

А.С. Рудой¹, А.Н. Януль¹, А.М. Урываев¹, Л.А. Якимович²

ХРОНИЧЕСКИЙ ГАСТРИТ И ВОПРОСЫ КАНЦЕРПРЕВЕНЦИИ

Кафедра военно-полевой терапии военно-медицинского факультета
в УО «БГМУ»¹,

Амбулаторный центр ГУ «432 ГВКМЦ ВС РБ»²

В статье представлен обзор современных публикаций и фундаментальных исследований, раскрывающих основные положения хронического гастрита в структуре вопросов канцерпревенции.

Ключевые слова: хронический гастрит, атрофия, рак желудка, *Helicobacter pylori*, скрининг, канцерпревенция.

A.S. Rudoy, A.N. Yanul, A.M. Uryvaev, L.A. Yakimovich

CHRONIC GASTRITIS AND QUESTIONS KANTSERPREVENTSII

The article presents an overview of recent publications and basic research, representing the principal conditions of chronic gastritis in prevention of cancer.

Kew words: chronic gastritis, atrophy, cancer of gastric, *Helicobacter pylori*, screening, cancerprevention.

Хронический гастрит (ХГ) является самым распространенным (от 50 до 80 % взрослого населения земного шара) заболеванием желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), предполагающее хроническое заболевание, которое морфологически характеризуются наличием воспалительных и дистрофических процессов в слизистой оболочке желудка (СОЖ) с явлениями нарушения клеточного обновления, прогрессирующей атрофией, функциональной и структурной перестройкой с разнообразными клиническими признаками [2]. При этом самостоятельный диагноз “хронический гастрит” большого прямого клинического значения не имеет и находится в contradикции с пониманием данной нозологии морфологами и клиницистами. Согласно классификационной концепции, в понятие ХГ вкладывается сугубо морфологический подход [2, 10] и ни одна из трех современных классификаций («Сиднейская» 1990; «Хьюстонская» 1996 (модифицированная Сиднейская система 1990 года в Хьюстоне в 1996 году); классификация OLGA-2008) не содержит раздела, касающегося оценки клинических проявлений. Отчасти это обусловлено зачастую бессимптомным течением ХГ, а если какие-либо клинические проявления все же имеют место, они, как правило, связаны с сопутствующими функциональными, в первую очередь дискинетическими гастродуоденальными нарушениями. Открытие в 1982 г. бактерии *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) внесло много нового в современное представление о патогенезе ХГ, а также о его связи с развитием язвы желудка и некардиального рака желудка (РЖ). Поэтому особый интерес представляет атрофический мультифокальный гастрит, встречающийся в странах с высокой заболеваемостью РЖ и, как правило, связанный с *H. pylori*. Только менее 5-10 % случаев ХГ приходится на аутоиммунный (тип А, диффузный тела желудка) атрофический гастрит, ассоциированный с пернициозной анемией. Проблема хронического атрофического гастрита (ХАГ), встречающегося в 5% случаев у лиц моложе 30 лет, по настоящее время остается актуальной [11]. Сегодня известно, что ХАГ является морфологическим фенотипом и результатом длительной инфекции *H. pylori* (с небольшим исключением) у более половины инфицированных лиц [40]. При этом атрофия является наиболее важным независимым фактором риска аденокарциномы желудка, т.е. предраковым состоянием,

особенно при развитии кишечной метаплазии, коррелируя со степенью и топографией атрофических изменений [37].

Вопросы профилактики рака желудка. Эпидемиология.

Рак желудка – злокачественная эпителиальная опухоль, развивающаяся из СОЖ. По данным Международного агентства по изучению рака в мире каждый год выявляется 900 000 новых случаев РЖ и около 650 000 смертей от данного заболевания. Рак данной локализации поражает население различных стран мира с неодинаковой частотой, оставаясь самой распространенной формой злокачественных новообразований во многих странах Азии (Япония, Корея, Вьетнам, Коста-Рика и др.), Восточной Европы (Германия, Норвегия, Австрия, Исландия, Польша и др.), Южной Америки (Бразилия, Чили, Колумбия и др.), Российской Федерации и странах Прибалтики. Наиболее низкая заболеваемость РЖ отмечается в США, Канаде, странах Западной Европы (у лиц белой популяции за исключением испаноговорящих), Индонезии, Нигерии, Парагвае, Таиланде [22]. В последние десятилетия практически во всех странах мира отмечается снижение уровня заболеваемости РЖ. Особенно примечателен факт значительного снижения частоты РЖ в Западных странах в ассоциации с параллельным снижением частоты выявления *H. pylori* [35]. Анализ статистических сведений по заболеваемости и смертности населения подтверждает тот факт, что на территории Республики Беларусь (РБ) прослеживаются те же тенденции, что и на территории всего земного шара - число ежегодно выявляемых случаев РЖ в РБ уменьшилось с 4125 в 1970 г. до 3752 в 2005 г., причем в основном за счет снижения числа заболевших женщин. Тем не менее, данное заболевание представляет собой важную медико-социальную проблему и заболеваемость РЖ сохраняется более высокой, чем в странах Запада. Среди онкологических заболеваний РЖ прочно удерживает третье место, уступая лишь раку легкого и кожи у мужчин, и раку молочной железы у женщин. Мужчины болеют РЖ примерно в 1,6 – 2 раза чаще, чем женщины. Сельское население болеет чаще, чем жители городов. По смертности РЖ занимает второе место - 13% от всех онкологических смертей в РБ [21, 22]. Дебютирует опухоль в желудке практически в любом периоде жизни: как у мужчин, так и у женщин показатели заболеваемости начинают достигать значительных величин в возрасте

50-59 лет, доходя до максимума в возрасте 70 лет и старше, нередко РЖ возникает и у лиц 30-35-летнего возраста и даже у более молодых [21].

