

Хронический атрофический гастрит и рак желудка: от эпидемиологии к профилактике

Рак желудка (РЖ) является распространенной неопластической патологией во всем мире. По данным эпидемиологических исследований, в 2011 г. прогнозируется выявление около 1,1 млн новых случаев РЖ, при этом более 60% случаев – в развивающихся странах. Смертность от РЖ чрезвычайно высока и занимает второе место в структуре смертности пациентов с опухолевыми заболеваниями.

Научные исследования, проведенные в XX ст., убедительно доказали взаимосвязь между РЖ и некоторыми состояниями: инфицированием *Helicobacter pylori* (Hr), нарушением репаративных процессов в слизистой оболочке желудка – хроническим атрофическим гастритом (ХАГ), интестинальной метаплазией (ИМ), создающих предпосылки для развития дисплазии эпителия – облигатного предракового состояния.

В последние годы пристальное внимание ученых всего мира обращено на изучение распространенности предраковых заболеваний желудка (ПЗЖ), выявление факторов, инициирующих и ускоряющих процессы канцерогенеза, а также на возможность диагностики ХАГ/РЖ при помощи малоинвазивных методов, разработку эффективных методов профилактики этих заболеваний.

Распространенность ХАГ/РЖ

Показатели распространенности ХАГ/РЖ имеют выраженную географическую вариабельность. В метаанализе 14 исследований указано, что наиболее часто ХАГ/РЖ страдают лица, проживающие в развивающихся странах. Показатели распространенности ХАГ значительно колеблются в различных регионах земного шара и варьируют от 0 до 11%. Максимальная распространенность ХАГ зафиксирована среди больных, перенесших проксимальную ваготомию по поводу язвенной болезни (>9,7%); минимальная – среди Hr-негативных пациентов (<1%). Соотношение между инфицированностью Hr и распространенностью ХАГ колеблется от 2,4 до 7,6, в среднем составляя 5,0.

В странах Европы максимальные показатели распространенности ХАГ/РЖ зафиксированы в Испании и Италии. В ходе проспективного наблюдения за 487 итальянскими пациентами на протяжении 1988–2007 гг. было диагностировано 23 случая РЖ на основании данных динамической биопсии слизистой желудка (21 случай аденокарциномы желудка, 2 случая лимфомы). Распространенность РЖ составила 3,77 на 1000 человек/год; среди лиц с ПЗЖ (в частности, неполной ИМ), этот показатель был гораздо выше: 16,5 на 1000 человек/год.

Высокий процент выявления ХАГ зафиксирован в Италии среди пациентов с диспепсическими жалобами. Частота диагностики ХАГ в этой популяции больных была наибольшей при вовлечении в патологический процесс фундального отдела желудка – 10,7%, при изолированном поражении антрального отдела желудка она снижалась до 3,6%, при мультифокальном поражении составляла только 2,4%.

По данным германского популяционного исследования с медианой наблюдения 5 лет, распространенность ХАГ у лиц в возрасте 50–74 года относительно невелика: среди обследованных 5229 человек ХАГ диагностирован только у 1,1% (58 больных). При этом распространенность ХАГ повышалась с возрастом:

с 0,5% в возрастной группе 50–54 года до 2,1% у лиц в возрасте 70–74 года.

По результатам эпидемиологических исследований факторами риска развития ХАГ признаны пожилой и старческий возраст пациента, а также инфицирование Hr. Наличие антител к Hr ассоциировано с высокой вероятностью развития ХАГ как для *cagA*-позитивных (ОР 5,0), так и для *cagA*-негативных пациентов (ОР 11,3) по сравнению с больными, не инфицированными Hr. Пол пациента, уровень образования, статус курения, употребление алкоголя на распространенность ХАГ не влияют.

Факторами прогрессирования ПЗЖ в РЖ признаны возраст пациента >50 лет (ОР 8,8), атрофический пангастрит (ОР 4,5), выраженная ИМ в теле желудка (ОР 4,0). Независимыми предикторами развития аденокарциномы желудка являются неполная ИМ (ОР 11,3), отягощенный семейный анамнез в отношении РЖ (ОР 6,1).

