



Современные методы диагностики и лечения инфекции *Helicobacter pylori*

Последние годы во всем мире наблюдается тенденция к снижению эффективности эрадикационной терапии, что обусловлено возрастающей резистентностью микроорганизмов к антибактериальным препаратам. В рамках 104-й Международной осенней сессии Национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии Российской гастроэнтерологической ассоциации были затронуты проблемы эпидемиологии, диагностики и лечения инфекции *Helicobacter pylori*. Ведущие российские специалисты-гастроэнтерологи проанализировали современные методы эрадикационной терапии *H. pylori*, подчеркнув необходимость включения в нее ингибитора протонной помпы рабепразола, как фактора повышения эффективности подобной терапии.



Профессор, д.м.н.
А.С. Трухманов

Доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета (МГМУ) им. И.М. Сеченова, секретарь профильной комиссии Минздрава России по специальности «гастроэнтерология», главный ученый секретарь Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) Александр Сергеевич ТРУХМАНОВ в начале выступления отметил, что наблюдаемое сегодня снижение уровня инфицированности

Перспективы эрадикационной терапии. Место муцининдуцирующих препаратов и пробиотиков в лечении пациентов с инфекцией *Helicobacter pylori*

Helicobacter pylori в ряде стран обусловлено улучшением социально-экономических и гигиенических условий. В то же время в некоторых странах, в том числе России, уровень инфекции *H. pylori* остается высоким. В связи с этим актуальной задачей российских специалистов являются снижение распространенности, совершенствование методов профилактики и повышение эффективности эрадикации *H. pylori*.

Антибиотикорезистентность – основная причина неэффективности эрадикации *H. pylori*. Согласно результатам российских исследований, средний уровень резистентности 650 штаммов *H. pylori*, собранных в разных регионах России за последние десять лет, составил 8,3% к кларитромицину, 35,8% – к метронидазолу. Это говорит о том, что в большинстве регионов России уровень резистентности к кларитромицину и метронидазолу низкий¹.

Исходя из положений 5-го Маастрихтского соглашения, стандартную тройную эрадикационную схему, включающую кларитромицин, не следует назначать без определения чувствительности к данному препарату, если частота устойчивости к нему в регионе превышает 15%. В районах с высокой двойной резистентностью к кларитромицину и метронидазолу предпочтительна квадротерапия с препаратами висмута. У пациентов с аллергией к препаратам пенициллинового ряда в регионах с низкой устойчивостью *H. pylori* к кларитромицину в качестве первой линии показана комбинация ингибиторов протонной помпы (ИПП) с кларитромицином и метронидазолом, в регионах с высокой устойчивостью к кларитромицину – квадротерапия с препаратами висмута².

По мнению экспертов, увеличение дозы ИПП повышает эффективность тройной терапии.

¹ Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Баркалова Е.В. и др. Клинико-молекулярные аспекты резистентности *Helicobacter pylori* к антибактериальным препаратам // Медицинский совет. 2013. № 10. С. 11–15.

² Шентулин А.А., Лапина Т.Л., Кайбышева В.О. Новое в изучении инфекции *Helicobacter pylori* и основные положения Согласительного совещания «Маастрихт-V» (2016) // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017. Т. 27. № 1. С. 35–43.

Сателлитный симпозиум компании «Янссен»

В странах с высокой частотой быстрых метаболизаторов ИПП (Европа и Северная Америка) предпочтительно назначение эзомепразола и рабепразола. Добавление к стандартной терапии препаратов висмута повышает частоту эрадикации у больных, резистентных к кларитромицину. Известно, что препараты висмута нарушают обменные процессы внутри бактерии за счет альтерации метаболизма железа и никеля. Нарушение обменных процессов приводит к снижению синтеза аденозинтрифосфата (АТФ), белка и компонентов мембраны *H. pylori*. Как следствие, уменьшаются подвижность и адгезивные свойства *H. pylori*.

Доказано, что одним из основных факторов защиты слизистой оболочки желудка являются муцины. Это гликопротеины со специфическим аминокислотным составом, образующие защитный слой, предохраняющий эпителий желудка от повреждающего воздействия адгезивных факторов, в том числе препятствующий колонизации *H. pylori*.

Муцины – основные компоненты слизи желудка, определяющие ее физико-химические свойства и обеспечивающие барьерные функции. Современные гистохимические методики позволили выделить несколько типов муцинов в слизистой оболочке желудка: MUC1 (мембраносвязанный муцин), MUC5AC и MUC6 (секретируемые муцины). MUC5AC экспрессируется преимущественно в поверхностном эпителии, а MUC6 – в желудочных железах. MUC5AC, препятствуя адгезии

H. pylori, защищает поверхностный эпителий желудка, а MUC6 характеризуется антибактериальной активностью.

Результаты метаанализа 11 исследований продемонстрировали взаимосвязь между *H. pylori* и экспрессией секретируемых муцинов MUC5AC и MUC6. У *H. pylori*-позитивных пациентов экспрессия муцина MUC6 была выше, чем у *H. pylori*-негативных (отношение шансов (ОШ) 9,2; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 1,5–54,5; $p = 0,014$)³. В то же время экспрессия MUC5AC у *H. pylori*-позитивных пациентов была достоверно ниже (ОШ 0,44; 95% ДИ 0,21–0,95; $p = 0,036$). Исследователи пришли к выводу, что *H. pylori* играет ингибирующую роль в отношении экспрессии MUC5AC в эпителии желудка, что облегчает его колонизацию. Вместе с тем увеличение экспрессии MUC6 может способствовать подавлению колонизации *H. pylori* за счет антибактериальных свойств данного муцина.