«Каскад *Correa*». С клинических позиций известно, что 25-75% всех видов РЖ возникают на фоне ХАГ, т.е. последний занимает одно из лидирующих мест в структуре предраковых состояний. Примерно у 10% больных ХАГ в течение 15 лет развивается РЖ [22]. Неуклонное прогрессирование атрофии СОЖ у пациентов с ХГ само по себе не приводит к ухудшению общего состояния больного, однако может явиться фоном для развития других более тяжелых заболеваний. Развитие кишечной метаплазии и последующей дисплазии является ключевым моментом в развитии рака и лимфопролиферативных процессов в желудке. Каскад патологических явлений в качестве модели развития РЖ предложил в 1988 году Р. Correa. Этапы «каскада *Correa*» - сегодня рассматриваются как предраковые изменения СОЖ, т.е. морфологические изменения с высоким риском трансформации в РЖ. Атрофия - это утрата желудочных желез с замещением их метаплазированным эпителием или фиброзной тканью. Метаплазия представляет собой неопухоловое изменение клеточного фенотипа, которое обычно возникает в ответ на персистенцию неблагоприятных условий окружающей среды. Под метаплазией понимают превращение одной разновидности ткани в другую, отличную от первой морфологически и функционально при сохранении ее основной видовой принадлежности. Традиционно кишечная метаплазия разделяется на полную и неполную [30, 38]. Следующим этапом неопределяемых изменений является дисплазия. Термин «желудочная эпителиальная дисплазия» предполагает наличие эпителия с выраженными клеточными и структурными аномалиями и высокой склонностью к неопластической трансформации, независимо от наличия или отсутствия метаплазии [25]. Однако с конца 1990-х гг. начали появляться сообщения о возможности обратного развития атрофии СОЖ / остановки прогрессирования процесса, особенно после проведения эрадикационной терапии *H. pylori* [18]. В связи с этим стала очевидной необходимость создания новых, практически важных патогенетических и морфологических классификационных решений по ХГ. Учитывая приоритизацию проблемы атрофического гастрита, в 2008 году международная классификация ХГ 1996 года дополняется двумя интегральными показателями: 1) степенью выраженности воспаления ХГ (нейтрофильными лейкоцитами и мононуклеарными клетками) и 2) стадией - выраженность атрофии ХГ, и получила название Operative Link for Gastritis Assessment (OLGA-2008) [1, 19, 24]. По аналогии с классификацией гепатита такая система должна была дать достаточно полную характеристику ХГ и отразить его динамику: от обратимого воспаления на одном полюсе до выраженной атрофии, ассоциированной с повышенным риском РЖ, на другом.

Возникли принципиально важные вопросы: какие особенности атрофического гастрита можно связать с перспективой малигнизации, а какие могут свидетельствовать о возможности обратного развития? Здесь следует обратиться к вопросу значения ХГ и инфекции *H. pylori* для канцерогенеза. Инфекция *H. pylori* признана Международным агентством по изучению рака (IARC) ВОЗ канцерогенной для человека в 1994 году. С тех пор накоплен огромный массив данных, который позволяет утверждать, что 60-90% всех случаев РЖ связаны с инфекцией *H. pylori*. В частности, место для *H. pylori* на-

