

УДК 616.33-002.27-006:577.121

А. Л. Загайко, Т. О. Брюханова

Національний фармацевтичний університет

## РАК ШЛУНКА: СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ, ФАКТОРИ РИЗИКУ, РАННЯ ДІАГНОСТИКА

*Незважаючи на те, що за останні 50 років відмічається тенденція до зниження показників захворюваності та смертності від раку шлунка, особливо в індустріально розвинених країнах, у структурі онкопатологій він посідає 4-те місце за поширеністю і 2-ге – за показниками смертності. Рак шлунка є найбільш агресивна за перебігом та прогнозом злоякісна епітеліальна пухлина людини. У статті висвітлені основні епідеміологічні аспекти захворюваності, сучасний стан проблеми з позицій медико-соціальної значущості, класифікаційна характеристика, окремі особливості молекулярного патогенезу розвитку, фактори ризику, методи діагностики та напрямки лікування даного захворювання.*

**Ключові слова:** рак шлунка; канцерогенез; хронічний гастрит; хіміотерапія; ендоскопія

### ВСТУП

Рак шлунка (РШ) являє собою важливу медико-соціальну та економічну проблему світової та вітчизняної систем охорони здоров'я, що, у першу чергу, обумовлено високими показниками захворюваності та смертності. Дана патологія посідає 4-те місце у структурі загальної онкозахворюваності [12, 14]. Аденокарцинома шлунка залишається 2-ою за частотою летальності онкопатологією, поступаючись лише раку легень [17]. Щорічно реєструється близько мільйона нових випадків РШ та 735 тис. смертей від цього захворювання [5].

РШ характеризується агресивним перебігом – найвищі показники смертності пацієнтів фіксуються у перший рік після постановки діагнозу [20]. Дані епідеміологічних досліджень свідчать про чітку географічну кореляцію – найбільші показники захворюваності спостерігаються у країнах Східної Азії (Японії, Кореї, Китаї), Східної Європи та Південної Америки. У Китаї РШ залишається найпоширенішою пухлиною у людей обох статей. А серед населення Північної Америки та Європи, Східної та Північної Африки, Нової Зеландії РШ зустрічається достовірно рідше, ніж у жителів інших країн [15, 18]. В Україні станом на 2011 рік зареєстровано 32 випадки РШ на 100 тис. населення, при цьому близько 70 % цих пацієнтів померли у перший рік після встановлення діагнозу «первинна аденокарцинома шлунка» [3]. Захворювання частіше виявляється у чоловіків у віці від 30 до 75 років, проте статистичні дані останніх років свідчать про достовірне зростання частоти РШ серед жінок [6].

З моменту систематичної реєстрації онкологічних захворювань РШ посідав перше місце за частотою виявлення та смертності. Проте, у другій половині ХХ століття ситуація змінилася – в основному за рахунок змін стилю життя (пандемія куріння призвела до поширення раку легень, контроль народжуваності – до зростання числа випадків раку молочної залози), що в цілому витіснило РШ з лідируючих позицій. Ще одним важливим фактором зниження показників захворюваності на РШ слугували переміни у характері харчування (використання холодильного обладнання значно зменшило споживання солінь та покращило якість продуктів) та у методиках приготування їжі. Значний внесок належить заходам, направленим на ерадикацію *Helicobacter pylori* та зменшення числа хворих з хелікобактер-асоційованими гастритами (які є значним фактором ризику РШ) [7, 23].

Прогноз даного захворювання несприятливий, 5-річні показники виживання пацієнтів складають лише 20 % [8]. Ключову роль у формуванні прогнозу відіграє рання діагностика. Найвиразніших результатів щодо раннього виявлення цієї онкопатології досягли у Японії (за рахунок введення обов'язкового ендоскопічного скринінгу на РШ) – рівень діагностування на початкових етапах розвитку злоякісного новоутворення наближається до 50 %. Варто відмітити, що за умов вчасної діагностики вдається досягти одужання кожного четвертого пацієнта [10]. Незважаючи на постійне вдосконалення можливостей діагностики, у нашій країні тільки 5-10 % первинних пухлин шлунка виявляються лікарями-ендоскопістами на ранніх стадіях, що визначає незадовільні результати лікування та поганий прогноз.

