



Профилактика предраковых состояний желудка: о поиске нового и совершенствовании известного



Н.В. Харченко

24-25 сентября в г. Днепропетровске состоялось одно из знаковых событий украинской гастроэнтерологии: под патронатом Национальной академии медицинских наук (НАМН) Украины, Министерства здравоохранения Украины была проведена научно-практическая конференция Украинской гастроэнтерологической ассоциации «VIII Украинская гастроэнтерологическая неделя». Доклады, посвященные наиболее актуальным и животрепещущим проблемам современной медицины, представили в рамках форума ведущие профильные эксперты.

Живой интерес у участников конгресса вызвало выступление члена-корреспондента НАМН Украины, заведующей кафедрой гастроэнтерологии, диетологии и эндоскопии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика (г. Киев), доктора медицинских наук, профессора Наталии Вячеславовны Харченко, в котором подробно освещались аспекты профилактики предраковых состояний желудка.

В практической деятельности врачи-гастроэнтерологи часто сталкиваются с онкологической патологией. В настоящее время рак желудка (РЖ) является глобальной проблемой, ассоциирующейся с высокой заболеваемостью, отсутствием ранних специфических симптомов, несвоевременной диагностикой, низкой эффективностью лечения, неудовлетворительными показателями 5-выживаемости и смертности.

Популяционный скрининг РЖ проводится в государствах с высшим уровнем заболеваемости — Японии и Южной Корее (с учетом частоты РЖ, регистрирующейся в европейских странах и США, его повсеместный скрининг в указанных регионах признан экономически неоправданным). В Украине эта онкологическая патология также является распространенным заболеванием. Она занимает 2-ю позицию в структуре онкологической смертности как у мужчин (после рака легких), так и у женщин (уступает только раку молочной железы).

Доказано, что факторами риска развития РЖ являются инфекция *Helicobacter pylori* (Нр), пернициозная анемия, аденоматозные полипы, хронический атрофический гастрит, воздействие облучения, перенесенная резекция желудка.

В основе развития онкологической патологии может лежать нерациональное питание. Частой причиной неопластических заболеваний является чрезмерное употребление рафинированных продуктов, высказываются мнения о негативном влиянии на риск РЖ избыточного содержания в рационе соли. Т. н. малосолевая диета характеризуется почти полным отсутствием грубых пищевых волокон, предупреждающих развитие опухолей желудочно-кишечного тракта любой локализации. Голодание, которое в настоящее время используется как с лечебной, так и с эстетической целью, также может спровоцировать развитие рака, поскольку в данном случае активность антиканцерогенных ферментов снижается практически до нуля.

В качестве возможных способов защиты от формирования неопластических заболеваний рассматриваются использование щадящих способов приготовления пищи и исключение жарения; употребление продуктов с доказанной антимутагенной и антиканцерогенной активностью, в частности капусты (ее компоненты обладают выраженным противоопухолевым действием благодаря высокому содержанию гликозидов), кресс-салата, бобовых (источник ферментируемых углеводов — изофлавоноидов), пищевых волокон, каротиноидов и др. Рекомендуются употреблять их дробно: в течение дня следует принимать около 500 г фруктов и овощей, разбив суточную дозу на 5 приемов. Эксперты ВОЗ подчеркивают важность диетического питания и утверждают, что в 50% случаев онкологических заболеваний можно избежать, изменив стиль жизни.

Распространенность Нр-инфекции, одной из важнейших причин развития РЖ, значительно варьирует в различных регионах мира: 82% — в Турции, 84% — в Португалии, 60-90% — в России, около 80% — в Украине. Необходимо отметить, что не все штаммы Нр провоцируют развитие неоплазий; к канцерогенезу предрасполагает инфицирование штаммами бактерий, продуцирующих цитотоксин CagA (высокоиммуногенный белок). Этот цитотоксин экспрессируют более 60-70% штаммов Нр, распространенных в государствах Западной Европы, и почти 100% штаммов, выделяемых у жителей стран Азии. Белок CagA и другие продукты «островка патогенности» повреждают клетки эпителия и разрушают межклеточные

контакты, стимулируют пролиферацию, инициируют воспаление посредством активации продукции интерлейкина-8. У пациентов, инфицированных CagA-продуцирующими штаммами Нр, наиболее высока вероятность развития язвенной болезни (ЯБ) и РЖ.

Более 50% штаммов продуцируют вакуолизирующий цитотоксин (VacA) — высокоиммуногенный белок. VacA изменяет проницаемость мембраны, нарушает эндосомальную и лизосомальную активность, повреждает цитоскелет клетки, индуцирует процессы воспаления и апоптоза париетальных клеток, что может привести к развитию атрофии. Кроме того, VacA модулирует функцию В- и Т-лимфоцитов, ингибируя процесс презентации антигена. Немаловажной особенностью VacA является его гетерогенность; благодаря этому свойству различные штаммы Нр экспрессируют разные типы белка VacA. Идентифицированы две основные полиморфные области: сигнальный регион (тип s1 и s2) и средний регион (m1 и m2). Вакуолизирующая активность наиболее выражена у штаммов Нр с генотипом s1/m1, тогда как у штаммов s1/m2 она проявляется умеренно, а у штаммов с генотипом s2/m2 практически полностью отсутствует. Наиболее агрессивными являются штаммы Нр, продуцирующие CagA+ и VacA и имеющие генотип s1/m1. Штаммы Нр с высоким канцерогенным потенциалом можно выявить при помощи иммуноферментного метода ELISA, для этого необходимо определить в сыворотке крови IgG к CagA Нр; указанные тесты коммерчески доступны. Проведение тестов для определения антител к VacA лимитировано. В исследовательских целях гены CagA и VacA выявляют с помощью ПЦР в биоптатах слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК).