шлось в «каскаде *Correa*»: в ответ на инвазию инфекции у человека развивается хронический воспалительный процесс в СОЖ, сопровождающийся дисрегенераторными изменениями эпителия [30]. Таким образом, хеликобактериоз, хронический гастрит, атрофия, кишечная метаплазия, дисплазия и рак желудка — звенья одной цепи, в которой, как принято считать иницирующую роль играет *H. pylori*. Однако, важно отметить то, что данные основаны на эпидемиологическом наблюдении, а непосредственный механизм канцерогенеза не доказан. Оценка роли *H. pylori* в канцерогенезе крайне сложна в связи с многоступенчатостью процесса включающего в упрощенном виде: колонизацию, хронический активный гастрит, атрофию желудочного эпителия, кишечную метаплазию, дисплазию, рак и многофакторностью, включающей: вирулентные свойства *H. pylori* [31], активность воспалительного ответа, зависящего от генетических свойств хозяина [27], известных модифицируемых и немодифицируемых факторов риска [42]. Значительная часть штаммов *H. pylori* содержит *CagA*-ген, являющийся маркером цитотоксичности и отвечающий за выработку так называемого *CagA* белка. Штаммы (*CagA*+) увеличивают риск развития дистального РЖ. В целом риск РЖ у *H. pylori*-инфицированных в 6-8 раз выше, чем у неинфицированных, а лица с диспепсией и ХАГ попадают в зону риска [3]. Участие *H. pylori* в патогенезе РЖ не ограничивается только этиологическим значением этой бактерии для ХГ. Инфекция *H. pylori* и непосредственно, и опосредованно изменяет пролиферацию и апоптоз эпителиальных клеток, дисбаланс между которыми может приводить к накоплению мутаций и канцерогенезу. Канцерогенез обусловлен не только генетическими аномалиями (изменениями последовательности ДНК), но и эпигенетическими изменениями. Важнейшим эпигенетическим феноменом служит метилирование ДНК, нарушение которого (например, метилирования гена *E-кадгерина*) часто наблюдают в эпителиоцитах желудка при ХГ и связывают с инфекцией *H. pylori* [3, 14]. Хроническое *H. pylori*-индуцированное воспаление со временем приводит к потере нормальной архитектуры СОЖ, с разрушением желудочных желез и заменой их фиброзной тканью и эпителием кишечного типа. Эти процессы отмечаются у половины *H. pylori*-положительных пациентов и локализованы в участках наибольшего воспаления [32]. Риск развития атрофии зависит от силы и распространенности хронического воспаления. У пациентов со сниженной продукцией кислоты (гипохлоргидрия) наблюдается быстрая колонизация всей поверхности желудка и более быстрое прогрессирование атрофии [33]. Количество участков с потерей желудочных желез и кишечной метаплазии со временем увеличивается и, хотя не реализуются в развитие клинических симптомов, значительно увеличивают риск развития рака [39]. Выдающимся наблюдением было выявление РЖ у пациентов, имевших в анамнезе язву желудка в отличие от пациентов, имевших в анамнезе язву двенадцатиперстной кишки [41]. Это исследование подтверждает гипотезу, что у пациентов с язвой желудка в отличие от пациентов с язвой двенадцатиперстной кишки, выявляется пониженная секреция соляной кислоты, пангастрит, прогрессирующий ХАГ и кишечная метаплазия.

В качестве доказанного утверждения Маастрихт-IV-Флорентийский Консенсус позиционирует эрадикацию *H. pylori*, которая ликвидирует воспалительный ответ и замедляет, а возможно, и останавливает прогрессию атрофии. В некото-

рых случаях успешная ликвидация *H. pylori* может привести к обратному развитию атрофии. Риск РЖ может быть снижен более эффективно, если эрадикационная терапия *H. pylori* проведена до развития предраковых изменений СОЖ [14]. Это утверждение справедливо для минимального риска по системе OLGA. Система OLGA-2008 имеет два существенных преимущества по сравнению с предыдущими классификациями: определение стадии атрофии позволяет стратифицировать риск развития РЖ; интегральный подход к оценке выраженности степени воспаления и стадии атрофии позволяет объективно определить наличие и выраженность их регрессирования в результате лечения [36, 37]. При наличии I стадии — риск минимальный, II стадия атрофии ассоциируется с умеренным риском РЖ. Пациенты с III и IV стадией атрофии подвержены высокому риску РЖ. У данной группы пациентов риск возникновения РЖ кишечного типа возрастает в 6 раз по сравнению с общей популяцией [36]. Пользуясь данной системой, можно судить о динамике хронического процесса или течения ХГ, персонализировать программу длительного наблюдения за пациентом [7]. Таким образом, доклад согласительной конференции экспертов Европейской группы по изучению *H. pylori* (Маастрихт-IV-Флорентийский Консенсус) констатирует, что инфекция *H. pylori* — наиболее доказанный фактор риска РЖ и элиминация этого фактора риска служит самой многообещающей стратегией для снижения заболеваемости РЖ. Этому положению присвоен высокий уровень доказательности (1А – систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований, проведенных на высоком методическом уровне) и степень рекомендации [14].

Поскольку атрофический гастрит, ассоциированный с *H. pylori*, нужно рассматривать как предраковое заболевание, а выбор правильной тактики ведения пациента с данной формой ХГ может служить мерой профилактики развития аденокарциномы желудка, следует обратиться к **эпидемиологии инфекции *H. pylori***. Инфекция *H. pylori* относится к наиболее распространенной хронической инфекции человека и встречается у 80-90% жителей развивающихся стран Азии и Африки, у 40-70% жителей Восточной Европы, Южной Америки и у 25-30% населения развитых стран Европы и Северной Америки [2, 13]. В группе лиц моложе 30 лет с симптомами желудочной диспепсии на примере исследования, проведенного в Эстонии, частота *H. pylori* составляет 67% [28]. У взрослых в РБ при наличии гастроэнтерологической симптоматики распространенность инфекции *H. pylori* по данным К.Ю. Мараховского [9], С.И. Пиманова и Е.В. Макаренко [8, 15] выявляется с частотой от 60 до 94%. У детей и подростков эпидемиологический показатель по данным К.Ю. Мараховского [9], С.Б. Попко и С.К. Клецкого достигает 52% [16]. У военнослужащих по призыву первого года службы (возраст 18-26 лет) с симптомами желудочной диспепсии по результатам исследования проведенного кафедрой военно-полевой терапии частота инфекции *H. pylori* составляет 53,6% [23], среди курсантов и слушателей военно-медицинского факультета без симптомов диспепсии - 45,2% [17, 18].

