

ОБЗОРЫ

УДК [616.33+616.342]-002.2:616.98:616.33-006.6-02

ХРОНИЧЕСКИЙ *HELICOBACTER PYLORI* АССОЦИИРОВАННЫЙ ГАСТРИТ И ЕГО РОЛЬ В РАЗВИТИИ РАКА ЖЕЛУДКА

© Тарасенко Л.А.¹, Шиманец С.В.¹, Дударев В.С.¹, Зеленкевич А.С.¹, Переверзев В.А.²

¹Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, Республика Беларусь, 223040, Минский район, Лесной

²Белорусский государственный медицинский университет, Республика Беларусь, 220116, Минск, пр-т Дзержинского, 83

Резюме: Хронический гастрит – это заболевание, характеризующееся хроническим воспалением в слизистой желудка и различной степенью повреждения эпителиальной выстилки органа. Диагноз хронического гастрита может быть поставлен только на основании гистологического заключения. На основании гистопатологической картины хронического гастрита можно не только сделать вывод о возможной причине, но и прогнозировать дальнейшее течение заболевания. Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что распространенность, локализация участков воспаления и атрофии, а также выраженность этих явлений в значительной степени связана с развитием рака желудка.

При длительно существующей инфекции *Helicobacter pylori* развивается атрофия, под которой понимают исчезновение желез слизистой, характерной для данной локализации. Атрофия может проявляться замещением нативных желез соединительной тканью или железами другого типа, так, как это происходит при кишечной метаплазии или замещении фундальных желез на пилорические. В обзоре рассмотрены современные подходы к диагностике хронического *Helicobacter pylori* ассоциированного гастрита и связи данного заболевания с развитием рака желудка. Приведены наиболее часто используемые классификации хронического гастрита. Обсуждается необходимость соблюдения расширенных протоколов биопсии для адекватной оценки состояния слизистой оболочки. Представлены схемы для выделения групп риска среди пациентов, страдающих хроническим гастритом, и различные взгляды на необходимость проведения и сроки выполнения контрольных гастроскопий, а также вопросы скрининга.

Ключевые слова: хронический гастрит, рак желудка, *Helicobacter pylori*

CHRONIC *HELICOBACTER PYLORI* GASTRITIS AND ITS' ROLE IN GASTRIC CANCER DEVELOPMENT

Tarasenka L.A.¹, Shymanets S.V.¹, Dudarev V.S.¹, Zelenkevich A.S.¹, Pereverzev V.A.²

¹N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Republic of Belarus, 223040, Lesnoj, Minsk District

²Belarusian State Medical University, Republic of Belarus, 220116, Minsk, Dzerzhinsky Av., 83

Summary: Chronic gastritis (CG) is a condition which is characterized by chronic inflammation of mucosa and various degree of epithelial damage. Diagnosis of CG must be confirmed by morphologic examination. Histology assists in defining the etiology and in establishing prognosis of the future course of the disease. Epidemiologic data suggest that gastric cancer development depends upon distribution and intensity of inflammation and atrophy throughout the organ.

Long standing *Helicobacter pylori* infection leads to atrophy, which is characterized by the disappearance of mucosal glands and substitution of native glands with connective tissue or with "inappropriate" type of glands, like in metaplasia or replacement of fundal glands for pyloric. The article covers modern approaches and techniques of chronic *Helicobacter pylori* – associated gastritis diagnosis and its connection to the development of gastric cancer. The most widely used classifications of chronic gastritis are given. Extended biopsy protocols for appropriate assessment of mucosa are discussed. The material provides identification of risk groups among patients suffering from a chronic gastritis and also various points of view at the topic of gastroscopy control necessity and schedule, as well as particular issues of screening.

Key words: chronic gastritis, gastric cancer, *Helicobacter pylori*

Введение

Хронический гастрит (ХГ) – это заболевание, характеризующееся хроническим воспалением в слизистой желудка и различной степенью повреждения эпителиальной выстилки органа. Диагноз ХГ может быть поставлен только на основании гистологического заключения, клинически или эндоскопически гастрит может быть только заподозрен. В клинической практике используется несколько классификаций ХГ:

1. По этиологическому принципу:
 - а) связанный с инфекцией *Helicobacter pylori*;
 - б) гастрит, развившийся в результате желчного рефлюкса;
 - в) ассоциированный с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов;
 - г) аутоиммунный или аллергический.
2. По наличию и распространенности атрофии и воспаления:
 - а) неатрофический
 - неатрофический антральный гастрит;
 - неатрофический пангастрит;
 - б) атрофический
 - атрофический гастрит, ограниченный антральным отделом;
 - атрофический гастрит, ограниченный телом желудка;
 - мультифокальный атрофический гастрит;
 - атрофический пангастрит.

