



О.Я. Бабак

ГУ «Институт терапии имени Л.Т. Малой  
АМН Украины», Харьков

## Современные представления об оценке риска развития и профилактике рака желудка

### Ключевые слова

Рак желудка, *H. pylori*-ассоциированный канцерогенез, канцерпревенция, «Де-Нол».

В последние годы особое внимание стали уделять проблеме предопухоловой патологии желудка. Интерес ученых к данной проблеме связан с возможностью влияния на процессы канцерогенеза на ранней стадии и поиском методов профилактики рака желудка. Получены определенные положительные результаты, которые позволили в некоторых странах снизить заболеваемость раком желудка дистального типа [8].

В азиатских и южноамериканских странах заболеваемость и смертность от рака желудка остается высокой. В большинстве регионов Восточной Европы рак желудка представляет собой большую проблему для онкологов и хирургов и диагностируется на поздней стадии, когда применение радикальных методов лечения неэффективно. В Украине рак желудка занимает лидирующие позиции среди причин смерти онкологических больных.

Высокая частота заболеваемости и смертности от рака желудка делает актуальной разработку методов вторичной профилактики данного заболевания.

Рак желудка чаще возникает во второй половине жизни. Желудочный канцерогенез — это длительный процесс, в развитии которого играют роль различные факторы. На сегодняшний день многочисленными исследованиями доказано, что рак желудка развивается на фоне хронического воспалительного процесса в желудке, ассоциированного с инфекцией *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) [28]. Еще в 1994 году анализ проблемы

«*H. pylori* и рак желудка», проведенный Международным агентством по изучению рака, позволил отнести инфекцию *H. pylori* к канцерогенам 1-й группы. Большинство проведенных в последнее время исследований подтвердили значительное снижение заболеваемости раком желудка в странах, где уменьшилась инфицированность населения *H. pylori* [16].

На сегодняшний день окончательный механизм *H. pylori*-ассоциированного канцерогенеза не изучен. Обсуждаются различные гипотезы. Непосредственного мутагенного влияния на слизистую оболочку *H. pylori* не выявлено. В экспериментах с животными, в отличие от химических и физических канцерогенов, *H. pylori* не вызывал развития рака желудка [17]. По-видимому, *H. pylori* проявляет свои канцерогенные свойства посредством дополнительных факторов, таких как воспалительный процесс в слизистой оболочке желудка.

В ответ на внедрение *H. pylori* в организм человека в слизистой оболочке желудка развивается хроническое воспаление. Антигены *H. pylori* способствуют синтезу хемотаксических белков, которые привлекают в очаг воспаления большое количество нейтрофилов, лимфо- и моноцитов. Инфильтрация слизистой оболочки воспалительными клетками обуславливает развитие в ней активного воспалительного процесса за счет повышенной выработки провоспалительных цитокинов, продукции свободных радикалов, оксида азота, повреждающих эпителий и обладающих мутагенными свойствами [9].

Количество нейтрофилов в воспалительном инфильтрате отражает активность воспалительного процесса. *H. pylori*-ассоциированный хронический гастрит всегда активный, присутствие большого количества полиморфноядерных лейкоцитов в эпителии желудка характерно для *H. pylori*-инфекции. Именно полиморфноядерные лейкоциты являются «виновниками» проканцерогенных реакций в слизистой оболочке желудка. Нейтрофильные лейкоциты инфильтруют эпителий генеративной зоны, располагаются между клетками, вступают с ними в тесный контакт. Распад нейтрофилов сопровождается высоким уровнем продукции реактивных форм кислорода, что приводит к оксидативному стрессу, активации перекисного окисления липидов [15]. Это происходит в микроокружении делящихся клеток и потому опасность мутаций здесь особенно велика и напрямую связана со степенью инфильтрации слизистой оболочки желудка воспалительными клетками. У больных с высокой активностью хеликобактерного гастрита наблюдается атипичная регенерация эпителия, которая приводит к развитию метаплазии и дисплазии и, в конечном счете, к раку желудка [19]. Мононуклеары, количество которых увеличивается в слизистой оболочке при воспалении, секретируют интерлейкины, факторы некроза опухоли и супероксидные радикалы, которые превращаются в активные промежуточные метаболиты кислорода, также токсичны для клеток слизистой оболочки желудка [24].

Длительно протекающий воспалительный процесс в слизистой оболочке желудка еще более усиливает образование и накопление в желудке свободных радикалов кислорода, оксида азота, обладающих выраженным мутагенным действием. Продукты «кислородного взрыва» повреждают ДНК эпителиальных клеток генеративных зон слизистой оболочки желудка и способствуют накоплению генетических мутаций [21].

