

Сивацький А.С.,
Розенюк К.М.,
Корендович І.В.

ХРОНІЧНІ ЗАПАЛЬНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ШЛУНКА І КАНЦЕРОГЕНЕЗ

Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, Київ, Україна

Резюме. В огляді показано, що для раннього виявлення морфологічних змін слизової оболонки шлунка необхідно проводити хромоендоскопію, біопсію слизової оболонки, тест на хелікобактер пілорі і рН-метрію, і за результатами комплексного обстеження приймати хворих на відповідне диспансерне спостереження.

Ключові слова: хронічний гастрит, функціональна диспепсія, *Helicobacter pylori*, канцерогенез.

Термін "хронічний гастрит", якщо перекладати його буквально, означає хронічне запалення шлунку. Але клініко-морфологічна мова йде не про всю стінку шлунку, а тільки про слизову оболонку, в якій поряд із запальними і дистрофічними процесами, розвиваються порушення клітинного оновлення [1].

На сьогодні вважають, що "хронічний гастрит" поняття морфологічне і про наявність хронічного запалення можна вести мову лише тоді, коли воно виявлене при морфологічному дослідженні [37]. Термін "хронічний гастрит" (ХГ) в кінці минулого століття шез із зарубіжної гастроентерології як клінічний діагноз. В керівництві В.С.Морісон і І.М.Р.Давсон (1979) сказано, що до біопсії клініцист не вправі діагностувати "хронічний гастрит", а може вживати лише синдромологічне визначення "невиразкова диспепсія" [33].

Римські критерії І (1994), ввели замість звичного тоді діагнозу "хронічний гастрит" діагноз "функціональна диспепсія". Так вчинили, тому що хронічні запальні зміни слизової оболонки шлунку самі по собі не є – всупереч давно сформованій думці – причиною виникнення диспепсичних розладів. Це пізніше було підтверджено дослідженнями, проведеними N.J. Talley [40]. Відомий німецький гастроентеролог M. Classen мітко назвав діагноз ХГ "хлопчиком для побиття" ("Priigelknabe"), маючи на увазі, що цей розповсюджений клінічний діагноз автоматично виставляється у всіх тих випадках, коли лікар не може пояснити походження у хворих диспепсичних симптомів [18].

Хоч ХГ і виявляється у більшості хворих ФД, він з такою ж частотою виявляється в осіб, які не мають ніяких скарг, а зменшення активності процесу після проведення ерадикації *H. pylori* лише в незначній кількості спостережень приводить до

зникнення симптомів диспепсії [32]. Тому ні одна із трьох сучасних класифікацій хронічного гастриту ("Сіднейська", 1990; "Хьюстонська", 1994; класифікація *OLGA*, 2008) не містить розділу, який стосується оцінки клінічних проявів.

І тепер клініцисти-гастроентерологи, використовують термін "функціональна диспепсія", не дивлячись на наявність у пацієнтів ендоскопічних і гістологічних підтверджень ознак ХГ. Чому важливо для клініциста вірно інтерпретувати дані про запалення в слизовій оболонці шлунка ми розглянемо в цій статті?

Хронічний гастрит та *Helicobacter pylori*

Найбільш частою причиною ХГ є *H. pylori*. Хронічний хелікобактерний гастрит розвивається більш, ніж у 70% інфікованих *H. pylori* вже в дитячому і підлітковому віці; у дорослих інфікування настає значно рідше – близько 2% на рік [5].

Морфологічно таке запалення характеризується інфільтрацією власної пластинки слизової нейтрофільними лейкоцитами, лімфоцитами, макрофагами, плазматичними клітинами, формуванням лімфоїдних фолікулів і пошкодженням епітелію різного ступеня вираженості.

Нейтрофільна інфільтрація епітелію і власної пластинки слизової оболонки індукується двома шляхами: безпосередньо *H. pylori*, який виділяє розчинний білок, що активує нейтрофіли, а також через експресію епітеліоцитами інтерлейкіна-8 (IL-8), який запускає прозапальний каскад. Всі штами *H. pylori* мають білок, який активує нейтрофіли. Проте феномен хемотаксису нейтрофілів після активації IL-8 цитокінового сигнального каскаду більш виражений у *CagA*-, *VacA*-позитивних штамів, при цьому вираженість запальної інфільтрації корелюється із ступенем обмінення слизової оболонки.

