



Н. В. Харченко<sup>1</sup>, С. В. Музыка<sup>1</sup>, М. Ю. Зак<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Национальная академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, Киев

<sup>2</sup>Черноморский национальный университет имени Петра Могилы, Николаев

## Предраковые изменения слизистой оболочки желудка: междисциплинарный взгляд на проблему

Своевременное выявление и эффективная терапия предраковых изменений желудочного эпителия — одна из стратегических задач современной гастроэнтерологии. Представлено интегральное мнение клиницистов и эндоскопистов о предраковых изменениях в слизистой оболочке желудка — кишечной метаплазии и эпителиальной дисплазии. Рассмотрены новые взгляды на их классификацию, патогенез и морфологический субстрат.

**Ключевые слова:** предрак желудка, кишечная метаплазия, дисплазия, хронический гастрит, диагностика, прогноз.

Рак желудка (РЖ) — одна из наиболее актуальных проблем современной медицинской науки и практики. Согласно данным Европейского союза медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology (ESMO)), ежегодно в мире диагностируют около 1 млн новых случаев РЖ, в 723 100 случаях он является причиной смерти [44]. Примерно 140 тыс. случаев заболевания и 107 тыс. смертей зарегистрировано в странах Европы [6]. Уровень заболеваемости РЖ значительно варьирует в зависимости от географического региона с наибольшими показателями в странах Восточной Азии, Восточной Европы и Южной Америки [40].

По данным украинского Национального канцер-регистра, заболеваемость РЖ среди всех злокачественных новообразований занимает 3-е место у мужчин (8,3%) и 7-е место у женщин (5,0%) [30]. Более половины пациентов, поставленных на учет по поводу РЖ, имеют III–IV стадию заболевания. Это поясняет высокую смертность в течение первого года после постановки диагноза: второе место среди причин смерти у мужчин (10,2%) и третье — у женщин (7,8%) [4, 30].

### Факторы риска рака желудка

К основным факторам риска возникновения РЖ относят: мужской пол, инфекцию *Helicobacter pylori*, атрофический гастрит [4, 44]. В последние годы экспертами широко обсуждается роль пищевых факторов, которые могут повысить риск развития РЖ [5, 41]. К числу таких факторов относят потребление чрезмерного количества поваренной соли, диету с высоким (более 30 г/сут) содержанием мясных продуктов, приготовленных с использованием соли, копчения, консервантов (processed meat) [33, 38]. Канцерогенными факторами принято считать пищевые нитраты и нитрозосодержащие соединения, попадающие в организм человека из пищи, алкоголя, табачного дыма и других источников окружающей среды. N-нитрозосоединения образуются из нитратов, содержащихся в пищевых продуктах, в частности в овощах и картофеле, а также используемых в качестве пищевых добавок при изготовлении колбасных изделий [45]. Результаты исследований указывают на то, что преобладание в рационе жареной пищи, обработанного мяса, рыбы и алкоголя на фоне низкого содержания в рационе овощей, фруктов, молока и витамина А ассоциируется с повышенным риском развития РЖ [45, 52]. Метаанализ показал,

что относительный риск развития РЖ, связанный с потреблением 30 г обработанного мяса в сутки, составляет 1,15 (95% доверительный интервал — 1,04–1,27) [19].

Предположительно, свежие овощи и фрукты могут снизить риск развития РЖ, что связано с высоким содержанием витамина С и способностью нейтрализовать N-нитрозосоединений. Снижают риск развития злокачественных новообразований желудка также продукты, содержащие пищевые волокна и антиоксиданты ( $\beta$ -каротин) [26, 32]. Изменение в середине XX ст. способов хранения продуктов и приготовления пищи, связанное с появлением бытовых холодильников, способствовало снижению заболеваемости РЖ [32].

Во многочисленных исследованиях убедительно доказана ведущая роль в развитии хронического гастрита и его последствий *H. pylori*. Инфекция *H. pylori* индуцирует активную воспалительную реакцию, которая манифестируется инфильтрацией собственной пластинки слизистой оболочки (СО) нейтрофильными лейкоцитами, лимфоцитами, макрофагами, плазматическими клетками, что обуславливает формирование лимфоидных фолликулов. Длительное течение поверхностного хеликобактерного гастрита приводит к развитию атрофии СО, которая характеризуется потерей желудочных желез и замещением их метаплазированным эпителием или фиброзной тканью. Развитие атрофии/метаплазии, как правило, начинается в антруме. Процесс сопровождается распространением антрального эпителия и перемещением переходной зоны тело-антрум в проксимальном направлении (пилорическая метаплазия тела желудка) [2, 3].

### **Предраковые состояния и изменения слизистой оболочки желудка**

Стратегическое направление в предупреждении развития РЖ заключается в ранней диагностике и лечении предраковых состояний и изменений желудка. Различают понятия «фоновое предраковое состояние» и «предраковые изменения». Первое обозначает совокупность клинико-анатомических условий, при которых риск рака повышен, второе — морфологический процесс, который характеризуется нарушением дифференцировки и созревания пролиферирующей ткани [4].

