

УДК 616.33-002:579.835.12-08

## СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К КАНЦЕРПРЕВЕНЦИИ НР-АССОЦИИРОВАННОГО ГАСТРИТА

*М.С. Молдобаева, А.А. Елистратов, Н.Т. Толombaева, Г.К. Шаршеналиева*

Инфекция *Helicobacter pylori* (НР) признана основной причиной хронического гастрита (ХГ) с последующим развитием до 71–95 % случаев рака желудка. Приводятся современные подходы к канцерпревенции НР-ассоциированного гастрита.

*Ключевые слова:* НР-ассоциированный гастрит; эрадикация; рак желудка; канцерпревенция.

---

## MODERN APPROACHES TO THE CANCER PREVENTION IN HP-ASSOCIATED GASTRITIS

*M.S. Moldobaeva, A.A. Elistratov, N.T. Tolombaeva, G.K. Sharshenalieva*

*Helicobacter pylori* (HP) infection is recognized as the main cause of chronic gastritis and the subsequent development up to 71–95 % of cases of gastric cancer. The article presents the current approaches to the cancer prevention in HP-associated gastritis.

*Key words:* HP-associated gastritis; eradication; gastric cancer; cancer prevention.

**Актуальность.** Рак желудка остается одним из самых распространенных заболеваний в мире. В настоящее время рак желудка в общемировой структуре онкологической заболеваемости занимает 4-е место после рака легкого, рака молочной железы и колоректального рака. В Японии заболеваемость населения раком желудка достигает 75 %, а в России – 26 % (Ю.Е. Медведева и соавт., 2001).

В Кыргызской Республике рак желудка характеризуется высокой распространенностью и смертностью, составляя соответственно 12,4 и 10,1 % и вышел на первое место в структуре онкологических заболеваний [1–3].

НР-инфекция является основной причиной ХГ и в 71–95 % случаев рака желудка. Поэтому имеются веские доказательства того, что эрадикация НР-инфекции уменьшает риск развития рака желудка (А) и других НР-ассоциированных заболеваний [4].

Цель исследования – представить современные подходы превенции аденокарциномы желудка у больных с НР-ассоциированным гастритом путем применения эффективной эрадикационной фармакотерапии.

В статье приведены уровни доказательности А, В, С, D в соответствии с SIGN-50.

Рак желудка редко развивается в отсутствие активного гастрита. Между раком желудка и распространенностью и тяжестью гастрита, а также атрофией и кишечной метаплазией имеется положительная ассоциация (А) [4]. Инфекция *Helicobacter pylori* (НР) является наиболее важным фактором в патогенезе хронического гастрита (ХГ) и существенным фактором для 71–95 % случаев рака желудка. Поэтому необходимо проводить активную эрадикацию инфекции у больных хроническим НР-ассоциированным гастритом.

НР-ассоциированный гастрит представляет собой наиболее распространенную форму ХГ и встречается в 80–90 % всех случаев, что связано с высокой инфицированностью НР населения.

С помощью выборочных исследований нами установлено, что в КР инфицированность НР-инфекцией у больных язвенной болезнью и ХГ достигает 74 % [5, 6], а по данным Национального центра кардиологии и терапии им. академика М.М. Миррахимова за 2007 г. – 100 % [7].

НР-инфекция вызывает повреждение эпителия СОЖ как непосредственно (ферменты, амми-

ак), так и опосредованно – за счет иммунных факторов защиты и биологически активных веществ. НР-инфекция стимулирует перекисное окисление липидов, вызывает изменение нормальных процессов регенерации желудочного эпителия: обуславливает дисрегуляторные процессы, влияет и на пролиферацию, и на апоптоз эпителиоцитов.

Доказано, что онкогенный потенциал факторов вирулентности связан с отдельными полиморфизмами CagA и VacA (A) [4]. Географическая вариабельность онкогенного потенциала факторов вирулентности отражает неодинаковую частоту встречаемости рака желудка в разных регионах. На риск развития рака желудка влияют генетические факторы хозяина (A) [4]. Влияние факторов внешней среды вторично по отношению к эффектам инфекции НР (A) [4]. Для рака желудка кишечного типа характерна последовательность смены патоморфологических характеристик слизистой оболочки во времени: хронический атрофический гастрит – кишечная метаплазия – дисплазия – рак.

Другим важным путем канцерогенеза является то, что гипохлоргидрия приводит к избыточному росту других микроорганизмов (кроме НР), продуцирующих метаболиты, обладающие канцерогенным потенциалом (A) [4] и значительно снижает содержание аскорбиновой кислоты, которая представляет собой антиоксидант, связывающий канцерогенные N-нитрозамины и реактивные соединения кислорода.