Рекомендуемые и существующие в мире модели и программы скрининга с целью профилактики РЖ: 1. «**Test and Treat**» (т.е. пациент с симптомами диспепсии проходит обследование на наличие *H. pylori* и при выявлении инфицированности получает соответствующую терапию). В ряде исследований показано, что подход «**Test and Treat**» открывает

возможность не только для лечения *H. pylori*-инфекции с устранением симптомов диспепсии (у пациентов с язвой гастродуоденальной зоны и с функциональной диспепсией [20]), но и позволяет минимизировать риск развития рака.

2. «**Search and Treat**» (т.е. скрининг всех асимптоматических индивидуумов, имеющих риск развития РЖ, и последующая эрадикационная терапия *H. pylori*-инфицированных). Важная задача гастроэнтеролога – идентификация групп пациентов, которые могут получить выгоду от профилактической эрадикации *H. pylori*, например лица, имеющие гастрит, с семейным анамнезом РЖ или проживающие в географических регионах высокого риска заболеваемости РЖ. Родственники первой линии пациентов, страдающих РЖ, имеют наибольший риск, хотя существует небольшое число случаев «семейного рака» с выявленными генетическими мутациями [12].

С 2012 года имеются рекомендации по ведению пациентов с предраковыми состояниями и изменениями желудка (Guidelines for the Management of Precancerous Conditions and Lesions in the Stomach - **MAPS**). Существуют положения: **MAPS 13** – пациенты с низкой степенью дисплазии и без эндоскопических повреждений могут проходить следующую эндоскопию через 1 год, при наличии эндоскопических повреждений желательна эндоскопическая резекция с внимательным морфологическим исследованием; **MAPS 14** – при высокой степени дисплазии и отсутствии эндоскопических повреждений требуется немедленно повторить эндоскопию с обширными биопсиями и внимательным наблюдением от 6 месяцев до 1 года [26].

Существуют основные показания к диагностике *H. pylori* и проведению эрадикации, среди которых имеет место канцерпревенция желудка [28]: атрофический гастрит (эрадикация *H. pylori* останавливает распространение атрофии и может приводить к ее регрессу); после резекции желудка по поводу рака; у родственников 1-й степени пациентов, страдающих, оперированных или умерших от РЖ; MALT-лимфома желудка; в популяции с высоким риском развития РЖ [6]. В странах Европы, Северной Америки и Австралии, где систематически проводились разработка и внедрение в широкую практику эффективных методов диагностики и лечения, отмечено значительное снижение заболеваемости *H. pylori*-ассоциированной язвой гастродуоденальной зоны и ХГ, а также наметилась тенденция к снижению распространенности РЖ тонкокишечного типа [28]. В Японии в связи с высокой заболеваемостью РЖ с 60-х годов прошлого века проводится национальная программа скрининга: лицам старше 40 лет предлагают ежегодное проведение рентгенографии желудка с двойным контрастированием барием, в случае выявления изменений группа пациентов направляется на проведение ЭГДС. От 3 до 6 тысяч новых случаев РЖ диагностируется, таким образом, ежегодно, причем в результате такого скрининга случаи раннего РЖ составляют 50-70% [42]. В настоящее время обсуждается вопрос об изменении модели скрининга в Японии, в частности серологическая биопсия в качестве первой ступени определения маркеров - антител к *H. pylori* и пепсиногена (PG). Для диагностики фенотипа гастрита (язвенного, ракового и аутоиммунного) применяют «Гастропанель» – иммуноферментный анализ (ИФА) антител к *H. pylori*, PG-I и гастрин-17 (G-17). Основой ее использования служит функциональная гетерогенность отделов желудка: в антральном отделе продуцируются гастрины (основной G-17) и PG II, а в теле желудка — PG-I и PG-II. Соответственно, при

прогрессировании атрофии тела желудка будет наблюдаться снижение продукции PG-I (в т.ч. его концентрации в крови), а при мультифокальном гастрите — снижение PG-I при нормальных или повышенных значениях G-17. Серологическая биопсия не может заменить эндоскопическое исследование в ситуациях, когда необходимо выявить более специфические изменения в желудке (язвы, метаплазию, дисплазию). Однако она позволяет идентифицировать с высокой чувствительностью и специфичностью пациентов с выраженным ХАГ, которые нуждаются в дальнейшем обследовании, в том числе эндоскопическом [4].

