



Т. А. Соломенцева

ГУ «Национальный институт терапии имени Л. Т. Малої НАМН України», Харьков

Хроническое воспаление в желудке — путь к канцерогенезу

Представлен обзор последних достижений в изучении бактериальной инфекции, ответственной за колонизацию желудка и запуск воспаления. Проанализированы факторы хозяина, которые играют роль в развитии гастрита и рака желудка. Показана связь между хроническим воспалением и раком желудка. Эта ассоциация вызывает интерес в связи с тем, что патогенные микроорганизмы могут быть ответственны за хроническое воспаление, которое наблюдается при многих видах рака, особенно при возникающих в желудочно-кишечном тракте. Ярким примером является инфекция *Helicobacter pylori*, которая поразила половину населения мира. В настоящее время известно, что эта инфекция вызывает хроническое воспаление в желудке, которое прогрессирует в атрофию, метаплазию, дисплазию и рак желудка.

Ключевые слова: хронический гастрит, воспаление, *Helicobacter pylori*, рак желудка, канцерогенез.

Взаимосвязь хронического воспаления и рака различной локализации на сегодняшний день не вызывает сомнений. Эту ассоциацию в настоящее время интенсивно изучают на разных экспериментальных моделях и на примере различных заболеваний человека. Развитие канцерогенеза происходит с участием разных механизмов. К появлению злокачественных изменений в организме предрасполагают индивидуальные особенности, в том числе и генетические, но в основе развития разных типов злокачественных опухолей лежит хроническое воспаление [13]. Связь хронического воспаления с раком желудка была выявлена в 1960-х, когда в хирургических образцах после резекции желудка хронический гастрит (ХГ) чаще выявляли у больных с раком желудка, чем у пациентов с доброкачественной дуоденальной язвой. У больных с аденокарциномой желудка чаще обнаруживали хронический атрофический гастрит [6].

ХГ является наиболее распространенным заболеванием органов желудочно-кишечного тракта. Более половины трудоспособного населения страдает этим недугом [21]. На долю ХГ приходится 50 % всех заболеваний органов пищеварения и 85 % всех заболеваний желудка. К пятидесяти годам более половины лиц независимо от

пола имеют хронический атрофический гастрит, который, по мнению P. Correa, ассоциирован с повышенным риском рака желудка кишечного типа [2].

В настоящее время не вызывает сомнений этиопатогенетическая роль *Helicobacter pylori* в развитии ХГ типа В. Этот микроорганизм выявляют чаще всего при обострении ХГ.

Доказано, что *H. pylori* может персистировать в гастродуоденальной слизистой оболочке многие годы (иногда всю жизнь) и вызывать специфический воспалительный процесс, на фоне которого снижается резистентность слизистой оболочки к агрессивным факторам желудка. У большинства больных с течением времени инфекция из антрального отдела распространяется в тело желудка, обуславливая развитие хронического активного пангастрита, который по мере прогрессирования заболевания приводит к атрофии и кишечной метаплазии [17].

Бактериальные особенности, которые позволяют *H. pylori* колонизировать слизистую оболочку желудка и вызывать хроническое воспаление, еще не полностью установлены. Значительный прогресс в изучении инфекции пилорического хеликобактера произошел после расшифровки генома *H. pylori*, исследования генетических мутаций на моделях животных. Патогенные свойства *H. pylori* достаточно хорошо изучены. В

биоопсийном материале бактерии имеют спиралевидную форму, в культуре — сферическую и V-образную, длина их составляет 2—6 мкм, ширина — 0,5—0,6 мкм. *H. pylori* — интенсивно окрашенная бактерия с двухконтурной мембраной и жгутиками на одном конце, покрытая гликокаликсом, окрашивающимся рутиниевым красным. Считается, что входящие в состав гликокаликса углеводсодержащие биополимеры имеют важное значение для адгезии *H. pylori*.