Неатрофический антральный гастрит характеризуется отсутствием атрофии, умеренным или выраженным воспалением слизистой антрального отдела, также может присутствовать незначительное воспаление в теле желудка, секреция соляной кислоты в норме или повышена. Такое состояние наиболее часто обусловлено инфекцией *H. pylori* и не сопровождается какими-либо клиническими симптомами.

Неатрофический пангастрит – состояние, для которого характерно равномерное воспаление во всех отделах желудка. Чаще встречается в странах с большой распространенностью *H. pylori* и считается фоном для развития атрофического пангастрита [2].

Атрофический гастрит возникает в результате длительно существующего воспаления, повреждения и исчезновения желез с последующим их замещением соединительной тканью или железами другого типа, нехарактерными для данной локализации. Оценить состояние всей слизистой гистологически на сегодняшний день не представляется возможным, даже в случае применения протоколов, предполагающих взятие большого количества биоптатов; неизбежны ошибки в оценке, т.к. атрофия может быть очаговой; в то же время доказано, что при соблюдении протокола OLGA, когда биопсия берется из 5 точек, можно получить достаточно полное представление о распространении атрофических изменений.

Атрофический гастрит, ограниченный антральным отделом характеризуется очаговой атрофией (с метаплазией или без) муцин-продуцирующей слизистой, в том числе и в области угла желудка. Атрофическим изменениям может сопутствовать выраженное воспаление. В биоптатах из тела желудка может выявляться нормальная или минимально воспаленная слизистая. Такой вариант гастрита чаще всего связан с инфекцией *H. pylori*.

Атрофический гастрит ограниченный телом желудка. Атрофические изменения только в дистальной части желудка без таковых в антральном отделе практически всегда свидетельствуют об аутоиммунном гастрите, который также является фактором риска развития рака [17]. Иногда аутоиммунный гастрит в теле существует вместе с атрофическим гастритом антрального отдела, вызванным хеликобактерной инфекцией. В таких случаях патогенетически разные состояния объединяются топографически, что также приводит к повышению риска заболевания раком.

Мультифокальный атрофический гастрит характеризуется фокусами атрофии с метаплазией или без нее как в антральном отделе, так и в теле желудка. Это состояние часто сопровождается выраженным воспалением; секреция соляной кислоты может быть понижена, что свидетельствует о более продвинутой стадии заболевания, чем у пациентов с атрофическим гастритом антрального отдела. У пациентов с мультифокальным атрофическим гастритом повышен риск развития язвы желудка, дисплазии и рака кишечного типа [18]. Остается нерешенным вопрос: является ли такой гастрит проявлением прогрессирования антрального атрофического гастрита или это разные состояния, не переходящие друг в друга.

Атрофический пангастрит характеризуется равномерным распределением атрофии во всех отделах. Вероятнее всего такой вариант заболевания представляет собой результат

прогрессирования мультифокального атрофического гастрита и несет наибольшую опасность развития неопластического процесса. В соответствии с теорией опухолевого поля, очаги атрофии – это зоны, наиболее подверженные фенотипическим и генотипическим изменениям, ведущим к развитию рака. Эта теория объясняет линейное развитие аденокарциномы: от атрофии через метаплазию и дисплазию, т.н. последовательность Соргеа [9].

Наиболее частой причиной развития хронического гастрита считается *H. Pylori*. Распространенность этой бактерии значительно варьирует от 8% в странах Северной Америки до 90% в странах Африки и Сибири [11] и зависит от санитарных условий проживания.

Инфицирование хеликобактером приводит к инфильтрации слизистой нейтрофилами и лимфоцитами. Первые обеспечивают гуморальный ответ и выработку оксирадикалов, лимфоциты же представляют клеточный иммунитет с выделением интерлейкинов и интерферонов. У *H. pylori* эволюционно сформировались механизмы противостояния иммунной реакции, такие как выделение гидрогеназ и каталаз в ответ на оксидантный стресс, поэтому проникновение бактерии в желудочно-кишечный тракт, как правило, заканчивается колонизацией слизистой. Выраженность воспалительной инфильтрации отражает активность гастрита и его тенденцию к хронизации (табл. 1).