Лечение *H. pylori* у всех инфицированных лиц обязательно. Для определения интервалов эндоскопического наблюдения в последующем предложена стратификация на основании серологических маркеров: ясно, что лица с низким уровнем сывороточного PG и соответственно выраженной атрофией тела желудка продолжают нуждаться в эндоскопическом наблюдении несмотря на ликвидацию инфекции *H. pylori* [28]. В Южной Корее в 2002 г. начата государственная программа скрининга - лица старше 40 лет 1 раз в два года приглашаются для проведения ЭГДС. Таким образом, данная модель скрининга одноступенчатая и использует ЭГДС в качестве основного метода. Показано, что ЭГДС обладает более высокой чувствительностью для выявления РЖ по сравнению с рентгенологическим исследованием [6, 7]. В России для профилактики РЖ предлагают проведение оппортунистического скрининга и организацию скрининговых программ в определенных регионах или организованных популяциях. Оппортунистический (индивидуальный) скрининг - пассивный скрининг лиц с факторами риска в процессе обращения за медицинской помощью. Таким образом, оппортунистический скрининг РЖ в рамках стратегии «проведи скрининг и лечи» по отношению к инфекции *H. pylori* может проводить любой терапевт, гастроэнтеролог, хирург в процессе выполнения своих должностных обязанностей. Включение ХГ, в том числе атрофического гастрита, и желания пациента в перечень показаний для назначения антихеликобактерной терапии (АХТ) преследует цель сделать возможным оппортунистический скрининг РЖ. В любой клинической ситуации, при которой врач не уверен в необходимости диагностики и лечения инфекции *H. pylori*, дополнительным и крайне актуальным аргументом в пользу их назначения должен стать аргумент о профилактическом эффекте по отношению к РЖ. Организованный скрининг - в качестве методов первичной диагностики и «очерчивания» группы риска использованы антитела к *H. pylori*, сывороточный PG I и II, G-17. Пациенты с выявленными маркерами ХАГ направляются на ЭГДС и морфологическое исследование биоптатов из СОЖ. Инфицированным пациентам проводится АХТ с контрольной диагностикой *H. pylori*. Пациенты с выявленной дисплазией эпителия желудка направляются в лечебные учреждения онкологического профиля для проведения эндоскопической или полостной операции. С интервалом в 1 год продолжается проведение ЭГДС с биопсией и контроль за сывороточными маркерами состояния СОЖ.

В настоящее время в Беларуси существует 3 принципиальных подхода к разрешению этой проблемы: **первичная, вторичная и третичная** профилактика злокачественных новообразований [21]. **Первичная** профилактика — система мер предупреждения возникновения и воздействия факторов риска развития онкологических заболеваний. Это и

есть непосредственно «профилактика» в нашем обычном понимании. Факторы риска развития РЖ подразделяются на модифицируемые (курение, характер рациона питания, инфицированность *H. pylori*) и немодифицируемые (пол, возраст, этническая принадлежность). Так курение по данным метаанализа 40 исследований увеличивает риск развития РЖ в 1,5-1,6 раз [42], длительное течение гастрита, вызванного *H. pylori* увеличивает риск рака в 6 раз [36]. Необходимо помнить, что эрадикация *H. pylori* эффективна для профилактики РЖ только в группе с минимальным риском по OLGА-2008 (Graham, 2010). **Вторичная** профилактика — комплекс мероприятий, направленных на ранее выявление злокачественных новообразований. Раннее выявление позволяет применять эффективные методы лечения и излечивать онкологические заболевания. **Третичная** профилактика — мероприятия по реабилитации пациентов, утративших возможность полноценной жизнедеятельности. Третичная профилактика имеет целью социальную (формирование уверенности в собственной социальной пригодности), трудовую (возможность восстановления трудовых навыков), психологическую (восстановление поведенческой активности) и медицинскую (восстановление функций органов и систем организма) реабилитацию. В контексте онкологии третичная профилактика — это непосредственно лечение и реабилитация онкологических пациентов [21].

Относительная выживаемость при раке желудка в РБ и США примерно одинаковы, что отражает летальный характер данного заболевания и отсутствие резервов в снижении смертности за счет улучшения ранней диагностики или лечения. Основной упор по снижению смертности от этого заболевания целесообразно сделать на первичной профилактике, поскольку этиологические факторы этого заболевания — хорошо известны. По данным Американского Противоракового Общества до 80% от всех злокачественных новообразований потенциально предотвратимы. Данная проблема является предметом внимания специалистов во всех регионах мира, однако у лиц молодого возраста исследования эндоскопической и морфологической картины верхних отделов пищеварительного тракта не столь многочисленны. Это обусловлено существующим правилом, закрепленным Римским III Консенсусом, согласно которому безотлагательная эндоскопия рекомендуется пациентам с симптомами тревоги или в возрасте старше порогового (45-55 лет, в зависимости от возможностей здравоохранения страны и заболеваемости злокачественной патологией). Для более молодых пациентов без симптомов тревоги в западных странах и США считается целесообразным неинвазивное определение инфекции *H. pylori* и последующая эрадикация (тактика «Test and Treat»). По мнению ведущих специалистов нашей страны в связи с высокой заболеваемостью РЖ в белорусской популяции использовать эти рекомендации в некорректированном виде нельзя, а возрастной предел для стратегии «Test and Treat» следует ограничить, вероятно, 30-35 годами, и допустимо применять такое ведение пациента при его нежелании осуществлять эндоскопию. Кроме того, для реализации методики «Test and Treat» необходима диагностика инфекции *H. pylori* неинвазивными методиками: 1) уреазным дыхательным тестом (УДТ), который доступен в столице и в скором времени будет в областных городах, а также 2) определением *H. pylori* в кале с помощью ИФА, возможность которого пока отсутствует. Следует заметить, что положитель-