В эпидемиологических исследованиях РЖ часто выделяют его кишечный и диффузный тип согласно классификации, предложенной в 1965 г. Кишечный тип напрямую связан с инфекцией *H. pylori* и ассоциируется с определен-

ными предраковыми состояниями. Канцерогенез рака кишечного типа отражает каскад

P. Correa: воспаление — атрофия — кишечная метаплазия (КМ) — дисплазия эпителия — карцинома [12]. Таким образом, КМ и дисплазия эпителия в большинстве случаев предшествуют появлению аденокарциномы желудка. Известно, что выявление предраковых состояний позволяет определить группы риска, проводить превентивное лечение, программированный мониторинг. Однако наличие воспалительных изменений затрудняет эндоскопическую диагностику КМ, которая часто остается незамеченной во время рутинного исследования [17]. КМ и эпителиальная дисплазия относятся к предраковым изменениям слизистой оболочки желудка.

### **Характеристика, классификация и морфогенез кишечной метаплазии**

Слизистая оболочка тонкокишечного типа в желудке описана в XIX в. В. Morson обратил внимание на частое сочетание этого состояния с карциномой желудка, что подтвердили результаты его исследования. Н. Hamperl один из первых исследовал локализацию КМ в желудке, которая чаще всего определялась в антральном отделе и по малой кривизне проксимальных отделов желудка. Позже в островках КМ были выявлены аминопептидаза и щелочная фосфатаза, которые отсутствовали в нормальном желудочном эпителии, но определялись в СО тонкой кишки. W. Rubin с соавт. показали, что КМ в желудке имеет такие же метаболические функции, что и СО тонкой кишки.

Железы метаплазированной СО желудка имеют гистологические, гистохимические и физиологические особенности СО тонкой или толстой кишки. В участках КМ определяются все клеточные элементы, свойственные кишечному эпителию: каемчатые, бескаемчатые и бокаловидные энтероциты, а также клетки с апикальной зернистостью (Панета) и эндокринные. Валики при этом могут приобретать форму, напоминающую ворсинки, а ямки — крипты. Некоторое сходство с кишечной имеет собственная пластинка [1]. Считается, что КМ развивается в результате нарушения дифференцировки желудочных стволовых клеток, когда вместо специфических клеток эпителия желудка (главные, обкладочные клетки) созревают элементы тонкокишечного эпителия (абсорбтивные и бокаловидные клетки, клетки Панета). Собственная пластинка метаплазированной СО может быть инфицирована плазматическими, лимфоцитами и нейтрофилами. В случае, когда очаги КМ окру-

жены функционирующей слизистой оболочкой желудка, наблюдается наиболее выраженная воспалительная инфильтрация. Граничащая с КМ желудочная СО нередко имеет признаки поверхностного или атрофического гастрита, в большинстве случаев обусловленного хеликобактерной инфекцией, при этом в участках метаплазии микроорганизм не выявляется.

Согласно классификации М. Filipe и J. Jass [18] выделяют три типа КМ. Тип I (полная или тонкокишечная КМ) по своей морфологии напоминает слизистую оболочку тонкой кишки и содержит бокаловидные клетки, абсорбтивные клетки со щеточной каемкой, клетки Панета [20]. Типы II и III (неполная или толстокишечная КМ) являются менее дифференцированными формами КМ [13], для которых характерно обилие бокаловидных клеток, отсутствие или небольшое количество клеток Панета, отсутствие абсорбтивных клеток и наличие так называемых промежуточных клеток, которые демонстрируют признаки как абсорбтивных, так и муцинозных клеток. При втором и третьем типах КМ кислый муцин промежуточных клеток представлен двумя подтипами: при втором типе гранулы муцина преимущественно содержат сиаломуцины, при третьем — гранулы муцина в большей степени сформированы за счет сульфомуцинов. Иммуногистохимически установлено, что тонкокишечный муцин содержится в бокаловидных клетках крипт, а толстокишечный — в поверхностных отделах метаплазированной СО желудка. Если исходить из того, что генеративная зона в метаплазированных железах располагается в криптах, то можно считать, что на ранних стадиях трансформации образуется эпителий, вырабатывающий тонкокишечный муцин, а на поздних стадиях дифференцировки — клетки, секретирующие толстокишечную слизь [1].

По результатам исследований, наибольшее значение в канцерогенезе имеет неполная КМ (второй и третий тип). Так, полную КМ чаще выявляли при доброкачественных состояниях СО желудка (гастрит, пептическая язва), неполную КМ — преимущественно в одном биоптате с карциномой (73%) и дисплазией (71%) эпителия желудка. Диагноз неполной КМ авторы подтверждали гистохимически с альбиановым синим — красителем, который избирательно окрашивает кислые муцины в голубой цвет. О тождестве неполной метаплазии и СО толстой кишки говорить нельзя. Дело в том, что слизь метаплазированного эпителия больше соответствует слизи эмбриональной двенадцатиперстной кишки, эпителия желчевыводящих путей и протоков

поджелудочной железы. Поэтому неполная КМ — это не синоним толстокишечной СО, а особая форма нарушения дифференциации эпителия [1].