H. pylori також визиває індукцію апоптозу

клітин шлункового епітелію, що приводить до компенсаторного посилення проліферативної активності в гермінативних зонах слизової оболонки [46]. При цьому рівень апоптозу не відповідає прискореній проліферативній активності епітелію, виникає дисбаланс між загибеллю клітин і їх розмноженням, що збільшує можливість "виживання" мутацій, які мають канцерогенний потенціал. Це частково пояснюється більш активною експресією IL-8 Cag-A-позитивними штамами *H. pylori*, а значить, і більш вираженим запаленням (рис.1) [11]. Для хелікобактерного гастриту апоптоз є більш характерною формою загибелі клітин, ніж некроз.

Проліферація стимулюється головним чином CagA-позитивними штамами, а її темпи корелюють з вираженістю запалення [35]. Це пояснює високу частоту порушення клітинного оновлення – атрофії і кишкової метаплазії при хелікобактерному гастриті (рис.2). За даними Л.І. Аруїна і співавторів [1], асоціація кишкової метаплазії і *H.*

pylori проявляється з частотою до 50%, атрофії і *H. pylori* – більш ніж у 80%, атрофії і кишкової метаплазії – до 100% випадків. Таким чином, слід вважати, що кишкова метаплазія – одна із ознак хелікобактерного гастриту. Ця теза базується на ряді фактів – при хелікобактерному гастриті реєструється висока частота виявлення кишкової метаплазії [27], встановлений кореляційний зв'язок між ступенем хелікобактерного гастриту і вираженістю кишкової метаплазії [25], зворотність кишкової метаплазії можлива після успішної ерадикаційної терапії [29].

Постійна структура слизової оболонки шлунку забезпечується тільки при координації фаз проліферації, диференціації та апоптозу.

При будь-яких пошкодженнях слизової оболонки активується проліферація, прискорюється міграція клітин, що приводить до відновлення структури і стабілізації процесу клітинного відновлення до вихідного стану. При хронічному гастриті процес клітинного оновлення в слизовій

