

УДК: 616–036.1–085.38.033+615.382

ІНФЕКЦІЯ *HELICOBACTER PYLORI* ЯК ЧИННИК РИЗИКУ РАКУ ШЛУНКА

Н. В. Харченко, В. В. Черненко

Київська медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика,
Кафедра гастроентерології та дієтології

Ключові слова: рак шлунка, *Helicobacter pylori*, передракова патологія, де-нол.

Можливо, для більшості лікарів передракові захворювання органів травлення є маловідомою галуззю гастроентерології. Однак світове співтовариство лікарів передракову патологію визнає головною проблемою гастроентерології XXI століття.

Справді, статистика приголомшує: смертність від раку органів травлення у два рази вища за смертність від раку легень, у 5,5 рази вища, ніж смертність від раку молочної залози (табл. 1). Передбачають, що за таких темпів зростання онкогастроентерологічна патологія може почати «конкурувати» з хворобами серця і судин за перше місце як причина смерті. Частота раку органів травної системи, як у чоловіків, так і в жінок виходить на перше місце, випередивши рак передміхурової залози, рак легень і рак молочної залози. Смертність від раку органів травлення також посідає перше місце [1].

Таблиця 1. Кількість хворих на рак і смертність від нього у світі, тис. хворих

Локалізація раку	Частота	Смертність
Органи системи травлення	3 000	2 200
Легені	1 250	1 100
Молочна залоза	1 000	400
Сечостатева система	1 000	450
Жіночі статеві органи	850	400
Кров	700	450

До «п'ятірки» провідних (за частотою) локалізацій раку травної системи в осіб будь-якого віку належать колоректальний рак і рак шлунка (табл. 2).

Таблиця 2. Частота та смертність від раку органів системи травлення, тис. хворих

Рак	Частота	Смертність
Колоректальний	950	500
Шлунка	875	650
Печінки	560	550
Стравоходу	400	330
Підшлункової залози	200	200

У деяких країнах останніми роками створено національні програми запобігання найбільш поширеним злоякісним пухлинам шлунково-кишкового тракту — раку шлунка та колоректальному раку. Здійснюють ці програми гастроентерологи й тера-

певти, оскільки особливо наголошується не на ранній діагностиці вже розвинутого раку чи лікуванні сформованого раку, а на дослідженні, діагностиці й лікуванні передракової патології [1].

Всесвітня організація гастроентерологів оголосила запобігання раку органів травлення Всесвітньою акцією XXI століття.

Протягом останніх 25 років у світі простежується тенденція до зниження частоти й поширеності дистального раку шлунка. Це пояснюють підвищенням культури харчування, поліпшенням умов зберігання продуктів, появою технологій заморожування. Крім цього, є ще дві причини, що сприяли зниженню поширеності раку шлунка:

перша — проведення прихованого скринінгу раку шлунка завдяки впровадженню в широку практику методу ендоскопічного огляду слизової оболонки шлунка за допомогою гастроскопії;

друга — ослаблення впливу інфекції *Helicobacter pylori* — основного етіологічного чинника розвитку хронічного гастриту. Це підтверджує той факт, що найстрімкіше знижується захворюваність на рак шлунка за останні 10 років у тих країнах (наприклад у Бельгії), де проведено ерадикацію інфекції практично в усього населення, тобто здійснено профілактику раку шлунка.

Аналіз епідеміологічних особливостей раку шлунка виявляє зв'язок між смертністю від раку шлунка, інфікованістю населення *H. pylori* та тяжкістю соціально-економічних умов життя. Для країн, що розвиваються, зокрема для України, характерна значна поширеність інфекції *H. pylori*, виразок і раку шлунка. У таких країнах смертність від раку шлунка перевищує 30 на 100 000 населення.

Навпаки, в економічно розвинених країнах, де показники інфікованості населення інфекцією *H. pylori* низькі, рівень смертності від раку шлунка становить менш як 10 на 100 000 населення. Таким чином, є епідеміологічне підтвердження зв'язку інфекції *H. pylori* з розвитком раку шлунка.