Таким образом, влияние на экспрессию указанных муцинов может повышать эффективность эрадикационной терапии³.

Применение у больных, инфицированных *H. pylori*, препаратов с гастропротективными свойствами, стимулирующими секрецию муцинов, значительно повышает клиническую эффективность терапии. Так, введение оригинального рабепразола (Парие®) в схемы эрадикационной терапии способствует повышению концентрации и скорости секреции муцинов в желудочной слизи. Кроме того, Парие® обла-

дает выраженной прямой антихеликобактерной активностью^{4,5}. Профессор А.С. Трухманов коснулся темы пробиотиков, применяемых у больных с инфекцией *H. pylori*. Адьювантная терапия с включением пробиотиков в стандартные схемы антихеликобактерной терапии сегодня признана многообещающим направлением оптимизации протоколов лечения. В ходе исследований показано, что добавление *Saccharomyces boulardii*, *Bifidobacterium lactis* и *Bifidobacterium bifidum* к стандартным схемам увеличивает эффективность эрадикации, уменьшает колонизацию слизистой оболочки желудка *H. pylori* и частоту побочных эффектов, связанных с антихеликобактерной терапией⁶.

Механизмы антихеликобактерного действия пробиотиков подразделяют на иммунологические и неиммунологические. Иммунологическим механизмом считают модулирование иммунного ответа макроорганизма, в том числе ингибирование высвобождения интерлейкина 8 в ответ на инвазию *H. pylori*. Неиммунологические механизмы – выработка веществ, ингибирующих процессы метаболизма *H. pylori*, конкуренция с *H. pylori* за питательные вещества, подавление адгезивных свойств *H. pylori*⁷.

Важнейшим свойством пробиотиков является их способность влиять на секрецию муцинов. Стимуляция секреции слизи препятствует адгезии патогенов. Так, штамм *Lactobacillus plantarum* увеличивает экспрессию гена

³ Niv Y. Helicobacter pylori and gastric mucin expression: a systematic review and meta-analysis // World J. Gastroenterol. 2015. Vol. 21. № 31. P. 9430–9436.

⁴ Sarosiek I., Olyae M., Majewski M. et al. Significant increase of esophageal mucin secretion in patients with reflux esophagitis after healing with rabeprazole: its esophagoprotective potential // Dig. Dis. Sci. 2009. Vol. 54. № 10. P. 2137–2142.

⁵ Ohara T., Goshi S., Taneike I. et al. Inhibitory action of a novel proton pump inhibitor, rabeprazole, and its thioether derivative against the growth and motility of clarithromycin-resistant Helicobacter pylori // Helicobacter. 2001. Vol. 6. № 2. P. 125–129.

⁶ Zou J., Dong J., Yu X. Meta-analysis: lactobacillus containing quadruple therapy versus standard triple first-line therapy for Helicobacter pylori eradication // Helicobacter. 2009. Vol. 14. № 5. P. 97–107.

⁷ Pinchuk I.V., Bressollier P., Verneuil B. et al. In vitro anti-Helicobacter pylori activity of the probiotic strain Bacillus subtilis 3 is due to secretion of antibiotics // Antimicrob. Agents Chemother. 2001. Vol. 45. № 11. P. 3156–3161.

гастроэнтерология



104-я Международная осенняя сессия Национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА

MUC2, а *L. rhamnosus* стимулирует экспрессию MUC3-гена с последующей внеклеточной секрецией муцина клеточными культурами. Таким образом, на фоне применения пробиотиков полная элиминация *H. pylori* не достигается, но повышается эффективность эрадикации и снижается риск развития побочных эффектов при проведении хели-

кобактерной терапии. Ряд пробиотических штаммов, увеличивая продукцию муцина, защищает слизистую оболочку желудка от адгезии *H. pylori*.

В заключение профессор А.С. Трухманов отметил, что, назначая эрадикационную терапию, необходимо учитывать резистентность *H. pylori* к антибактериальным препаратам в конкрет-

ном регионе. Для оптимизации стандартной эрадикационной терапии можно использовать либо двойную дозу ИПП, либо более эффективные препараты данной группы.

Добавление препарата висмута трикалия дицитрата к стандартной схеме эрадикации способствует повышению ее эффективности.



Профессор, д.м.н.
И.В. Маев

Профессор, член-корреспондент РАН, проректор по учебной работе, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, д.м.н., директор Департамента медицинского образования и кадровой политики в здравоохранении Минздрава России, вице-президент РГА Игорь Вениаминович МАЕВ проанализировал современные данные о распространенности резистентности *H. pylori* в России. На сегодняшний день наличие *H. pylori* считается важнейшим этиопатогенетическим фактором раз-

Существует ли проблема резистентности *H. pylori* в России?

вития хронического гастрита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, MALT-лимфомы, а также аденокарциномы желудка. Исходя из эпидемиологических данных, свыше 50% населения земного шара (примерно 3 млрд человек) инфицировано данным микроорганизмом. При этом в развитых странах ежегодно *H. pylori* инфицируются около 0,3–0,7% населения, в развивающихся – 6–14%⁸.