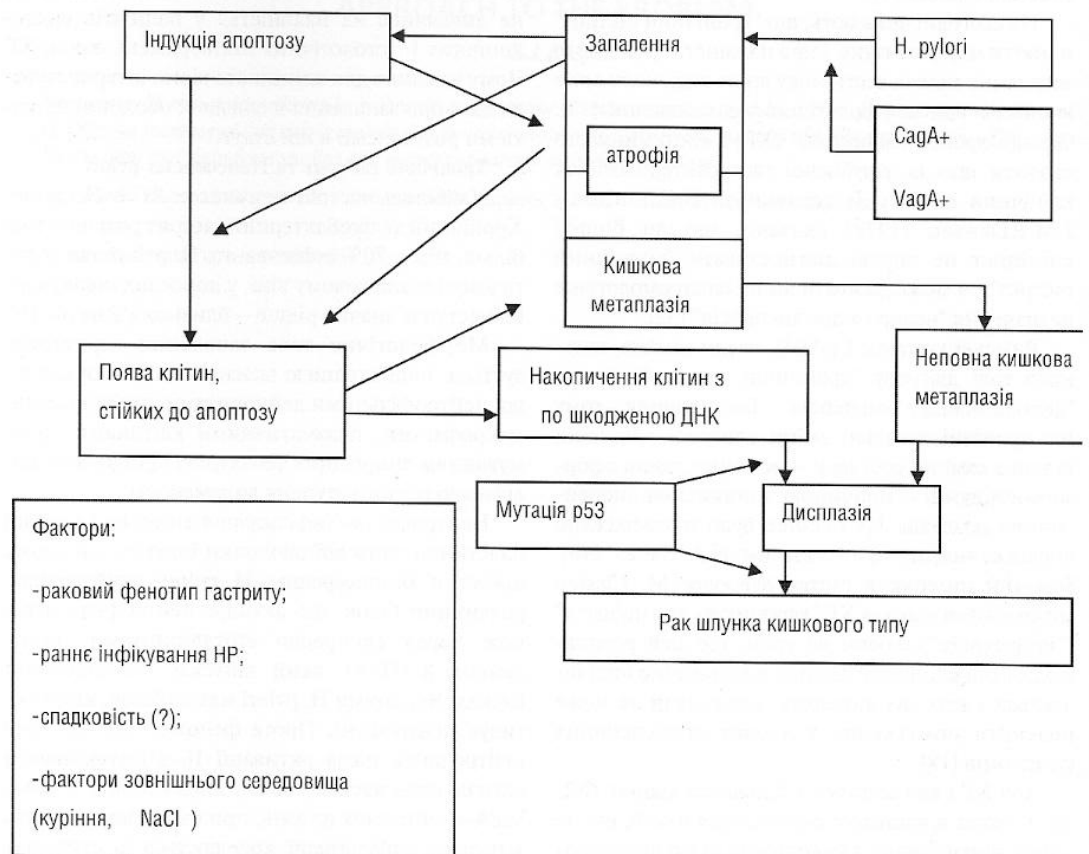


Рис. 1. Патогенез дистального рака шлунка. Ініціююча роль *H. pylori*, взаємозв'язок з генетичними змінами та порушенням клітинного оновлення [11]

оболонці порушується, що призводить до прискореного переміщення клітин із генеративної зони без повноцінного диференціювання в зоні розміщення зрілих спеціалізованих епітеліоцитів. Наслідком цього процесу є нездатність шлункових залоз повноцінно функціонувати [1].

До порушень клітинного оновлення відносять кишкову метаплазію і атрофію слизової оболонки шлунка. Кишкова метаплазія в слизовій оболонці шлунка – це заміщення шлункового епітелію кишковим [1,8]. В даний час є гіпотеза, що атрофія – це незворотна втрата шлункових залоз із заміщенням метаплазованим епітелієм або фіброзною тканиною [43].

Проте є і інші думки. При хронічному запаленні існує високий ризик розвитку злоякісних пухлин. Найбільш ймовірною причиною є клітинна проліферація і/або пошкодження генома, викликане запаленням [36].

Персистенція інфекції *H. pylori* збільшує ризик розвитку раку шлунка в 4–9 раз, особливо в випадку інфікування в дитячому віці [15,22,26,29]; до 80% аденокарцином шлунка зв'язані з *H. pylori*-асоційованим хронічним атрофічним пангастритом [4]. В 1994 р. Міжнародне агентство по вивченню раку (IARC) визначило *H. pylori* канцерогеном I класу у людини щодо

причин розвитку некардіального раку шлунка, що свідчить про вагомі докази [28, 41].

Щодо взаємовідносин *H. pylori* і кардіального раку, то є думка, що ерадикація збудника сприяє підвищенню ризику розвитку раку даної локалізації [10].

Необхідною умовою для виникнення раку є порушення клітинного оновлення – кишкова метаплазія і атрофія слизової оболонки, що є передумовою для дисплазії епітелію – облігатний передраковий стан [11]. Вважають, що атрофічний гастрит і кишкова метаплазія два важливих передвісники раку шлунка кишкового типу. Тим не менше, точний механізм прогресування цих двох патологічних змін до цього часу неясний. Було проведено декілька досліджень для оцінки ризику поліморфізму гену атрофічного гастриту і кишкової метаплазії, але всі вони обмежуються однією часовою точкою скринінгу.

Дослідницька стаття [45], опублікована в *World Journal of Gastroenterology*, адресована цій проблемі. Група дослідників під керівництвом професора Джі-Ю Лі (Ji-You Li) із Пекінського госпіталю і інституту раку використали методику DNPLC, основу на ПЛР, і 56 місяців спостереження, щоб вивчити зв'язок між IL-8, MIF поліморфізмом і прогресуванням атрофічного



Рис. 2. Порушення клітинного оновлення [1]

гастриту і кишкової метаплазії в популяцію з високим ризиком розвитку раку шлунка. Досліджувався також вплив інфекції *Helicobacter pylori* і поліморфізму гена на прогресування атрофічного гастриту і кишкової метаплазії.