Глубокие различия между полной и неполной КМ обнаружены при изучении в них пролиферации и апоптоза. Оказалось, что апоптотический индекс существенно выше в участках неполной КМ по сравнению с участками полной КМ, что подтверждает меньшее количество клеток с поврежденной ДНК в последней [21]. При одновременном изучении распределения клеток, находящихся в клеточном цикле, оказалось, что в участках полной КМ распределение клеток соответствовало нормальному: пролиферирующие клетки локализовались в дне железы, а клетки в состоянии апоптоза — в поверхностных отделах. В участках неполной КМ клетки в состоянии апоптоза располагались на дне железы, причем количество таких желез было наибольшим по сравнению с полной КМ или нормальной СО. Причем p53 выявляли только при наличии неполной КМ. Регуляция пролиферации и апоптоза в эпителиоцитах при неполной КМ сильно нарушена, а в части из них выявляется мутация p53, что позволяет данным клеткам подвергаться дальнейшему перерождению, вплоть до злокачественного, так как они защищены от апоптоза.

### **Эпидемиология и роль кишечной метаплазии в канцерогенезе**

По данным Р. Petersson [34], КМ слизистой оболочки желудка имеется у четверти населения западных стран. М. I. Filipe и соавт. провели анализ результатов эндоскопических биопсий. КМ определялась в 20% случаев. Причем 93% очагов КМ локализовались в антральном отделе, а в 3% случаев метаплазию обнаруживали в неизменной, по данным эндоскопического осмотра, СО желудка. Замечено, что КМ чаще всего появляется в виде нескольких очагов на границе тела и антрального отдела желудка. Позже эти очаги сливаются и увеличиваются в размерах, распространяясь дистально по антральному отделу и проксимально по малой кривизне желудка. У больных с пернициозной анемией КМ часто поражает фундальную СО желудка.

В исследовании, проведенном в США, распространенность КМ оценивали по результатам биопсии, проведенной во время эзофагогастроудоденоскопии даже при отсутствии эндоскопических признаков метаплазии. КМ СО желудка была морфологически подтверждена у 13% пациентов белой расы и у 50% латиноамериканцев

и афроамериканцев. Установлено, что заболеваемость и протяженность КМ СО желудка увеличивается с возрастом [13]. КМ может занимать большую часть антрального отдела и малой кривизны желудка [11]. Исключением является аутоиммунный гастрит, при котором КМ обычно локализуется в дне и теле желудка. Почти в 95 % случаев карциномы желудка кишечного типа выявляют неполную КМ окружающей СО [16]. Есть данные о том, что протяженность КМ в желудке является одним из важных индикаторов повышенного риска развития рака [11]. У пациентов с атрофией или КМ риск развития РЖ составляет примерно 11 % в течение 10 лет [50]. Высокое значение индекса PCNA (proliferating cell nuclear antigen) в участках с КМ может быть еще одним маркером высокого риска развития аденокарциномы желудка.

В экспериментальных исследованиях КМ индуцируют мутагенными агентами, которые вызывают РЖ у животных. N-метил-N-нитро-N-нитрогуанидин при добавлении в питьевую воду вызывает КМ и РЖ у крыс и собак. У крыс данный мутаген быстрее и чаще приводит к развитию КМ, чем РЖ. Японский патолог Н. Watanabe вызывал РЖ у крыс при рентгеновском облучении в дозе меньшей, чем та, что требуется для развития карциномы желудка. Повышенное содержание в пище поваренной соли увеличивает частоту возникновения карциномы, индуцированной N-метил-N-нитро-N-нитрогуанидином [49].

Внутриклеточные мутации в участке КМ, приводящие к развитию карциномы желудка, могут быть результатом одного или более из следующих механизмов: 1) абсорбция поступивших с пищей канцерогенов метаплазированными клетками, 2) внутрипросветное формирование канцерогенов бактериями, которые размножаются в результате замещения кислотопродуцирующего эпителия и увеличения уровня pH, 3) внутриклеточной метаболизм циркулирующих в крови аминов с образованием оксида азота.

Кишечная метаплазия — предстадия РЖ, что подтверждается результатами длительного наблюдения за больными с КМ. Так, из 279 больных, у которых метаплазия была выявлена в 1962—1970 гг., к концу 1980 г. РЖ был диагностирован у 12. Из 279 жителей того же города, идентичных по полу и возрасту, за тот же период рак развился только у одного. По результатам исследования установлено, что ежегодное наблюдение за пациентами с КМ способствует диагностике РЖ на ранней стадии и улучшает выживаемость [50]. Эпидемиологические исследования показывают, что риск развития РЖ прямо

пропорционален размерам участка КМ СО желудка. КМ является достоверным критерием оценки риска развития РЖ кишечного типа [39]. Факторы риска для КМ соответствуют таковым для РЖ: дефицит в пище свежих овощей и фруктов в сочетании с избыточным потреблением соли и нитритов.

### Дисплазия эпителия желудка

Следующим за КМ этапом гастроанцерогенеза является дисплазия эпителия [12]. Эксперты ВОЗ определяют дисплазию как изменения, при которых часть толщи эпителия замещена клетками с разной степенью атипии, утратой поляриности или слоистости. Изменений стромы нет. Дисплазия отличается по этим показателям от гиперплазии, при которой отсутствуют качественные изменения эпителия.

Дисплазия — это наиболее выраженные преинвазивные изменения во многоступенчатом морфогенезе РЖ [35]. Диагноз дисплазии — морфологический. Несмотря на широкое внедрение новых диагностических методов, в том числе электронной микроскопии, методов молекулярной биологии и иммуногистохимии, использование многочисленных маркеров пренеопластических и неопластических изменений в крови и ткани, хорошо выполненная эндоскопическая биопсия с окраской срезов гематоксилином и эозином — первый и наиболее эффективный метод диагностики дисплазии.