Окислительный стресс и апоптоз находятся в тесной взаимосвязи. Генерация реактивных кислородных метаболитов может нарушать процессы апоптоза, что является дополнительным фактором развития диспластических процессов в слизистой оболочке желудка [3]. У пациентов, инфицированных *H. pylori*, экспрессируются повышенные уровни индуцибельной NO-синтазы и циклогеназы, также обладающих мутагенным потенциалом [27].

Очевидно, между активностью гастрита (инфильтрацией слизистой оболочки желудка воспалительными клетками) и выраженностью мутагенеза существует прямая зависимость. Несмотря на более глубокое изучение тонких механизмов

развития рака желудка, на сегодняшний день нет ответа на вопрос, почему рак желудка развивается только у 1 % инфицированных *H. pylori*.

В последние годы для оценки состояния слизистой оболочки желудка стали шире использовать малоинвазивные методики, такие как виртуальная, капсульная эндоскопия [12], исследование в крови сывороточных маркеров атрофии — гастрин-17 и пепсиногена-1 при помощи «Гастропанели» [26]. Однако эти исследования могут применяться на этапе скрининга для обследования большой группы населения с целью выявления групп риска, у которых высока вероятность развития рака желудка. Как уже упоминалось, риск развития рака желудка резко увеличивается у больных с атрофическим гастритом. Желудочная атрофия — это исключительно гистопатологическое понятие, которое указывает на потерю желез, свойственных данному отделу слизистой оболочки желудка. Поэтому на сегодняшний день единственным надежным методом оценки предопухолевых изменений в желудке остается эндоскопическое исследование верхних отделов пищеварительного тракта. Обязательным условием проведения верхней эндоскопии является взятие биопсийного материала с последующим гистологическим исследованием в соответствии с существующими рекомендациями. По современным стандартам для оценки преопластических изменений проведение такой процедуры без исследования биоптатов желудка не может считаться удовлетворительным и не является целесообразным и оправданным.

Когда же эндоскопическое исследование желудка может считаться адекватным? Для полного представления о топографическом повреждении слизистой желудка биопсийный материал должен быть взят из пяти точек: по одному из большой и малой кривизны антрального отдела желудка, по одному из большой и малой кривизны тела желудка, один из угла желудка. От тщательности и точности взятия биопсийного материала зависит правильная оценка степени тяжести повреждения слизистой оболочки желудка и выбор тактики лечения.

Для определения тяжести хронического гастрита с 1991 г. применяют Сиднейскую систему, модифицированную в Хьюстоне в 1994 г. [6]. С помощью данной классификации можно оценить степень обсеменения *H. pylori*, степень воспалительной инфильтрации, стадию атрофии и кишечной метаплазии. Изменения оценивают в баллах по визуально-аналоговой шкале. Недостатком данной системы является невозможность оценить прогноз повреждения слизистой оболочки желудка.

С развитием гастроэнтерологии возникла необходимость в создании новой классификации гастритов. Такая классификация была предложена международной группой исследователей, включающей гастроэнтерологов и патологов, и была названа Operative Link for Gastritis Assessment (OLGA) [23]. Она позволила более четко интерпретировать тяжесть атрофии и прогнозировать повреждения. С этой целью используют оценку атрофических изменений слизистой оболочки антрального отдела и тела желудка; сопоставление атрофических изменений обоих отделов желудка дает представление о стадии атрофии и риске развития рака желудка. При помощи новой классификации появилась возможность стандартизировать определение прогноза хронического гастрита и в первую очередь оценку риска развития рака желудка. Для характеристики стадии гастрита используют соотношения гистологическую выраженность атрофии и ее топографию. Стадия 0 означает минимальный риск канцерогенеза, а стадия IV — максимальный.

Данная классификация позволяет клиницисту выбрать тактику ведения пациента.

Инфицирование *H. pylori*, как правило, происходит в детском возрасте. Длительная персистенция бактерии приводит к каскаду воспалительно-деструктивных изменений вплоть до рака желудка. На сегодняшний день ученые занимаются поиском черты, так называемой точки невозвращения (point of no return), после которой прогрессия предопухолевых изменений слизистой оболочки является необратимой. На каком этапе проведение эрадикации *H. pylori* в качестве меры профилактики развития рака желудка будет наиболее эффективным?

Во многочисленных исследованиях показано, что наиболее эффективной профилактикой неопластических изменений желудка является уничтожение инфекции *H. pylori* на стадии неатрофического гастрита [29].

Как быть, если у больного уже произошла атрофия слизистой оболочки и развился хронический атрофический гастрит?