Результати дослідження показали, що генотип IL-8-251 AA або IL-8-251 AA разом з IL-8-251 TA генотипом значно збільшують ризик розвитку важкого атрофічного гастриту і кишкової метаплазії; генотип MIF-173 CC разом з генотипом MIF-173 GC також значно підвищують ризик важкого атрофічного гастриту і кишкової метаплазії. Цікаво, що ризик розвитку важкого атрофічного гастриту і кишкової метаплазії стає більш явним, якщо враховувати хелікобактеріоз.

В зв'язку з високим розповсюдженням інфекції *H. pylori*, стійкістю її до антибіотиків, а також деяких потенційних перешкод, зв'язаних з терапією *H. pylori* (наприклад, рефлюкс-езофагіт), це дослідження може служити достатньою основою для терапевтичних рішень (наприклад, ліквідація *Helicobacter pylori*) на ранній стадії патологічних змін, які передують раку шлунка.

Більш частий розвиток раку шлунка на фоні атрофічного гастриту дало привід M. Kekki вважати, що між ними є генетичний зв'язок. Кампанестичні дослідження демонструють, що хворі з атрофічним гастритом помирають раніше, причому це не залежить від віку, і, крім того, у них частіше спостерігаються екстрагастральні пухлини [7].

З моменту відкриття *Helicobacter pylori* в 1983 році вченим не вдалось встановити молекулярний механізм, який запускає канцерогенез. Практично до останнього часу не були відомі молекулярні зміни, які відбуваються при інфекції *H. pylori* і ведуть до розвитку раку шлунка. Поодинокі експериментальні дослідження, показували здатність *H. pylori* стимулювати *in vitro* ріст культури, пухлинних клітин. І ось 18 жовтня 2011 р. повідомлено, що молекулярні біологи з університету Цюріха встановили механізм, з допомогою якого *Helicobacter pylori* пошкоджує ДНК клітин слизової шлунка і приводить їх до злоякісної трансформації [45]. Декілька дослідницьких груп на чолі з професором Анн Мюллер (Anne Müller) і Массімо Лопес (Massimo Lopes) з інституту молекулярної онкології (Institute of Molecular Cancer Research) при університеті Цюріха (University of Zurich) продемонстрували, шляхом лабораторних аналізів, як *Helicobacter pylori* пошкоджує клітини слизової шлунка людини і тварин та викликає їх злоякісну трансформацію.

Дослідження, опубліковані в науковому журналі "Наукові праці національної академії наук США" (PNAS), підтверджують, що інфікування клітин приводить до пошкодження обох ланцюгів спіралі ДНК. Ступінь пошкодження і частота розривів залежить від тривалості і інтенсивності інфекції. Пошкодження ДНК викликає *Helicobacter pylori* запускає, властивий клітинам ДНК, механізм відновлення. Якщо інфекція знищена в перші години захворювання, більшість клітин відновлюється успішно. Тривале інфікування може симулювати симптоми в уражених клітинах. Це може виснажити процеси регенерації та індукувати розриви спіралі ДНК, що, в свою чергу, викличе генетичні мутації або смерть клітин. Нові дані співпадають з раніше описаною геномною нестабільністю ракових клітин і дуже важливі для розуміння патологічних механізмів розвитку раку.

Ризик розвитку раку значно зростає при поєднанні передракових станів з передраковими змінами слизової оболонки – в 26 і 132 рази при помірній і важкій дисплазії шлункового епітелію відповідно [10].