В нашей стране распространенность инфекции *H. pylori* составляет около 60–95%⁹. Однако информация о распространенности *H. pylori* на федеральном уровне отсутствует. Распространению инфекции способствуют факторы риска, такие как низкий социально-экономический статус, неблагоприятные социально-гигиенические условия. Высокий уровень заболеваемости инфекцией *H. pylori* диктует необходимость применения эффективных схем эрадикации. Однако на эффективность эрадикационных схем негативно влияет резистентность *H. pylori* к антибактериальным средствам. Глобальное снижение эффективности тройной терапии – ИПП,

кларитромицина, амоксициллина требует поиска новых резервных схем для лечения инфекции *H. pylori*.

В случае резистентности к кларитромицину эффективность классической тройной схемы эрадикационной терапии уменьшается более чем на 65%¹⁰.

В основе формирования молекулярно-генетических механизмов резистентности лежат преимущественно точечные мутации, обуславливающие альтерацию механизмов действия антибиотиков. Исследования механизмов резистентности *H. pylori* к кларитромицину выявили наличие точечных хромосомных мутаций в регионе, кодирующем пептидилтрансферазу (основную мишень макролидов) в домене V 23S рРНК. Наиболее часто встречающимися вариациями таких мутаций являются A2142G/C и A2143G¹¹.

Систематический обзор исследований (2009–2014 гг.) распространенности резистентности *H. pylori* к антибактериальным препаратам в разных регионах мира продемонстрировал, что в Европе и Северной Америке резистентных к кларитромицину штаммов намного больше.

⁸ Logan R.P., Walker M.M. ABC of the upper gastrointestinal tract: epidemiology and diagnosis of Helicobacter pylori infection // BMJ. 2001. Vol. 323. № 7318. P. 920–922.

⁹ Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Инфекция Helicobacter pylori. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.

¹⁰ Fischbach L., Evans E.L. Meta-analysis: the effect of antibiotic resistance status on the efficacy of triple and quadruple first-line therapies for Helicobacter pylori // Aliment. Pharmacol. Ther. 2007. Vol. 26. № 3. P. 343–357.

¹¹ <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskoe-znachenie-infektsii-helicobacter-pylori>.

Сателлитный симпозиум компании «Янссен»

Высокая резистентность к метронидазолу наблюдается в Африке, Азии, тенденция к росту – в Южной и Северной Америке. Показатели распространенности резистентных к амоксициллину штаммов во всех регионах, кроме Африки и Азии, достаточно низкие. Уровень резистентности *H. pylori* к тетрациклину в мире также низкий. В странах Африки резистентные штаммы встречаются значительно чаще, чем в Европе и странах Северной и Южной Америки. Постепенно в мире возрастает резистентность *H. pylori* к левофлоксацину.

В Российской Федерации показатели резистентности *H. pylori* к кларитромицину умеренные и варьируются в зависимости от региона (7–40%)¹².

На сегодняшний день проблема лечения пациентов с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями в России обусловлена рядом факторов, прежде всего отсутствием реальной научной базы и актуальной информации об антибиотикорезистентности микроорганизмов, систематизированных данных об эффективности эра-

дикационной терапии. Высокая распространенность в нашей стране инфекции *H. pylori* определяет необходимость разработки программы активного мониторинга уровня антибиотикорезистентности, а также скрининга рака желудка в известных группах риска (возраст, наследственный анамнез, курение и др.) с возможной профилактикой с помощью своевременной эрадикации *H. pylori*.

Рабепразол в схемах эрадикации *H. pylori* более эффективен по сравнению с другими ИПП. Метаанализ A.G. McNicholl и соавт., включавший 35 исследований, показал обоснованность концепции о необходимости антисекреторной терапии для повышения уровня эрадикации. В схемах антихеликобактерной терапии рабепразол продемонстрировал преимущества в отношении антисекреторного эффекта перед ИПП первых поколений (4,3%; ОШ 1,21; 95% ДИ 1,02–1,42)¹³.

Таким образом, применение оригинального рабепразола в схемах эрадикационной терапии

характеризуется более быстрым наступлением антисекреторного действия и более выраженной прямой антихеликобактерной активностью по сравнению с другими ИПП. Париет® (оригинальный рабепразол) в четыре раза снижает минимальную подавляющую концентрацию антибиотиков для *H. pylori* с множественной лекарственной устойчивостью¹⁴.

Профессор И.В. Маев подчеркнул, что *H. pylori* – одна из наиболее распространенных бактериальных инфекций человека. Во всем мире наблюдается негативный тренд снижения эффективности классических схем эрадикации, коррелирующий с ростом резистентных к антибактериальным препаратам штаммов бактерий в популяции. Одним из способов преодоления такой резистентности и повышения эффективности лечения является правильный выбор ИПП. Высокоэффективным ИПП для эрадикационных схем в эпоху роста резистентности *H. pylori* к антибиотикотерапии признан рабепразол.

Микробиота желудка и *H. pylori*. Существует ли связь с прогрессированием патологии?