**Фактори ризику.** РШ можна характеризувати як захворювання, що напряму залежить від способу

життя, а тому може профілакуватися змінами останнього. До найбільш визначних факторів ризику належить інфекція *Helicobacter pylori*, віднесена Міжнародною агенцією з вивчення раку (International Agency for Research on Cancer) до канцерогенів першого ряду з чітко виявленим кореляційним зв'язком [11].

Інфікування *Helicobacter pylori* найчастіше відбувається у дитячому віці, проте необхідно розрізнити носійство та хелікобактер-асоційовані захворювання. Приблизно половина населення планети у тій чи іншій формі інфікована *Helicobacter pylori*, але безсимптомне носійство не є фатальним станом і не призводить до РШ. У ряді випадків хелікобактерна інфекція супроводжується підвищенням кислотності, виразковими ураженнями шлунка та 12-палої кишки, але при цьому передумов для збільшення ризику РШ немає [16, 9].

Висока вірогідність формування злоякісних новоутворень шлунка виникає при розвитку атрофічного гастриту, коли уражається тіло шлунка. За умов інфікування відбувається стимуляція продукції прозапальних цитокінів – інтерлейкіну-1 $\beta$  та фактора некрозу пухлини- $\alpha$ , які провокують розвиток запальної реакції у слизовій оболонці шлунка та тим самим супресуючи секрецію соляної кислоти [19]. У свою чергу, атрофія слизової оболонки спричиняє подальше прогресування гіпоацидозу, формуючи *circulus vitiosus*.

Проведені дослідження виявили, що у людей, інфікованих *Helicobacter pylori*, ризик розвитку РШ збільшується у 2-4 рази [5]. Патогенетичний зв'язок доведений численними дослідженнями та базується на ступінчатому розвитку хелікобактер-асоційованого хронічного атрофічного гастриту, який створює передумови для формування кишкової метаплазії та дисплазії, які передують РШ. Незважаючи на досить тривалий період формування метаплазії (приблизно 10-25 років), у клінічній практиці часто спостерігається дисплазія високого ступеня, за якої ризик РШ складає 95 % при швидкому переродженні на гастрокарциному впродовж декількох місяців [9]. Вважається, що приблизно 60-90 % випадків РШ розвивається на тлі інфікування *Helicobacter pylori* (за умов розвитку атрофічного гастриту). Інфекція *Helicobacter pylori* є провокуючим фактором виникнення тільки дистальної форми РШ [16].

Крім зниження кислотності, запалення у слизовій оболонці створює передумови для розвитку РШ за рахунок активації ділення клітин і продукції пухлинно-стимулюючих гуморальних факторів [13]. Згідно з даними наукової літератури одним із шляхів реалізації канцеропровоючого впливу *Helicobacter pylori* є активація MAP-кіназного сигнального шляху, який асоціюється з передачею проліферативних сигналів та підвищенням продукції прозапальних цитокінів. Інфікування *Helicobacter pylori* супроводжується активацією ряду ростових факторів, зокрема, епідермального фактора росту (epidermal growth factor – EGF),

гепарин-зв'язуючого EGF-подібного фактора росту (heparin-binding epidermal growth factor – HB-EGF), фактора росту ендотелію А (vascular endothelial factor A) та ін. Продукція цих поліпептидів спричиняє посилення ангиогенезу та прискорення клітинної проліферації, що також робить значний внесок у розвиток РШ [4, 10, 11].

Ерадикація *Helicobacter pylori* є важливою запорукою профілактики РШ. Проте, слід зазначити, що проведення антихелікобактерної терапії на етапі, коли вже з'явилися передракові зміни слизової оболонки, має значно меншу ефективність і не може гарантувати попередження розвитку злоякісного новоутворення.

До інших факторів ризику, менш агресивних, але безумовно важливих, належать вживання великої кількості солі, паління, хронічний алкоголізм та відсутність у раціоні свіжих овочів та фруктів [2].