Проте наведені факти ставлять ряд важливих питань: чому *H. pylori* викликає і інші захворювання (виразкову хворобу дванадцятипалої кишки, MALT-лімфому), які вкрай рідко поєднуються з раком шлунка [12,13,16,24,34,42], чому тільки у невеликої кількості хворих (1–2%) з *H. pylori*-асоційованим гастритом розвивається дистальний рак шлунка [2,3], а також чому кишкова метаплазія (диференційований епітелій, не здатний до ділення) є фоном для виникнення раку шлунка. Можливо все криється в локалізації патологічного процесу, а також генетичних особливостях як макро- так і мікроорганізму, та їх взаємовідносин в процесі співіснування.

За даними Аруїна Л.І. саме топографічні особливості гастриту, а не вираженість запалення, визначають клінічні наслідки інфікування *H. pylori* [2]. Встановлено, що у 1% хворих антральним хронічним гастритом, щорічно, виникають дуоденальні виразки, але у них не розвивається рак шлунку; при фундальному і мультифокальному гастритах у 1% пацієнтів, щорічно, розвивається рак шлунка і, практично, не зустрічаються дуоденальні виразки ("виразковий" і "раковий" фенотипи хронічного гастриту по P. Sipponen). Можливо пояснення в тому, що фенотип *H. pylori*-асоційованого гастриту впливає на секрецію соляної кислоти. Якщо її рівень низький, *H. pylori* може колонізувати будь-який відділ шлун-

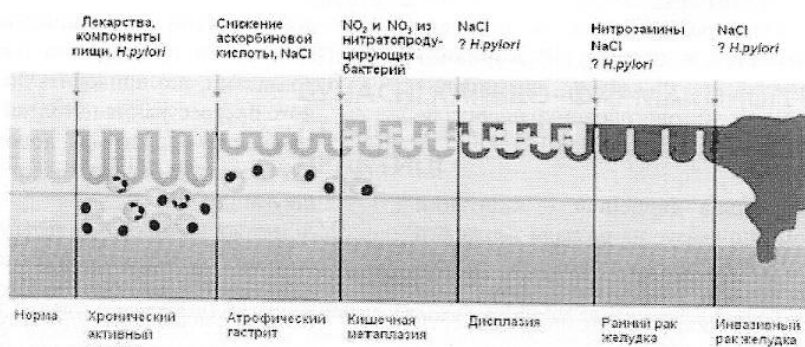


Рис. 3. Каскад патологічних змін в якості моделі розвитку раку шлунка запропонував в 1988, 1990 рр. Р. Correa [19,20,21,22]

ку. При збереженій або підвищеній кислотності єдиним місцем, де може вижити мікроорганізм, є антральний відділ, для якого характерні більш високі значення рН. В цьому випадку, провідну роль в розвитку конкретного фенотипу буде відігравати вік, в якому відбулось зараження, оскільки для дітей більш характерний стан гіпоацидності, а для дорослих – нормацидності [12].

Крім цього, антральний *H. pylori*-асоційований гастрит не призводить до розвитку кишкової метаплазії, а відповідно до дисплазії і раку шлунка. Поверхневий гастрит з фундальною або мультифокальною локалізацією приводить до втрати шлункових залоз із заміщенням їх фіброзною тканиною або (що більше типово) метаплазованим епітелієм. Якраз цей варіант гастриту створить фон для розвитку карциноми кишкового типу [11].

Отже неопластична трансформація – це багатоступінчатий процес, асоційований з прогресуючим накопиченням пошкоджень в генах-репарантах ДНК, супресорах пухлин, онкогенах, факторах росту, рецепторах на поверхні клітин, молекулах клітинної адгезії.

Генетична нестабільність, інактивація генів-онкосупресорів, гіперекспресія теломерази сприяють ранньому канцерогенезу, в той час як активація онкогенів, експресія факторів росту, цитокінів і ангіогенних факторів – до пізнього пухлинного прогресу і інвазії [10].

В розвитку раку шлунку можуть відігравати роль і інші генетичні фактори, які визначають вираженість запальної реакції (HLA, поліморфізм гена фактора некрозу пухлини та IL-10) [14,30,44], і фактори зовнішнього середовища (надмірне вживання солі, дефіцит в раціоні свіжих фруктів і овочів, куріння) [2].

