup>, Jaybergenova J. B.<sup>1</sup>, Zakhidova M.U.<sup>2</sup>.

Qoraqalpog'iston Tibbiyot instituti<sup>1</sup>

Tibbiyot xodimlarni kasbiy malakasini rivojlantirish markazi<sup>2</sup>,

**Xulosa:** Yangi Maastricht VI/Florentiya konsensusi ilgari muhokama qilingan bir qator qoidalarga aniqlik kiritadi. *Helicobacter pylori* infektsiyasi simptomlar yoki asoratlardan qat'i nazar, har doim gastritni keltirib chiqaradi. Funktsional dispepsiyaning ishonchli tashxisini qo'yishdan oldin, *Helicobacter* gastritini istisno qilish kerak. Konsensusning ba'zi qoidalari, masalan, "sinov va davolash" taktikasi, mintaqaviy sharoitlarini hisobga olgan holda tanqidiy munosabat elementlarini talab qiladi.

**Kalit so'zlar:** *Helicobacter pylori*, proton nasosi ingibitorlari, eradikatsiya, uchlik terapiya, vismut to'rt komponentlik terapiya, antibiotiklarga chidamlilik, mikroblarga qarshi dorilar

#### Введение

Одной из основных гастроэнтерологических проблем на протяжении многих десятилетий являлось лечение язвенной болезни и хронического гастрита, а также профилактика рака желудка. Установлено, что эти заболевания в большинстве случаев обусловлены инфекцией *Helicobacter pylori*. Основные принципы диагностики и лечения

хеликобактерной инфекции с позиций доказательной медицины сформулированы в серии Маастрихтских консенсусов, которые являются основой соответствующих национальных рекомендаций. Обновление положений Маастрихтского консенсуса и национальных рекомендаций является естественным процессом по мере проведения рандомизированных исследований и накопления новой информации. Маастрихт VI/Флорентийский консенсус проходил 27–28 сентября 2021 г. во Флоренции с участием 41 эксперта из 29 стран. Проведено обсуждение наиболее важных вопросов, касающихся менеджмента инфекции *H. pylori*.

**Методология.** В шестой версии Маастрихт/Флорентийского консенсуса каждое обсуждаемое положение получало такие характеристики, как «Согласие», т.е. указывалось относительное количество голосов экспертов, выразивших согласие с этим утверждением, в процентах, а также уровень достоверности доказательств и убедительности рекомендаций

#### **Общий обзор консенсуса: что появилось нового**

Благодаря, проведенным в последние годы исследованиям и публикациям, а также результатам рандомизированных клинических исследований и метаанализов, более точно сформулирован ряд положений, которые раньше находились на стадии обсуждения и являлись в какой-то степени размытыми.

Инфекция *H. pylori* всегда вызывает гастрит, независимо от симптомов или осложнений. Согласие: 100%; уровень доказательности и рекомендаций (далее – уровень): A1.

Как известно, *H. pylori*-ассоциированный гастрит может протекать бессимптомно или проявляться диспепсией. Необходимость выделения хеликобактерного гастрита подтверждается тем, что в Международной классификации болезней 11-го пересмотра он включен как отдельная позиция.

Эндоскопия не требуется при начальном исследовании диспепсии в районах с низкой распространенностью *H. pylori*. Согласие: 92%. Уровень: A1.

У молодых пациентов с диспепсией (возраст до 50 лет) без специфического риска и тревожных симптомов рекомендуется неинвазивное тестирование на инфекцию *H. pylori*. Согласие: 97%. Уровень: A1.

У пациентов с диспепсией старше 50 лет требуется ЭГДС. Функциональная серология может рассматриваться как дополнительный диагностический инструмент. Согласие: 94%. Уровень: B1.

