

## Helicobacter pylori как фактор риска развития рака желудка

Я.В. Пастухова

Клиника внутренних болезней № 1 и онкологии Уральской Государственной медицинской академии г. Екатеринбург, МУ «ГКБ № 40»

В настоящее время имеется достаточно большое количество публикаций, посвященных роли инфекции *Helicobacter pylori* (HP) в возникновении рака желудка.

Несмотря на большое количество работ, подтверждающих несомненное значение HP в патогенезе аденокарциномы желудка, до настоящего времени имеются расхождения во мнениях экспертов, касающихся отношения HP к развитию рака желудка.

Оценки, существующие по данному вопросу, варьируют от признания 9-кратного увеличения риска развития рака желудка у инфицированных лиц [1; 3] до полного отрицания какой-либо взаимосвязи [21; 22].

Работы, посвященные роли HP в развитии рака желудка являются в основном клиническими, в связи с тем, что экспериментальные работы в отношении канцерогенности HP трудновыполнимы, так как хроническая инфекция HP не развивается у подопытных животных, за исключением макак резусов [15; 19].

Тем не менее данная инфекция отнесена Международным агенством по изучению рака (IARC) к канцерогенам 1-й группы, то есть фактору внешней среды, в отношении которого имеются достаточные доказательства канцерогенности для человека. Так, исследования японских авторов свидетельствуют о том, что пациенты моложе 40 лет, больные раком желудка в 89% инфицированы HP [22].

Эпидемиологические исследования показали, что рак желудка у инфицированных HP встречается в 4-6 раз чаще, чем у неинфицированных [1; 2; 10; 13; 15; 18].

Нормальная слизистая оболочка желудка располагает комплексом механизмов, оберегающих зону пролиферации от проникновения потенциальных канцерогенов.

Элементы этого защитного барьера универсальны. Они защищают делющиеся клетки как от действия канцерогенов, так и от соляной кислоты и почти все они могут повреждаться HP [5; 9; 11; 12; 14; 20].

Так, HP значительно снижает продукцию, вязкость, гидрофобность муцина и тем снижает защитный механизм. Кроме того, HP обладает фосфолипазной активностью, что также снижает гидрофобность эпителия, которая восстанавливается после эрадикации HP [1].

При гастрите, ассоциированном с *H. pylori*, значительно снижается количество кислых гликозаминогликанов, которые располагаются в наиболее уязвимых пролиферативных участках слизистой оболочки и предохраняют ее от повреждающего воздействия соляной кислоты, а также канцерогенов [7; 12].

Как считают некоторые авторы [20] одно из главных препятствий на пути понимания этиопатогенетической роли HP состоит в варибельности последствий инфицирования - от бессимптомного статуса до развития дуоденальной язвы и рака желудка.

Считается, что HP может непосредственно влиять на развитие рака путем прямой цитотоксичности на слизистую оболочку или действовать опосредованно, вызывая воспалительный и/или аутоиммунный процесс в организме, создавая эндогенный источник для клеточных мутаций [13].

К веществам, продуцируемым HP и влияющим на развитие рака желудка, кроме вакуолизирующего токсина, относят также ацетальдегид и муколитические факторы [13; 17].

Данные о роли ацетальдегида в онкогенезе весьма противоречивы. Так, некоторые авторы [17] придают значительную роль ацетальдегиду в онкогенезе, так как ацетальдегид является высокореактивным веществом, обладающим способностью повреждать ДНК посредством перекисного окисления липидов. Употребление алкоголя и бактериальная ферментация углеводов в желудке создают достаточно высокий уровень биологической активности алкогольдегидрогеназы (фермента, содержащегося в HP).

Также HP продуцирует ряд ферментов: липаз, протеаз, являющихся муколитическими факторами, действие которых сни-

Таблица 1. Степень геликобактерного обсеменения гастроинтестинальной зоны у больных с аденокарциномой желудка

Морфологический отдел	Аденокарцинома желудка до операции n=14	После операции с 3-х-летним безрецидивным течением заболевания n=10	Атрофический гастрит n=18	Достоверность различий P
Фундальный	2,17 ± 0,03	1,14 ± 0,50	2,02 ± 0,01	P1,2 < 0,05; P1,3 > 0,05; P2,3 < 0,05;
Тонкая кишка	0,98 ± 0,21	0,93 ± 0,14	1,03 ± 0,68	P > 0,05;

жает барьерную функцию слизистой оболочки желудка [46]. Кроме того, НР ингибирует выработку муцина, что влечет за собой нарушение способности желудочного эпителия адекватно реагировать на физиологические стимуляторы секреции, такие, например, как медиаторы воспаления, что приводит к клеточным мутациям в эпителии желудка [14; 19].