Наиболее эффективный метод лечения — устранение причинного фактора, или так называемое этиотропное лечение. В отношении хронического атрофического гастрита — это эрадикация бактерии *H. pylori*. Интенсивное изучение факторов прогрессирования *H. pylori*-ассоциированных заболеваний способствовало изменению диагностических подходов и методов лечения данной патологии. Так, обязательное применение антихеликобактерной терапии пациентов с хроническим атрофическим гастритом

закреплено в международных рекомендациях Маастрихтского консенсуса III. В соответствии с данными рекомендациями атрофический гастрит является показанием для проведения антихеликобактерного лечения — уровень доказательности 2 [20].

Выявление этиологического фактора развития хронического гастрита, а также предположение об участии *H. pylori* в желудочном канцерогенезе способствовало широкому применению в последние годы антихеликобактерного лечения для профилактики рака желудка. Однако, несмотря на доказательства тесной причинно-следственной связи между *H. pylori*-инфекцией и развитием желудочного рака, данные о влиянии эрадикации *H. pylori* на процессы канцерогенеза остаются противоречивыми. Возможность остановки прогрессии пренеопластических изменений путем уничтожения инфекции *H. pylori* является предметом детального изучения [18]. Хорошо известно, что эффективная антихеликобактерная терапия способствует существенному уменьшению воспалительной инфильтрации, степени пролиферации, увеличению апоптоза [25]. Влияние ее на регресс атрофии и кишечной метаплазии не доказано. В некоторых исследованиях показано, что после успешно проведенной антихеликобактерной терапии наблюдается замедление процессов атрофии слизистой и даже ее обратное развитие [14]. Эффективная эрадикация *H. pylori*, проведенная пациентам после эндоскопической резекции неинвазивной аденокарциномы, снижает риск рецидива опухоли и увеличивает продолжительность жизни больных [30]. Чтобы получить достоверные данные о безусловном влиянии эрадикации на прекращение прогрессирования пренеопластических изменений, необходимо проведение широкомасштабных исследований с большим количеством пациентов. Результаты таких исследований будут получены через несколько лет.

К сожалению, проблема, касающаяся дальнейшего лечения пациентов с атрофией и кишечной метаплазией желудка после успешной эрадикации *H. pylori*, изучена недостаточно. На сегодняшний день нет однозначных рекомендаций о применении тех или иных методов лечения у данной группы пациентов. Перспективным для профилактики рака желудка представляется применение цитопротекции — терапии, направленной на защиту клеток эпителия желудка от гибели [5]. Наиболее изученными препаратами с цитопротекторным действием являются соли висмута. Для лечения хронического гастрита и язвенной болезни препараты висмута стали применять одними из первых. Было показано, что

соли висмута, в том числе «Де-Нол», обеспечивают более качественное заживление как язвенных дефектов, так и эрозий при хроническом гастрите по сравнению с антисекреторными средствами. Помимо отмеченных свойств «Де-Нол» ингибирует ферменты бактерий *H. pylori* (уреазу, каталазу, липазу/фосфолипазу), образует комплексы-депозиты на бактериальной стенке и в периплазматическом пространстве бактериальной клетки [7]. Проявляя свои цитопротекторные свойства, «Де-Нол» образует коллоид в желудочном содержимом и восстанавливает толщину и вязкость слоя желудочной слизи, выступает своеобразным стабилизатором клеточных мембран клеток желудка [4]. Это позволяет быстро восстановить нормальную архитектуру эпителия. Другим немаловажным свойством «Де-Нола» оказалось его стимулирующее влияние на локальный синтез простагландинов и бикарбонат-ионов, что обеспечивает стойкий протективный эффект даже после элиминации препарата со слизистой оболочки [1].

В последние годы были выявлены антиканцерогенные свойства солей висмута. Патогенетически обоснованной терапией является защита слизистой оболочки желудка от оксидативного стресса, подавление процессов перекисного окисления липидов с одновременной защитой ДНК от повреждения, то есть вторичная профилактика рака желудка [2].

Совсем недавно было доказано нормализующее действие солей висмута на систему «эпидермальный фактор роста — рецептор», равновесие которой нарушается при атрофическом гастрите, что способствует развитию рака желудка [13].

Немаловажным фактом является то, что все канцерпротективные эффекты ионов висмута реализуются без вмешательства в физиологию желудка и, прежде всего, в регуляцию продукции соляной кислоты, что улучшает состояние и качество жизни больных с атрофическим гастритом, у которых в большинстве случаев наблюдается снижение секреторной активности желудка.