Передбачається, що споживання солі та солінь індукуює експресію генів запальної відповіді слизової оболонки шлунка, що і опосередковує їх гастроанцерогенну дію. Вважається, що однією з причин зниження поширення РШ стало зменшення споживання солінь внаслідок появи побутових холодильників [21].

У свіжих овочах та фруктах містяться речовини, зокрема, вітамінної природи, що проявляють виразний антиоксидантний ефект. Як відомо, речовини з виразними антиокиснювальними властивостями здатні модулювати сигнальні шляхи у клітині, що супресує клітинну проліферацію та ангиогенез, які є ключовими патогенетичними ланками канцерогенезу [21, 22].

**Діагностика.** Епідеміологічні дані свідчать про високі показники смертності від РШ, що, у першу чергу, обумовлено виявленням захворювання на пізніх етапах. Зважаючи на безсимптомний характер перебігу раннього РШ, важливим компонентом успішної профілактики є розробка та удосконалення методів діагностики гастроанцерогенезу на початкових стадіях розвитку захворювання [1]. Таким чином, доцільним є визначення прогностичної цінності метаболічних показників у хворих з різними стадіями онкологічного процесу. Результати досліджень свідчать про достовірне підвищення при атрофічному гастриті лужної фосфатази (ЛФ), лактатдегідрогенази (ЛДГ), енолази на тлі збільшення у крові вмісту Гастрину 17. У хворих на РШ II стадії додатково спостерігали підвищення активності АсАТ та АЛТ у 1,5 рази;  $\gamma$ -глутамілтранспептидази ( $\gamma$ -ГТ) у 2 рази та більш виразне підвищення ЛФ, ЛДГ, енолази. Крім того, підвищувався вміст креатинфосфокінази (КФК) на фоні трикратного зростання показника Гастрину 17. Ці дані свідчать про глибокі порушення структурно-метаболічних процесів, спряжених з дисфункцією білкового, вуглеводного та енергетичного видів обміну у пацієнтів з другою стадією гастроанцерогенезу. Прогресування захворювання (III стадія) характеризувалось ще більш виразними змінами зазначених показ-

ників. На термінальній стадії РШ ферментативна активність АсАТ була збільшена у 6 разів; АЛТ – у 5,1 рази; γ-ГТ – у 6,5 разів; ЛФ – у 2,55 рази; ЛДГ – у 3,34 рази; енолази – у 4,02 рази, на фоні підвищення у сироватці крові вмісту Гастрину 17 у 8,3 рази. Таким чином, ензимодіагностика відіграє важливу роль у виявленні пацієнтів групи ризику щодо розвитку РШ, а перераховані маркери можуть розглядатися у якості прогностичних критеріїв при виявленні гастроантерогенезу [3].

Інструментальна діагностика РШ є критерієм верифікації остаточного діагнозу та відіграє важливу роль у своєчасному виявленні передпухлинної патології на початковому етапі. Основним механізмом діагностики патологічних процесів є проведення скринінгових досліджень, які дозволяють виявити пухлину у людей, які не пред'являють специфічних скарг, характерних для онкологічного процесу. Однією із найбільш ефективно діючих систем скринінгу є система, впроваджена в Японії. Вона включає три етапи: крупнокадрова флюорографія; ендоскопічне дослідження у групах пацієнтів з підозрою на передракові захворювання та/або з пухлинною патологією; виконання біопсії з морфологічним дослідженням патологічних змін слизової оболонки шлунка [20].

У результаті виконання такої програми в Японії вдалося знизити смертність від раку шлунка на 40 %, що є визначним показником для системи охорони здоров'я [19].