В то же время, некоторые аспекты проблемы участия НР в развитии рака желудка требуют уточнения. Так, практически отсутствуют работы, посвященные изучению динамики обсеменения НР в дооперационном и послеоперационном периоде у больных раком желудка. В частности, в литературе отсутствует подробное описание геликобактерного обсеменения в культе желудка и тонкой кишке после оперативного лечения рака желудка.

В процессе работы проведен анализ особенностей инфицирования НР гастроинтестинальной зоны при аденокарциноме желудка до и после хирургического ее лечения, а также при атрофическом гастрите как предраковом заболевании.

Методом окраски по Гримелиусу было проведено исследование обсеменения НР различных участков гастроинтестинальной зоны (фундального, антрального желудка, двенадцатиперстной кишки) у больных с аденокарциномой желудка 2-3 ст (14 человек) и атрофическим гастритом (18 человек – контрольная группа). У 10-ти пациентов с трехлетним безрецидивным течением заболевания после субтотальной резекции желудка исследовались биоптаты слизистой оболочки культи желудка и тощей (отводящей) кишки.

Степень обсеменения слизистой оболочки желудка геликобактером оценивали в баллах:

- отсутствует 0 баллов;
- слабая (+) - до 20 микр. тел в поле зрения (при ув х 630) 1 балл;
- средняя (++) - до 50 микр. тел в поле

- зрения 2 балла;
- высокая (+++) - более 50 микр. тел в поле зрения 3 балла.

Шик-реакция оценивалась следующим образом:

- (+) 1 балл;
- (++) 2 балла;
- (+++) 3 балла.

У подавляющего большинства пациентов с аденокарциномой желудка (92,6%) был обнаружен активный гастрит, ассоциированный с геликобактерной инфекцией, что, однако, достоверно не отличалось от показателей в группе больных с атрофическим гастритом (94,4%,  $p > 0,05$ ).

В то же время среди пациентов с трехлетним безрецидивным течением заболевания после хирургического лечения геликобактериоз встречался лишь у 76,2% ( $p > 0,05$ ). При этом, значительно меньше у больных этой группы была и степень обсеменения НР. Так, в слизистой оболочке культи желудка степень обсеменения составила  $1,14 \pm 0,50$  баллов, что достоверно отличалось при сравнении с  $2,17 \pm 0,03$  баллами у больных с аденокарциномой желудка и  $2,02 \pm 0,01$  баллами при атрофическом гастрите ( $p > 0,05$ ).

В двенадцатиперстной и тощей (отводящей после резекции желудка) кишке у больных всех групп геликобактерное обсеменение было незначительным и колебалось от  $1,03 \pm 0,68$  баллов при атрофическом гастрите,  $0,98 \pm 0,21$  баллов - при аденокарциноме желудка и  $0,93 \pm 0,14$  баллов при трехлетнем безрецидивном течении заболевания; и существенно не отличались у пациентов различных групп ( $p > 0,05$ ).

Локализация геликобактерного поражения (поверхностная ямочная слизь, желудочные ямки) не отличалась достоверно в различных группах исследования, ( $p > 0,05$ ). Лишь НР, ад-

гезированный на клеточной мембране, не встречался у больных после субтотальной резекции желудка.

При анализе форм геликобактерной инфекции у больных всех групп было отмечено незначительное преобладание палочковидных форм НР (56,1%) по сравнению со спиралевидными (22,0%) и кокковыми формами (27,9%).

То есть, присутствие НР отмечается на всех этапах развития аденокарциномы желудка: как на стадии предракового состояния (при активном атрофическом гастрите), так и при нали-

чи ракового процесса в слизистой оболочке желудка.