Клеточная атипия характеризуется полиморфизмом, гиперхромностью ядер, увеличением ядерно-цитоплазматических соотношений, нарушением поляриности мукоцитов и псевдомногослойностью. Понятие о дисплазии было предложено для обозначения предраковых изменений, формирования групп повышенного риска и в оптимальном варианте — для превентивного лечения. Современная классификация дисплазии с разделением на высокую и низкую степень, по мнению большинства исследователей, является более пригодной для практики, чем прежнее разделение на слабую, умеренную и тяжелую дисплазию [27]. Дисплазия низкой степени проявляется анизокариозом и гиперхроматозом ядер с отчетливыми ядрышками и псевдостратификацией. Цитоплазматическая дифференциация может быть нерегулярной. Обнаруживают нарушения строения с формированием тесно расположенных групп желез, эпителиальные переемычки, почкование и ветвление желез. Дисплазия высокой степени сходна с аденомой. Проявляется гиперхроматозом и полиморфизмом ядер. Псевдостратификация может отсут-

ствовать, а клеточная анаплазия может быть настолько выраженной, что дифференциальная диагностика с карциномой затруднена. Эпителий желудка обладает горизонтальной анизоморфностью, то есть миграция клеток происходит вдоль базальной мембраны. При малигнизации желудочного эпителия наблюдается попытка вертикального анизоморфизма в виде образования ложной многослойности — характерного признака тяжелой дисплазии. Однако в ранние фазы рака атипичный эпителий распространяется на собственную пластинку СО. Вероятно, одной из причин того, что рак почти сразу становится инвазивным, является наличие рыхлой соединительной ткани в собственной пластинке, содержащей мало коллагеновых волокон и неспособность противостоять инвазии [1]. Дисплазии может подвергаться как неметаплазированный, так и метаплазированный эпителий. Дисплазия метаплазированного эпителия считается наиболее вероятным предраковым изменением. Согласно результатам исследований, в 25 % случаев дисплазия высокой степени в течение года прогрессирует в инвазивную карциному [11].

Распространенность дисплазии эпителия желудка отличается в разных регионах: от 9 до 20 % в регионах высокого риска, таких как Колумбия и Китай, до 3,75 % в западных странах, где РЖ встречается реже. Чаще всего дисплазию выявляют у больных с пернициозной анемией, семейным аденоматозным полипозом, болезнью Менетрие, синдромом Пейтца–Егерса, перенесенной резекцией желудка. У женщин дисплазия встречается чаще, чем у мужчин, — 2,4–3,9:1,0.

В одном из исследований на протяжении 6–137 мес наблюдали за пациентами с ранним РЖ, которые не получали лечения. При морфологической оценке патологических очагов руководствовались классификацией японской ассоциации РЖ [22], согласно которой то, что западные патологи определяют как дисплазию высокой степени, относится к раннему раку [36]. Отмечено, что нелеченный ранний РЖ прогрессирует с развитием инвазии и со временем приводит к смерти [46]. Известно, что 5-летняя [42] и даже 10-летняя выживаемость больных, прооперированных по поводу неинвазивного рака СО желудка, превышает 90 %.

Для устранения разногласий при интерпретации результатов биопсии между японскими и западными патологами в 2000 г. была принята и опубликована Венская классификация гастроинтестинальных интраэпителиальных неоплазий. В классификации выделены пять категорий:

1 — отсутствие неоплазии (дисплазии);

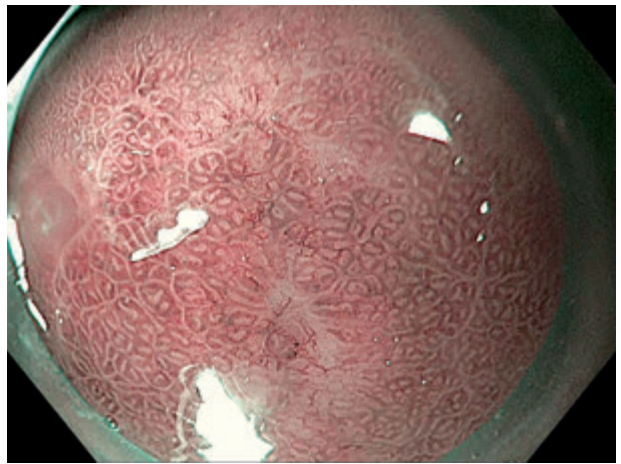


Рис. 1. Морфологически верифицированный хеликобактерный гастрит высокой активности с очагами атрофии слизистой. Осмотр в режиме узкоспектральной эндоскопии с оптическим увеличением