Сучасні ендоскопічні системи, запроваджені у нашій країні, використовують оптичні технології, які дозволяють проводити огляд у різних світлових режимах та отримувати всебічну оцінку слизової оболонки шлунка. Найчастіше застосовується метод триmodalьної ендоскопії, що включає комбінацію різних режимів огляду (аутофлюоресцентного та вузькоспектрального). Аутофлюоресцентна методика може застосовуватися для первинного пошуку будь-яких патологічних ділянок, які мають відмінності в забарвленні, створюваних оптичною системою на моніторі ендоскопічного комплексу в залежності від їх структури. За її допомогою відмічаються будь-які зміни у структурі слизового та підслизового шару стінки шлунка [7].

Вузькоспектральна методика дозволяє оцінити судинний рисунок слизової оболонки і патологічних утворень, визначити ділянки з різною інтенсивністю кровопостачання, що вкрай важливо для діагностики аденокарциноми, яка завжди має відмінності в кровопостачанні порівняно з сусідніми ділянками слизової оболонки, не ураженої пухлиною [6].

Збільшувальна ендоскопія необхідна для детального дослідження структури патологічно змінених ділянок слизової оболонки шлунка та інших відділів шлунково-кишкового тракту; забезпечує умови для диференційної діагностики (як між патологічними та здоровими ділянками, так і між двома патологічними ділянками) [6].

Ендосонографія застосовується для визначення глибини інвазії пухлини, тому може використовуватись з метою оцінки ризику можливого рецидиву, метастазування у віддаленому періоді після лікування [7].

Застосування методів ендоскопічного аналізу та впровадження скринінгових досліджень у практику системи охорони здоров'я є важливим кроком на шляху зниження показників захворюваності на РШ та високого рівня смертності.

#### ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Дорн О. Ю. Использование методов неинвазивной диагностики заболеваний желудка в современной клинической практике / О. Ю. Дорн // Медицина и образование в Сибири. – 2013. – Т. 2013, № 1. – С. 131-137.
2. Жуков В. И. Состояние антирадикальной и антиперекисной защиты у больных гастроантерогенезом / В. И. Жуков // Вісник проблем біол. і медицини. – 2013. – № 4 (1). – С. 126-131.
3. Жуков В. И. Состояние мониторинговых метаболических показателей у больных гастроантерогенезом и атрофическим хроническим гастритом / В. И. Жуков // Світ медицини та біології. – 2013. – № 4 (42). – С. 21-24.
4. Ивашкин В. Т., Лапина Т. Л. Гастроэнтерология: национальное руководство. – ГЭОТАР-Медиа, 2013.
5. Имянитов Е. Н. Эпидемиология и биология рака желудка / Е. Н. Имянитов // Практическая онкол. – 2009. – Т. 10, № 1. – С. 1-7.
6. Кашин С. В. Диагностика раннего рака желудка в поликлинической практике / С. В. Кашин, И. О. Иванников, Е. Г. Бурдина // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2014. – № 1. – С. 147-153.
7. Кашин С. В. Скрининг и тактика ведения больных ранним раком желудка / С. В. Кашин // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2011. – Т. 21, № 2. – С. 43-49.
8. Когония Л. М. Метастатический рак желудка: новое в лекарственной терапии / Л. М. Когония, А. Г. Корнилова // Альманах клин. медицины. – 2013. – № 29. – С. 83-94.
9. Соломенцева Т. А. Хронический гастрит с позиции канцеропревенции. Эволюция представлений / Т. А. Соломенцева // Сучасна гастроентерол. – 2013. – № 4. – С. 135-140.
10. Трусилова Е. В. Успешное комбинированное лечение большого диссеминированного рака желудка / Е. В. Трусилова // Онкол. журн. им. П.А.Герцена. – 2013. – № 1. – С. 51-53.
11. Цуканов В. В. Роль эрадикации *Helicobacter pylori* в профилактике рака желудка / В. В. Цуканов // Тер. архив. – 2014. – Т. 8. – С. 124-127.
12. Amiri M. The decline in stomach cancer mortality: exploration of future trends in seven European coun-