Факторы, предрасполагающие к развитию ХАГ/РЖ

Считается, что предрасположенность к развитию ХАГ/РЖ зависит от наличия немодифицируемых и модифицируемых факторов риска.

Среди немодифицируемых факторов риска большое значение имеет вирулентность штаммов Hr, определяющаяся наличием цитотоксинасвязывающего антигена (*CagA*), вакуолизирующего токсина А (*VacA*), адгезина, связывающего антигена группы крови (*WabA*), воспалительного белка внешней мембраны (*OipA*). Наиболее весомым фактором вирулентности Hr является наличие цитотоксинасассоциированного гена (*cag*), определяющего карциногенную способность штаммов Hr. Действие *cag*-позитивных штаммов Hr сравнивают с «молекулярным шприцем»: антиген *CagA*, подобно игле шприца, транслоцируется в цитозоль эпителиальных клеток слизистой желудка, приводя к значимому повреждению последних. Токсическое действие *VacA* обуславливает формирование вакуолей на мембране эпителиальных клеток желудка и повышение внутриклеточной проницаемости, модуляцию апоптоза и повреждение клеток. Токсин *OipA* ответственен за изменение воспалительного ответа в слизистой желудка. Наличие функциональных рецепторов *WabA* облегчает адгезию Hr к клеткам слизистой оболочки желудка, способствуя колонизации Hr.

Однако не каждый фактор патогенности Hr может индуцировать развитие ХАГ. Как свидетельствуют результаты исследования L. Gao, независимыми предикторами развития ХАГ являются *CagA* (ОР 3,52), *VacA* (ОР 3,19), хеликобактерный протеин С, обогащенный цистеином (ОР 4,03), шаперонин (ОР 2,65). Наличие у пациента всех 4 факторов вирулентности (*CagA*, *VacA*, *HspC*, *GroEL*) приводит к 18-кратному увеличению риска развития ХАГ.

Штаммы Hr, имеющие гены *babA*, *cagA* и *vacAs1*, отвечающие, соответственно, за формирование *BabA*, *CagA*, *VacA*, называют «тройными положительными штаммами» и считают ответственными за развитие аденокарциномы желудка у населения западных стран.

Одной из значимых детерминант, влияющих на развитие ХАГ/РЖ на фоне инфицирования Hr, является увеличение концентрации гастрин, стимулирующего пролиферацию как эпителиальных клеток желудка, так и неопластических клеток. Гипергастринемия приводит к повышению экспрессии факторов роста и антиапоптотических белков (сурвивина, *Bcl2*), активации системы ЦОГ-2 – простагландины, что, в свою очередь, обуславливает быструю пролиферацию мутировавших атрофических клеток, чрезмерную активацию ангиогенеза, формирование опухоли желудка.

В последние годы активно изучаются различные варианты противодействия карциногенному эффекту гипергастринемии. Была создана вакцина G17DT, предназначенная для повышения продукции эндогенных антител к гастрину. Клиническое применение этой вакцины изучено в многоцентровом исследовании, проведенном под руководством J. Ajani (2006): вакцина в комбинации с цисплатином и 5-фторурацилом способствовала увеличению 5-летней выживаемости больных с неоперабельным и метастатическим РЖ.

Среди множества факторов, инициирующих и ускоряющих процессы канцерогенеза, значительную роль отводят биологическим медиаторам. Наиболее значимые из них – ЦОГ и простагландины. В тканях, вовлеченных в активный воспалительный процесс или неогенез, имеет место гиперэкспрессия ЦОГ-2. *In vitro* ЦОГ-2 обладает мутагенным и канцерогенным действием, ингибирует апоптоз и повышает инвазивность неопластических клеток. Известно, что при инфицировании *CagA*-позитивными штаммами Hr повышается экспрессия ЦОГ-2, что сопровождается чрезмерным выбросом простагландинов, особенно простагландина E₂, способствующего прогрессированию воспалительного процесса и росту неоплазм.