Розвиток раку шлунка — результат дії трьох досліджених етіологічних чинників:

1) зовнішніх чинників ушкодження: тютюнопаління і харчування (надмірне споживання солі,

Таблиця 3. Схеми антигелікобактерного лікування

Терапія першої лінії	Терапія другої лінії
Інгібітор протонної помпи в стандартній дозі 2 рази на день	Інгібітор протонної помпи в стандартній дозі 2 рази на день
+	+
кларитроміцин 500 мг 2 рази на день	вісмуту субсаліцилат / субцитрат 120 мг 4 рази на день
+	+
амоксицилін 1000 мг 2 рази на день або	метронідазол 500 мг 3 рази на день
метронідазол 500 мг 2 рази на день	+
	тетрациклін 500 мг 4 рази на день
щонайменше 7 днів	щонайменше 7 днів

тваринних жирів, копчених і нітратовмісних консервованих продуктів, маринадів, недостатній вміст у раціоні антиоксидантів — фруктів, овочів, вітаміну С);

2) генетичних порушень (рак шлунка пов'язаний з мутацією генів p53, APC і K-ras);

3) інфекції *H. pylori*.

У 1994 р. Міжнародне агентство з дослідження раку зареєструвало інфекцію *H. pylori* як канцероген першого порядку, тобто канцероген, що має неспростовний зв'язок із виникненням раку шлунка. Цей зв'язок опосередкований розвитком передракового захворювання — асоційованого з *H. pylori* хронічного атрофічного пангастриту. Таким чином, хронічному гастриту належить центральне місце в проблемі передракових станів шлунка. Вирізняють два шляхи прогресування асоційованого з *H. pylori* гастриту.

Перший починається з антрального гастриту, супроводжується ураженням цибулини дванадцятипалої кишки й може спричинити розвиток дуоденальної виразки. У цьому разі ризик розвитку раку шлунка низький.

Другий шлях починається також з антрального гастриту, згодом поширюється на тіло шлунка і прогресує до атрофічного пангастриту, на тлі якого можливі метаплазія слизової оболонки і поява ділянок дисплазії. Ризик розвитку раку шлунка в цій групі становить 20—70 % і залежить від вірулентності штаму *H. pylori*, генетичної схильності, імунної відповіді пацієнта.

Таким чином, ефективною профілактикою карциноми шлунка є діагностика передракових захворювань, усунення найчастішої причини розвитку раку шлунка — інфекції *H. pylori*, проведення антигелікобактерної терапії.

Принципи лікування інфекції *H. pylori* у хворих із передраковою патологією шлунка такі ж, як і в лікуванні виразкової хвороби. Важливим є контроль результатів лікування — діагностика ерадикації через 4—6 тижнів після закінчення лікування. Згідно з Маастрихтською угодою — 2 (2000 р.) антигеліко-

бактерне лікування призначають у вигляді схем терапії першої або другої лінії (табл. 3).

На жаль, зростає кількість хворих із резистентними до антибіотиків штамми *H. pylori* у зв'язку із широким проведенням антигелікобактерного лікування і частим застосуванням антибіотиків з приводу інших інфекційних захворювань. Резистентність *H. pylori* стала важливою проблемою ерадикаційної терапії.

Найчастіше спостерігається резистентність до метронідазолу. За даними Європейського багаточентрового дослідження 1991 р., в економічно розвинених країнах поширеність резистентності до метронідазолу становить 10—50 %, а в країнах, що розвиваються — до 80—90 %. Резистентність *H. pylori* до метронідазолу в дорослого населення Москви та Московської області (Росія) має тенденцію до зростання й у 2000 р. становила понад 50% [3]. В Україні резистентність *H. pylori* до метронідазолу також висока і досягає 48 % [6]. Згідно з даними Російської групи дослідження *H. pylori* (1999 р.) альтернативою метронідазолу може бути препарат фуразолідон [2].