Важным механизмом, защищающим *H. pylori* от воздействия агрессивной среды желудочного сока, является способность продуцировать фермент уреазу, благодаря чему микроорганизм расщепляет мочевину в пище, окружая себя выделенным аммиаком и углекислым газом, которые нейтрализуют соляную кислоту желудка. Наличие жгутиков позволяет бактерии упорно заселять желудочный эпителий. Кроме того, *H. pylori* вырабатывает и другие ферменты, в частности протеазу, оксидазу, щелочную фосфатазу, γ -глутамилтрансферазу, цитотоксины и липид А, а также фосфолипазы А и С, которые повреждают не только гидрофобный слой, в состав которого входят фосфолипиды, но и мембраны поверхностного эпителия [12].

Основными мишенями для *H. pylori* в слизистой оболочке желудка являются эпителиоциты, нейроэндокринные клетки, лейкоциты, лимфоциты. При поражении желудка *H. pylori* страдает защитная функция пристеночной слизи, или муцинового слоя. Отмечено снижение вязкости муцина — важного элемента слизистого барьера, затрудняющего в частности обратный ток водородных ионов. Состояние муцина, его реологические свойства, вязкоэластичность, способность к репарации часто определяют тяжесть патологического процесса в желудке и скорость восстановления эпителия. Являясь первым барьером на пути агрессивных агентов, именно муцин обеспечивает целостность слизистой оболочки, сохраняя ее структуру и функции. Адгезию *H. pylori* с эпителиоцитами обеспечивают адгезины и особый фактор колонизации, которые реагируют со специфическими гликолипидами и гликопротеинами слизи.

Колонизировав слизистую оболочку желудка, *H. pylori* вызывает ее воспаление. Зона колонизации *H. pylori* превышает зону активного гастрита. Этот факт рассматривается как аргумент в пользу того, что колонизация *H. pylori* предшествует развитию ХГ, а не наоборот. Картина активного гастрита развивается не сразу после обсеменения слизистой оболочки *H. pylori*. В начальной фазе воспаления происходит интенсивное размноже-

ние *H. pylori*, затем — лейкоцитарная инфильтрация, которая может быть достаточно интенсивной — вплоть до формирования «крипт-абсцессов». Воспалительные изменения проявляются инфильтрацией собственной пластинки и эпителия клетками мононуклеарного ряда. Степень воспаления оценивают по визуальной аналоговой шкале в соответствии с Сиднейской системой классификации гастрита [3].

Хеликобактерный гастрит всегда имеет активный характер. Степень активности ХГ напрямую зависит от степени повреждения эпителия лизосомальными протеазами, обсеменения нейтрофильными лейкоцитами и «адгезии» к слизистой оболочке желудка [1]. Инфильтрация собственной пластинки полиморфно-ядерными лейкоцитами стимулируется как непосредственно, которые выделяют водорастворимый белок, активирующий нейтрофилы [5], так и цитотоксинами, вырабатываемыми эпителием желудка под влиянием бактерии. Также вырабатываются факторы, стимулирующие активность лейкоцитов, — уреазы, фактор активации пластинок, липополисахариды. Главную роль в механизме нейтрофильного хемотаксиса играет эпителий, в котором при адгезии происходит выраженная экспрессия цитокинов, лейкотриена В₄ и продуктов активации комплемента [9]. Белок, активирующий нейтрофилы, стимулирует адгезию лейкоцитов к эндотелиальным клеткам, что в свою очередь изменяет микроциркуляцию, приводит к дегрануляции тучных клеток, агрегации лейкоцитов с пластинками и транссудации. Ведущая роль в хемотаксисе принадлежит интерлейкину-8, основным источником которого — желудочный эпителий. Адгезия вызывает в эпителиоцитах реорганизацию актина цитоскелета и повышенную экспрессию гена, кодирующего интерлейкин-8, а затем запускает воспалительный каскад с секрецией разных цитокинов [19]. Помимо прямой бактериальной стимуляции выработки эпителием интерлейкина-8, его экспрессию усиливают фактор некроза опухолей и интерлейкин-1, продуцируемые макрофагами и лейкоцитами, мигрировавшими к участкам обсеменения [11]. Создается порочный круг с длительным персистированием активного процесса. Способностью к прямой стимуляции секреции интерлейкина-8 эпителием обладают почти исключительно штаммы 1-го типа (CagA+, VacA+) [18].