Таблица 1. Распределение по степени воспаления в зависимости от выраженности и распространенности моноцитарной и гранулоцитарной инфильтрации [17]

| | | Тело | | | |
|------------------|-----------------------------|---------------------|-----------------------------|---------------------------|----------------------------|
| | | Нет воспаления (G0) | Минимальное воспаление (G1) | Умеренное воспаление (G2) | Выраженное воспаление (G3) |
| Антральный отдел | нет воспаления (G0) | GRADE 0 | GRADE I | GRADE II | GRADE II |
| | минимальное воспаление (G1) | GRADE I | GRADE II | GRADE II | GRADE III |
| | умеренное воспаление (G2) | GRADE II | GRADE II | GRADE III | GRADE IV |
| | выраженное воспаление (G3) | GRADE II | GRADE III | GRADE IV | GRADE IV |

В зависимости от выраженности и распространенности инфильтрации (лимфоцитами, плазматическими клетками, нейтрофилами) собственной пластинки слизистой оболочки можно выделить следующие степени воспаления: отсутствие (0), минимальное (1), умеренное (2), выраженное (3). Окончательно степень определяется комбинацией характеристик тела и антрального отдела.

С момента открытия *H. pylori* в 1982 г. ведутся поиски факторов вирулентности, влияющих на агрессивность определенных штаммов. Считается, что вариации цитотоксин-ассоциированного гена (*cagA*) связаны с выраженным воспалительным ответом и увеличивают риск перерождения хронического гастрита в рак [8, 15]. Помимо *cagA* известно еще около 10 генов, влияющих на вирулентность бактерии, но на сегодняшний день не обнаружено биомаркеров для достоверного определения прогноза в отношении рака при хеликобактерной инфекции.

Для выявления инфекции существует несколько методов, самый точный из которых – это обнаружение бактерий в биоптатах; однако необходимость выполнения инвазивной процедуры с применением специальной аппаратуры и высокая стоимость вынуждают искать другие методы диагностики *Helicobacter*. На сегодняшний день применяют дыхательный уреазный тест, серологическое исследование кала и крови на наличие антигенов. Чувствительность и специфичность дыхательного теста по данным литературы превышает 90% [10]. В то же время возможны ложноположительные результаты из-за присутствия бактерий, не относящихся к *H. pylori*, и ложноотрицательные результаты, которые могут встречаться при применении ингибиторов протонной помпы, антибиотиков, а также в случае присутствия метаболитически

неактивной кокковой формы хеликобактер [16]. Серологический метод не позволяет различать перенесенную и ныне существующую инфекцию.

На основании гистопатологической картины ХГ можно не только сделать вывод о возможной причине, но, что более важно, прогнозировать дальнейшее течение заболевания. Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что распространенность, локализация участков воспаления и атрофии, а также выраженность этих явлений в значительной степени связана с развитием рака желудка [13]. Согласно Kimura [3, 14] визуально можно достоверно определить распространение атрофии и кишечной метаплазии в желудке. Серологическим методом пользуются для определения уровня гастрина и антител к хеликобактер, что коррелирует с выраженностью атрофии, однако не дает информации о топографическом распределении патологических очагов.

При длительно существующей инфекции *H. pylori* развивается атрофия слизистой. Согласно определению, утвержденному еще в 2000 г. группой экспертов (Atrophy Club), под атрофией понимают исчезновение желез слизистой, характерной для данной локализации. Атрофия может проявляться в замещении нативных желез соединительной тканью или железами другого типа так, как это происходит при кишечной метаплазии или замещении фундальных желез на пилорические, т.н. антрализация слизистой. Чаще присутствуют оба варианта атрофии. Иногда из-за выраженной инфильтрации при остром воспалении невозможно достоверно рассмотреть гистологическую структуру и с уверенностью сказать, исчезли железы или скрыты за большим количеством лимфоцитов и других клеток воспаления. В таких случаях возможно временное заключение «неопределенно в отношении атрофии» (рис.). Эта категория заимствована из классификации интраэпителиальной неоплазии (дисплазии) и не отражает какого-либо морфологического диагноза, а лишь указывает на невозможность охарактеризовать наличие или отсутствие атрофии в данный момент.