Проведення ерадикації несе в собі потенціал

нормалізації клітинного оновлення, що є основою канцеропrevenції. Разом з тим, тривалий час зберігається запальна інфільтрація слизової оболонки шлунка, що асоціюється з можливістю пошкодження клітин [47], в тому числі і за рахунок підвищення активності ферментів перекисного окислення ліпідів – циклооксигенази-2 (COX-2) і індукцибельної синтази оксиду азоту (INOS) – білків, що приймають участь в канцерогенезі протягом року після успішної ерадикації [38].

В умовах вже сформованої атрофії слизової оболонки шлунка елімінація інфекта не дозволяє вирішити проблему контамінації слизової оболонки шлунка не-HP мікроорганізмами [39], в тому числі *Helicobacter* spp. [17], *Proteus mirabilis*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Staphylococcus aureus*, що є додатковим стимулом до персистенції запального інфільтрату, активації процесів перекисного окислення ліпідів і вироблення бактеріями нітрозамінів, які несуть проканцерогенний потенціал [21]. Аналогічна картина може сформуватися і при "звичайному" перебігу гастриту, відомому клініцисту як "каскад Р. Correa" (рис. 3).

Викладеним матеріалом ми спробували дати відповідь на поставлене запитання "Чому важливо для клініциста вірно інтерпретувати дані про запалення в слизовій оболонці шлунка? Відповідь закладена в меті, яку переслідує класифікація – оцінити стан слизової оболонки шлунка, дати характеристику запальному процесу для прогнозу, на основі стандартизованого підходу; дати можливість клініцисту персоніфікувати програму спостереження хворого з хронічним гастритом [23].

На сьогодні можна з впевненістю сказати, що HP як один із представників "повільних" інфекцій – не нова загроза і не "старий друг", і

ерадикація бактерії розглядається як фрагмент протоколу лікування пацієнта з НР-асоційованою патологією [31, 9]. Проте специфічне хронічне запалення слизової оболонки шлунка не шезає разом із елімінацією збудника [6].

Висновки

1. Функціональна диспепсія – клінічний синдром, що вказує на розлади верхнього поверху шлунково-кишкового тракту, іншими словами – це сигнал хворому звернутись до лікаря і лікарю провести відповідний комплекс діагностичних процедур.
2. Хронічний гастрит – це морфологічний

діагноз, який не асоціюється з ранніми клінічними проявами та диспепсичними розладами, що приводить до безсимптомного прогресування патології і, через пізні звернення пацієнта за допомогою, може значно утруднювати підбір ефективного лікування.

3. З метою раннього виявлення морфологічних змін слизової оболонки шлунка необхідно проводити хромоендоскопію, біопсію слизової оболонки, тест на хелікобактер пілорі та рН-метрію і по результатах комплексного обстеження брати хворих на відповідний диспансерний нагляд.

ХРОНИЧЕСКИЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЖЕЛУДКА И КАНЦЕРОГЕНЕЗ

Свиницкий А.С., Ревенок К.М., Корендович И.В.

Национальный медицинский университет имени А.А.Богомольца

Резюме. В обзоре показано, что для раннего выявления морфологических изменений слизистой оболочки желудка необходимо проводить хромоэндоскопию, биопсию слизистой оболочки, тест на хеликобактер пилори и рН-метрию, и по результатам комплексного обследования принимать больных на соответствующее диспансерное наблюдение.

Ключевые слова: хронический гастрит, функциональная диспепсия, *Helicobacter pylori*, канцерогенез.

CHRONIC INFLAMMATORY DISEASES OF THE STOMACH AND CARCINOGENESIS

Svintsitskyi AS, Revenok KM, Korendovych IV

O.O. Bohomolets National Medical University

Abstract. The article shows, that chromoendoscopy, mucosal biopsy, indication of *Helicobacter pylori* and pH-metry should be performed for the purpose of early detection of morphologic changes in gastric mucosa. The patient should have an appropriate medical observation due to the results of complex examination.

Key words: chronic gastritis, functional dyspepsia, *Helicobacter pylori*, cancerogenesis.

Список літератури в редакції