Кроме активации воспалительного процесса, значительную роль в развитии, инвазии неопластических клеток играет степень васкуляризации опухоли. У 54% больных РЖ имеет место гиперэкспрессия васкулярного эндотелиального фактора роста (VEGF). Стимуляция ангиогенеза и гиперэкспрессия ЦОГ-2 в слизистой оболочке желудка были убедительно показаны в исследовании D. Liu. Ученые изучали уровень экспрессии ЦОГ-2 и VEGF у больных с ИМ или дисплазией (ДИС) на фоне инфицирования Hr. Уровень ЦОГ-2 был минимальным у пациентов с хроническим поверхностным гастритом (ХПГ) – 13,81±5,53; неуклонно возрастал у больных с ХАГ и ИМ – соответственно 45,28±21,44 и 73,67±26,02; достигал

максимальных значений при ДИС – 91,23±45,1. Статистически достоверная разница в значениях ЦОГ-2 зафиксирована среди больных ХПГ и ХАГ (p=0,037), ХПГ и ИМ (p=0,001), ХАГ и ИМ (p=0,047). Экспрессия уровня VEGF у больных с ДИС была достоверно выше по сравнению с другими пациентами (ДИС и ХПГ: p=0,001; ДИС и ХАГ: p=0,001; ДИС и ИМ: p=0,001). У Hr-позитивных пациентов с сопутствующими ИМ, ХАГ и ДИС уровень ЦОГ-2 был достоверно выше по сравнению с Hr-негативными пациентами (p=0,043; p=0,009; p=0,001 соответственно); кроме того, уровень ЦОГ-2 положительно коррелировал со значением VEGF (r=0,640). Авторы исследования пришли к выводу, что инфекция Hr индуцирует экспрессию провоспалительного медиатора ЦОГ-2, который, в свою очередь, стимулирует васкуляризацию пораженного участка посредством повышения экспрессии VEGF.

В последнее время большое внимание уделяется изучению генетической предрасположенности к развитию ХАГ/РЖ. Одним из факторов, объясняющих формирование метастазов при карциноме желудка, считают наличие у пациента гена *let-7a* – гена-супрессора опухолевого роста.

В работе, проведенной под руководством Y. Zhu, тщательному гистологическому исследованию были подвергнуты образцы ткани карциномы желудка, ХАГ и образцы неизменной слизистой желудка. *Let-7a* был обнаружен в 90,9% образцов нормальной ткани желудка, в 88,2% образцов с ХАГ и 86,5% образцов карциномы желудка (p>0,05). Экспрессия *let-7a* достоверно снижалась при прогрессировании неопластических процессов в слизистой желудка (p<0,05). В образцах ткани с карциномой желудка, метастазировавшей в лимфатические узлы, уровень экспрессии *let-7a* был значительно снижен по сравнению с образцами РЖ без метастазов (p<0,05). Полученные данные позволили авторам рассматривать *let-7a* в качестве гена-супрессора опухолевого роста, а формирование метастазов при карциноме желудка объяснить снижением экспрессии *let-7a*.

ХАГ/РЖ могут развиваться у лиц с полиморфизмом генов/ферментов, регламентирующих каскады клеточных реакций или процессы воспаления. Как оказалось, однонуклеотидный полиморфизм G/A гена PRKCH, кодирующего эта-изофермент протеинкиназы С (PKCeta) – важнейшего элемента клеточной системы передачи сигналов – может приводить к развитию ХАГ. Этот факт подтверждают результаты обследования больных РЖ в возрасте 27–80 лет. Наличие AA-генотипа гена PRKCH связано с развитием ХАГ (ОР 2,37), в то время как носительство GG-генотипа не ассоциировано с вероятностью развития ХАГ; ни один из генотипов не влиял на возможность формирования РЖ.

Полиморфизм еще одного фермента – человеческой оксогуанингликозилазы-1 (hOGG1), отвечающей за оксидативное повреждение ДНК, – имеет место у пациентов с ХАГ. По результатам обследования больных РЖ и ХАГ, перенесших эрадикацию Hr, была зафиксирована тесная взаимосвязь между наличием однонуклеотидного полиморфизма Ser326Cys hOGG1 и развитием ХАГ

Продолжение на стр. 16.