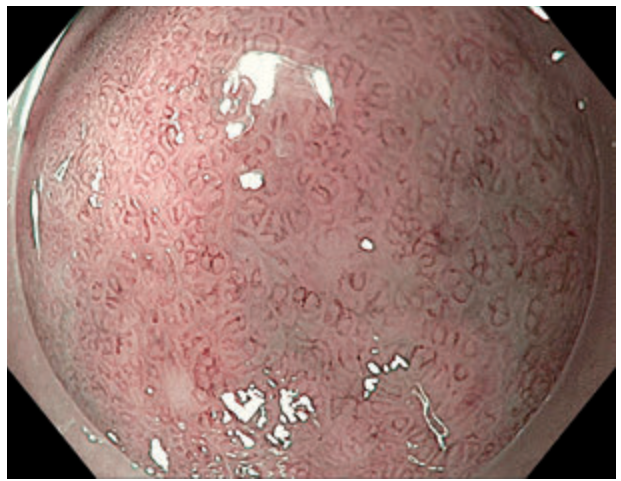


Рис. 2. Морфологически верифицированный аутоиммунный гастрит с явлениями диффузной атрофии и кишечной метаплазии тела желудка. Осмотр в режиме узкоспектральной эндоскопии с оптическим увеличением



Рис. 3. Морфологически верифицированная внутрислизистая аденокарцинома антрального отдела желудка на фоне кишечной метаплазии

- 2 — неопределенная неоплазия (дисплазия);
- 3 — неинвазивная неоплазия низкой степени (аденома или дисплазия низкой степени);
- 4 — неинвазивная неоплазия высокой степени (аденома или дисплазия высокой степени, неинвазивная карцинома или *carcinoma in situ*, подозрение на инвазивную карциному);
- 5 — инвазивная неоплазия (внутрислизистая карцинома с инвазией в *lamina propria* или мышечную пластинку, карцинома с инвазией в подслизистый слой или глубже).

Таким образом, первая категория требует наблюдения только в случае клинических показаний, вторая и третья категория — обязательного наблюдения и/или эндоскопического вмешательства с удалением патологического очага. Пятая категория неоплазии служит показанием к хирургическому лечению, если это возможно.

Первое исследование понимания данной классификации японскими и западными патологами дало обнадеживающие результаты. Количество совпадений при желудочных неоплазиях возросло с 37 до 71 % [37].

### Диагностика

Действующими руководствами установлено, что лицам с выявленной КМ необходимо проводить периодические скрининговые эндоскопические исследования [14]. Клинические симптомы даже в сочетании с серологическими исследованиями не могут быть приняты как скрининговые тесты для определения КМ и дисплазии СО желудка. Это доказано для развитых стран с низким риском развития РЖ [29], что подтверждает значение эндоскопического скрининга для выявления предраковых состояний. Установлено, что пока не определяется дисплазия эпителия в очаге КМ, эндоскопическое наблюдение за КМ не приведет к увеличению количества курабельных случаев РЖ [50].

Сложной проблемой является эндоскопическая диагностика неопластических поражений слизистой оболочки желудка (КМ, дисплазии эпителия, раннего рака). Большинство таких очагов не визуализируются во время рутинного эндоскопического осмотра стандартного разрешения в «белом» свете [17]. Результаты данного эндоскопического осмотра плохо коррелируют с патоморфологическими изменениями. Так, чувствительность эндоскопии невысокого разрешения для диагностики КМ не превышает 12 % [23]. Для правильной интерпретации эндоскопических признаков используют классификации неоплазий желудка. Наиболее распространенной эндоскопической классификацией

раннего РЖ является принятая еще в 1963 г. классификация японской ассоциации РЖ, вторая англоязычная редакция которой опубликована в 1998 г. [22]. Утверждение на встрече мировых экспертов в области патологии, онкологии и эндоскопии в Париже в 2002 г. «Парижской эндоскопической классификации поверхностных неопластических повреждений», которая во многом сходна с японской, стало международным признанием успехов японских врачей в ранней диагностике РЖ [43]. Согласно упомянутым классификациям поверхностный РЖ разделяют на три типа: полиповидный (тип I), плоский (тип II), подрытый (тип III). В свою очередь тип II разделяют на IIA (слегка приподнятый), IIB (равномерно плоский) и IIC (слегка вдавленный). Повышенное внимание к диагностике поверхностных форм рака в Японии привело к увеличению доли N0 РЖ (без метастазов в лимфатические узлы) с 25 % в середине 1970-х до 50 % в середине 1990-х [31].

Трудности эндоскопической визуализации неопластических повреждений обуславливают необходимость множественной биопсии из разных отделов желудка или применения специальных эндоскопических методов [17]. Биопсия во время эндоскопического осмотра позволяет патоморфологически верифицировать гастрит и предраковые изменения СО. Предложено несколько методик желудочного картирования со множественной биопсией. В настоящее время чаще всего применяют Сиднейскую систему, согласно которой берут 5 биоптатов: 2 из антрального отдела, 2 из тела желудка и 1 из угла желудка [51]. Фрагменты СО исследуют отдельно. Однако Н. М. El-Zimaity и D. Y. Graham на основании того, что более 50 % очагов КМ были пропущены в результате такой биопсии, пришли к выводу о ненадежности Сиднейской системы для выявления КМ. По данным В. Cadman с соавт., выполнение неприцельной биопсии согласно Сиднейскому протоколу у пациентов без ранее диагностированной неоплазии не приводит к увеличению количества случаев диагностированного РЖ [10]. Точность диагностики при биопсии участков, подозрительных в отношении КМ (белесоватые «пятна», пестрая СО), составляет 71,3 % [28].