ный УДТ указывает лишь на факт колонизации слизистой, но не позволяет оценить степень ее изменений и может быть рекомендован в качестве контроля эффективности АХТ. В настоящее время в нашей республике взрослый пациент любого возраста с диспепсическими жалобами направляется на ЭГДС; эндоскопические исследования часто выполняются и у детей [20]. Поэтому для профилактики РЖ важное значение имеют своевременная диагностика *H. pylori*, верификация и лечение ХГ.

Напомним, что современные схемы эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* на основании Маастрихт-IV-Флорентийского Консенсуса включают: стандартную ИПП-кларитромицин-содержащую тройную терапию; последовательную (sequential) терапию в два этапа по 5 дней каждую; квадротерапию без препаратов висмута (concomitant - сопутствующая); квадротерапию на основе препаратов висмута и ИПП-левофлоксацин-содержащую тройную терапию [14]. Проанализировав данные литературы по АХТ на основании Маастрихт-IV-Флорентийского Консенсуса, существует ряд предложений для повышения ее эффективности. Приводим следующие варианты: 1. По данным В.Т. Ивашкина с соавт. [3] меры позволяющие увеличить эффективность стандартной тройной терапии: назначение высокой дозы (удвоенной по сравнению со стандартной) ИПП дважды в сутки; увеличение продолжительности тройной терапии с ИПП и кларитромицином с 7 до 10 - 14 дней; добавление препарата висмута к стандартной тройной терапии (ИПП в стандартной дозе 2 р/сут. + КЛИА 500 мг 2 р/сут. + АМО 1000 мг 2 р/сут.) + висмута трикалиядигидрат (ВТД) 240 мг 2 р/сут.; добавление пробиотика *Saccharomyces boulardii* к стандартной тройной терапии. Подробное инструктирование пациента и контроль за ним с целью обеспечения точного соблюдения назначенного режима приема лекарственных средств. 2. Согласно данным И.В. Маева с соавт. [6] для повышения эффективности АХТ первой линии необходимо четырехкратное назначение амоксицилина. Данный препарат оказывает бактерицидное действие, если его концентрация превышает показатель минимальной подавляющей концентрации на протяжении более чем 60 % времени от курса терапии. Через 6 часов после приема амоксицилина содержание лекарственного средства значительно снижается как в СОЖ, так и в желудочном соке. При двукратном приеме в течение суток имеются периоды с низкой концентрацией амоксицилина в зоне контакта с *H. pylori*, снижающие эффективность антибактериального действия. 3. По данным А.В. Кононова с соавт. [5] пациентам с экс-хеликобактерным гастритом необходимо в программу курации включать курсы муко-/цитопротективной терапии, позволяющей защитить клетки СОЖ от повреждающего действия продуктов воспаления с целью профилактики прогрессирования гастрита. Персистенция воспалительного инфильтрата в условиях элиминации инфекта не просто биологический феномен. Сохранение воспаления означает и сохранение риска повреждения СОЖ, что имеет практическое значение. В норме нейтрофильная инфильтрация исчезает спустя лишь 1 месяц после успешной АХТ. С клинических позиций элиминация инфекта, способствуя нормализации темпов клеточного обновления, позволяет остановить прогрессирование предраковых изменений СОЖ, является мерой профилактики РЖ. Сохраняющаяся определенное время воспалительная инфильтрация СОЖ ассоциирована с возможностью повреждения клеток, в том

числе и за счет повышенной активности ферментов перекисного окисления липидов — циклооксигеназы-2 (COX-2) и индуцибельной синтазы окиси азота (INOS) — белков, участвующих в канцерогенезе в течение года после состоявшейся эрадикации. Таким образом, имеется возможность существенно повлиять на эпидемиологию этого заболевания.

Таким образом, основные медицинские недостатки в первичной профилактике РЖ в настоящее время в РБ: 1. Отсутствие практического применения системы OLGA для оценки биопсийного материала, а также взятие недостаточного количества биопсий, что ведет к гиподиагностике атрофии; 2. Недостаточное распространение УДТ, дороговизна импортных расходных материалов для его проведения приводит к использованию ЭГДС с биопсией, как метода скрининга инфицированности *H. pylori*, что с учетом стоимости работы врачей-эндоскопистов, врачей-морфологов, вспомогательного персонала сравнимо со стоимостью УДТ; 3. Низкое распространение ИФА маркеров атрофии (PG I и II, G-17) не дает возможность подтвердить наличие прогресса атрофии; 4. Разработка отечественных аналогов импортных комплектующих может значительно снизить себестоимость проведения данных исследований и сделать актуальным применение новых эффективных методик для первичной профилактики РЖ и заложить основу для снижения заболеваемости РЖ в РБ.