#### **Современные подходы к эрадикации НР-инфекции.**

Пороговым значением между высоким и низким уровнем резистентности к кларитромицину рекомендуется считать показатель в 15–20 % [8].

В проведенных нами выборочных исследованиях было показано, что в КР у обследованных пациентов с ЯБ и ХГ резистентность НР к кларитромицину составила 16,2 % [5, 6], в связи с чем уровень резистентности к кларитромицину в КР условно причислен к низкому.

**1-я линия эрадикационной терапии.** Больным, впервые обратившимся за медицинской помощью, назначается одна из схем лечения:

##### *Тройная терапия:*

- ИПП в стандартной дозе (например, омепразол 20 мг) 2 раза в день, кларитромицин по 500 мг (или джозамицин 1000 мг согласно Пятому Московскому соглашению) 2 раза в день, амоксициллин по 1000 мг 2 раза в день (A) [9, 10]. Продолжительность лечения составляет 10–14 дней (A) [10, 11].

Согласно результатам проведенных нами выборочных исследований, в КР уже преодолен кри-

тический порог резистентности НР к метронидазолу (45 %) [5, 6]. Поэтому замена амоксициллина на метронидазол в КР неоправдана [12].

Выбор ИПП зависит от экономической и физической доступности препаратов.

Максимальный эффект трехкомпонентной терапии наблюдался в исследованиях по сравнению высоких доз наиболее эффективных ИПП второго поколения (эзомепразол 40 мг два раза в день) со стандартными дозами ИПП первой линии (также два раза в день) (A) [4].

Добавление висмута трикалия дицитрата (120 мг 4 раза в день или 240 мг 2 раза в день) к тройной терапии (вариант квадротерапии) увеличивает эффективность эрадикации на 15–20 % (C) и дополняется противовоспалительным действием висмута [10, 11].

Добавление пробиотиков *Saccharomyces boulardii* к стандартной антихеликобактерной терапии в стандартной дозе в течение 10–14 дней и более улучшает переносимость антибиотиков, повышает эффективность эрадикации *Helicobacter pylori* и комплаенс пациентов [10].

Добавление пробиотиков, содержащих некоторые штаммы *Lactobacillus acidophilus* и/или *Bifidobacterium spp.*, к стандартной антихеликобактерной терапии в стандартных дозах в течение одного месяца улучшает переносимость антибиотиков, повышает эффективность эрадикации *Helicobacter pylori* и комплаенс [10].

Добавление некоторых пребиотиков, содержащих, например, ди-, олиго- и полисахариды (фруктоолигосахариды, гуммиарабик, лактитол), к стандартной антихеликобактерной терапии в стандартных дозах в течение одного месяца улучшает переносимость терапии, повышает эффективность эрадикации *Helicobacter pylori* и комплаенс [10].

##### *Квадротерапия на основе препаратов висмута:*

- ИПП в стандартной дозе (омепразол 20 мг) 2 раза в сутки + висмута трикалия дицитрат 120 мг 4 раза в день + метронидазол 500 мг 3 раза в сутки + тетрациклин 500 мг 4 раза в сутки (A) [4]. Продолжительность лечения составляет 10 дней (A) [4].

##### *При аллергических реакциях на пенициллин:*

- “Терапия спасения”: ИПП в стандартной дозе (например, омепразол 20 мг) 2 раза в день + кларитромицин по 500 мг 2 раза в день + левофлоксацин 500 мг 1 раз в день (продолжительность 10–14 дней) (B) [4].

Согласно рекомендациям Пятого Московского соглашения [10], можно использовать и другие схемы:

Таблица 1 – Схемы эрадикационной терапии НР, рекомендуемые консенсусом Маастрихт-IV (Флоренция, 2010) [4]

Показатель	Регионы с низким уровнем распространенности резистивных штаммов к кларитромицину	Регионы с высоким уровнем распространенности резистивных штаммов к кларитромицину
Терапия 1-й линии	ИПП + кларитромицин + амоксициллин/ метронидазол. Квадротерапия на основе препаратов висмута	Квадротерапия на основе препаратов висмута. Последовательная терапия. Квадротерапия без препаратов висмута
Терапия 2-й линии	Квадротерапия на основе препаратов висмута. ИПП + левофлоксацин + амоксициллин	ИПП + левофлоксацин + амоксициллин
Терапия 3-й линии	Индивидуальный подбор препаратов на основании результатов тестирования резистентности НР к антибиотикам	
Пациенты с аллергией на производные пенициллина	ИПП + кларитромицин + метронидазол. “Терапия спасения”: ИПП + кларитромицин + левофлоксацин	Квадротерапия на основе препаратов висмута
Квадротерапия на основе препаратов висмута: ИПП + метронидазол + тетрациклин + висмута трикалия дицитрат. Квадротерапия без препаратов висмута: ИПП + кларитромицин + амоксициллин + метронидазол. Последовательная терапия: ИПП + амоксициллин (первые 5 дней) + ИПП + кларитромицин + метронидазол (последующие 5 дней)		

*Больным хроническим атрофическим гастритом с ахлогидрией, подтвержденной на рН-метрии:*

- Висмут трикалия дицитрат 240 мг 2 раза в день или 120 мг 4 раза в день + кларитромицин 500 мг (или джозамицин 1000 мг) 2 раза в день + амоксициллин 1000 мг 2 раза в день (продолжительность 10–14 дней) [10].