Некоторое уменьшение степени обсеменения НР в культе желудка после субтотальной резекции при трехлетнем безрецидивном течении заболевания, очевидно, является показателем относительного морфологического благополучия при хороших результатах оперативного лечения рака желудка.

#### Литература

1. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника.- Изд-во «Триада-Х», Москва, 1998 г.- 483 с.
2. Вишняков А.А. Современные аспекты клиники, диагностики и лечения рака желудка. Русский Медицинский журнал. 1998., Т.6., № 10.: С.1-9.
3. Долл Р., Пито Р. Причины рака. Киев, 1984. С. 15-155.
4. Ефетов В.М. Опухоли оперированного желудка: Дис... д-ра мед. наук.- М., 1980.- 330с.
5. Иванов А.Д. Морфологические критерии риска рака желудка у больных хроническим гастритом: Автор. Дис. Кан. Мед. наук. Томск, 1988. 15 с.
6. Ивашкин В.Т. и др. Трудности и ошибки диагностики раннего рака желудка. Терапевтический архив. 1992., № 4.: С. 89-94.
7. Картер Р.Л. Предраковые состояния. М.: Медицина, 1987. 429 с.
8. Киселева А.Ф., Шлопов В.Г., Данильченко С.А. и др. Количественные методы исследования в дифференциальной диагностике диспластических процессов и опухолей различного гистогенеза// Арх. Патологии. № 11. С. 57-61.
9. Минг С.Ч. Предраковые состояния пищевода и желудка // Предраковые состояния / Под ред. Р.Л. Картера., Пер. с англ. М.: Медицина 1987. С. 210-253.
10. Онкология: Учебник. // Слинчак С.М., Мильновский А.И., Клименко И.А. и др. - 2 изд., перераб. И доп. - Киев: Выща школа. - 1989. - 399 с.
11. Поташов Л.В., Морозов В.П., Савранский В.М. Выявление Helicobacter pylori при раке желудка // Вопросы онкологии.- 1996 г. - № 42 (3). - С. 30-32.
12. Райхлин Н.Т., Райхлина А.Н. Регуляция и проявления апоптоза в физиологических условиях и в опухолях. Вопросы онкологии 2002., №2 (т.48) С.159-171.
13. Щепотин И.Б., Эванс С.Р.Т. Рак желудка: практическое руководство по профилактике, диагностике и лечению. - Киев: "Книга Плюс", 2000.- 227 с.
14. Goldstone A.R., Quirket P., Dixon M.F. Helicobacter pylori infection and gastric cancer. J. Pathol., 1996., 179.: P.129-137.
15. Kinnell et al. Biological Basis of Cancer. USA., Cambridge Univ. Press., 1998. - P. 119-123.
16. Kuipers K., Uytendin A.M., Pena A.S. et al. Long-term sequela of Helicobacter pylori gastritis. Lancet., 1995., 345.: P. 1525-1528.
17. Lee A., Dixon M.F. Danon S.J. et al. Local acid production and Helicobacter pylori: a unifying hypothesis of gastroduodenal disease. Eur. Gastroent. Hepatol., 1995., 7.: P. 461-465.
18. Nomura A., Stemmermann G.N., Chyou P.H., et al.: Helicobacter pylori infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii. N. engl. J. Med., 1999.; 325: P. 1132-1136.
19. Parsonnett J., Friedman G.D., Vandersteen D.P., et al. Helicobacter pylori nfection and the risk of gastric carcinoma. N. Engl. J. Med. , 1991., 325.: P. 1127-1131.
20. Rugge M., Cassaro M., Leandro G. et al. helicobacter pylori infection in gastric cancirogenesis // Dig.Dis. Sci. - 1996. - № 41. - P. 950-955.
21. Sonnenberg A., Cost-benetit analysis of testing for Helicobacter pylori in dyspeptics subjects. Am. J. Gastronterol., 1996., 91 (9): P. 1773-1777.
22. Sonnenberg A., Iinadomi J.M. Review article: Medical decision models of Helicobacter pylori therapy to prevent gastric cancer. Aliment. Pharmacol. Ther., 1998., 12 (1): 111-121.
23. Zinser J.W. Tumor markers in cancer of the digestive system // J. Rev. Gastroenterol. Mex.- 1997.- V. 62, № 3.- P. 145-148.