Технической возможностью улучшить диагностику КМ является процессорная обработка эндоскопического изображения. Выборочная модуляция (усиление или подавление) амплитуды специфической частоты с использованием системы RGB («красный-зеленый-голубой») увеличивает контраст между областями в преде-

лах патологического очага и усиливает структурность изображения. Применение функции усиления цвета основано на поглощении света гемоглобином и анализе отраженного света. Реализуется вращающимся RGB-фильтром с поочередным освещением СО красным, зеленым и голубым спектром света. Благодаря усилению контраста между красными и бледными участками СО эндоскопическое изображение коррелирует с концентрацией гемоглобина в тканях. Зависимость глубины проникновения света от длины световой волны лежит в основе применения узкоспектральной эндоскопии (NBI). Свет с короткой длиной волны (голубой) поглощается, рассеивается и отражается поверхностными слоями СО. Глубже проникает в ткани зеленый и красный свет. Таким образом, появляется возможность получать информацию об архитектонике поверхности СО с визуализацией поверхностной капиллярной сети [25]. Чувствительность и специфичность NBI относительно диагностики КМ СО желудка составляет 89 и 93 % соответственно [47], 80 и 100 % [8].

Технологии процессорной обработки изображения, разработанные производителями эндоскопического оборудования, имеют несколько меньшую доказательную базу, но включены в перечень рекомендованных методов улучшения эндоскопической визуализации согласно последним рекомендациям [15]. По результатам метаанализа четырех рандомизированных исследований, чувствительность и специфичность NBI относительно диагностики дисплазии желудочного эпителия составили 90 и 83 % соответ-

ственно [24]. Результаты исследований легли в основу руководящих принципов, согласно которым предпочтение при поиске предраковых изменений СО желудка следует отдавать эндоскопии высокого разрешения, что в наибольшей степени влияет на результат диагностики [9].

Согласно современным рекомендациям [7] участок СО с дисплазией высокой степени следует удалять эндоскопически с последующим морфологическим исследованием. В большинстве случаев очаг, который при биопсии был описан как дисплазия, при исследовании резецированной СО оказывается инвазивной карциномой.

Патоморфологическое исследование фрагментов прицельной эндоскопической биопсии остается лучшим методом определения пациентов с высоким риском развития РЖ, которые нуждаются в интенсивном наблюдении или хирургическом вмешательстве.

Таким образом, гастроканцерогенный потенциал неполной КМ и дисплазии не вызывает сомнений. Рутинная диагностика указанных изменений (эндоскопия без высокого разрешения, биопсия и патогистология) не всегда позволяют выявить преднеопластические изменения. Залогом успешной профилактики РЖ является использование междисциплинарного подхода — объединение усилий гастроэнтерологов, эндоскопистов и патоморфологов, широкое внедрение современных методов визуализации СО желудка с последующей иммунно-патогистологической диагностикой, а также разработка и внедрение системы профилактических мероприятий.

*Конфликта интересов нет.*

*Участие авторов: концепция, написание клинической и патогенетической частей — М.З.; анализ классификаций, написание эндоскопической и патоморфологической частей, иллюстрация фотографиями — С.М.; редактирование — Н.Х.*

## Список литературы

1. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. — М.: Трида-Х, 1998. — С. 81.
2. Дерижанова И.С. Метаплазия эпителиальных тканей: современные представления (на примере интестинальной метаплазии слизистой оболочки желудка и пищевода) // Журн. фундаментальной медицины и биологии. — 2012. — № 3. — С. 23—30.
3. Зак М.Ю. Хронічний гастрит у хворих на остеоартроз: клініко-прогностичні, морфофункціональні та терапевтичні аспекти. Автореф. дис. ...д-ра мед наук — Харків, 2017. — 41 с.
4. Зак М.Ю., Мосійчук Л.М. Хронічний гастрит і передрак шлунка: Практичний посібник. — Дніпропетровськ, 2011. — 71 с.
5. Хомяков В.М., Ермошина А.Д., Пирогов С.С., Рябов А.Б. Современные представления о факторах риска развития рака желудка // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2017. — С. 78—86.
6. Arnold M. et al. Recent trends in incidence of five common cancers in 26 European countries since 1988. — P. Analysis of the European Cancer Observatory // European Journal of Cancer. — 2015. — Vol. 51, N9. — P. 1164—1187.
7. ASGE Standards of practice committee. The role of endoscopy in the management of premalignant and malignant conditions of the stomach // Gastrointest. Endosc. — 2015. — Vol. 82. — P. 1—8.
8. Bansal A., Ulusarac O., Mathur S., Sharma P. Correlation between narrow band imaging and nonneoplastic gastric pathology: a pilot feasibility trial // Gastrointest. Endosc. — 2008. — Vol. 67. — P. 210—216.