По словам доцента кафедры семейной медицины факультета послевузовского профессионального образования врачей Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, к.м.н. Татьяны Львовны ЛАПИНОЙ, благодаря развитию современных технологий представления о микробиоте желудка за последние десятилетия значительно изменились. Ранее счита-

лось, что кислая среда желудка обеспечивает его стерильность. Кроме того, желчный рефлюкс способствует снижению колонизации микроорганизмами. Принципиальный шаг с точки зрения современных представлений о микробиоте был сделан в 1984 г. I.R. Warren и В.I. Marshall, которые выделили микроорганизм *H. pylori* из проб слизистой оболочки же-



К.м.н.
Т.Л. Лапина

¹² Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и др. Лечение инфекции *Helicobacter pylori*: мейнстрим и новации (обзор литературы и резолюция экспертного совета Российской гастроэнтерологической ассоциации 19 мая 2017 г.) // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017. Т. 27. № 4. С. 4–21.

¹³ McNicholl A.G., Linares P.M., Nyssen O.P. et al. Meta-analysis: esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of *Helicobacter pylori* infection // Aliment. Pharmacol. Ther. 2012. Vol. 36. № 5. P. 414–425.

¹⁴ Zhang Z., Liu Z.Q., Zheng P.Y. et al. Influence of efflux pump inhibitors on the multidrug resistance of *Helicobacter pylori* // World J. Gastroenterol. 2010. Vol. 16. № 10. P. 1279–1284.



людка человека и культивировали его на искусственных питательных средах. В исследованиях они опирались на данные более ранних работ, авторы которых обнаружили спиралевидные бактерии во внутриклеточных канальцах клеток желудка. С тех пор накоплен большой объем информации о роли *H. pylori* в патогенезе заболеваний человека и методах их лечения. Очевидно, что микробиота желудка включает и другие микробы. Однако состав нормальной микробиоты желудка и влияние на нее *H. pylori* до конца не изучены, что требует проведения дальнейших исследований.

Последние годы особое внимание уделяется изучению роли инфекции *H. pylori* в развитии рака желудка. Международное агентство по изучению рака (International Agency for Research on Cancer – IARC) отнесло ее к канцерогенам класса I. Эти микроорганизмы благодаря ферментативной активности (уреазной, фосфолипазной и др.) и способности вырабатывать цитотоксины проникают в межклеточные пространства, повреждают эпителиальные клетки слизистой оболочки желудка и запускают каскад иммуновоспалительных реакций.

Инфицирование *H. pylori* может приводить к изменению состава микробиоты – снижению микробного разнообразия и числа анаэробов, необходимых для нормального функционирования желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Установлено, что у *H. pylori*-негативных лиц микробиота более разнообразна, чем у *H. pylori*-позитивных¹⁵.

Микробиомная теория участия различных микрооргани-

зов в канцерогенезе хорошо вписывается в представление о «каскаде Correa». Согласно теории о «каскаде Correa», последовательные структурные изменения слизистой оболочки желудка, возникающие при ее колонизации *H. pylori*, вызывают дисплазию и рак желудка. Однако нельзя недооценивать значение других микроорганизмов в развитии патологических изменений слизистой оболочки желудка. В частности, одновременно со снижением контаминации *H. pylori* происходит избыточный бактериальный рост аэробной и анаэробной флоры. *H. pylori* – своего рода дирижер, который руководит работой микробиомного оркестра. *H. pylori* прежде всего индуцирует развитие атрофии с повышением уровня pH, выделением аммония и бикарбоната, служащих субстратом для других бактерий, замедляет моторику желудка, обуславливает степень воспаления и объем патологических изменений желудка. *H. pylori* – основной компонент микробиоты желудка, который создает и разрушает различные экологические ниши микроорганизмов в составе микробиоты.

Показано, что у трансгенных мышей, инфицированных *H. pylori* и комплексом микроорганизмов различных видов, интраэпителиальная метаплазия развивается намного раньше, чем у инфицированных только *H. pylori*¹⁶. Антибактериальная терапия приводит к отсрочке появления признаков метаплазии.

Микроорганизмы могут индуцировать воспаление, активизировать клеточную пролифе-

рацию, разбалансировать стволовые клетки, продуцировать определенные метаболиты.

По словам Т.Л. Лапиной, необходимость проведения эрадикационной терапии *H. pylori* в целях профилактики рака желудка не подвергается сомнению. Более того, следует максимально эффективно использовать препараты уже в первой линии эрадикационной терапии. Важно правильно выбрать ИПП. Доказано, что оригинальный рабепразол (Парияет®) в схемах эрадикационной терапии характеризуется максимальной способностью иммобилизовать и подавлять рост бактерии *H. pylori*, резистентной к кларитромицину⁵. Кроме того, Парияет® значительно усиливает продукцию слизи в желудке. Так, Парияет® 20 мг в течение семи дней увеличивает продукцию желудочной слизи на 167%. Применение в схеме эрадикационной терапии напроксена снижает продукцию слизи на 49%, но в сочетании с оригинальным рабепразолом достигается восстановление продукции слизи с ростом на 67%¹⁷.

Специальные свойства рабепразола, такие как быстрое и мощное подавление кислотной продукции и потенцирование синтеза слизи, укрепление защитного барьера желудка, могут оказывать дополнительный синергичный эффект в ходе проведения антихеликобактерной терапии. Рабепразол может быть назначен в комбинации с различными антибактериальными препаратами, что расширяет возможности выбора оптимального режима эрадикационной терапии у пациентов с инфекцией, вызванной *H. pylori*.

¹⁵ Myllyluoma E., Ahlroos T., Veijola L. et al. Effects of anti-Helicobacter pylori treatment and probiotic supplementation on intestinal microbiota // Int. J. Antimicrob. Agents. 2007. Vol. 29. № 1. P. 66–72.