*Пожилым больным в ситуациях, когда полноценная антихеликобактерная терапия невозможна:*

- Висмут трикалия дицитрат 240 мг 2 раза в день или 120 мг 4 раза в день + ИПП в стандартной дозе (омепразол 20 мг или лансопразол 30 мг) 2 раза в день + амоксициллин 1000 мг 2 раза в день (продолжительность 14 дней) или Висмут трикалия дицитрат 120 мг 4 раза в день (продолжительность 28 дней). При наличии болевого синдрома – короткий курс ИПП [10].

*В ситуациях, при которых полноценная терапия невозможна (поливалентная аллергия к антибиотикам, сопутствующая патология гепатобилиарной системы и категорический отказ пациента от приема антибиотиков):*

- Висмута трикалия дицитрат по 120 мг 4 раза в день (или 240 мг 2 раза в день) за 30–40 минут до приема пищи и на ночь в течение 28 дней. При наличии болевого синдрома – короткий курс ИПП [10].

**Проведение эрадикации *Helicobacter pylori* беременным не показано.**

**Пролонгированная терапия.** Активный воспалительный процесс, характеризующийся инфильтрацией СОЖ полиморфно-ядерными клетками, обычно разрешается в течение 4 недель, однако у значительной части больных хроническое воспаление СОЖ с лимфоцитарной инфильтрацией может сохраняться до 1 года (эксхеликобактерный гастрит). Его длительная персистенция создает условия для прогрессирования структурных изменений в постэрадикационном периоде даже при отсутствии инфекционного фактора. В такой ситуации патогенетически обоснованной считается монотерапия висмутом трикалия дицитратом (по результатам российских исследований признан наиболее эффективным и безопасным из висмутсодержащих препаратов) по 240 мг 2 раза в день или 120 мг 4 раза в день в течение 2–3 недель после окончания курса приема остальных компонентов эрадикационной терапии (D) [13]. Такая тактика связана с выраженным противовоспалительным эффектом препарата висмута.

**Контроль эффективности терапии 1-й линии.** Уреазный дыхательный тест или валидированный лабораторный метод анализа кала с использованием моноклональных антител – неинвазивные методы, которые рекомендуются для оценки эффективности эрадикационной терапии (A) [4].

Результат эрадикации НР определяют как минимум через 4 недели после окончания терапии (B) [4].

**2-я линия эрадикационной терапии.** При сохранении НР-инфекция в слизистой желудка означает одна из схем лечения:

- ИПП в стандартной дозе (омепразол 20 мг) 2 раза в сутки + висмута трикалия дицитрат 120 мг 4 раза в сутки + метронидазол 500 мг 3 раза в сутки + тетрациклин 500 мг 4 раза в сутки (А) [4, 11]. Продолжительность лечения 10 дней (А) [4, 11].

В исследованиях было продемонстрировано, что: четырехкомпонентная схема является эффективной схемой 2-й линии в Азии; отмечается высокая приверженность к четырехкомпонентной терапии.

- ИПП в стандартной дозе (например, омепразол 20 мг) 2 раза в день + амоксициллин по 1000 мг 2 раза в день + левофлоксацин 500 мг 1 раз в день (продолжительность 10–14 дней) (В) [4].

Согласно рекомендациям Пятого Московского соглашения [10], можно использовать и другие схемы:

- Висмут трикалия дицитрат 240 мг 2 раза в день + ИПП в стандартной дозе 2 раза в день + амоксициллин 1000 мг 2 раза в день + нифурател 400 мг 2 раза в день или фуразолидон 100 мг 4 раза в день (длительность 10–14 дней).

- Один из ИПП в стандартной дозировке + амоксициллин 500 мг 4 раза в день или 1000 мг 2 раза в день + левофлоксацин 500 мг 2 раза в день (длительность 10–14 дней).

**Контроль эффективности терапии 2-й линии.** Уреазный дыхательный тест или валидированный лабораторный метод анализа кала с использованием моноклональных антител – неинвазивные методы, рекомендуемые для оценки эффективности эрадикационной терапии (А) [4].