Хронический атрофический гастрит и рак желудка: от эпидемиологии к профилактике

Продолжение. Начало на стр. 15.

(для Ser/Cys: ОР 1,76; для Cys/Cys: ОР 2,38). В то же время достоверного влияния полиморфизма (Ser/Cys или Cys/Cys) hOGG1 на формирование РЖ зафиксировано не было ($p=0,61$).

К факторам, ускоряющим трансформацию ХАГ в РЖ, относят полиморфизм IL-8 и фактора, ингибирующего миграцию макрофагов (MIF). В исследовании длительностью 56 мес приняли участие 372 пациента (137 человек с нормальным гистологическим строением слизистой оболочки желудка; 134 пациента, у которых зафиксировано гистологическое прогрессирование от неизменной слизистой/поверхностного гастрита до ХАГ; 101 пациент с гистологическим прогрессированием от неизменной слизистой/поверхностного гастрита до ИМ). Высокий риск развития ХАГ имели лица с AA-генотипом IL-8-251 (ОР 2,62), GC-генотипом MIF (ОР 2,36), а также носители A-аллели IL-8-251 (AA + AT) (ОР 1,81) и носители C-аллели MIF-173 (GC + CC) (ОР 2,07). Высокий риск ИМ был отмечен у пациентов с генотипом AT IL-8-251 (ОР 2,27) или CC-генотипом MIF-173 (ОР 2,27), а также у носителей A-аллели IL-8-251 и C-аллели MIF-173 (для IL-8: ОР 2,07; для MIF: ОР 3,84). Риск ХАГ и ИМ был выше у носителей A-аллели IL-8-251 (ОР 6,70) или C-аллели MIF-173 (ОР 6,54).

Полиморфизм антиоксидантных ферментов – Cu/Zn- и Mn-зависимых супероксиддисмутаза (Cu/Zn-SOD, Mn-SOD) может влиять на прогрессирование ПЗЖ и способствовать развитию РЖ. Этот вывод был сделан на основании исследования китайских ученых, изучавших полиморфизм Cu/Zn-SOD, Mn-SOD у пациентов с ПЗЖ (язва желудка, ХАГ, полипы желудка) и у больных РЖ. Исследователи констатировали связь между наличием A-аллели 7958 Cu/Zn-SOD или 16Ala/генотипа Mn-SOD и высокой вероятностью развития РЖ (ОР 3,01 и ОР 2,85 соответственно). Значительный риск потенциального прогрессирования патологического процесса от ПЗЖ до РЖ зафиксирован у лиц с генотипом 16Ala/Val Mn-SOD (ОР 2,04).

К модифицируемым факторам риска развития ХАГ/РЖ относят диетические особенности рациона. Одним из значимых факторов, провоцирующих карциногенез, является чрезмерное употребление соли. Как свидетельствуют результаты крупного экологического исследования INTERSALT, концентрация натрия в моче у представителей 39 популяций 24 стран была достоверно связана с уровнем смертности от РЖ. Предполагается, что избыточное потребление соли действует синергично с инфекцией Нр, приводя к повышению синтеза оксида азота и увеличению экспрессии ЦОГ-2. Доказана роль употребления перченой пищи, копченостей, жареной рыбы и мяса, легкоусваиваемых углеводов в развитии РЖ, а также убедительно показан антикарциногенный эффект приема свежих фруктов и овощей.

Серологическая диагностика ХАГ/РЖ

Золотым стандартом диагностики ХАГ/РЖ остается, бесспорно, эндоскопическое исследование верхнего

отдела желудочно-кишечного тракта с гистологическим исследованием биоптатов. Несмотря на это, в последние годы в клиническую практику интенсивно внедрялась высокоэффективная малоинвазивная скрининговая система диагностики ХАГ/РЖ – GastroPanel. Тестовая панель GastroPanel является безопасным и эффективным методом серологического скрининга ХАГ/РЖ, который предполагает определение в сыворотке крови четырех показателей: PGI, PGII, гастрин-17 (G-17), антител к Нр.