9. Beg S., Raganath K., Wyman A. et al. Quality standards in upper gastrointestinal endoscopy: a position statement of the British Society of Gastroenterology (BSG) and Association of Upper Gastrointestinal Surgeons of Great Britain and Ireland (AUGIS) // *Gut*. — 2017. — P. 1–14.
10. Cadman B., Dixon M. F., Wyatt J. I. Value of routine, non-targeted biopsies in the diagnosis of gastric neoplasia // *J. Clin. Pathol.* — 1997. — Vol. 50. — P. 832–834.
11. Cassaro M., Rugge M., Gutierrez O. et al. Topographic patterns of intestinal metaplasia and gastric cancer // *Am. J. Gastroenterol.* — 2000. — Vol. 95 (6). — P. 1431–1438.
12. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process — First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention // *Cancer Res.* — 1992. — Vol. 52. — P. 6735–6740.
13. Correa P., Tahara E. *Stomach* // Ed. by D. Henson, J. Albores-Saavedra. Pathology of incipient neoplasia. — New York: Oxford University Press, 2001. — P. 147–158.
14. Dinis-Ribeiro M., Areia M., de Vries A. C. et al. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHS), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) // *Endoscopy*. — 2012. — Vol. 44. — P. 74–94.
15. East J. E., Vleugels J. L., Roelandt P. et al. Advanced endoscopic imaging: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Technology Review // *Endoscopy*. — 2016. — Vol. 48. — P. 1029–1045.
16. El-Zimaity H. M., Ramchatesingh J., Saeed M. A. et al. Gastric intestinal metaplasia: subtypes and natural history // *Clin. Pathol.* — 2001. — Vol. 54 (9). — P. 679–683.
17. Fennerty M. B., Sampliner R. E., McGee D. L. et al. Intestinal metaplasia of the stomach. — P. Identification by a selective mucosal staining technique // *Gastrointest. Endosc.* — 1992. — Vol. 38. — P. 695–698.
18. Filipe M. I., Jass J. R. Intestinal metaplasia subtypes and cancer risk // M. I. Filipe, J. R. Jass (eds.) *Gastric carcinoma*. — Edinburgh: Churchill Livingstone, 1986. — P. 87–115.
19. González C. A., Jakszyn P., Pera G. et al. Meat intake and risk of stomach and esophageal adenocarcinoma within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) // *J. Natl. Cancer Inst.* — 2006. — Vol. 98. — P. 345.
20. Inada K., Nakanishi H., Fujimitsu Y. et al. Gastric and intestinal mixed and solely intestinal types of intestinal metaplasia in the human stomach // *Pathol. Int.* — 1997. — Vol. 47 (12). — P. 831–841.
21. Ishida M., Gomyo Y., Tatebe S. et al. Apoptosis in human gastric mucosa, chronic gastritis, dysplasia and carcinoma: analysis by terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP-biotin nick end labeling // *Virchows. Arch.* — 1996. — Vol. 428. — P. 229–235.
22. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese Classification of Gastric Carcinoma — 2nd English ed // *Gastric Cancer*. — 1998. — N 1. — P. 10–24.
23. Kaminishi M., Yamaguchi H., Nomura S. et al. Endoscopic classification of chronic gastritis based on a pilot study by the Research Society for Gastritis // *Dig. Endosc.* — 2002.
24. Kikuste I., Marques-Pereira R., Monteiro-Soares M. et al. Systematic review of the diagnosis of gastric premalignant conditions and neoplasia with high-resolution endoscopic technologies // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 48. — P. 1108–1117.
25. Larghi A., Lecca P. G., Costamagna G. High-resolution narrow band imaging endoscopy // *Gut*. — 2008. — Vol. 57. — P. 976–986.
26. Larsson S. C., Orsini N., Wolk A. Processed meat consumption and stomach cancer risk: a meta-analysis // *J. Natl. Cancer Inst.* — 2006. — Vol. 98. — P. 1078.
27. Lauwers G. Y., Riddell R. H. Gastric epithelial dysplasia // *Gut*. — 1999. — Vol. 45 (5). — P. 784–790.
28. Lin B. R., Shun C. T., Wang T. H., Lin J. T. Endoscopic diagnosis of intestinal metaplasia of stomach—accuracy judged by histology // *Hepatogastroenterol.* — 1999. — Vol. 46. — P. 162–166.
29. Morales T. G., Sampliner R. E., Camargo E. et al. Inability to noninvasively diagnose gastric intestinal metaplasia in Hispanics or reverse the lesion with *Helicobacter pylori* eradication // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2001. — Vol. 32. — P. 400–404.
30. National Cancer Registry of Ukraine. — Режим доступу: <http://www.ncru.inf.ua/publications/>
31. Ono H. Early gastric cancer: diagnosis, pathology, treatment techniques and treatment outcomes // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2006. — Vol. 18. — P. 863–866.
32. Park B., Shin A., Park S. K. et al. Ecological study for refrigerator use, salt, vegetable, and fruit intakes, and gastric cancer // *Cancer Causes Control*. — 2011. — Vol. 22. — P. 1497.
33. Peleteiro B., Lopes C., Figueiredo C., Lunet N. Salt intake and gastric cancer risk according to *Helicobacter pylori* infection, smoking, tumour site and histological type // *Br. J. Cancer*. — 2011. — Vol. 104. — P. 198.
34. Petersson F., Borch K., Franzen L. E. Prevalence of subtypes of intestinal metaplasia in the general population and in patients with autoimmune chronic atrophic gastritis // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2002. — Vol. 37. — P. 262–266.
35. Rugge M., Leandro G., Farinati F. et al. Gastric epithelial dysplasia // *Cancer*. — 1995. — Vol. 76. — P. 376–382.
36. Schlemper R. J., Itabashi M., Kato Y. et al. Differences in diagnostic criteria for gastric carcinoma between Japanese and Western pathologists // *Lancet*. — 1997. — Vol. 349. — P. 1725–1729.
37. Schlemper R. J., Riddell R. H., Kato Y. et al. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia // *Gut*. — 2000. — Vol. 47. — P. 251–255.
38. Shikata K., Kiyohara Y., Kubo M. et al. A prospective study of dietary salt intake and gastric cancer incidence in a defined Japanese population: the Hisayama study // *Int. J. Cancer* 2006. — Vol. 119. — P. 196.
39. Shimoyama T., Fukuda S., Tanaka M. et al. Evaluation of the applicability of the gastric carcinoma risk index for intestinal type cancer in Japanese patients infected with *Helicobacter pylori* // *Virchows Arch.* — 2000. — N 436. — P. 585–587.
40. Smyth E. et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Annals of Oncology*. — 2016. — Vol. 27, suppl. 5. — P. v38-v49.
41. Song H., Ekheden I. G., Zeng Z. et al. Incidence of gastric cancer among patients with gastric precancerous lesions: observational cohort study in a low risk Western population // *Br. Med. J.* — 2015. — Vol. 351. — P. h3867.
42. Sue-Ling H. M., Martin I., Griffith J. et al. Early gastric cancer: 46 cases in one surgical department // *Gut*. — 1992. — Vol. 33. — P. 1318–1322.
43. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002 // *Gastrointest. Endosc.* — 2003. — Vol. 58 (suppl. 6). — P. S3–43.
44. Torre L. A. et al. Global cancer statistics, 2012 // *CA: Cancer Journal for Clinicians*. — 2015. — Vol. 65, N 2. — P. 87–108.
45. Tsugane S., Sasazuki S. Diet and the risk of gastric cancer: review of epidemiological evidence // *Gastric Cancer*. — 2007. — N 10. — P. 75.33.
46. Tsukuma H., Oshima A., Narahara H., Morii T. Natural history of early gastric cancer: a non-concurrent, long term, follow up study // *Gut*. — 2000. — Vol. 47. — P. 618–621.
47. Uedo N., Ishihara R., Lishi H. et al. A new method of diagnosing gastric intestinal metaplasia: narrow-band imaging with magnifying endoscopy // *Endoscopy*. — 2006. — Vol. 38. — P. 819–824.
48. Watanabe H. Experimentally induced intestinal metaplasia in Wistar rats by X-ray irradiation // *Gastroenterol.* — 1978. — Vol. 75. — P. 796–799.
49. Watanabe H., Okamoto T., Takahashi T. et al. The effects of sodium chloride, miso or ethanol on development of intestinal metaplasia after x-irradiation of the rat glandular stomach // *Jpn J. Cancer Res.* — 1992. — Vol. 83. — P. 1267–1272.
50. Whiting J. L., Sigurdsson A., Rowlands D. C. et al. The long-term results of endoscopic surveillance of premalignant gastric lesions // *Gut*. — 2002. — Vol. 50 (3). — P. 378–381.
51. Yang Yu-Xiao, Brill J., Krishnan P., Leontiadis P., and the Clinical Guidelines Committee. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Role of Upper Gastrointestinal Biopsy to Evaluate Dyspepsia in the Adult Patient in the Absence of Visible Mucosal Lesions // *Gastroenterol.* — 2015. — Vol. 149. — P. 1082–1087.
52. Zhu H., Yang X., Zhang C. et al. Red and processed meat intake is associated with higher gastric cancer risk: a meta-analysis of epidemiological observational studies // *PLoS One*. — 2013. — N 8 (8). — P. e70955.