Важным направлением работы является формирование ответственного отношения к здоровью у населения, важной задачей первичная профилактика злокачественных новообразований и внедрение скрининга ХАГ и РЖ, не только в рамках научных исследований.

Литература

1. Аруин, Л.И., Кононов А.В., Мозговой С.И. Новая Классификация хронического гастрита // Актуальные вопросы патологической анатомии: Материалы III съезда Рос. общества патологоанатомов. — Самара, 2009. — Т. 1. — С. 5-8.
2. Гончарик, И.И. Хронический гастрит: практ. Пособие // Минск: БГМУ. Гончарик И.И. Практик. Пособие. Мн.: Ураджай, 2002. - 32 с.
3. Ивашкин, В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шептулин А.А. и комитет экспертов. Рекомендации Российской Гастроэнтерологической Ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых // Рос. журн. гастроэнт., гепатол., колопрокт. — 2012. — № 1. — С. 87-89.
4. Курилович, С.А. Синдром диспепсии: от изучения эпидемиологии к канцерпрвенции / Бюллетень СО РАМН. — 2006. — №4 (122). — С. 74-79.
5. Кононов, А.В., Ливзан М.А., Мозговой С.И. Гастрит после эрадикации *Helicobacter pylori* - простые следы или серьезные последствия? // Лечащий врач. — 2011. — № 7. — С. 7-9.
6. Маев, И.В., Самсонов А.А., Голубев Н.Н. Лечение инфекции *Helicobacter pylori* // Фарматека. — 2012. — №2. — С. 11-17.
7. Маев, И.В., Зайратьянц О.В., Кучерявый Ю.А. Кишечная метаплазия слизистой оболочки желудка в практике гастроэнтеролога: современный взгляд на проблему// Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопрокт. — 2000. — № 4. — С. 38-48.
8. Макаренко, Е.В. Инфекция *Helicobacter pylori* в гастроэнтерологии // Монография. Е.В. Макаренко. - Витебск: Издательство ВГМУ, 2009. - 237 с.
9. Мараховский, К.Ю. Сопряженность изменений слизистой желудка, ассоциированной с *Helicobacter pylori* у детей

и взрослых в урбанизированной популяции // Мед. новости. 2004; № 9: 17–23.

10. Мосийчук, Л.Н. Хронический гастрит: современный взгляд на проблему// Новости медицины и фармации. Гастроэнтерология. – 2010. – С. 377.

11. Павлович, И.М. Атрофический гастрит (клиническая и функциональная морфологическая характеристика, факторы риска опухолевой трансформации) / Автореф. дис. докт. мед. наук. – СПб, 2006. – 46 с.

12. Пасечников, В.Д., Чуков С.З., Бакланова О.А. Эрадикация *Helicobacter pylori* как мера профилактики развития предраковых изменений слизистой оболочки желудка // Consilium Medicum Ukraina. – 2010. - Т.4, №14. - С. 4-9.

13. Пасечников, В.Д., Чуков С.З. Эпидемиология рака желудка // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2002. – Т. 12, № 3. – С. 18-26.

14. Пиманов, С.И., Макаренко Е.В. Диагностика и лечение инфекции *H.pylori*: положения Маастрихт-IV-Флорентийского Консенсуса и комментарии. Пособие для врачей / Пособие. Пиманов С.И., Макаренко Е.В. – Минск: ДокторДизайн, 2012. – 44 с.

15. Пиманов, С.И., Силивончик Н.Н. Римский III Консенсус: избранные разделы и комментарии. Пособие для врачей / Пособие. Пиманов С.И., Силивончик Н.Н. – Витебск: Издательство ВГМУ, 2006. – 160 с.

16. Попко, С.Б., Клецкий С.К., Силивончик Н.Н. Эритематозная гастропатия у подростков = гастрит? // Альманах Гастроэнтерология 2004. – Сб. рец. стат. и тез. к респ. семинару «Достижения гастроэнтерологии – в практику, 25-26 февраля 2004 г. – Мн.: ООО «ДокторДизайн», 2004. С. 119-123.

17. Рудой, А.С., Горохов С.С., Бурак А.Ю. Сопоставления инфицированности *H. pylori* с вегетативной дисфункцией при хроническом гастрите на фоне наследственных нарушений соединительной ткани // Военная медицина. - 2011. - № 4. - С.62-66.

18. Рудой, А.С., Горустович А.Г., Бурак А.Ю. Влияние фенотипических характеристик НДСТ на особенности морфологической картины хронического *H. pylori*-ассоциированного гастрита в сопоставлении с адаптационным потенциалом кардиореспираторной системы // Инновации в медицине и фармации: материалы научно-практической интернет-конференции молодых ученых. – Минск, 2012. – С. 68-75.

19. Саранцев, Б.В. Система OLGA – новый подход в диагностике и лечении хронических гастритов// СТМ. – 2010. № 3. – С. 71-72.

20. Силивончик, Н.Н. Функциональные желудочно-кишечные расстройства: пособие для врачей / Н.Н. Силивончик, С.И. Пиманов, Д.Д. Мирутко. Минск: Доктор Дизайн, 2010. с. 92.