Наиболее масштабным исследованием, изучавшим эффективность серологической диагностики ХАГ/РЖ у лиц европеоидной расы, является работа L. Lombardo и соавт. В исследовании оценивали соответствие диагноза ХАГ, установленного на основании определения серологического профиля при помощи GastroPanel, данным гистологического исследования биоптата желудка. Забор сыворотки крови был осуществлен у 1877 пациентов, предъявлявших разные диспепсические жалобы; гастрокопия с биопсией антрального и фундального отдела желудка проведена у 400 больных. В 94% случаях авторы отметили полное соответствие между серологическим и гистологическим диагнозом ХАГ; чувствительность и специфичность GastroPanel составили 80 и 96% соответственно.

Возможность применения GastroPanel была также исследована в азиатской популяции. Японские ученые обследовали 1011 мужчин и 1848 женщин, у которых при прохождении медицинского осмотра в 1987 г. был произведен забор венозной крови. Впоследствии в полученной сыворотке определяли уровни антител к Нр, концентрацию PGI и PGII. К моменту завершения исследования РЖ был диагностирован у 33 мужчин и 28 женщин; при этом инфицированность Нр повышала риск развития РЖ даже при отсутствии явлений ХАГ (ОР 4,2); риск РЖ резко возрастал, если пациент был инфицирован Нр или страдал ХАГ (ОР 11,23); максимальный риск развития РЖ имели Нр-негативные пациенты с ХАГ (ОР 14,81).

Другая группа японских ученых подтвердила высокую достоверность (94%), чувствительность (95%) и специфичность (93%) серологической тестовой панели (GastroPanel) в диагностике ХАГ.

Авторы трех указанных исследований считают систему GastroPanel надежным малоинвазивным методом диагностики ХАГ/РЖ и рекомендуют ее для повседневного использования в практической деятельности в качестве ценного скрининг-теста.

Эффективность и безопасность, сравнительно невысокая стоимость серологической диагностики оказались настолько значимыми, что в последнее время многие специалисты поднимают вопрос об изменении стандарта диагностики ХАГ. Трансформация диагностического подхода при установлении диагноза ХАГ может быть подобна недавней модификации стандарта диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на уровне первичной медицинской помощи (отказ от повсеместного применения эндоскопического исследования, внедрение в практическую деятельность специализированных опросников). Высокая специфичность, чувствительность и достоверность

серологической тест-панели нивелирует необходимость проведения дорогостоящих инвазивных методов исследований (эндоскопического, гистологического) в качестве скрининг-диагностики ХАГ. Это утверждение было апробировано в немецком широкомасштабном популяционном исследовании. В ходе этого исследования 8936 пациентов не были подвергнуты эндоскопическому обследованию верхнего отдела желудочно-кишечного тракта: диагноз ХАГ устанавливали на основании определения уровня PGI, PGII, G-17 в сыворотке крови.

Эрадикация Нр и прогрессирование ХАГ, риск развития РЖ

В соответствии с действующими стандартами лечения ХАГ эрадикация Нр является эффективной стратегией снижения риска развития РЖ. Это положение основывается на результатах многих рандомизированных проспективных плацебо контролируемых исследований. Так, в исследовании P. Arkkila было отмечено уменьшение выраженности атрофии антрального отдела желудка с 1,5 до 0,7 балла ($p<0,05$), фундального отдела желудка – с 1,7 до 0,2 балла, панатрофии – с 1,2 до 0,7 балла ($p=0,05$) через 1 год от момента проведения успешной эрадикационной терапии Нр.

По данным W. You и соавт., успешная эрадикация Нр не только способствует уменьшению выраженности ХАГ, но и снижает прогрессирование ИМ, ДИС (в 1999 г.: ОР 0,77; в 2003 г.: ОР 0,60).

Однако результаты исследования K. Yanaoka и соавт. (2009) были не столь оптимистичными: японские ученые высказали мнение, что пациенты с распространенным ХАГ, прошедшие эрадикационную терапию, все равно остаются в группе высокого риска развития РЖ, возникновение которого зависит от степени атрофии слизистой оболочки желудка до проведения антихеликобактерной терапии. Авторы исследования на протяжении 9,3 года наблюдали 3645 пациентов с персистирующей Нр-инфекцией (ПерНр) и 473 больных, у которых удалось достичь эрадикации Нр (ЭрадНр). ХАГ диагностировали с помощью серологического метода ($PGI \leq 70$ нг/мл, $PGI/PGII \leq 3$).

