

Хронический гастрит и вопросы канцерогенеза

М. М. Каримов¹, Г. Н. Собирова¹, У. К. Абдуллаева²

¹Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации, Ташкент, Узбекистан

²Бухарский государственный медицинский институт, Бухара, Узбекистан

Ключевые слова: хронический гастрит, слизистая оболочка желудка, рак желудка, кишечная метаплазия, атрофия, *H. pylori*, гастрин, пепсиноген, интерлейкин

Хронический гастрит (ХГ) и язвенная болезнь широко распространены среди неопухолевых заболеваний желудка [3]. ХГ свидетельствует о наличии хронического патологического процесса, который морфологически характеризуется воспалительными и дистрофическими изменениями слизистой оболочки желудка (СОЖ) с симптомами нарушения клеточного обновления, прогрессирующей атрофии, функциональной и структурной перестройки с различными клиническими признаками.

Независимый диагноз ХГ не имеет большого прямого клинического значения. Согласно концепции классификации, концепция ХГ включает чисто морфологический подход, и ни одна из четырех современных классификаций (Sydney 1990; Houston 1994, модифицированная система Sydney 1990; классификация OLGA-2008 и классификация OLGIM-2010) не содержит раздела об оценке клинических проявлений. Отчасти это связано с часто бессимптомным течением ХГ, и, если какие-либо клинические проявления все же имеют место, они обычно связаны с сопутствующими функциональными, прежде всего дискинетическими, гастродуоденальными расстройствами.

Концептуальный взгляд в зарубежной гастроэнтерологии на ХГ с морфологической точки зрения обусловлен необходимостью раннего скрининга дисрегенераторно-дистрофических процессов и выраженности прогрессирования структурных изменений в СОЖ с определенным неблагоприятным прогнозом. В частности, атрофия и кишечная метаплазия, общие патологические изменения составляют фон, на котором развиваются эпителиальная дисплазия и аденокарцинома желудка кишечного типа [1–3]. Таким образом, хронический атрофический гастрит (ХАГ), особенно при развитии кишечной метаплазии [11, 12], считается предраковым состоянием, коррелирующим со степенью и топографией трофических/метапластических изменений.

Многие новые идеи о патогенезе ХГ, а также о его связи с развитием язвенной болезни двенадцатиперстной кишки/желудка и некардиального рака

желудка были обусловлены в 1982 г. бактериями *H. pylori*. Сегодня нет никаких сомнений в связи между *H. pylori* и раком желудка. Еще в 1994 г. Международное агентство по исследованию рака (IARC) признало эту инфекцию канцерогеном 1-го порядка из-за его эпидемиологической связи с аденокарциномой желудка и MALT-лимфомой желудка [1, 10]. Формируются т. н. фенотипы ХГ, ассоциированного с *H. pylori* [5].

Особый интерес представляет хронический «фенотип гастрита», мультифокальный ХАГ, который встречается в странах с высокой заболеваемостью раком желудка и является морфологическим фенотипом, и приводит (за некоторыми исключениями) к длительной инфекции *H. pylori* более чем в половине случаев [1, 8]. Лишь менее чем 5–10% случаев ХАГ происходят при аутоиммунном заболевании (тип А, диффузный желудок), связанном с В₁₂-дефицитной анемией. Учитывая и тот факт, что атрофия СОЖ может встречаться в 1–5% случаев у лиц моложе 30 лет [5, 7], ХАГ в настоящее время является важной медикосоциальной проблемой. В Финляндии хронический и тяжелый атрофический гастрит диагностируется почти у 10% людей без клинических симптомов или у пациентов с диспепсией старше 50 лет [22]. В то же время, несмотря на общую тенденцию к снижению заболеваемости и смертности от этой патологии, особенно в экономически развитых странах, в последние 15–20 лет наблюдается тенденция к увеличению заболеваемости раком желудка (кишечная форма) у молодых людей [9, 11, 12].