Препараты висмута могут стимулировать обратное развитие атрофии [11]. В последние годы расшифрован механизм пролиферативного эффекта ионов висмута в отношении эпителия желудка [10]. Эти исследования являются основанием для разработки терапевтических подходов к стимуляции клеточного обновления в том случае, когда эрадикация достигнута, но сохраняется атрофия слизистой оболочки желудка.

С учетом новых данных и современной классификации гастрита [23] эрадикационную терапию и канцерпревенцию у пациентов с хроническим атрофическим гастритом с выраженной степенью (III—IV) хронического воспаления в желудке целесообразно проводить с включением в схемы препаратов висмута, в частности оригинального препарата «Де-Нол».

## Список литературы

- Allen A, Flemstrom G. Gastro-duodenal mucus bicarbonate barrier: protection against acid and pepsin // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*— 2005.— Vol. 288.— P. 1—19.
- Bagchi D, McGinn T.R., Ye X. et al. Mechanism of gastroprotection by bismuth subsalicylate against chemically induced oxidative stress in cultured human gastric mucosal cells // *Dig. Dis. Sci.*— 2008.— Vol. 34.— P. 1219—1225.
- Chen Y., Wang Y., Xu W., Zhang Z. Analysis on the mechanism of *Helicobacter pylori*-induced apoptosis in gastric cancer cell line BGC-823 // *Int. J. Mol. Med.*— 2005.— Vol. 1.— P. 741—745.
- Cooke C.L., An H.J., Kim J., Canfield D.R. et al. Modification of gastric mucin oligosaccharide expression in rhesus macaques after infection with *Helicobacter pylori* // *Gastroenterol.*— 2009.— Vol. 137 (3).— P. 1061- 1071.
- Ding S.Z., Crowe S.E. *Helicobacter pylori* and the epithelial barrier: role of oxidative injury // *Helicobacter pylori. Basic mechanisms to clinical cure* / Ed. R.H. Hunt, G.N.J. Tytgat.— Dordrecht, Boston; London: Kluwer Academic Publishers, 2000.— P. 155—168.
- Dixon M.F., Genta R.M., Yardley J.H., Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994 // *Am. J. Surg.— Pathol.*— 1996.— Vol. 20.— P. 1161—1181.
- Dore M.P., Graham D.Y., Mele R. et al. Colloidal bismuth subcitrate-based twice-a-day quadruple therapy as primary or salvage therapy for *Helicobacter pylori* infection // *Am. J. Gastroenterol.*— 2002.— Vol. 97 (4).— P. 857—860.
- Fock K.M., Talley N.J., Moayyedi P. Gastric Cancer Consensus conference recommends *Helicobacter pylori* screening and treatment in asymptomatic persons from high-risk populations to prevent gastric cancer // *Am. J. Gastroenterol.*— 2008.— Vol. 103.— P. 510—514.
- Fox J.G., Wang T.C. Inflammation, atrophy, and gastric cancer // *J. Clin. Invest.*— 2007.— Vol. 117.— P. 60—69.
- Gilster J., Bacon K., Marlin K. et al. Bismuth subsalicylate increases intracellular Ca<sup>2+</sup>, MAP-kinase activity, and cell proliferation in normal human gastric mucous epithelial cells // *Digest Diseases & Sci.*— 2004.— Vol. 49 (3).— P. 370—378.
- Gilster J.C., Rutten M.J., Bacon K.D. et al. Long-term proliferative effects of bismuth subsalicylate are independent of a functional calcium-sensing receptor // *Gastroenterol.*— 2000.— Vol. 118 (4).— P. A71.
- Graham D.Y., Nurgalieva Z.Z., El-Zimaity H.M. et al. Non-invasive versus histologic detection of gastric atrophy in a Hispanic population in North America // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*— 2006.— N 4.— P. 306—314.
- Ham M., Kaunitz J.D. Gastrointestinal defense // *Cur. Opin. Gastroenterol.*— 2007.— Vol. 23.— P. 607—616.
- Kuipers E.J., Sipponen P. *Helicobacter pylori* eradication for the prevention of gastric cancer // *Helicobacter.*— 2006.— 11 (suppl. 1).— P. 52—57.
- Laine L., Takeuchi K., Tarnawski A. et al. Gastric mucosal defense and cytoprotection: bench to bedside // *Gastroenterol.*— 2008.— Vol. 135 (1).— P. 41—60.
- Leodolter A., Naumann M., Malfertheiner P. Prevention of gastric cancer by *Helicobacter pylori* eradication // *Dig. Dis.*— 2004.— Vol. 22.— P. 313—319.