К концу периода наблюдения у 5 человек из группы ЭрадНр и у 55 лиц из группы ПерНр был диагностирован РЖ. В группе ПерНр у 30 больных из 1329 пациентов с положительным тестом на сывороточный РГ и у 25 больных из 2327 пациентов с отрицательным результатом этого теста был подтвержден диагноз РЖ. В группе ЭрадНр РЖ был диагностирован соответственно у 3 и 2 пациентов среди 155 лиц с положительным и 318 больных с отрицательным результатом теста на сывороточный РГ. Значительное снижение заболеваемости РЖ в группе ЭрадНр наблюдали только у лиц с отрицательным результатом теста на сывороточный РГ ($p<0,05$). На основании полученных данных ученые сделали вывод, что вероятность развития РЖ после эрадикации Нр зависит от степени выраженности ХАГ до проведения эрадикационной терапии; эрадикация Нр предотвращает формирование РЖ только у пациентов с отрицательным

результатом теста на сывороточный РГ и со слабой степенью выраженности ХАГ.

Еще одно широкомасштабное исследование ставит под сомнение эффективность эрадикации Нр в профилактике РЖ. Японские ученые изучали риск развития РЖ после проведения эрадикационной терапии, основываясь на определении титра антител к Нр. В исследовании T. Kosunen (2011) анализировалась динамика титра антител к Нр у 26 700 пациентов, забор крови у которых проводился на протяжении 1986-1998 годов. Все обследованные больные были разделены на группы в зависимости от динамики титра антител: серопозитивные пациенты с быстрым снижением уровня антител (СПБСА), $n=3650$; серопозитивные больные без анамнестических данных о динамике уровня антител (СПНДА), $n=11 638$; серонегативные пациенты, $n=11 422$.

За период наблюдения с медианой в 10,1 года было зафиксировано 72 случая развития РЖ. Для лиц из группы СПБСА стандартизированный риск развития РЖ на протяжении 5 лет после эрадикации Нр составил 1,62, но на протяжении 6-го года наблюдения он снизился до 0,14. Такая же тенденция была зафиксирована у лиц из группы СПНДА: стандартизированный риск уменьшился с 1,60 до 0,13 ($p=0,049$). Стандартизированный риск развития РЖ у серонегативных пациентов статистически не отличался от такового в группе СПНДА.

Авторы заключили, что успешная эрадикация Нр приводит к достоверному снижению риска развития РЖ на 6-й год от момента проведения эрадикации Нр; ХАГ достоверно повышает риск развития РЖ у серонегативных пациентов пожилого возраста.

Несмотря на результаты исследования K. Yanaoka и T. Kosunen, ставящих под сомнение незыблемость постулата о первоочередной роли эрадикационной терапии Нр в профилактике прогрессирования ХАГ и развития РЖ, в настоящее время принята следующая схема профилактики РЖ:

- коррекция диетических привычек (насыщение рациона фруктами и овощами) с раннего детства;
- снижение распространенности Нр путем повышения уровня гигиенических знаний в обществе и в каждой отдельной семье;
- поддержание стратегии test & treat с целью профилактики РЖ;
- поддержание стратегии test & treat у пациентов с ХАГ и ИМ;
- тщательное гистологическое и эндоскопическое наблюдение за пациентами с ПЗЖ независимо от инфицированности Нр.

Таким образом, диагностика и профилактика ХАГ/РЖ продолжают оставаться актуальными проблемами современной медицины. Появление новых данных о факторах, инициирующих прогрессирование заболевания, комплексное применение как лабораторных, так и инструментальных методов исследования, проведение адекватных превентивных мероприятий дают возможность практическим врачам своевременно диагностировать ХАГ/РЖ, улучшить прогноз заболевания и снизить риск развития РЖ.

Список литературы находится в редакции.

Подготовила Лада Матвеева