Таким образом, выявление и мониторинг пациентов с предшествующими предопухолевыми состояниями/поражениями (предраковыми изменениями), своевременный скрининг *H. pylori* могут привести к ранней диагностике рака желудка. Тем не менее, нет четких рекомендаций по единому подходу к управлению данными пациентов. В то же время стандартизация ведения пациентов с предраковыми состояниями позволит идентифицировать пациентов с наибольшим риском. Кроме того,

необходимо проаналізувати як основні розділи європейських клінічних керівництв по веденню пацієнтів з предраковими станами і пошкодженнями шлунка (MAPS 2012), так і нові дані про іммунопатогенез гострого гастрита і ХГ.

Предракові стани. Схочається, що аденокарцинома шлунка розвивається в патологічно зміненої СОЖ. В цьому випадку ХГ завжди розглядається як обов'язкова початкова передумова. Японськими спеціалістами і комітетом Всесвітньої організації охорони здоров'я запропоновано розрізняти предракові стани і предракові зміни СОЖ [13, 15]. Перше представляє собою клінічну концепцію, пов'язану з підвищеним ризиком розвитку раку шлунка, друга — це мікроскопічна патологія (морфологічні зміни тканин) області, де рак розвивається частіше, ніж в нормальних тканинах. Таким чином, предракові стани — це захворювання, які можуть привести до раку.

Якщо всі предракові стани розглядати в порядку зростання ризику розвитку раку, то на перше місце слід поставити аденоматозні поліпи шлунка (поліпи, які представляють собою доброякісні пухлики залоз — аденоми). Такі поліпи стають злоякісними в 60–70% випадків. Другий варіант шлудочних поліпів, т. н. гіперпластичні поліпи, навпаки, дуже рідко перетворюються в рак — ймовірність злоякісності цих поліпів невелика (0,5% випадків). ХАГ повинен займати друге місце. В зв'язі з широким розповсюдженням цього захворювання ХГ займає одне з провідних місць в структурі предракових станів.

Наступні предракові стани включають в себе:

- рак оперованого шлунка (у пацієнтів, раніше перенеслих операцію на шлудку, частота раку шлунка збільшується в 3–4 рази);
- хвороба Менетріє (гіпертрофічна гастропатія) (трансформація в рак шлунка спостерігається в 15% випадків);
- В₁₂-дефіцитна анемія (злоякісна пухоль в 1–10% випадків);
- виразка шлунка (малигінація хронічних виразок спостерігається тільки в 0,6–1% випадків).

Особливу увагу слід приділити групі пацієнтів з «зажившими виразками» шлунка, оскільки можлива морфологічна верифікація раку при «заживших виразках». Очевидних ендоскопічних ознак злоякісності не визначено. На місці такої виразки може утворитися нормальна грануляційна тканина і СОЖ, в яку знову виросте пухоль, що створить імітацію загострення виразкової хвороби. Насправді йдеться про первинний виразковий рак і тенденції до епітелізації, заживленню (на ранніх стадіях пухлики).

Предракові зміни — це гістологічно доказані диспластичні зміни СОЖ, свідчаючі про прогресування процесу в сторону злоякісного зростання, але недостатні для встановлення раку в даний момент.

В даний час розвиток раку шлунка (переважно «кишкового типу») розглядається як багостадійний процес, що включає в себе послідовність змін СОЖ: хронічне запалення, атрофія, кишечна метаплазія, дисплазія і аденокарцинома. За даними R. Corréa, впродовж 30 років у 50% інфікованих *H. pylori* розвивається атрофія СОЖ, у 40% — кишечна метаплазія, у 8% — дисплазія, у 12% — аденокарцинома шлунка.

Атрофія — це втрата шлудочних залоз з заміною їх метапластичним епітелієм або фіброзною тканиною. Відомо, що 25–75% всіх видів раку шлунка виникає на фоні ХАГ, займаючи одне з провідних місць в структурі предракових станів. Около 10% пацієнтів з ХАГ хворіють на рак шлунка впродовж 15 років. Ризик розвитку раку шлунка збільшується в 18 разів у пацієнтів з важким атрофічним гастритом антрального відділу шлунка.