Мононуклеарные клетки, которые инфильтрируют слизистую оболочку желудка при хроническом воспалении, способствуют секреции интерлейкинов, цитокинов, супероксидных радикалов, которые превращаются в активные

промежуточные метаболиты кислорода, оказывающего токсическое действие на слизистую оболочку желудка [16].

Длительный воспалительный процесс в желудке приводит к развитию атрофии слизистой оболочки желудка. Согласно современным представлениям атрофия слизистой оболочки желудка рассматривается не просто как уменьшение количества желез, а как уменьшение количества желез, характерных для слизистой оболочки данного отдела желудка, и появление в железах клеток, которые не свойственны данному отделу желудка (метаплазия). Атрофия — это не только изменение клеточного состава слизистой оболочки желудка, но и изменение качества функционального состояния эпителия желудка [15].

Принято выделять два вида атрофии — метапластическую и неметапластическую [14]. «Метапластическая атрофия» — термин не совсем корректный. Речь идет о том, что даже без уменьшения объема желез, истончения слизистой оболочки желудка, при наличии только метаплазии устанавливаются диагноз атрофии. Кишечная метаплазия является своеобразным маркером атрофии, а не следующей за ней стадией патоморфоза желудка, как считалось ранее.

Атрофические изменения слизистой оболочки желудка, развивающиеся на фоне хронического воспаления, являются предпосылкой для развития дисрегенераторных изменений, метаплазии, дисплазии, которые резко увеличивают риск развития рака желудка.

Роль бактериальной вирулентности *H. pylori* в развитии рака желудка на сегодняшний день продолжают интенсивно изучать. Естественное течение инфекции *H. pylori* очень вариабельно. Инфекция *H. pylori* обычно приобретает в начале жизни. Часто инфицированные лица остаются бессимптомными и, соответственно, не подвергаются эрадикационной терапии, но рак желудка развивается лишь у небольшой части больных с тяжелыми формами атрофического гастрита. Следовательно, существуют другие факторы возникновения опухолевой прогрессии, кроме бактериального, возможно, неизвестные на сегодняшний день.

Механизмы защиты от желудочного канцерогенеза включают более высокий уровень базальной кислотной секреции, в некоторых случаях — генотип, ассоциированный с низким уровнем экспрессии интерлейкина-1 [10]. Локализации и степень гастрита также влияют на риск развития рака желудка. При антральном гастрите риск возникновения рака желудка ниже, чем при гастрите тела желудка.

Генетические особенности самой бактерии также имеют определенное значение в желудочном канцерогенезе. Отмечена ассоциация между *cag A* и желудочным раком, особенно для рака кишечного типа. Пациенты, инфицированные типами *H. pylori*, содержащими *cag A*, имеют повышенную вероятность мутации в гене, кодирующем p53 [20]. Это согласовывается с данными о том, что у p53⁺-трансгенных мышей, зараженных *H. pylori*, установлено одновременно увеличение частоты желудочных мутаций и повышенный риск рака желудка. Различия типов *H. pylori*, содержащих белок *cag A*, изолированно в разных частях мира могли объяснить частично изменения распространенности рака желудка, отмеченные в этих географических регионах.

Последние данные о роли VacA в патогенезе и сохранении инфекции *H. pylori* свидетельствуют о том, что VacA эффективно блокирует пролиферацию T-клеток, вызывающих остановку клеточного цикла в G1/S-фазе [7]. VacA также может мешать сигнализации на выходе из TCR и интерлейкин-2-рецептора. Эти изменения могут объяснить сохранение персистенции инфекции *H. pylori*.

В целом, бактериальные факторы, очевидно, играют важную роль в индукции как воспаления, так и повреждения эпителиальных клеток. Штаммы *H. pylori*, которые содержат *cag PAI*, более тесно связаны с риском развития рака. Тем не менее не получено подтверждения непосредственной роли патогенных штаммов в развитии атрофических изменений слизистой оболочки желудка.