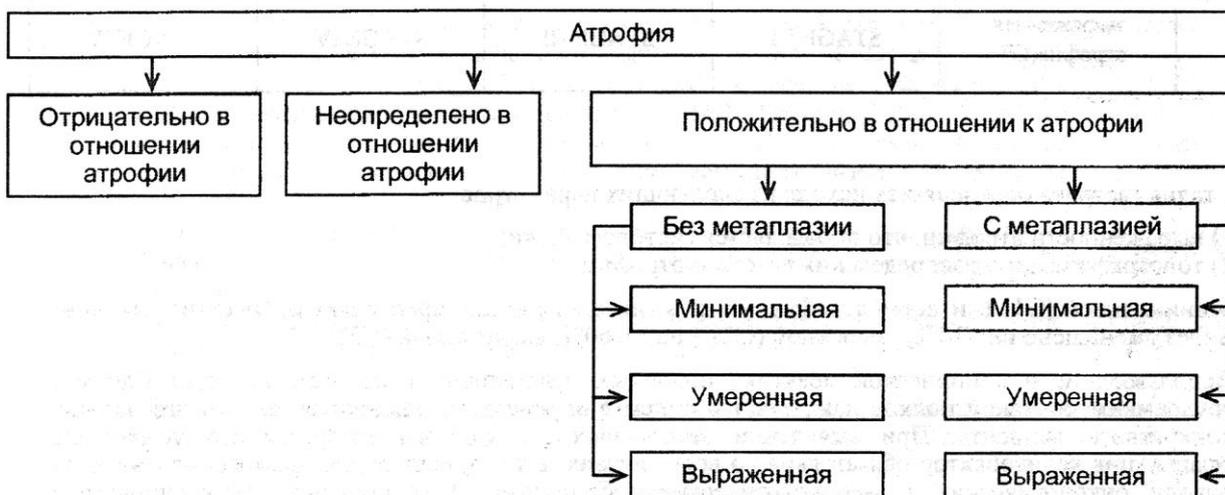


Рис. Классификация атрофии предложенная в 2000 г. Atrophy club.

За последнее десятилетие были разработаны различные схемы для оценки степени и распространенности атрофии (OLGA, OGLIM). Основная цель всех подобных протоколов определить прогноз для конкретного пациента и его место в цепочке событий естественного течения заболевания, где вначале возникает воспаление слизистой (в основном ограниченное антральным отделом), а заканчивается распространенной атрофией, ассоциированной с высоким риском развития рака.

В хорошо спланированных исследованиях по стадированию предраковых изменений в желудке говорится о необходимости взятия 4-8 биоптатов для морфологического исследования [7, 12, 19].

На сегодняшний день общепринятым является Сиднейский протокол, который предусматривает взятие биопсии из пяти точек; этого вполне достаточно для выявления *H. pylori*, однако о распространении атрофии можно говорить лишь приблизительно. В литературе встречаются исследования [6], согласно которым предложенный метод достоверен только для выявления

распространенной атрофии в теле, но недостаточно чувствителен для очаговой атрофии. Некоторые авторы рекомендуют взятие двенадцати неприцельных биопсий у пациентов без факторов риска рака желудка [19], меньшее количество требуется в популяциях с высоким риском [4, 20]. Тем не менее, даже при использовании расширенных протоколов возможны ошибки, и очаговые изменения слизистой могут быть пропущены [5].

Сиднейский протокол предполагает унификацию описания морфологической картины слизистой, а система OLGA (operative link for gastritis assessment) позволяет выделить группы риска (0-IV) развития рака желудка (табл. 2).

Таблица 2. Распределение по стадии в зависимости от распространенности и выраженности атрофии

| | | Тело | | | |
|------------------|--------------------------|------------------|--------------------------|------------------------|-------------------------|
| | | Нет атрофии (G0) | Минимальная атрофия (G1) | Умеренная атрофия (G2) | Выраженная атрофия (G3) |
| Антральный отдел | нет атрофии (G0) | STAGE 0 | STAGE I | STAGE II | STAGE II |
| | минимальная атрофия (G1) | STAGE I | STAGE I | STAGE II | STAGE III |
| | умеренная атрофия (G2) | STAGE II | STAGE II | STAGE III | STAGE IV |
| | выраженная атрофия (G3) | STAGE III | STAGE III | STAGE IV | STAGE IV |

Стадия гастрита определяется исходя из следующих параметров:

- 1) выраженности атрофии, что определяется гистологически;
- 2) топографического распределения участков атрофии.