Н. В. Харченко <sup>1</sup>, С. В. Музика <sup>1</sup>, М. Ю. Зак <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Національна академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Київ

<sup>2</sup> Чорноморський національний університет імені Петра Могили, Миколаїв

## Передракові зміни слизової оболонки шлунка: міждисциплінарний погляд на проблему

Своєчасне виявлення та ефективна терапія передракових змін шлункового епітелію — одне зі стратегічних завдань сучасної гастроентерології. Представлено інтегральну думку клініцистів та ендоскопістів щодо передракових змін слизової оболонки шлунка — кишкової метаплазії та дисплазії. Розглянуто сучасні погляди щодо їх класифікації, патогенезу та морфологічного субстрату.

**Ключові слова:** передрак шлунка, кишкова метаплазія, дисплазія, хронічний гастрит, діагностика, прогноз.

N. V. Kharchenko <sup>1</sup>, S. V. Mouzyka <sup>1</sup>, M. Yu. Zak <sup>2</sup>

<sup>1</sup> P. L. Shupik National Academy of Postgraduate Education, Kyiv

<sup>2</sup> Petro Mohyla Black Sea National University, Mykolaiv

## Gastric precancerous lesions: interdisciplinary view at the problem

The timely identification and effective treatment of gastric precancerous lesions is one of the strategic tasks of modern gastroenterology. The article presents the integral view of clinicians and endoscopists on precancerous changes in the stomach mucous: intestinal metaplasia and dysplasia. The considerations have been given for modern understanding of their classification, pathogenesis and morphological substrate.

**Key words:** gastric precancerous lesions, intestinal metaplasia, dysplasia, chronic gastritis, diagnosis, prognosis.



---

### Контактна інформація

Зак Максим Юрійович, к. мед. н., ст. наук. співр.  
49005, м. Дніпро, а/с 484. Тел./факс (56) 713-45-40

Стаття надійшла до редакції 10 червня 2018 р.