¹⁶ Lofgren J.L., Whary M.T., Ge Z. et al. Lack of commensal flora in Helicobacter pylori-infected INS-GAS mice reduces gastritis and delays intraepithelial neoplasia // Gastroenterology. 2011. Vol. 140. № 1. P. 210–220.

¹⁷ Jaworski T., Sarosiek I., Sostarich S. et al. Restorative impact of rabeprazole on gastric mucus and mucin production impairment during naproxen administration: its potential clinical significance // Dig. Dis. Sci. 2005. Vol. 50. № 2. P. 357–365.

Сателлитный симпозиум компании «Янссен»

Каковы последствия непроведенной диагностики и несостоявшейся эрадикации *H. pylori*?

Заведующий кафедрой терапии и клинической фармакологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н., профессор Владимир Ильич СИМАНЕНКОВ отметил, что Россию традиционно считают регионом с высокими показателями распространенности и смертности от рака желудка. Анализируя причины возникновения рака желудка, следует учитывать этиопатогенетическую роль *H. pylori* в развитии гастродуоденальной патологии. Инфекция, вызванная *H. pylori*, рассматривается как ведущий этиологический фактор в развитии рака желудка. По меньшей мере 90% случаев рака данной локализации обусловлены *H. pylori*.

По мнению большинства экспертов IARC, именно эрадикация *H. pylori* является ключевой стратегией предотвращения рака желудка. Это подтверждают данные многочисленных исследований. Так, в многоцентровом рандомизированном исследовании GISTAR оценивали роль эрадикации *H. pylori* в предупреждении рака желудка. Анализ данных 15-летних наблюдений продемонстрировал снижение смертности на 35% в группе больных, получавших эрадикационную терапию¹⁸.

Эффективные меры по снижению заболеваемости раком желудка были предприняты на государственном уровне в Японии. Еще в 2009 г. эрадикация *H. pylori* бы-

ла рекомендована всем инфицированным, а с 2013 г. подобная терапия входит в медицинскую страховку.

Эксперты РГА считают, что в клинической ситуации, когда проведение диагностики и лечения инфекции, вызванной *H. pylori*, ставится под сомнение, дополнительным и убедительным аргументом в пользу их проведения должна стать профилактика развития рака желудка, особенно у пациентов с отягощенным наследственным анамнезом¹⁹.

Отметим, что в случае развития рака желудка в микрофлоре пораженных и непораженных отделов желудка преобладает *H. pylori*. Особенно вирулентен CagA-положительный штамм *H. pylori*, который увеличивает риск развития атрофии и метаплазии с последующей злокачественной трансформацией. При наличии CagA-положительных штаммов риск развития рака желудка увеличивается в 28 раз²⁰.

Результаты когортных исследований показывают, что инфекция *H. pylori* является важнейшим фактором риска развития рака желудка. Тем не менее доказательств, что при эрадикации снижается риск развития рака, до сих пор основываются на данных двух рандомизированных исследований. Результаты нескольких масштабных исследований, которые в настоящее время проводятся в Китае, Великобритании и Корее, позволят однозначно оценить эффективность эрадика-



Профессор, д.м.н.
В.И. Симаненков

ции *H. pylori* в контексте профилактики рака желудка.

Показаниями для эрадикации *H. pylori* в свете канцерогенеза являются рак желудка у родственников первой степени родства, новообразования в желудке в анамнезе, гастрит высокого риска (тяжелый пангастрит, гастрит с преимущественным поражением тела желудка, тяжелая атрофия), длительное подавление кислотной секреции желудка, наличие факторов риска развития рака желудка со стороны внешней среды (курение, воздействие пыли, угля, кварца, цемента и/или работа в карьерах, шахтах).

В 2015 г. состоялся Киотский консенсус, целью которого была систематизация накопленных за последние несколько лет данных об этиологии, тактике диагностики и лечения воспалительных изменений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки²¹. По мнению экспертов, бактерия *H. pylori* и связанный с ней гастрит персистируют до тех пор, пока не будет проведена эрадикационная терапия или

¹⁸ Leja M., Park J.Y., Murillo R. et al. Multicentric randomised study of Helicobacter pylori eradication and pepsinogen testing for prevention of gastric cancer mortality: the GISTAR study // BMJ Open. 2017. Vol. 7. № 8. P. e016999.

¹⁹ Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., Шентулин А.А. и др. Практические шаги по профилактике рака желудка в Российской Федерации: алгоритм ведения пациентов с хроническим геликобактерным гастритом (материалы и резолюция Совета экспертов, 9 декабря 2013 г.) // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2014. Т. 24. № 2. С. 102–104.

²⁰ Brenner H., Arndt V., Stegmaier C. et al. Is Helicobacter pylori infection a necessary condition for noncardia gastric cancer? // Am. J. Epidemiol. 2004. Vol. 159. № 3. P. 252–258.

²¹ Sugano K., Tack J., Kuipers E.J. et al. Киотский глобальный консенсус по Helicobacter pylori-ассоциированному гастриту // РМЖ. 2015. № 28. С. 1673–1681.