Результат эрадикации НР определяют как минимум через 4 недели после окончания терапии (В) [4].

**Показания для направления к гастроэнтерологу.**

При отсутствии лечебного эффекта от проведенной терапии (рефрактерная НР-инфекция) врач первичного звена должен направить пациента к гастроэнтерологу.

#### **Диспансеризация**

Предраковые изменения СОЖ требуют эндоскопического контроля (А) [4]. Регулярное наблюдение показано при атрофии средней и тяжелой степени (каждые 2–3 года) и при дисплазии (каждые 3–6 месяцев) [4].

Из вышеизложенного следует, что в Кыргызстане рак желудка занимает 1-е место в структуре злокачественных опухолей. К канцерогенам 1-й группы риска в отношении развития рака желудка признана инфекция *H. Pylori*.

Согласно рекомендациям консенсуса Маастрихт IV, основанных на современных и достоверных результатах с позиций доказательной медицины, эрадикация НР-инфекции является основным методом канцерпревенции. Однако во всем мире отмечается рост количества резистентных к антибиотикотерапии штаммов *H. Pylori*, что снижает эффективность эрадикационной терапии. Поэтому нами впервые были проведены выборочные исследования, которые показали, что в КР у обследованных пациентов с ЯБ и ХГ резистентность НР к кларитромицину составила 16,2 % и уже преодолен критический порог резистентности НР к метронидазолу (45 %). Исходя из результатов исследований, нами обосновано адаптированы схемы эрадикационной терапии, которые приведены в 1-й и 2-й линиях.

Для большей индивидуализации подхода к лечению больных на первичном уровне нами впервые приведены дополнительные схемы эрадикационной терапии согласно Пятому Московскому соглашению.

Таким образом, наши исследования имеют как научное значение, так и содержат практические рекомендации.

#### **Литература**

1. Касиев Н.В. Кыргызстане ежегодно растет заболеваемость онкологическими заболеваниями / Н.В. Касиев. 2012: URL. <http://news.mail.ru/inworld/kyrgyzstan/society/9550144/>
2. Кибарова Г.Р. Клинические и морфологические особенности рака желудка у лиц молодого возраста: дис. ... канд. мед. наук / Г.Р. Кибарова. Бишкек, 2009. 124 с.
3. Бакиров Н.Д. Выживаемость и качество жизни больных раком желудка после паллиативной гастрэктомии: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.Д. Бакиров. Бишкек, 2008. 21 с.
4. Диагностика и лечение инфекции *Helicobacter pylori*. Отчет согласительной конференции Маастрихт IV / Флоренция / Европейская группа по изучению *Helicobacter pylori* // Вестник практического врача. 2012. Спецвыпуск 1. С. 6–22.
5. Клиническое руководство по диагностике и лечению неосложненной язвенной болезни в активной фазе на первичном уровне здравоохранения Кыргызской Республики. Бишкек: Минздрав КР, 2010. С. 76.
6. Отчет по проекту “Изучить в Кыргызстане резистентность *Helicobacter pylori* к кларитромицину и метронидазолу для адаптации рекомендаций Консенсуса Маастрихт-III (2005) по лечению яз-

- венной болезни” / под ред. М.С. Молдобаевой. Бишкек: КГМА, 2010. 50 с.
7. *Жумабаев М.Н.* Распространенность и лечение язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки ассоциированной *Helicobacter Pylori* у жителей Кыргызской Республики / М.Н. Жумабаев, В.В. Алушкина, Р.Г. Джуманова и др. // ЦАМЖ. 2007. № 13 (1). С. 127–132.
  8. Де-Нол в лечении пациентов с хроническим гастритом. М.: ЗАО “Астеллас Фарма”, 2011. 6 с.
  9. *Маев И.В.* Эволюция представлений о диагностике и лечении инфекции *Helicobacter pylori* (По материалам консенсуса Маастрихт IV, Флоренция, 2010) / И.В. Маев, А.А. Самсонов, Д.Н. Андреев и др. // Вестник практического врача. 2012. Спецвыпуск 1. С. 23–30.
  10. *Лазебник Л.Б.* Хронический гастрит: метод. рекомендации / Л.Б. Лазебник, Д.С. Бородин, С.Г. Хомерики и др. М.: ЦНИИГ, 2011. С. 34.
  11. *Malfertheiner P., Megraud F., O’Morain C. et al.* Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut*. 2007; 56(6): 772–781.
  12. Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (5-ое Московское соглашение). 2014. URL: <http://www.nogr2013.com/>
  13. *Ивашкин В.Т.* Функциональная диспепсия: краткое практическое руководство / В.Т. Ивашкин, А.А. Шептулин, В.А. Киприанис М.: МЕДпресс-информ, 2011. С. 112.