Як фактор ризику розвитку раку шлунка, атрофічний гастрит антрального відділу і тіла незалежний при мультифокальному атрофічному гастриті (атрофічний гастрит в обох відділах). Загальний ризик зростає до крайньої ступені [9, 16]. Серед пацієнтів, хворіх на рак шлунка, нормальна СОЖ зустрічається дуже рідко. Стабільне прогресування атрофії СОЖ у осіб з ХГ само по собі не призводить до погіршення загального стану пацієнта, але може бути фоном для розвитку інших, більш серйозних захворювань. Розвиток кишечної метаплазії і наступної дисплазії є ключовим моментом в розвитку ракових і лімфопроліферативних процесів в шлудку.

Метаплазія — це неопухольова зміна клітинного фенотипу тканин СОЖ. В цілому, метаплазія означає перетворення одного типу тканини в інший, морфологічно і функціонально відмінний від першого, при збереженні його основних властивостей. В даний час внутрішньопухлинне розподілення і ступінь кишечної метаплазії також визначені як фактори ризику розвитку раку шлунка. Якщо атрофічний гастрит, як правило, дифузний, то кишечна метаплазія зазвичай мультифокальна [17, 18]. В той же час ризик розвитку раку шлунка збільшується у пацієнтів з обширними ураженнями шлунка. Наявність кишечної метаплазії збільшує ризик раку шлунка в середньому в 10 разів [19].

В якості фактора ризику раку шлунка запропоновано визначення підтипів кишечної метаплазії, розділяючи на повну і неповну. При повній (тонкокишечна, або тип І) виявляються бокаловіди і абсорбуючі клітини, відзначається зниження експресії шлудочних муцинів MUC1, MUC5AC і MUC6. При неповній (тонко-толстокишечна, або тип ІІА/ІІ, і толстокишечна, або тип ІІВ/ІІІ), виявляються бокаловіди і циліндричні неабсорбуючі клітини, при якій шлудочні муцини (MUC1, MUC5AC і MUC6) експресуються одночасно з MUC2.

В даний час використовувані класифікації також враховують наявність клітин Панета (повна метаплазія) або змін архітектури

в форме полумесяца, дедифференцировку и отсутствие клеток Панета (неполная метаплазия), а также характер и тип муцинов. Описана другая картина метаплазии, называемая «метаплазия с экспрессией спазмолитического пептида» — MESP. Она характеризуется экспрессией спазмолитического полипептида TFF2, который связан с атрофией кислотообразующей зоны. MESP образуется в теле и нижней части желудка естественным путем. И он, вероятно, имеет некоторые общие характеристики с псевдопилорической метаплазией и сильную связь с хронической инфекцией *H. pylori* и аденокарциномой желудка [20, 21].

Желудочная дисплазия — предпоследняя стадия последовательности желудочного канцерогенеза/непрогрессирующих изменений, определяется как гистологически недвусмысленно опухолевый эпителий без признаков инвазии и, следовательно, является непосредственно предраковым опухолевым поражением [14, 26]. Правильный диагноз и степень дисплазии имеют решающее значение, поскольку они определяют как риск злокачественной трансформации, так и риск метатхронного рака желудка. Указанные показатели прогрессирования рака желудка от дисплазии варьируют от 0 до 73% в год [22, 23, 25].

«Кишечная» аденокарцинома желудка является кульминацией последовательности «воспаление — атрофия — метаплазия — дисплазия — рак». Этот многоэтапный каскад канцерогенеза желудка может быть процессом, который развивается от нормальной СОЖ через хронический неатрофический гастрит, атрофический гастрит и кишечную метаплазию до дисплазии и рака желудка [24].