Следует учесть, что Узбекистан, Россия и Беларусь относятся к регионам со значительной распространенностью инфекции *H. pylori* и высоким уровнем заболеваемости раком желудка, что исключает возможность принятия приведенных положений. Примечательно, что в консенсусе 2020 г. Объединенной европейской гастроэнтерологии и Европейского общества нейрогастроэнтерологии и моторики по функциональной диспепсии уже сформулированы положения по этой проблеме: «Эндоскопия верхних отделов желудочно-кишечного тракта обязательна для установления диагноза функциональной диспепсии. В первичном звене неисследованную диспепсию можно лечить без эндоскопии, если нет тревожных симптомов или факторов риска».

В клинических рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии, а также гастрита и дуоденита вполне обоснованно указывается на необходимость проведения ЭГДС [4,7].

Без исключения хеликобактерного гастрита у больного диспепсией в настоящее время нельзя установить диагноз функциональной диспепсии. Это констатирует следующее новое важное положение консенсуса. Перед постановкой убедительного диагноза функциональной диспепсии необходимо исключить гастрит, вызванный *H. pylori*. Согласие: 100%. Уровень: A1

Проблема ведения инфицированных *H. pylori* пациентов, которым необходимо принимать нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), ацетилсалициловую кислоту и/или антикоагулянты. На эту тему в консенсусе сформулирован ряд положений.

Применение ацетилсалициловой кислоты или НПВП увеличивает риск язвенной болезни и ее осложнений у субъектов, инфицированных *H. pylori*. Согласие: 100%. Уровень: A1.

Тестирование и лечение *H. pylori* рекомендуется пациентам из группы высокого риска, которые уже длительное время принимают ацетилсалициловую кислоту. Пациентам из группы высокого риска может потребоваться дополнительная терапия ингибиторами протонной помпы (ИПП). Согласие: 100%. Уровень: A1, а также Эрадикация *H. pylori* рекомендуется пациентам с необъяснимой железодефицитной анемией, идиопатической тромбоцитопенической пурпурой и дефицитом витамина B12. Согласие: 97%. Уровень: A1.

Как указывается в материалах консенсуса, около 90% случаев рака желудка связано с *H. pylori*. В регионах с высокой инфицированностью *H. pylori*, например в Японии, это значение достигает 95%. Инфекция *H. pylori* является основным этиологическим фактором аденокарциномы желудка, включая проксимальный рак желудка. Согласие: 100%. Уровень: A1

Тяжелая атрофия (OLGA III/IV) на фоне гастрита, вызванного *H. pylori*, несет гораздо более высокий риск развития рака желудка по сравнению с атрофией на фоне аутоиммунного гастрита. Согласие: 100%. Уровень: A1.

Эрадикация *H. pylori* устраняет (1) активную воспалительную реакцию при хроническом активном неатрофическом гастрите и (2) предотвращает дальнейшее прогрессирование атрофии и кишечной метаплазии при хроническом неатрофическом гастрите. Согласие: 100%. Уровень: A1. Эрадикация *H. pylori* может обратить вспять атрофию желудка и в некоторой степени кишечную метаплазию, а также остановить прогрессирование хронического атрофического гастрита в неопластические поражения у части пациентов. Согласие: 97%. Уровень: A1.

Эрадикация *H. pylori* дает возможность предотвратить рак желудка в любом периоде жизни взрослого человека. Величина пользы уменьшается с возрастом. Согласие: 97%. Уровень: A1.

Чрезвычайно важным в последнем Маастрихтском консенсусе является раздел, посвященный взаимосвязи *H. pylori* и микробиоты желудочно-кишечного тракта. Неслучайно разработчики консенсуса объединены в Европейскую исследовательскую группу *Helicobacter* и микробиоты. В последние годы установлено, что применение антибиотиков в раннем детском возрасте оказывает многолетнее влияние на микробиом, который в свою очередь предопределяет разнообразные системные эффекты. Имеется метаанализ, который показал, что использование антибиотиков является значимым фактором риска развития болезни Крона у детей [3]. Применение антибиотиков в раннем детском возрасте оказывает долгосрочное воздействие на кишечную микробиоту. Согласие: 100%. Уровень: B2

Весьма примечательно следующее заявление экспертов консенсуса: «Широкое использование антибиотиков в производстве пищевых продуктов привело к появлению комменсальных устойчивых к антибиотикам бактерий в кишечнике человека, и эти штаммы могут действовать как резервуар генов устойчивости к антибиотикам, а также как источник распространения устойчивости к антибиотикам». Возможно, этим объясняется более высокая резистентность к антибиотикам среди всеядных людей в сравнении с вегетарианцами, ово-лакто-вегетарианцами и веганами [8].