Минимальной (G1) считается атрофия, когда в гистологических препаратах количество нативных желез уменьшено на $\leq 30\%$, умеренной (G2) – на 31-60%, выраженной (G3) $>60\%$.

Использование в клинической практике подобных протоколов может казаться громоздким и трудоемким, но такой подход наиболее приемлем в определении тактики лечения и наблюдения конкретного пациента. При выявлении этиологического фактора требуется его устранение. Эрадикация хеликобактер обязательна во всех случаях, в т.ч. у пациентов, прооперированных по поводу онкологических и неонкологических заболеваний. В отношении эндоскопического наблюдения и частоты исследований общепринятой тактики не существует. Согласно рекомендациям (MAPS) европейского общества гастроинтестинальной эндоскопии пациентам с распространенной атрофией/метаплазией рекомендовано эндоскопическое наблюдение каждые 3 года после установления диагноза, хотя уровень доказательности для такого интервала 4, а степень рекомендаций D. Пациентам с незначительной или умеренной атрофией/метаплазией наблюдение не требуется (уровень доказательности 4, степень рекомендаций D).

В отдельных странах внедрены скрининговые программы, так в Южной Корее эндоскопия верхних отделов желудочно-кишечного тракта показана всем пациентам старше 40 лет один раз в два года, такой интервал был выбран эмпирически, при этом не учитывается стратификация рисков. Однако исследования последних лет показали, что время от появления раннего рака, который можно выявить и удалить эндоскопически, до возникновения симптомов в среднем составляет 2,37 года [1]. Такие данные свидетельствуют о целесообразности подобной тактики, но с другой стороны экономическая обоснованность этого подхода еще не оценена.

В Японии, где самая высокая заболеваемость раком желудка, но и самые выдающиеся успехи в диагностике и лечении этого заболевания, в качестве метода для скрининга используется рентгенография, которая проводится в группе лиц старше 40 лет. При составлении руководств учитывали, что во многих исследованиях (проведенных в Японии) указывается на возможность

уменьшения смертности от рака желудка на 40-60% при использовании подобного подхода и увеличения пятилетней выживаемости с 46-56% до 74-80% [13].

В то же время Европейская ассоциация по противораковой борьбе в третьем издании своих рекомендаций утверждает, что им не удалось обнаружить убедительных доказательств использования какого-либо метода (рентгеноскопии, эндоскопии или серологического тестирования на антитела к *H. pylori*) для скрининга рака желудка [13]. Значительная разница во взглядах на необходимость проведения профилактических исследований может быть связана с гетерогенностью заболеваемости в различных странах и этнических группах. Результаты исследований в популяциях с высоким риском не применимы в популяциях с низким риском развития данного заболевания.

Заключение

В Республике Беларусь среди онкологических заболеваний рак желудка занимает третье место, уступая лишь раку легкого и кожи у мужчин и раку молочной железы у женщин, что говорит о необходимости пристального внимания к проблеме и необходимости выработки единой тактики диагностики, наблюдения и лечения предракowych процессов. Решение вопроса о скрининге – длительный и трудоемкий процесс, требующий оценки множества факторов, в том числе и экономической составляющей. Кроме того для проведения эффективного скрининга все лечебные учреждения, принимающие участие в таких программах, необходимо обеспечить оборудованием высокого класса и провести соответствующую подготовку персонала.