21. Суконко, О.Г. Состояние и перспективы развития онкологии в Республике Беларусь // Онкологический журнал. 2011. том 5, №4 (20), С. 5-18.

22. Шмак, А.И. Рак желудка. Заболеваемость раком желудка в нашей стране в сравнении с другими странами // Конспект врача – 2011. –№26 (1017). –13 с.

23. Януль, А.Н. Эндоскопические и морфологические характеристики слизистой оболочки верхних отделов пищеварительного тракта при желудочной диспепсии у военнослужащих первого года службы по призыву // Лечебное дело. 2013; № 4 (32), С. 54-58.

24. Capelle, L.G., de Vries A.C., Haringsma J. et al. The staging of gastritis with the OLGA system by using intestinal metaplasia as an accurate alternative for atrophic gastritis // Gastrointest. Endosc.— 2010. Vol. 71. P.1150–1158.

25. Correa, P. The biological model of gastric carcinogenesis // JARC Sci. Publ. –2004. Vol. 157. P. 301–310.

26. Dinis-Ribeiro, M., Areira M., de Vries A.C. et al. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the ESGE, EHS, ESP and SPED // Endoscopy. – 2012. – Vol. 44, N 1. – P. 74 – 94.

27. El-Omar, E.M., Carrington M., Chow W.H. et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer // Nature – 2000. Vol. 404. P. 398–402.

28. Kodama, M., Murakami K., Okimoto T. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori*-Maastriхt III-2005 and Japanese guidelines // Nippon Rinsho. – 2008. Vol. 66. P.804-810.

29. Kolk, H., Maaroos H-I., Kull I., Labotkin K., Lõivukene K. and Mikelsaar M. Open access endoscopy in an epidemiological situation of high prevalence of *Helicobacter pylori* infection: applicability of the guidelines of the European Society for Primary Care Gastroenterology // Family Pract. – 2002. - Vol. 19. P. 231–235.

30. Konturek, P.C., Konturek S.J., Brzozowski T. *Helicobacter pylori* infection in gastric cancerogenesis // J. Physiol. Pharmacol. – 2009. – Vol. 60. P. 3-21.

31. Kuipers, E.J., Perez-Perez G.I., Meuwissen S.G. and Blaser M.J. *Helicobacter pylori* and atrophic gastritis: importance of the *cagA* status // J. Natl. Cancer Inst. – 1995. - Vol. 87. P. 1777–1780.

32. Kuipers, E.J., Uytendaele A.M., Pena A.S. et al. Long-term sequelae of *Helicobacter pylori* gastritis // Lancet – 1995.- Vol. 345. P. 1525–1528.

33. Kuipers, E.J., Lundell L., Klinkenberg-Knol E.C. et al. Atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication // N. Engl. J. Med. – 1996. - Vol. 334. P. 1018–1022.

34. Gastric cancer and *Helicobacter pylori*: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts a *Helicobacter* Gut. 2001 September; 49(3): 347–353.

35. Parkin, D. M. Global cancer statistics in the year 2000 // Lancet Oncol. – 2001. № 2. P. 533–543.

36. Ramírez-Mendoza, P., González-Angulo J. et al. Evaluation of Gastric Atrophy. Comparison between Sidney and OLGA Systems // Rev Med Inst Mex Seguro Soc. – 2008. Vol. 46. P. 135–139.

37. Rugge, M., Correa P., Di Mario F., El-Omar E., Fiocca R., Geboes K., Genta R.M. et al. OLGA staging for gastritis: A tutorial // Digestive and Liver Disease. – 2008. Vol. 40. P. 650-658.

38. Rugge, M., De Boni M., Pennelli G. et al. Gastritis OLGA-staging and gastric cancer risk: a twelve-year clinico-pathological follow-up study // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2010. Vol. 31. P.1104–1111.

39. Sipponen, P., Kekki M., Haapakoski J., Ihamaki T. and Siurala M. Gastric cancer risk in chronic atrophic gastritis: statistical calculations of cross-sectional data // Int. J. Cancer. – 1985. Vol. 35. P. 173–177.

40. Sipponen, P. et al. Importance of atrophic gastritis in diagnostics and prevention of gastric cancer: Application of plasma biomarkers / P. Sipponen, D.Y. Graham // Scand. J. Gastroenterol. – 2007. – Vol.42. – N 1. – P.2-10.

41. Take, S., Mizuno M., Ishiki K. et al. The effect of eradicating *Helicobacter pylori* on the development of gastric cancer in patients with peptic ulcer disease // Am. J. Gastroenterol. – 2005. Vol. 100. P. 1037–1042.

42. Trédaniel, J., Boffetta P., Buiatti E., Saracci R. and Hirsch A. Tobacco smoking and gastric cancer: Review and meta-analysis // Int. J. Cancer. – 1997. Vol. 72. P. 565–573.

43. Torisu, T., Matsumoto T., Takata Y. Atrophic gastritis, but not antibody to *Helicobacter pylori*, is associated with body mass index in a Japanese population // J. Gastroenterol. – 2008. Vol. 43. P. 762-766.

Поступила 20.02.2014 г.