Патофизиология желудка и секреция соляной кислоты при ХАГ. Атрофия, естественно, предполагает нарушение секреторной функции и физиологии СОЖ. Она приводит к снижению секреции соляной кислоты, в то время как атрофические изменения в антральном отделе желудка ведут к нарушению секреции G-клетками гастрин 17 (G-17). При ХАГ нарушение регуляции секреции кислоты и пепсиногена (PG) и, следовательно, механизма обратной связи, приводит к различным степеням гипохлоргидрии или даже ахлоргидрии и гипо- или гипергастринемии в зависимости от того, имеется ли атрофия в антральном отделе желудка или нет. Степень гистологических изменений при ХАГ имеет ярко выраженную отрицательную корреляцию с выделением соляной кислоты, а также с уровнем PG-1 или PG-1/PG-2 в сыворотке/плазме крови. При тяжелом атрофическом гастрите тела желудка и нормальной слизистой оболочке антрального отдела желудка снижается внутрижелудочная кислотность, секреция G-клеток антрального отдела не ингибируется механизмом обратной связи, что приводит к гипергастринемии в сыворотке крови (в отдельных случаях он может подняться до нескольких сотен пмоль/л).

Атрофия сопровождается появлением метаплазии желез в атрофически измененной СОЖ (т. е. псевдопилорической метаплазии, кишечной метаплазии или без нее). Метапластические железы

не выделяют соляную кислоту или G-17, но в той или иной степени приобретают свойства желез слизистой оболочки тонкой или толстой кишки. По мере прогрессирования атрофии метапластические железы и эпителий могут становиться все более незрелыми, что отражает переход от кишечной метаплазии полного типа (тонкокишечного типа) к кишечной метаплазии незрелого или неполного типа (толстой кишки). Считается, что этот переход отражает повышенный риск развития рака желудка при ХАГ. Состояния гипохлоргидрии или ахлоргидрии в желудке создают условия для колонизации других бактерий, помимо *H. pylori*, некоторые из них могут продуцировать мутагенные и канцерогенные вещества.

Помимо уменьшения выделения соляной кислоты, ХАГ в теле желудка приводит к нарушению секреции кислотообразующими клетками внутреннего фактора, необходимого для нормального поглощения витамина B₁₂ в тонкой кишке. Впоследствии все люди, страдающие умеренным ХАГ или ХАГ в теле желудка, подвергаются риску дефицита витамина B₁₂, который часто связан с гипергомоцистеинемией. Витамин B₁₂ является необходимым ко-фактором для синтеза метионина, который, в свою очередь, играет ключевую роль в метилировании гомоцистеина до метионина во всех клетках, особенно в клетках головного мозга.

Роль генетической восприимчивости организма к заражению *H. pylori*. В настоящее время различия в канцерогенном потенциале штаммов *H. pylori* считаются доказанными. Сочетание вирулентности микроорганизма и генетической восприимчивости хозяина приводит к более тяжелому хроническому воспалению и более быстрому прогрессированию рака желудка, по крайней мере для кишечного типа [24, 26]. Тем не менее, нет исследований клинической значимости генотипирования штаммов *H. pylori* с точки зрения диагностики и мониторинга предраковых состояний/поражений желудка. Вопрос о генах и генетических изменениях, а также их последствиях для канцерогенеза желудка неоднократно рассматривался, хотя их роль не всегда была ясна. Хотя 50% населения планеты инфицировано *H. pylori*, только у небольшой доли, менее 2%, развивается рак желудка [20]. При трофическом гастрите, связанном с *H. pylori*, гиперпластические полипы часто встречаются — в 25% случаев, однако их злокачественная трансформация наблюдается редко — менее чем в 3% случаев [24].

Хроническое воспаление, вызванное *H. pylori*, со временем приводит к потере нормальной архитектуры СОЖ, разрушению желудочных желез, замене их фиброзной тканью и кишечным эпителием. Эти процессы наблюдаются у половины *H. pylori*-позитивных пациентов и локализуются в зонах наибольшего воспаления. Риск атрофии зависит от активности и распространенности хронического воспаления. У пациентов со сниженной выработкой кислоты (гипохлоргидрия) наблюдается быстрая колонизация всей поверхности желудка.