104-я Международная осенняя сессия Национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА

не возникнут распространенный атрофический гастрит и кишечная метаплазия. Риск развития рака желудка зависит от степени атрофии слизистой оболочки желудка и наличия кишечной метаплазии. Эрадикация *H. pylori* способна снижать риск развития рака, но эффективность подобного мероприятия существенно ограничена у пациентов с атрофией и метаплазией. У пациентов с такими изменениями эрадикация *H. pylori* может уменьшить выраженность гастрита, но не предотвратит прогрессию в рак. В итоге рак проявится спустя десять лет после проведения эрадикации *H. pylori*. Поэтому предпочтительно проводить поисковый скрининг *H. pylori*-ассоциированного гастрита в возрасте, когда новое инфицирование менее вероятно (старше 12 лет), и до развития атрофического гастрита и кишечной метаплазии.

Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что эрадикация *H. pylori* предотвращает прогрессию предраковых изменений. Однако после эрадикации снижается степень атрофии, но не кишечной метаплазии.

С точки зрения канцеропревенции эрадикация *H. pylori* наиболее эффективна на ранних сроках заболевания. Киотский консенсус для индивидуального определения повышенного риска развития

рака желудка рекомендует использовать серологические тесты (пепсиногены I, II и антитела к *H. pylori*).

Эксперты предложили применять дифференцированный подход к выбору стратегий «тестируй и лечи» и «выполни эндоскопию и лечи». Для стран, к числу которых можно отнести и Россию, с уровнем инфицированности в популяции выше 20% стратегия «тестируй и лечи» оправдана с позиции экономической целесообразности. При диагностике инфекции целесообразно применять С-уреазный дыхательный тест, позволяющий минимизировать ложноположительные результаты. Эзофагогастродуоденоскопия показана пациентам с симптомами тревоги (потеря массы тела, дисфагия, желудочно-кишечное кровотечение, новообразование в брюшной полости, железодефицитная анемия).

Приверженность пациентов лечению рассматривается как важнейший фактор успеха эрадикационной терапии *H. pylori*, причем низкая комплаентность может быть причиной неудачи при чувствительных к назначению антибиотиков штаммах *H. pylori* и развития антибиотикорезистентности. Комплаентность определяют такие факторы, как сложность и продолжительность многокомпонентного лечения, эффективность терапии, нежелательные

явления, мотивация врача и пациента, полнота информированности больного.

Для повышения уровня приверженности пациентов лечению необходимо стремиться использовать максимально эффективные для конкретного региона схемы эрадикационной терапии. При этом нужно учитывать возможность реинфекции *H. pylori* вследствие развития резистентности микроорганизмов к антибактериальным препаратам.

Современные схемы эрадикации *H. pylori* включают использование ИПП. Наиболее обоснованный способ повышения эффективности эрадикационной терапии – модификация схемы лечения с использованием двойных доз ИПП. Эффективным базовым компонентом схемы эрадикации *H. pylori*, выгодно отличающимся от других препаратов класса ИПП, является препарат Париет®. Париет® в составе тройной схемы и квадротерапии на фоне проведенной ранее неудачной эрадикации демонстрирует эффективность у 87% пациентов.

Завершая выступление, профессор В.И. Симаненков констатировал, что лечение пациентов с инфекцией, вызванной *H. pylori*, предполагает проведение своевременных диагностических мероприятий и использование эффективных методов эрадикационной терапии.



К.м.н.
Е.В. Ледин

Современные возможности диагностики и лечения рака желудка

Тему диагностики и лечения рака желудка продолжил заведующий отделением клинических исследований и химиотерапии ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России, к.м.н. Евгений Витальевич ЛЕДИН. По его словам, в основе тактики лечения онкологического заболевания лежат адекватно установленные диагноз и стадия заболевания, определение плана лечения

в ходе мультидисциплинарного консилиума, который не должен быть формальным. Важным компонентом схемы лечения больного раком желудка является комплексное дообследование для верификации диагноза различными диагностическими методами. Существенный вклад в уточняющую диагностику форм рака желудка вносят эндосонография, лапароскопия, исследования перитонеальных смывов и др.

х2 ДЕЙСТВИЕ:

быстрый^{1, 2}
контроль секреции³

защита слизистой^{4, 5}

ПАРИЕТ® — ЕДИНСТВЕННЫЙ⁶ ИПП* С ДОКАЗАННЫМ ДВОЙНЫМ МЕХАНИЗМОМ ДЕЙСТВИЯ^{1, 4, 5, 7} ДЛЯ НАДЕЖНОГО КОНТРОЛЯ И ЛЕЧЕНИЯ КИСЛОТЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ^{8, 9}

Выраженные кислотосупрессивные свойства Париета¹⁰ наряду с гастропротективным эффектом, таким как восстановление защитной функции желудка и пищевода посредством увеличения секреции муцина и объема слизи, демонстрируют высокую эффективность Париета в лечении кислотозависимых заболеваний.

При исследовании на животных действия омепразола, лансопразола и рабепразола (Париет®) протективный эффект был подтвержден только у Париета¹¹.



КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ПАРИЕТ® 20 мг

Регистрационный номер: П N011880/01. Торговое название: Париет®. Международное непатентованное название: рабепразол. Лекарственная форма: таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой. Фармакотерапевтическая группа: средство, понижающее секрецию желез желудка, протонного насоса ингибитор. Показания к применению: язвенная болезнь желудка в стадии обострения и язва анатомоза; язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки в стадии обострения; эрозивная и язвенная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, или рефлюкс-эзофагит; поддерживающая терапия гастроэзофагеальной рефлюксной болезни; нерозовная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; синдром Золлингера — Эллисона и другие состояния, характеризующиеся патологической гиперсекрецией; в комбинации с соответствующей антибактериальной терапией для эрадикации H. pylori у пациентов с язвенной болезнью. Противопоказания: гиперчувствительность к рабепразолу, замещенным бензимидазолам или к вспомогательным компонентам препарата; беременность; период лактации; детский возраст до 12 лет. Способ применения и дозы: таблетки препарата Париет® нельзя разжевывать или измельчать. Таблетки следует глотать целиком. Установлено, что ни время суток, ни прием пищи не влияют на активность рабепразола натрия. При язвенной болезни желудка в стадии обострения и язве анатомоза рекомендуется принимать внутрь по 20 мг 1 раз в день. Обычно лечение наступает после 5 недель терапии, однако в некоторых случаях длительность лечения может быть увеличена еще на 6 недель. При язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в стадии обострения рекомендуется принимать внутрь по 20 мг 1 раз в день. Длительность лечения составляет от 2 до 4 недель. В случае необходимости длительность лечения может быть увеличена еще на 4 недели. При лечении эрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), или рефлюкс-эзофагита, рекомендуется принимать внутрь по 20 мг 1 раз в день. Длительность лечения составляет от 4 до 8 недель. В случае необходимости длительность лечения может быть увеличена еще на 8 недель. При поддерживающей терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) рекомендуется принимать внутрь по 20 мг 1 раз в день. Длительность лечения зависит от состояния пациента. При нерозовинной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (НЭРБ) без зозофагита рекомендуется принимать внутрь по 20 мг 1 раз в день. Если после 4 недель лечения симптомы не исчезают, следует провести дополнительное исследование пациента. После купирования симптомов для предупреждения их последующего возникновения следует принимать препарат внутрь 1 раз в день по требованию. Для лечения синдрома Золлингера — Эллисона и других состояний, характеризующихся патологической гиперсекрецией, дозу подбирают индивидуально. Начальная доза — 60 мг в день, затем дозу повышают и назначают препарат в дозе до 100 мг в день при однократном приеме или по 60 мг 2 раза в день. Для эрадикации H. pylori рекомендуется принимать внутрь по 20 мг 2 раза в день по определенной схеме с соответствующей комбинацией антибиотиков. Длительность лечения составляет 7 дней. Пациенты с почечной и печеночной недостаточностью: коррекции дозы пациентам с почечной недостаточностью не требуется. Пожилые пациенты: коррекции дозы не требуется. Дети: рекомендуемая доза для детей в возрасте 12 лет и более составляет 20 мг 1 раз в день продолжительностью до 8 недель. Побочные действия: исходя из опыта клинических испытаний, можно сделать вывод, что Париет® обычно хорошо переносится пациентами. Побочные эффекты в целом слабо выражены или умеренные и носят преходящий характер. При приеме препарата Париет® в ходе клинических исследований отмечались следующие побочные действия: головная боль, боль в животе, диарея, метеоризм, запор, сухость во рту, головокружение, сыпь, периферический отек, повышение уровня печеночных ферментов, гепатит, желтуха, печеночная энцефалопатия, тромбоцитопения, нейтропения, лейкопения, буллезные высыпания, крапивница, острые системные аллергические реакции, малягия, артралгия, гипомagneмия, интерстициальный нефрит, гинекомастия, мультиформная эритема, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса — Джонсона. Имеются противопоказания. Перед применением ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению.

Информация предназначена исключительно для медицинских работников.

* Ингибитор протонной помпы.

¹ В. Т. Ивашкин и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. РЖГК. 2017. № 4. С. 75–95. ² Профилактика и лечение хронических заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Под ред. В. Т. Ивашкина, М., 2014. С. 41. ³ Ивашкин В. Т., Труханов А. С. Современный подход к терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в врачебной практике. РМЖ. 2003. № 2. С. 43–48. ⁴ Sarosiek I, et al. Significant increase of esophageal mucin secretion in patients with reflux esophagitis after healing with rabeprazole: its esophago-protective potential. Dig. Dis. Sci. 2009; 54 (10): 2137–2142. ⁵ Skoczylas T, et al. Significant enhancement of gastric mucin content after rabeprazole administration: its potential clinical significance in acid-related disorders. Dig. Dis. Sci. 2003; 48 (2): 322–328. ⁶ Takiuchi H, et al. Effects of proton pump inhibitors omeprazole, lansoprazole and E 3810 on the gastric mucin (abstract no. 1404 P), 10th World Congress on Gastroenterology, 1994. В ходе исследования на животных действия омепразола, лансопразола и рабепразола цитопротективный эффект был подтвержден у рабепразола. ⁷ По данным обзора литературы (открытые источники PubMed, MedLine) на 12.01.2018, описание двойного механизма действия: «...Кислотосупрессивное наряду с цитопротективным свойством не описаны для других ИПП (омепразол, лансопризол, пантопризол, эзомепразол, деклантапризол)». ⁸ Mellichamp A, G, et al. Pan-European registry on H. pylori management (HP-EURCO). Interim analysis of first-line treatment with bismuth, amoxicillin and clarithromycin. From guidelines to clinical practice: H. pylori session at UEG Week 2016. ⁹ Ponce J, et al. On-demand therapy with rabeprazole in nonerosive and erosive gastroesophageal reflux disease in clinical practice: effectiveness, health-related quality of life, and patient satisfaction. Dig. Dis. Sci. 2004; 49 (6): 931–936. ¹⁰ Kircheimer J, et al. Relative potency of proton-pump inhibitors — comparison of effects on intragastric pH. Eur. J. Clin. Pharmacol. 2009; 65 (1): 19–31. ¹¹ Профилактика и лечение хронических заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Под ред. В. Т. Ивашкина, М., 2016. С. 76–80.