Вероятность обратного развития атрофии и кишечной метаплазии является чрезвычайно актуальным вопросом для практикующих врачей. Результаты метаанализа 16 исследований свидетельствуют, что эрадикация Нр обеспечивает статистически значимый регресс атрофии слизистой оболочки в теле и антральном отделе желудка, тогда как обратимый характер кишечной метаплазии возможен только в антральном отделе, но не в теле желудка.

В европейских рекомендациях по эндоскопической диагностике раннего рака и предраковых состояний подчеркивается, что эффективность диагностики выше при использовании узкоспектральной увеличительной эндоскопии, а для адекватной морфологической оценки рекомендуется забор не менее 4 биоптатов из проксимальной и дистальной частей желудка. Также в этих руководствах акцентируется внимание на необходимости эрадикации Нр и наблюдения за пациентами с распространенной атрофией и/или кишечной метаплазией. Европейские эксперты утверждают, что использование ингибиторов циклооксигеназы-2, а также пищевых добавок с антиоксидантными свойствами не может считаться эффективным методом предупреждения прогрессирования предраковых состояний. Больные с дисплазией низкой степени подлежат повторному осмотру не позже чем через 12 мес, тогда как лица с дисплазией высокой степени, карциномой в пределах слизистой оболочки подлежат оперативному лечению.

Более 20 лет назад доктор D.Y. Graham сказал: «Хороший *Helicobacter* — мертвый *Helicobacter*». Это высказывание актуально и сегодня. Следует помнить, что Нр — это бактерия-хамелеон. В неблагоприятных условиях она образует кокковые формы, жизнеспособные, но не культивируемые. Кокковые формы создают условия для сохранения микроорганизма в его экологической нише и передачи другому хозяину. Они не чувствительны к антибиотикам, действующим на пролиферирующие бактерии (кларитромицин, амоксициллин).

Максимальный канцеропротекторный эффект от эрадикации Нр можно ожидать на ранних стадиях заболевания: у лиц с неатрофическим гастритом он составляет 100%, у больных атрофическим гастритом — 50%, у пациентов с метаплазией — 40%, у лиц с дисплазией — всего 8%.

Показанием к эрадикационной терапии является хронический гастрит (в том числе атрофический), вызванный Нр-инфекцией. Длительный прием ингибиторов протонной помпы (например, при эрозивной форме гастроэзофагеальной рефлюксной болезни) также должен рассматриваться как показание к эрадикации Нр с целью профилактики воспалительных и атрофических изменений слизистой оболочки тела желудка. В любой клинической ситуации, когда врач не уверен в необходимости диагностики и лечения Нр, дополнительным и крайне актуальным аргументом в пользу их проведения должна стать профилактический эффект в отношении возникновения РЖ, особенно у пациентов с отягощенным наследственным анамнезом.

Одним из способов повышения эффективности антихеликобактерной терапии является назначение висмута трикалия дицитрата (улучшает результативность эрадикационной схемы на 15-20%). В отличие от других компонентов лечения к висмуту трикалия дицитрату не развивается резистентность Нр. В работе японских ученых доказано, что монотерапия висмута трикалия дицитратом на протяжении 28 дней обеспечивает эрадикацию Нр у трети (33,3%) больных. У всех пациентов, получавших препарат в течение 28 дней, отмечалось уменьшение активности воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка. На основании полученных данных исследователи сделали вывод: «Монотерапию висмута трикалия дицитратом можно рекомендовать больным Нр-ассоциированным гастритом в ситуациях, когда проведение полноценной антихеликобактерной терапии невозможно».

В последнее время в схемах эрадикационной терапии нами широко используются Эзомепразол (эзомепразол). Эффективность эзомепразола и омепразола сравнивалась в 2 рандомизированных двойных слепых исследованиях, в одном из которых приняли участие 446 пациентов с ЯБ ДПК в фазе обострения, а во втором — 448 больных с ЯБ ДПК в фазе ремиссии. Несмотря на хорошие результаты в обеих группах, частота эрадикации в группе эзомепразола была выше, чем в группе омепразола. Через 4 нед после завершения антихеликобактерной терапии частота эрадикации Нр у пациентов с ЯБ ДПК в фазе обострения по данным дыхательного теста и гистологического исследования составила 86 и 88% соответственно, а рубцевание язвенного дефекта произошло в 91 и 92% случаев соответственно. У больных с пептической язвой в фазе ремиссии частота эрадикации Нр в группах эзомепразола и омепразола составила 89,7 и 87,8% соответственно. Данный факт можно объяснить особенностями метаболизма омепразола и эзомепразола (Эзомепразола). Метаболизм последнего в меньшей степени зависит от генетических вариантов системы P450, в частности изофермента CYP2C19. Именно эта особенность позволяет эзомепразолу (Эзомепразолу) оказывать более выраженный терапевтический эффект. По сравнению с лансопразолом и пантопразолом эзомепразол эффективнее контролирует уровень внутрижелудочного pH в диапазоне, необходимом для рубцевания язвы. Эзомепразол — это доступный европейский препарат эзомепразола с хорошим метаболическим профилем и высокой биодоступностью.

Следует подчеркнуть, что образ жизни, диета, внедрение скрининговых программ являются важными этапами канцеропрофилактики в гастроэнтерологии. Положительную роль в отношении защиты от РЖ оказывает эрадикация Нр. Оптимизировать ее можно посредством применения висмута трикалия дицитрата, что позволяет уничтожить кокковые формы бактерий, недоступные для влияния антибиотиков, и использования в эрадикационных схемах эффективных, безопасных и качественных ингибиторов протонной помпы, достойным представителем которых является Эзомепразол.

Подготовила Лада Матвеева