Пробиотики, содержащие *Lactobacilli* и *Saccharomyces boulardii* (одноклеточные микроскопические дрожжевые грибки из рода сахаромикетов), уменьшают частоту побочных эффектов при эрадикационной терапии и, что самое важное, в конечном итоге повышают ее эффективность. Ряд метаанализов рандомизированных клинических исследований доказал положительные эффекты пробиотиков при эрадикации *H. pylori* [9].

#### **Лечение**

Резистентность *H. pylori* к антимикробным препаратам является определяющим фактором эффективности существующих протоколов эрадикации микроорганизма.

Возможной резистентностью *H. pylori* к амоксициллину, тетрациклину и рифабутину можно пренебречь, так как ее частота обычно не превышает 2%. К препаратам висмута формирование устойчивости *H. pylori* отсутствует. Что касается кларитромицина, фторхинолонов и метронидазола, то резистентность к этим препаратам встречается повсеместно и является ключевой проблемой в лечении хеликобактерной инфекции.

В предыдущем Маастрихт V/Флорентийском консенсусе настоятельно рекомендовано начинать эрадикационную терапию с определения региональной резистентности *H. pylori* к кларитромицину, фторхинолонам и метронидазолу [2]. Если отсутствие чувствительности к какому-либо антибиотику в субпопуляции встречается у 15% населения и чаще, резистентность считается высокой, и использование этого лекарственного средства (ЛС) при эрадикации нецелесообразно.

Из-за растущей устойчивости *Helicobacter pylori* к антибиотикам, врачи вынуждены менять тактику лечения. Висмутсодержащая квадротерапия (ВКТ) все чаще рассматривается как предпочтительный метод лечения, особенно в регионах с высокой резистентностью к кларитромицину, как было отмечено на Российской гастроэнтерологической неделе в 2022 году и в новом консенсусе экспертов.

При отсутствии данных о резистентности к кларитромицину, эксперты советуют исходить из предположения о высокой резистентности и сразу начинать лечение с ВКТ. Невисмутовая сопутствующая квадротерапия демонстрирует значительно большую эффективность по сравнению с последовательной терапией при инфекциях, вызванных кларитромицин-резистентными штаммами *H. pylori* (92% эрадикации против 62% соответственно) [5]. Европейский регистр подтверждает высокую эффективность (более 90%) как ВКТ, так и сопутствующей квадротерапии во всех регионах Европы.

Метаанализы показывают преимущество тройной терапии первой линии при чувствительности микроорганизма к ее компонентам по сравнению с эмпирической терапией [6]. Однако ситуация меняется при использовании ВКТ. Метаанализ 2020 года не выявил различий в частоте эрадикации *H. pylori* после назначения ВКТ с предварительным определением резистентности и при эмпирическом применении. Кроме того, генетический полиморфизм CYP2C19 не влиял на результаты ВКТ [4].

Профессор А.А. Шептулин подчеркнул важность увеличения продолжительности курса лечения, правильного выбора ИПП и его дозы, включения в схемы висмута трикалия дицитрата, применения антибиотиков в более высоких дозах, добавления пробиотиков и ребамипида, а также повышения приверженности пациентов лечению для повышения эффективности эрадикации. Рекомендуемая продолжительность квадротерапии с препаратами висмута – 14 дней, но допустимо использование 10-дневных протоколов при доказанной одинаковой эффективности.

Эксперты консенсуса считают квадротерапию с висмутом более рациональной, чем с тремя антибиотиками. Это позволяет снизить риск развития антибиотикорезистентности и побочных эффектов, включая нарушения кишечного микробиома.