Хотя бактериальные факторы играют важную роль в патогенезе болезни, нельзя забывать о генетических факторах хозяина и роли иммунитета. Риск развития рака желудка увеличивается почти в 3 раза у близких родственников пациента с раком желудка.

Значение хронического воспаления в патогенезе атрофии желудка и рака желудка показано на мышиных моделях, инфицированных *H. pylori*. Исследования выявили, что нарушение T-клеточного иммунитета имеет решающее значение для развития болезни желудка в ответ на инфицирование *H. pylori* [8]. Хроническое воспаление также способствует вовлечению в патологический очаг цитокинов, хемокинов, многочисленных популяций гемопоэтических клеток. Хотя исследования были сосредоточены на определенных типах клеток иммунной системы, недавно было показано, что хроническое воспаление сопровождается потерей париетальных и главных клеток слизистой оболочки желудка, что

стимулює збільшення популяції кліток-предшественників в шлунку з їх послідовним приживленням. Свідоцтва останніх років свідчать про те, що хронічне запалення в шлунку, індуковане *H. pylori*, призводить до виходу з костного мозгу ендотеліальних предшественників — міофібробластів.

Одним з основних досягнень в вивченні запалення шлунку стало розуміння взаємодії організму як еволюційної адаптації системи. Хоча бактеріальні фактори

вирулентності грають важливу роль в прогнозуванні результату захворювання, надмірно агресивний клітинний відповідь імунної системи господаря, викликаний провоспалительними агентами, може призвести до ряду морфологічних змін (атрофії, дисплазії) і викликати рак шлунку. Проведення додаткових наукових досліджень дозволить поглибити наші знання щодо процесів хронічного запалення і канцерогенезу і покращити профілактику раку шлунку.

Список литературы

1. Adamu M.A., Weck M.N., Rothenbacher D., Brenner H. Incidence and risk factors for the development of chronic atrophic gastritis: five year follow-up of a population-based cohort study // *Int. J. Cancer.* — 2011. — Vol. 128. — P. 1652—1658.
2. Correa P. The epidemiology and pathogenesis of chronic gastritis: three etiologic entities // *Front. Gastrointest. Res.* — 1980. — Vol. 6. — P. 98—108.
3. Dixon M., Genta R., Yardley J. et al. Classification and grading of gastritis // *Am. J. Surg. Pathol.* — 1996. — Vol. 20. — P. 1161—1181.
4. Fox J.G., Wang T.C. Inflammation, atrophy, and gastric cancer // *J. Clin. Invest.* — 2007. — Vol. 117. — P. 60—69.
5. Franco A.T., Johnston E., Krishna U. et al. Regulation of gastric carcinogenesis by *Helicobacter pylori* virulence factors // *Cancer Res.* — 2008. — Vol. 68 (2). — P. 379—387.
6. Gilmour J. The surgical aspects of gastritis and its role in gastric pathology // *Br. J. Surg.* — 1961. — Vol. 49. — P. 278—288.
7. Ihrig M., Whary M.T. et al. Gastric *Helicobacter* infection induces a Th2 phenotype but does not elevate serum cholesterol in mice lacking inducible nitric oxide synthase // *Infect. Immun.* — 2009. — Vol. 73. — P. 1664—1670.
8. Kang W., Rathinavelu S., Samuelson L.C., Merchant J.L. Interferon gamma induction of gastric mucous neck cell hypertrophy // *Lab. Invest.* — 2005. — Vol. 85. — P. 702—715.
9. Kido M., Tanaka J., Aoki N. et al. *Helicobacter pylori* promotes the production of thymic stromal lymphopoietin by gastric epithelial cells and induces dendritic cell-mediated inflammatory Th2 responses // *Infect. Immun.* — 2010. — Vol. 78. — P. 108—114.
10. Matsuo T., Ito M., Takata S. et al. Low prevalence of *Helicobacter pylori*-negative gastric cancer among Japanese // *Helicobacter.* — 2011. — Vol. 16. — P. 415—419.
11. Nomura S. et al. Alterations in gastric mucosal lineages induced by acute oxyntic atrophy in wild-type and gastrin-deficient mice // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2008. — Vol. 288. — P. G362—G375.
12. Oh J.D., Karam S.M., Gordon J.I. Intracellular *Helicobacter pylori* in gastric epithelial progenitors // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* — 2005. — Vol. 102. — P. 5186—5191.
13. Philip M., Rowley D.A., Schreiber H. Inflammation as a tumor promoter in cancer induction // *Semin. Cancer Biol.* — 2009. — Vol. 14. — P. 433—439.
14. Rugge M., Fassan M., Farinati F., Genta R.M. The war of the worlds: metaplastic versus nonmetaplastic atrophic gastritis // *Gastrointest. Endosc.* — 2011. — Vol. 73 (2). — P. 411—412.
15. Rugge M., Fassan M., Pizzi M. et al. Operative link for gastritis assessment vs operative link on intestinal metaplasia assessment // *World J. Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 17 (41). — P. 4596—4601.
16. 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.
17. Shiotani A. et al. Evidence that loss of sonic hedgehog is an indicator of *Helicobacter pylori*-induced atrophic gastritis progressing to gastric cancer // *Am. J. Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 100. — P. 581—587.
18. Tegtmeier N., Wessler S., Backert S. Role of the cag-pathogenicity island encoded type IV secretion system in *Helicobacter pylori* pathogenesis // *FEBS J.* — 2011. — P. 1190—1202.
19. Walduck A., Schmitt A., Lucas B. et al. Transcription profiling analysis of the mechanisms of vaccine-induced protection against *H. pylori* // *FASEB J.* — 2007. — Vol. 18. — P. 1955—1957.
20. Wee J.L. et al. Protease-activated receptor-1 down-regulates the murine inflammatory and humoral response to *Helicobacter pylori* // *Gastroenterology.* — 2010. — Vol. 138. — P. 573—582.
21. World Health Organization The global burden of disease: 2004 update. — World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2008.