Выдающимся наблюдением было выявление рака желудка у пациентов с язвой желудка в анамнезе

в отличие от пациентов с язвой двенадцатиперстной кишки в анамнезе. Была подтверждена гипотеза о том, что у пациентов с язвой желудка, в отличие от пациентов с язвой двенадцатиперстной кишки, имеет место снижение секреции соляной кислоты, пангастрит и кишечная метаплазия. Количество участков с потерей желудочных желез и кишечной метаплазией увеличивается со временем и, хотя процесс протекает бессимптомно в 90% случаев, значительно увеличивается риск развития рака желудка.

Основной детерминантой выраженной степени воспаления является содержание фактора вирулентности *Cag A*. В частности, значительная часть штаммов *H. pylori* содержит ген *Cag A*, являющийся маркером цитотоксичности и отвечающий за выработку так называемого *Cag A*-белка. Метаанализ 16 исследований по принципу «случай — контроль» показал, что среди инфицированных *H. pylori* пациентов инфицирование *Cag A*-позитивными (*Cag A*+) штаммами в 1,64 раза увеличивает риск возникновения рака желудка [25]. Такие бактериальные факторы вирулентности, как *Cag A*-формы с множественными EPIYA-C сегментами и штаммы с harbor Vac A сигнальной областью типа s1 и mid-region m1 также связаны с повышенным риском рака желудка [25].

Остальные патогенетические островки (PAI) генов, связанных с цитотоксином (*Cag*), являются факторами вирулентности, которые также включают токсин вакуолизации (*VacA*), антигенсвязывающий адгезин группы крови (*BbA*) и внешний воспалительный белок (*OipA*). Эти белки кодируются 40-килобазным сегментом ДНК, который включает группу из примерно 30 генов, в т. ч. компоненты системы секреции типа IV. Канцерогенез обусловлен не только генетическими аномалиями (изменениями в последовательности ДНК), но и эпигенетическими изменениями (нарушение метилирования ДНК часто наблюдается в эпителиальных клетках желудка при ХАГ).

Роль генетического полиморфизма интерлейкинов. В последние годы широко изучена роль генетического полиморфизма интерлейкинов (IL) в патогенезе желудочного канцерогенеза. Прежде всего описаны IL-β, антагонист рецептора IL-1 (IL1RA), IL8, IL10 и TNF-α, играющие важную роль в воспалительной реакции на инфекцию *H. pylori* и воспаление СОЖ, что приводит к атрофии слизистой оболочки и прогрессированию рака желудка. Подтверждена ассоциация риска развития рака желудка с генотипами IL-1 (IL-1B-511 T, IL-1B-31 T) и генотипом *2/*2 антагониста рецептора IL-1 с отношением шансов 2,5; 2,6 и 3,7 для развития рака желудка у гомозиготных носителей этих аллелей по сравнению с неносителями [18, 24]. Обнаружена связь IL-1β и IL-1RN*2 с риском возникновения рака желудка у представителей европеоидной расы, но не у жителей Азии [10, 13, 15]. L. Gutierrez-Gonzalez, N. A. Wright [12] показали нулевую ассоциацию в обеих группах. K. Nozaki, N. Shimizu, Y. Ikehara [15] установили повышенный риск рака желудка для носителей IL-RN*2, специфичный для неазиатского населения и дистального рака. Что касается азиатского населения, снижение риска наблюдалось у носителей IL-1β-31C. Представители европеоидной расы, которые являются носителями TNF-α-308A, имеют повышенный риск развития рака желудка [5].

Также доказано, что функциональные полиморфизмы Toll-подобных рецепторов 4-го типа (TLR4), участвующие в распознавании *H. pylori*, лежат в основе избыточного иммунного ответа от хозяина и связаны с повреждением СОЖ у людей, инфицированных *H. pylori*. В частности, носители полиморфизма TLR4+896A>G имеют более выраженную атрофию желудка и степень воспаления, а также повышенный риск развития некардиального рака желудка [11].