В регионах с низкой резистентностью к кларитромицину ВКТ или тройная терапия с кларитромицином могут быть рекомендованы в качестве эмпирического лечения первой линии при условии доказанной эффективности (согласие экспертов – 94%).

Особую тревогу вызывает быстрый рост резистентности *H. pylori* к метронидазолу и левофлуксацину. Исследования в Европе и США показали, что 22,2% изолятов не чувствительны к кларитромицину, 1,2% – к амоксициллину и 69,2% – к метронидазолу [7]. При этом тройная терапия с кларитромицином сохраняет эффективность более чем в 80% случаев.

Предварительные данные итальянского пилотного исследования демонстрируют потенциал комбинации висмута с рифабутином. Добавление субцитрата висмута к стандартной тройной терапии с рифабутином повысило частоту эрадикации с 66,7% до 96,6%.

**Заключение.** Согласно Маастрихт VI/Флорентийскому консенсусу, инфекция *H. pylori* всегда вызывает гастрит, даже при отсутствии симптомов или осложнений. Это важно учитывать при диагностике функциональной диспепсии, так как исключение хеликобактерной инфекции становится обязательным этапом. Некоторые рекомендации, например, стратегия "тестируй и лечи", требуют осторожного применения и адаптации к условиям российской медицины.

*Helicobacter pylori* является причиной примерно 90% случаев рака желудка. Избавление от этой инфекции (эрадикация) может предотвратить развитие рака, однако эффективность этой меры снижается с возрастом. В современных рекомендациях по лечению хеликобактерной инфекции предпочтение отдается квадротерапии с висмутом. Тройная терапия с кларитромицином теряет свою актуальность в связи с растущей резистентностью бактерии к этому антибиотику. Также наблюдается повышение резистентности к фторхинолонам. В случае неэффективности других схем лечения, в качестве "финишного протокола", рекомендуется тройная терапия с рифабутином. Эта информация особенно важна для врачей первичного звена.

#### **Литература:**

1. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2018;28(1):55-70 [Ivashkin VT, Maev IV, Lapina TL, et al. Diagnostics and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults: Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Coloproctology. 2018;28(1):55-70 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70
2. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации «Эндоскопическое общество РЭНДО» по диагностике и лечению гастрита, дуоденита. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2021;31(4):70-9 [Ivashkin VT, Maev IV, Lapina TL, et al. Clinical Recommendations of Russian Gastroenterological Association and RENDO Endoscopic Society on Diagnosis and Treatment of Gastritis and Duodenitis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Coloproctology. 2021;31(4):70-99 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2021-31-4-70-99
3. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., и др. Воспаление, нарушение моторной функции и висцеральная гиперчувствительность: основные механизмы функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (обзор литературы и резолюция Совета Экспертов). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2022;32(1):7-14 [Ivashkin VT, Maev IV, Trukhmanov AS, et al. Inflammation, impaired motor function and visceral hypersensitivity: the main mechanisms of functional disorders of the gastrointestinal tract (materials of the Expert Council and literature review). Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Coloproctology. 2022;32(1):7-14 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2022-32-1-7-14
4. Espada M, Nyssen OP, Gisbert JP. Empirical versus susceptibility-guided treatment of *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. United European Gastroenterol J. 2020;8:251
5. Gisbert JP, McNichol AG. Eradication of *Helicobacter pylori* infection with non-bismuth quadruple concomitant therapy. In: AU Rahman, MI Choudhary, eds. Frontiers in anti-infective drug discovery Bentham science publishers, 2020; p. 1-34.
6. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastriхt VI/ Florence consensus report. Gut. 2022;71(9):1724-62. DOI:10.1136/gutjnl-2022-327745
7. Mégraud F, Graham DY, Howden CW, et al. Rates of Antimicrobial Resistance in *Helicobacter pylori* Isolates from Clinical Trial Patients Across the US and Europe. Am J Gastroenterol. 2022. DOI:10.14309/ajg.0000000000002045.