17. Liu H., Merrell D.S., Semino-Mora C. et al. Diet synergistically affects helicobacter pylori-induced gastric carcinogenesis in nonhuman primates // *Gastroenterol.*— 2009.— Vol. 137 (4).— P. 1367—1379.
18. Malfertheiner P., Sipponen P., Naumann M. et al. Helicobacter pylori eradication has potential to prevent gastric cancer: A state-of-the-art critique // *Am. J. Gastroenterol.*— 2005.— Vol. 100.— P. 2100—2115.
19. Martinez-Madrigal F., Ortiz-Hidalgo C., Torres-Vega C. et al. Atypical regenerative changes, displasia and carcinoma in situ in chronic gastritis associated with Helicobacter pylori // *Rev. Gastroenterol. Mex.*— 2000.— Vol. 65 (1).— P. 11—17.
20. Meagraud F., O'Morain C. Guidelines for the management of Helicobacter pylori infection business briefing // *Eur. Gastroenterol. Review.*— 2005.— Vol. 59.— P. 998—999.
21. Papa A., Danese S., Sgambato A. et al. Role of Helicobacter pylori CagA+ infection in determining oxidative DNA damage in gastric mucosa // *Scand. J. Gastroenterol.*— 2002.— Vol. 37 (4).— P. 409—413.
22. Rugge M., Genta R.M. Staging and grading of chronic gastritis // *Hum Pathol.*— 2005.— Vol. 36.— P. 228—233.
23. Rugge M., Correa P., Di Mario F. et al. OLGA staging for gastritis: a tutorial // *Dig. Liver Dis.*— 2008.— Vol. 40 (8).— P. 650—658.
24. Sakai H., Eishi Y., Li X.L. et al. PDX1 homeobox protein expression in pseudopyloric glands and gastric carcinomas // *Gut.*— 2004.— Vol. 53.— P. 323—330.
25. Satoh K., Kawata H., Tokumaru K. et al. Change in apoptosis in the gastric surface epithelium and glands after eradication of Helicobacter pylori // *Dig. Liver Dis.*— 2003.— Vol. 35.— P. 78—84.
26. Sipponen P., Ranta P., Helske T. et al. Serum levels of amidated gastrin-17 and pepsinogen I in atrophic gastritis: an observational case-control study // *Scand. J. Gastroenterol.*— 2002.— Vol. 37.— P. 785—791.
27. Smith M.G., Hold G.L., Tahara E., El-Omar E.M. Cellular and molecular aspects of gastric cancer // *World J. Gastroenterol.*— 2006.— Vol. 12.— P. 2979—2990.
28. Wang C., Yuan Y., Hunt R.H. The association between Helicobacter pylori infection and early gastric cancer: A meta-analysis // *Am. J. Gastroenterol.*— 2007.— Vol. 102.— P. 1789—1798.
29. Wu C.Y., Kuo K.N., Wu M.S. et al. Early Helicobacter pylori eradication decreases risk of gastric cancer in patients with peptic ulcer disease // *Gastroenterol.*— 2009.— Vol. 137 (5).— P. 1641—1648.
30. You W.C., Brown L.M., Zhang L. et al. Randomized double-blind factorial trial of three treatments to reduce the prevalence of precancerous gastric lesions // *J Natl Cancer Inst.*— 2006.— Vol. 98.— P. 974—983.

О.Я. Бабак

## Сучасні уявлення про оцінку ризику розвитку і профілактику раку шлунка

Наведено сучасні погляди щодо можливих механізмів H. pylori-асоційованого канцерогенезу, методикку взяття біопсійного матеріалу. З метою канцерпревенції пацієнтів з хронічним атрофічним гастритом (III—IV стадія) слід віддавати перевагу схемам ерадикації H. pylori з використанням препаратів вісмуту, зокрема оригінального препарату «Де-Нол».

O.Ya. Babak

## Modern concepts on the risk assessment in the gastric cancer progression and prevention

The article present modern views on the possible mechanisms of the H. pylori-associated cancerogenesis and methods of the biopsies sampling. With the aim of cancer prevention, the patients with chronic atrophic gastritis of III—IV stages should be predominantly treated in accordance with the H. pylori eradication schemes with the use of bismuth preparations, including the original drug De-Nol.

### Контактна інформація

Бабак Олег Якович, д. мед. н., проф., директор ДУ «Інститут терапії ім. Л.Т. Малої АМН України»  
61039, м. Харків, вул. Постишева, 2а  
Тел. (57) 370-20-24. E-mail: gdf-therapy@mail.ru

Стаття надійшла до редакції 30 листопада 2009 р.