Литература:

1. Амиева М. Р., Эль-Омар Е. М. Хозяевно-бактериальные взаимодействия при хеликобактере. *Гастроэнтерология*. 2008. Вып. 134, № 1. С. 306–332.
2. Прохоров А. В. Рак желудка у пациентов моложе 30 лет. *Евразийский онколог. журнал*. 2014. № 2. С. 64–68.
3. Чиссов В. И. Злокачественные новообразования в России в 2011 году. Москва, 2012. 260 с.
4. Bernini M. Family history of gastric cancer: a correlation between epidemiologic findings and clinical data. *Gastric Cancer*. 2006. Vol. 9, No 1. P. 9–13.
5. Buffart T. E. Gastric cancers in young and elderly patients show different genomic profiles. *J. Pathol.* 2007. Vol. 211. P. 45–51.
6. Correa P. The biological model of gastric carcinogenesis. *ARC Sci. Publ.* 2004. Vol. 157. P. 301–310.
7. Dinis-Ribeiro M. Meta-analysis on the validity of pepsinogen test for gastric carcinoma, dysplasia or chronic atrophic gastritis screening. *J. Med. Screen.* 2004. Vol. 11. P. 141–147.
8. Ferlay J. Cancer incidence and mortality patterns in Europe — estimates. *European Journal of Cancer*. 2013. Vol. 49. P. 1374–1403.
9. Fuccio L. Meta-analysis: can Helicobacter pylori eradication treatment reduce the risk for gastric cancer? *Annals of internal medicine*. 2009. Vol. 151, No 2. P. 121–128.
10. Fuccio L. Systematic review: Helicobacter pylori eradication for the prevention of gastric cancer. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2007. Vol. 25. No. 2. P. 133–141.
11. Guindi M., Riddell R. H. The pathology of epithelial pre-malignancy of the gastrointestinal tract. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2001. Vol. 15. P. 191–210.
12. Gutierrez-Gonzalez L., Wright N. A. Biology of intestinal metaplasia in 2008: more than a simple phenotypic alteration. *Dig. Liver Dis.* 2008. Vol. 40. P. 510–522.
13. Maruta F., Sugiyama A., Ishizone S. Eradication of Helicobacter pylori decreases mucosal alterations

- linked to gastric carcinogenesis in Mongolian gerbils. *J. Gastroenterol.* 2005. Vol. 40. P. 104–105.
14. Mera R., Fontham E. T., Bravo L. E. Long term follow up of patients treated for *Helicobacter pylori* infection. *Gut.* 2005. Vol. 54. P. 1536–1540.
 15. Nozaki K., Shimizu N., Ikehara Y. Effect of early eradication on *Helicobacter pylori* related gastric carcinogenesis in Mongolian gerbils. *Cancer Sci.* 2003. Vol. 94. P. 235–239.
 16. Ohata H., Kitauchi S., Yoshimura N. Progression of chronic atrophic gastritis associated with *Helicobacter pylori* infection increases risk of gastric cancer. *Int. J. Cancer.* 2004. Vol. 109. P. 138–143.
 17. Pharoah P. D., Lee P. G. International Gastric Cancer Linkage Consortium Incidence of gastric cancer and breast cancer in CDH1 (Ecadherin) mutation carriers from hereditary diffuse gastric cancer families. *Gut.* 2013. Vol. 62. No 5. P. 676–682.
 18. Pimanov S. I., Makarenko E. V., Voropaeva A. V. *Helicobacter pylori* eradication improves gastric histology and decreases serum gastrin, pepsinogen I and pepsinogen II levels in patients with duodenal ulcer. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2008. Vol. 23. P. 1666–671.
 19. Rokkas T., Pistiolos D., Sechopoulos P. The long-term impact of *Helicobacter pylori* eradication on gastric histology: a systematic review and metaanalysis. *Helicobacter.* 2007. Vol. 12, No 2. P. 32–38.
 20. Shah M. A., Kelsen D. P. Gastric cancer: a primer on the epidemiology and biology of the disease and an overview of the medical management of advanced disease. *J. Natl. Compr. Cane. Netw.* 2010. Vol. 8. P. 437–447.
 21. Shimizu N., Ikehara Y., Inada K. Eradication diminishes enhancing effects of *Helicobacter pylori* infection on glandular stomach carcinogenesis in Mongolian gerbils. *Cancer Res.* 2000. Vol. 60. P. 1512–1514.
 22. Take S., Mizuno M., Ishiki K. 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.
 23. Take S., Mizuno M., Ishiki K. The long-term risk of gastric cancer after the successful eradication of *Helicobacter pylori*. *J. Gastroenterol.* 2011. Vol. 46. P. 318–324.
 24. Wang J., Xu L., Shi R. Gastric atrophy and intestinal metaplasia before and after *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. *Digestion.* 2011. Vol. 83. P. 253–260.
 25. Yaghoobi M., Bijarchi R., Narod S. A. Family history and the risk of gastric cancer. *Br. J. Cancer.* 2009. Vol. 102. P. 237–242.
 26. Yamaji Y., Watabe H., Yoshida H. High-risk population for gastric cancer development based on serum pepsinogen status and lifestyle factors. *Helicobacter.* 2009. Vol. 14. P. 81–86.