Т. А. Соломенцева

ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», Харків

Хронічне запалення в шлунку — шлях до канцерогенезу

Представлено огляд останніх досягнень у вивченні бактеріальної інфекції, яка відповідає за колонізацію шлунка і запуск запалення. Проаналізовано чинники господаря, які відіграють роль у розвитку гастриту та раку шлунка. Показано зв'язок між хронічним запаленням і раком шлунка. Ця асоціація викликає інтерес у зв'язку з тим, що патогенні мікроорганізми можуть бути відповідальні за хронічне запалення, яке спостерігається при багатьох видах раку, особливо при тих, котрі виникають у шлунково-кишковому тракті. Яскравим прикладом є інфекція *Helicobacter pylori*, яка вразила половину населення світу. Нині відомо, що ця інфекція спричиняє хронічне запалення в шлунку, яке прогресує до атрофії, метаплазії, дисплазії і раку шлунка.

Ключові слова: хронічний гастрит, запалення, *Helicobacter pylori*, рак шлунка, канцерогенез.

T. A. Solomentseva

SI «L. T. Mala National Therapy Institute of the NAMS of Ukraine», Kharkiv

The chronic gastric inflammation is the road to carcinogenesis

This article provides an overview of recent progress in elucidating the bacterial properties responsible for colonization of the stomach, persistence in the stomach, and triggering of inflammation, as well as the host factors that have a role in determining whether gastritis progresses to gastric cancer. The association between chronic inflammation and cancer is now well established. This association has recently received renewed interest with the recognition that microbial pathogens can be responsible for the chronic inflammation observed in many cancers, particularly those originating in the gastrointestinal system. A prime example is *Helicobacter pylori*, which infects 50 % of the world's population. Now it is well established that this infection is responsible for inducing chronic gastric inflammation that progresses to atrophy, metaplasia, dysplasia, and gastric cancer.

Key words: chronic gastritis, inflammation, *Helicobacter pylori*, gastric cancer, cancerogenesis.

Контактна інформація

Соломенцева Тетяна Анатоліївна, к. мед. н., ст. наук. співр.
61039, м. Харків, вул. Постишева, 2а
Тел.: (57) 373-90-01, 777-56-77. E-mail: info@therapy.gov.ua

Стаття надійшла до редакції 8 жовтня 2013 р.