- tries / M. Amiri, F. Janssen, A. E. Kunst // Eur. J. of Epidemiol. – 2011. – Vol. 26, № 1. – P. 23-28.
13. Bertuccio P. Recent patterns in gastric cancer: a global overview / P. Bertuccio // Intern. J. of Cancer. – 2009. – Vol. 125, № 3. – P. 666-673.
14. Brenner H. Epidemiology of stomach cancer / H. Brenner, D. Rothenbacher, V. Arndt // Cancer Epidemiol. – Humana Press, 2009. – P. 467-477.
15. Chen W. Annual report on status of cancer in China, 2010 / W. Chen // Chinese J. of Cancer Res. – 2014. – Vol. 26, № 1. – P. 48-56.
16. Eslick G. D. Helicobacter pylori infection causes gastric cancer? A review of the epidemiological, meta-analytic, and experimental evidence / G. D. Eslick // World J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 12. – P. 2991-2999.
17. Francisci S. The cure of cancer: a European perspective / S. Francisci // Eur. J. of Cancer. – 2009. – Vol. 45, № 6. – P. 1067-1079.
18. Jemal A. Global cancer statistics / A. Jemal // CA: a Cancer J. for Clinicians. – 2011. – Vol. 61, № 2. – P. 69-90.
19. Kato M. Recent development of gastric cancer prevention / M. Kato, M. Asaka // Jpn J. Clin. Oncol. – 2012. – Vol. 42 (11). – P. 987-994.
20. Krejs G. J. Gastric cancer: epidemiology and risk factors / G. J. Krejs // Digestive Dis. – 2010. – Vol. 28, № 4-5. – P. 600-603.
21. Myung S. K. Effects of antioxidant supplements on cancer prevention: meta-analysis of randomized controlled trials / S. K. Myung // Ann. of Oncol. – 2010. – Vol. 21, № 1. – P. 166-179.
22. Myung S. K. Green tea consumption and risk of stomach cancer: A meta-analysis of epidemiologic studies / S. K. Myung // Intern. J. of Cancer. – 2009. – Vol. 124, № 3. – P. 670-677.
23. Siegel R. Cancer statistics, 2013 / R. Siegel, D. Nishadham, A. Jemal // CA: a Cancer J. for Clinicians. – 2013. – Vol. 63, № 1. – P. 11-30.

### УДК 616.33-002.27-006:577.121

А. Л. Загайко, Т. О. Брюханова

#### РАК ЖЕЛУДКА: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ, ФАКТОРЫ РИСКА, РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА

Несмотря на то, что за последние 50 лет отмечается тенденция к снижению показателей заболеваемости и смертности от рака желудка, особенно в индустриально развитых странах, в структуре онкопатологий он занимает 4-е место по распространенности и 2-е – по показателям смертности. Рак желудка является наиболее агрессивной по течению и прогнозу злокачественной эпителиальной опухолью человека. В статье отражены основные эпидемиологические аспекты заболеваемости, современное состояние проблемы с позиций медико-социальной значимости, классификационная характеристика, отдельные особенности молекулярно-го патогенеза развития, факторы риска, методы диагностики и направления лечения данного заболевания.

**Ключевые слова:** рак желудка; канцерогенез; хронический гастрит; химиотерапия; эндоскопия

### UDC 616.33-002.27-006:577.121

A. L. Zagayko, T. O. Brukhanova

#### STOMACH CANCER: A MODERN STATE OF THE ISSUE, RISK FACTORS, EARLY DIAGNOSIS

Despite the fact that over the past 50 years there has been a tendency to decrease morbidity and mortality from a stomach cancer, especially in industrialized countries, in the structure of ontological pathology it takes the 4th place on the prevalence and the 2nd ones – on the mortality. Stomach cancer is the most aggressive of the course and prognosis of a human malignant epithelial tumor. The article highlights the main epidemiological aspects of morbidity, the current state of the problem from the standpoint of a medical and social significance, classificational characteristics, individual features of molecular pathogenesis, risk factors, methods of diagnosis and the treatment of the disease areas.

**Key words:** stomach cancer; kantserogenez; chronic gastritis; chemotherapy; endoscopy

Адреса для листування:  
61002, м. Харків, вул. Куликівська, 12.  
Тел. (057) 706-30-99.  
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 16.12.2015 р.