Резистентність до макролідів поширена помірно (до 15 %), але, на жаль, має тенденцію до зростання [5].

Ефективність стандартних схем ерадикації знизилася з 80—90 % до 60—70 % у зв'язку із збільшенням кількості резистентних до антибіотиків штамів *H. pylori* [3, 6].

Існують три основні шляхи подолання резистентності: 1) виділення мікроорганізму і визначення чутливості до антибіотиків; 2) застосування резервної схеми ерадикації; 3) подовження періоду лікування. Найоптимальніше, на наш погляд, застосувати схему із препаратами вісмуту й резервних антибіотиків. Справді, у реальних умовах практичної охорони здоров'я немає можливості виділення мікроорганізму і визначення резистентності штамів *H. pylori* до антибіотиків. А подовження терміну класичної потрійної терапії до 10—14 днів дає змогу подолати резистентність до метронідазолу й підви-

щити ефективність лікування, але при цьому погіршується переносність терапії і збільшуються витрати на лікарські засоби, що має неабияке значення.

Дедалі частіше застосовують схеми із використанням препарату де-нол, оскільки наявні штами *H. pylori* не мають стійкості до вісмуту.

Препарати вісмуту введені в клінічну практику наприкінці XVIII ст. Їх широко застосовували у разі шлунково-кишкових захворювань як засіб, що захищає слизову оболонку, і як в'язучий засіб. До початку XX ст. солі вісмуту були так само популярні, як і антациди в лікуванні виразкової хвороби. Після появи потужних антисекреторних засобів препарати вісмуту для терапії виразкової хвороби застосовували рідше. Відкриття *H. pylori* і виявлення чутливості мікроорганізму до солей вісмуту відновило інтерес до цих лікарських засобів.

Найбільш ефективним і безпечним серед препаратів вісмуту є колоїдний субцитрат вісмуту — де-нол. Колоїдна форма де-нолу сприяє ефективній пенетрації препарату в шлунковий слиз, проникненню вглиб шлункових ямок, що дає змогу знищувати бактерії, недосяжні для інших антибактеріальних засобів. Бактерицидна дія солей вісмуту на *H. pylori* пов'язана з тим, що вони утворюють комплекси-депозиції на бактеріальній стінці й у периплазматичному просторі бактеріальних клітин, інгібують ферменти бактерій (уреазу, каталазу й ін.) і запобігають адгезії мікробів до епітеліальних клітин. Де-нол виявляє найбільш високу інгібуючу активність стосовно *H. pylori* при мінімальних концентраціях препарату — MIC_{50} — 8 мг/л, тоді як ці показники для вісмуту галату становили 16 мг/л, вісмуту субсаліцилату — 32 мг/л, вісмуту субнітрату — 128 мг/л [9].

Де-нол утворює захисний шар на уражених ділянках слизової оболонки, охороняє їх від впливу агресивних чинників, стимулює секрецію слизу й гідрокарбонату, утруднює проникнення іонів водню до епітелію, інгібує активність пепсину й захи-

щає епідермальні фактори росту від розпаду, сприяючи активній регенерації клітин епітелію, стимулює секрецію ендогенних простагландинів [8]. Водночас де-нол — безпечний препарат, протягом багаторічного застосування його в стандартних дозах не зареєстровано жодного ускладнення [9].

Численні дослідження засвідчили, що застосування схем терапії з колоїдним субцитратом вісмуту дає можливість досягти високої ефективності в знищенні *H. pylori*.

Метааналіз, проведений N. Chiba та співавт. (1992) за результатами 27 досліджень, виявив, що поєднання де-нолу з метронідазолом та амоксициліном забезпечує ерадикацію *H. pylori* у 73,3 % хворих. Комбінація де-нолу з метронідазолом і тетрацикліном була значно ефективнішою: рівень ерадикації — 94 % [7].