УДК 616.33–002.44–022:579.835.12]–092:612.017.1

doi: 10.33149/vkp.2019.04.09

RU Хронический гастрит и вопросы канцерогенеза

М. М. Каримов¹, Г. Н. Собирова¹, У. К. Абдулаева²

¹Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации, Ташкент, Узбекистан

²Бухарский государственный медицинский институт, Бухара, Узбекистан

Ключевые слова: хронический гастрит, слизистая оболочка желудка, рак желудка, кишечная метаплазия, атрофия, *H. pylori*, гастрин, пепсиноген, интерлейкин

Проанализированы факторы риска, способствующие трансформации хронического атрофического гастрита в рак желудка. Выявление и мониторинг пациентов с предшествующими предопухоловыми состояниями/поражениями (предраковыми изменениями), своевременный скрининг *H. pylori* позволяют провести раннюю диагностику рака желудка. Дана характеристика предраковых состояний в порядке увеличения риска развития рака желудка. На первом месте

находятся аденоматозные полипы желудка. Последующие предраковые состояния включают в себя рак оперированного желудка, болезнь Менетрие (гипертрофическую гастропатию), В₁₂-дефицитную анемию, язву желудка. В качестве фактора риска рака желудка предложено определение подтипов кишечной метаплазии, разделяя на полную и неполную, с учетом снижения экспрессии желудочных муцинов MUC1, MUC5AC и MUC6. В настоящее время развитие рака желудка (преимущественно «кишечного типа») рассматривается как многостадийный процесс, включающий в себя последовательность изменений слизистой оболочки: хроническое воспаление, атрофия, кишечная метаплазия, дисплазия и аденокарцинома. Проанализирована роль генетической восприимчивости организма к инфицированности *H. pylori*, факторы патогенности, способствующие метаплазии эпителия. Также установлена роль Toll-like рецепторов 4-го типа (TLR4), участвующих в распознавании *H. pylori*. Именно с рецепторами этого типа связано развитие избыточного иммунного ответа хозяина, приводящее к повреждению слизистой оболочки у инфицированных *H. pylori* лиц. В частности, носители TLR4+896A>G полиморфизма имеют более тяжелую атрофию желудка и степень воспаления, а также повышенный риск некардиального рака желудка.