Литература

1. Bae J.M., Shin S.Y., Kim E.H. Mean sojourn time of preclinical gastric cancer in Korean men: a retrospective observational study // *J. Prev. Med. Public Health.* – 2014. – V.47, N4. – P. 201-205.
2. Capella C., Fiocca R., Cornaggia M. et al. Autoimmune gastritis // *Gastritis.* – Philadelphia, 1999. – P. 79-96.
3. Correa P. The biological model of gastric carcinogenesis // *IARC Sci. Publ.* – 2004. – N157. – P. 301-310.
4. Dursun M., Yilmaz S., Yükselen V., et al. Evaluation of optimal gastric mucosal biopsy site and number for identification of *Helicobacter pylori*, gastric atrophy and intestinal metaplasia // *Hepatogastroenterol.* – 2004. – V.51, N60. – P. 1732-1735.
5. El-Zimaity H.M., al-Assi M.T., Genta R.M., Graham D.Y. Confirmation of successful therapy of *Helicobacter pylori* infection: number and site of biopsies or a rapid urease test // *Am. J. Gastroenterol.* – 1995. – V.90, N11. – P. 1962-1964.
6. El-Zimaity H.M., Graham D.Y. Evaluation of gastric mucosal biopsy site and number for identification of *Helicobacter pylori* and intestinal metaplasia: role of the Sydney System // *Hum. Pathol.* – 1999. – V.30, N1. – P. 72-77.
7. Eriksson N.K., Färkkilä M.A., Voutilainen M.E., Arkkila P.E. The clinical value of taking routine biopsies from the incisura angularis during gastroscopy // *Endoscopy.* – 2005. – V.37, N6. – P. 532-536.
8. Fujiya K., Nagata N., Uchida T. et al. Different gastric mucosa and CagA status of patients in India and Japan infected with *Helicobacter pylori* // *Dig. Dis. and Sci.* – 2014. – V.59, N3. – P. 631-637.
9. Garcia S.B., Park H.S., Novelli M. et al. Field cancerization, clonality, and epithelial stem cells: the spread of mutated clones in epithelial sheets // *J. Pathol.* – 1999. – V.187, N1. – P. 61-81.
10. Gisbert J.P., Pajares J.M. Review article: 13C-urea breath test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection – a critical review // *Aliment. Pharmacol. & Ther.* – 2004. – V.20, N10. – P. 1001-1017.
11. Goh K.L., Chan W.K., Shiota S., Yamaoka Y. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection and public health implications // *Helicobacter.* – 2011. – V.16, Suppl.1. – P. 1-9.
12. Guarner J., Herrera-Goepfert R., Mohar A., et al. Diagnostic yield of gastric biopsy specimens when screening for preneoplastic lesions // *Hum. Pathol.* – 2003. – V.34, N1. – P. 28-31.
13. Hamashima C., Shibuya D., Yamazaki H., et al. The Japanese guidelines for gastric cancer screening // *Jpn. J. Clin. Oncol.* – 2008. – V.38, N4. – P. 259-267.
14. Kimura A., Takemoto T. An endoscopic recognition of the atrophic border and its significance in chronic // *Endoscopy.* – 1969. – V.1, N3. – P. 87-97.
15. Naito M., Yamazaki T., Tsutsumi R. et al. Influence of EPIYA-repeat polymorphism on the phosphorylation-dependent biological activity of *Helicobacter pylori* CagA // *Gastroenterology.* – 2006. – V.130, N4. – P. 1181-1190.
16. Patel S.K., Pratap C.B., Jain A.K. et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori*: What should be the gold standard? // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – V.20, N36. – P. 12847-12859.

17. Ruge M., Genta R.M. Staging and grading of chronic gastritis // Hum. Pathol. – 2005. – V. 36, N3. – P. 228-233.
18. Ruge M., Leandro G., Farinati F. et al. Gastric epithelial dysplasia. How clinicopathologic background relates to management // Cancer. – 1995. – V.76, N3. – P. 376-382.
19. Vries A.C. de, Haringsma J., Vries R.A. et al. Biopsy strategies for endoscopic surveillance of pre-malignant gastric lesions // Helicobacter. – 2010. – V.15, N4. – P. 259-264.
20. You W.C., Blot W.J., Li J.Y., et al. Precancerous gastric lesions in a population at high risk of stomach cancer // Cancer Res. – 1993. – V.53, N6. – P. 1317-1321.

Информация об авторах

Тарасенко Лидия Александровна – врач эндоскопического отделения ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова». Email: azalida@bk.ru

Шиманец Сергей Валерьевич – младший научный сотрудник диагностического отдела с группой лучевой диагностики ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова». Email: kvant84@gmail.com

Дударев Вячеслав Сергеевич – доктор медицинских наук, руководитель группы лучевой диагностики диагностического отдела ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова». Email: vdudarev@tambler.ru

Зеленкевич Анатолий Сильвестрович – заведующий эндоскопическим отделением ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова». Email: zeliankevich@tut.by

Переверзев Владимир Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии УО «Белорусский государственный медицинский университет». E-mail: pereverzevva@bsmu.by