У 1999 р. в Росії проведено багатоцентрове дослідження схем лікування на основі де-нолу, амоксициліну, фуразолідону та кларитроміцину. Лікувальна схема, що поєднує де-нол, метронідазол і тетрациклін, була найефективнішою: досягнута ерадикація у 94 % хворих [2].

Таким чином, колоїдний субцитрат вісмуту дає можливість успішно розв'язати проблему терапії штамів *H. pylori*, резистентних до похідних імідазолу, і залишається перспективним базисним препаратом ерадикаційної терапії. Водночас, успішно проведена ерадикація *H. pylori* допомагає запобігти розвитку раку шлунка.

Насамкінець слід наголосити, що діагностика та лікування пацієнтів із передраковими захворюваннями шлунка є реальністю сучасної практичної гастроентерології. Наша країна має активно долучатися до цього напрямку розвитку гастроентерології. Потрібно виробити національну програму запобігання раку шлунка й здійснювати наукові дослідження та практичні підходи до ведення хворих із передраковими захворюваннями шлунка в тих масштабах, у яких це проводять в інших країнах.

ЦИТОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Баранская Е. К., Ивашкин В. Т. Клинический спектр предраковой патологии желудка // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 2002.— № 3.— С. 7—14.
2. Исаков В. А. Де-Нол (коллоидный субцитрат висмута): перспективы применения при заболеваниях, ассоциированных с *H. Pylori* // Там же.— 2002.— Прил. 10.— С. 32—35.
3. Кудрявцева Д. В., Исаков В. А., Щербаков П. Л. и др. Динамика резистентности штаммов *Helicobacter pylori* к антибиотикам у городского населения России // Там же.— 1999.— № 4.— С. 66—70.
4. Маастрихтский Консенсус 2-2000, 21—22 сент. 2000 г. // Сучасна гастроентерологія і гепатологія.— 2000.— № 2.— С. 70—71.
5. Мегро Ф. Является ли проблемой резистентность

Helicobacter pylori к антибиотикам // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 1999.— № 3.— 74—78.

6. Харченко Н. В., Барчук М. А. Сучасний підхід до проведення протигелікобактерної терапії у хворих на виразкову хворобу // Журн. практич. лікаря.— 2001.— № 3.— С. 24—27.

7. Chiba N., Rao B. V., Rademaker J. W., Hunt R. H. Meta-analysis of the efficacy of antibiotic therapy in eradicating *Helicobacter pylori* // Am. J. Gastroenterol.— 1992.— Vol. 87.— P. 1716—1727.

8. Slomiany B. L., Nishikawa H., Bilski J., Slomiany A. Colloidal bismuth subcitrate inhibits peptic degradation of gastric mucus and epidermal growth factor in vitro // Ibid.— 1990.— Vol. 85.— P. 390—393.

9. Wieriks J., Hesse W., Jaitly K. et al. Pharmacological properties of colloidal bismuth subcitrate (CBS, De-Nol) // Scand. J. Gastroenterol.— 1982.— Vol. 17, suppl. 80.— P. 11—16.

ИНФЕКЦИЯ *HELICOBACTER PYLORI* КАК ФАКТОР РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ РАКА ЖЕЛУДКА

Н. В. Харченко, В. В. Черненко

В статті наведено дані про значення інфекції *Helicobacter pylori* в розвитку передракового стану шлунка. Значну увагу приділено профілактиці раку шлунка. Доведена ефективність де-нолу в лікуванні інфекції *H. pylori*.

HELICOBACTER PYLORI INFECTION AS A RISK FACTOR OF THE STOMACH CANCER

N. V. Kharchenko, V. V. Chernenko

In the article the data about the importance of *Helicobacter pylori* infection in development of stomach premalignant states is presented. Significant attention is paid to the measures of prophylaxis of stomach carcinoma. It was shown that De-Nol is effective in the treatment of *Helicobacter pylori*-infection.