UA Хронічний гастрит і питання канцерогенезу

М. М. Карімов¹, Г. Н. Собірова¹, У. К. Абдуллаєва²

¹Республіканський спеціалізований науково-практичний медичний центр терапії та медичної реабілітації, Ташкент, Узбекистан

²Бухарський державний медичний інститут, Бухара, Узбекистан

Ключові слова: хронічний гастрит, слизова оболонка шлунка, рак шлунка, кишкова метаплазія, атрофія, *H. pylori*, гастрин, пепсиноген, інтерлейкін

Проаналізовано фактори ризику, що сприяють трансформації хронічного атрофічного гастриту у рак шлунка. Виявлення та моніторинг пацієнтів із попередніми передпухлинними станами/ураженнями (передраковими змінами), своєчасний скринінг *H. pylori* дозволяють провести ранню діагностику раку шлунка. Надана характеристика передракових станів у порядку збільшення ризику розвитку раку шлунка. На першому місці знаходяться аденоматозні поліпи шлунка. Наступні передракові стани включають в себе рак оперованого шлунка, хворобу Менетріє (гіпертрофічну гастропатію), В₁₂-дефіцитну анемію, виразку шлунка. Як фактор ризику раку шлунка запропоновано визначення підтипів кишкової метаплазії, розділяючи її на повну і неповну, з урахуванням зниження експресії шлункових муцинів MUC1, MUC5AC і MUC6. Наразі розвиток раку шлунка (переважно «кишкового типу») розглядається як багатостадійний процес, що включає в себе послідовність змін слизової оболонки: хронічне запалення, атрофія, кишкова метаплазія, дисплазія і аденокарцинома. Проаналізовано роль генетичної сприйнятливості організму до інфікованості *H. pylori*, фактори патогенності, що сприяють метаплазії епітелію. Також встановлена роль Toll-like рецепторів 4-го типу (TLR4), що беруть участь у розпізнаванні *H. pylori*. Саме з рецепторами цього типу пов'язаний розвиток надлишкової імунної відповіді хазяїна, що призводить до пошкодження слизової оболонки в інфікованих *H. pylori* осіб. Зокрема, носії TLR4+896A>G поліморфізму мають більш тяжку атрофію шлунка і ступінь запалення, а також підвищений ризик некардіального раку шлунка.

EN Chronic gastritis and carcinogenesis issues

M. M. Karimov¹, G. N. Sobirova¹, U. K. Abdullayeva²

¹Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Therapy and Medical Rehabilitation, Tashkent, Uzbekistan

²Bukhara State Medical Institute, Bukhara, Uzbekistan

Key words: chronic gastritis, gastric mucosa, gastric cancer, intestinal metaplasia, atrophy, *H. pylori*, gastrin, pepsinogen, interleukin

Risk factors contributing to the transformation of chronic atrophic gastritis into gastric cancer are analyzed. Detection and monitoring of patients with precancerous conditions/lesions (precancerous changes), proper screening of *H. pylori* make early diagnosis of gastric cancer real. Features of precancerous conditions are given in order of increasing risk of developing gastric cancer. Adenomatous polyps of the stomach take the first place. Subsequent precancerous conditions include: cancer of the operated stomach, Menetria disease (hypertrophic gastropathy), B₁₂-deficient anemia, and gastric ulcer. A definition of intestinal metaplasia subtypes is proposed as a risk factor for gastric cancer, dividing into complete and incomplete one, taking into account reduction in the expression of gastric mucins MUC1, MUC5AC and MUC6. Currently, the development of gastric cancer (mainly of the "intestinal type") is considered as a multistage process involving the sequence of mucosal change, such as chronic inflammation, atrophy, intestinal metaplasia, dysplasia and adenocarcinoma. Role of the organism's genetic susceptibility to *H. pylori* infection, factors of pathogenicity contributing to epithelial metaplasia, are analyzed. Role of Toll-like type 4 receptors (TLR4) involved in the recognition of *H. pylori* is clarified. It is with this type of receptors that the development of an excessive immune response of the host is associated, resulting in damage to the mucous membrane in *H. pylori*-infected individuals. In particular, carriers of TLR4+896A>G polymorphism have a more severe atrophy of the stomach and degree of inflammation, as well as an increased risk of non-cardiac gastric cancer.