ООО «Джонсон & Джонсон»

121614, г. Москва, ул. Крылатская, дом 17, корп. 3, этаж 3

Тел.: +7 (495) 755-83-57. Факс: +7 (495) 755-83-58

www.jnj.ru

PHRU/PAR/0118/0002 от 18.01.2018.

реклама



Эндоскопическое ультразвуковое исследование может быть эффективно в определении глубины опухолевой инвазии стенки желудка, слоя, из которого исходит опухоль. Диагностическая лапароскопия проводится для уточнения глубины поражения стенки желудка и показана при раке желудка стадий IV – III. Лапароскопию не проводят больным раком желудка на ранней стадии. К преимуществу диагностической лапароскопии относится возможность забора материала для морфологического исследования обнаруженных изменений и забор перитонеальных смывов для цитологического исследования на наличие свободных опухолевых клеток. Присутствие свободных опухолевых клеток в смывах рассматривается как фактор негативного прогноза, предиктор раннего перитонеального рецидива. Выявление свободных опухолевых клеток классифицируется как IV стадия заболевания (M1) и подразумевает отказ от неоправданной резекции желудка. С 2014 по 2016 г. в ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» была проведена диагностическая лапароскопия 219 пациентам с забором перитонеальных смывов. Из них 57 (26%) больных имели перитонеальный канцероматоз. Анализ данных подтверждает необходимость проведения диагностической лапароскопии в предоперационном периоде для предотвращения случаев необоснованных хирургических вмешательств.

Основным методом лечения рака желудка в настоящее время является хирургический. Частота прогрессирования после радикальных операций остается неприемлемо высокой. Распространенный рак желудка не относится к опухолям, высокочувствительным к химиотерапии, токсичность большинства режимов лечения высокая. Большинство же пациентов относятся к группе пожилого или старческого возраста с сопутствующими заболеваниями.

Оптимальная схема комплексного лечения больных раком желудка предусматривает использование периоперационной химиотерапии. Иногда после нескольких курсов периоперационной химиотерапии удается достичь определенных результатов – снижения стадии заболевания, повышения резектабельности, абластики, обеспечения селективности. У большинства пациентов с местнораспространенным процессом лечение следует начинать не с хирургического этапа, а именно с химиотерапии.

Несмотря на достижения хирургии, профилактическая химиотерапия у большинства пациентов с развившимся раком желудка является ключевым методом лечения. К сожалению, пятилетний рубеж преодолевает только половина больных со стадией II и каждый пятый или каждый десятый – со стадией III.

Среди особенностей прогрессирования рака желудка необходимо отметить преобладание отдаленного метастазирования, причем даже у пациентов с резекцией желудка. Истинно местный рецидив заболевания встречается крайне редко – 0,3–0,5%. Преобладающей локализацией системного рецидива считаются печень и брюшина²². Целями паллиативного лечения рака желудка являются облегчение симптомов заболевания, повышение качества жизни и увеличение продолжительности жизни больных. Наиболее эффективна цитостатическая противоопухолевая терапия. Современные методы химиотерапии позволяют в ряде случаев генерализованного опухолевого процесса увеличивать показатели средней продолжительности жизни от шести до 7–11 месяцев.

Сегодня началась новая эра таргетной терапии, которая дает надежду на лучшие результаты лечения и улучшение качества жизни

больных. В мире продолжают исследования, направленные на поиск новых эффективных средств против рака. Цель таргетной терапии – не разрушение клеток новообразования, а подавление и угнетение их активности и способности к репликации. Главная задача таргетной терапии – определить клетки опухоли, то есть мишени, на которые нужно воздействовать. Высокие показатели заболеваемости и смертности, верификация диагноза рака желудка на поздних стадиях обуславливают необходимость совершенствования методов диагностики и лечения заболевания.

Заключение

Базисными препаратами эрадикационной терапии у пациентов с инфекцией, вызванной *H. pylori*, являются ИПП. Применение оригинального ИПП Париет® в схемах эрадикационной терапии характеризуется более быстрым наступлением антисекреторного действия и более выраженной прямой антихеликобактерной активностью по сравнению с другими ИПП. Рабепразол стимулирует секрецию муцинов в слизистой оболочке желудка и пищевода, обеспечивая барьерную функцию слизистой оболочки. Препарат Париет®, в соответствии с инструкцией, в ряде случаев назначают в комбинации с различными антибактериальными препаратами, что расширяет возможности выбора оптимального режима эрадикационной терапии *H. pylori*. ☉

Подготовила А. Горчакова
(по материалам докладов, прозвучавших в рамках 104-й Международной осенней сессии Национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии Российской гастроэнтерологической ассоциации, Москва, 6–8 октября 2017 г.)

²² Nagata T., Ichikawa D., Komatsu S. et al. Prognostic impact of microscopic positive margin in gastric cancer patients // J. Surg. Oncol. 2011. Vol. 104. № 6. P. 592–597.