

В.С. Сивцев, П.М. Иванов, В.А. Аргунов, К.С. Лоскутова

РОЛЬ ИНФЕКЦИИ *HELICOBACTER PYLORI* В ПАТОГЕНЕЗЕ РАКА ЖЕЛУДКА

Рак желудка является одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний, занимая ведущие места в структуре заболеваемости и смертности. Ежегодно в мире регистрируется около одного миллиона новых случаев рака желудка и около 750 тысяч случаев смерти от этого заболевания [6,14,17,37]. В мире среди смертей от онкологической патологии смертность от рака желудка занимает 2-е место, составляя 10,4% от всех смертей, связанных с раком [38].

В структуре онкологической заболеваемости в РФ рак желудка занимает у мужчин 2-е место (37,2 случая на 100 тыс. нас.) после рака легкого, у женщин 3-е место (24,3 случая на 100 тыс. нас.). В РС(Я) похожая ситуация – карцинома желудка у мужчин находится на 2-м месте после рака легкого, у женщин – на 4-м. Интенсивный показатель заболеваемости раком желудка в РС(Я) в 2007 г. составил 20,7 на 100 тыс. населения. По данным П.М. Иванова [7], в 1970 г. этот показатель был равен 46,2, а в 1990 снизился до 25,1, что говорит о тенденции к снижению заболеваемости карциномой желудка. Самая высокая частота рака желудка в Японии, так, среди мужчин интенсивный показатель составляет 100 случаев, а у женщин – 41 случай на 100 тыс. населения [30,35]. К странам с высокой заболеваемостью раком желудка также относятся Китай (30:100000), Южная Корея – здесь заболеваемость сравнима с некоторыми префектурами Японии. Рак желудка редко (10 и менее случаев на 100000 населения в год) встречается в США, Канаде, некоторых странах Южной Америки (Аргентина), Африке, Океании, Австралии и Новой Зеландии [12, 22].

В большинстве стран смертность приближается к заболеваемости. В Японии, благодаря эффективной противораковой борьбе в национальном масштабе, смертность почти в 2 раза

меньше, чем заболеваемость. Это значительное снижение смертности наблюдается в Японии в течение последних 30 лет и связано с изменением эпидемиологических условий, проведением массового скрининга и преобладанием диагностированных ранних форм рака [24]. В зонах низкой заболеваемости, таких как США, Новая Зеландия и Австралия, смертность ниже 10 на 100000.

По опубликованным недавно подсчетам Parsonnet, заболеваемость снижается во всех государствах мира. Ее средний темп снижения составляет 10-19% в десятилетие [39]. Наиболее выраженная тенденция к уменьшению частоты развития этой неоплазии и смертности от нее уже давно наблюдается в экономически развитых странах, где рак желудка уже не входит в десятку самых распространенных онкологических заболеваний. В России доля рака желудка в структуре заболеваемости уменьшилась с 1990 по 2005 г. на 5,3% у мужчин и на 5,8% у женщин. Несмотря на это, рак желудка в РФ продолжает занимать в структуре заболеваемости 2-е место у мужчин и 3-е у женщин [6]. Все же темп снижения заболеваемости и смертности от рака желудка весьма незначительный, а по данным М.И. Давыдова и Е.М. Аксель, в период с 2000 по 2005 г. рост заболеваемости раком желудка у лиц обоего пола имел место в Армении, а также у женщин в Азербайджане.

Пятая часть раковых заболеваний во всем мире возникает в результате хронических инфекций, основными возбудителями которых являются вирусы гепатита В (рак печени), вирусы папилломы человека (рак шейки матки), *Helicobacter pylori* (HP) (рак желудка), шистосомы (рак мочевого пузыря), печеночные двуустки (рак желчных протоков) и вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) (саркома Капоши и лимфомы). По классификации ВОЗ, все эти агенты относятся к биологическим канцерогенам [5,14].

HP – микроаэрофильный грамотрицательный спиралевидный микроорганизм, впервые описан в 1983 г. австралийскими учеными В. J. Marshall и J. R. Warren, удостоенными в 2005 г. за это открытие Нобелевской премии по медицине. В 1994 г. Международное агентство по изучению рака (IARC)

отнесло HP к «канцерогенам первого порядка» [14, 19, 29].

К патогенным факторам HP относятся ферменты (уреаза, протеазы, липолитические ферменты, ДНК-аза), специфические гемагглютинины и др. Особо вирулентными считаются *CagA*- и *VacA*-позитивные штаммы, которые вызывают наиболее выраженное воспаление и высокий уровень секреции цитокинов [8,11,21,27]. Предполагается, что при транслокации хеликобактерного протеина *CagA* в клетки желудочного эпителия происходит нарушение функции цитоплазматической тирозин-фосфатазы, что и способствует в дальнейшем развитию рака желудка [4,19,40].

У большинства пациентов хеликобактериоз продолжается десятилетиями. Рак желудка является конечной стадией этого длительного процесса, постепенно прогрессирующего от атрофического гастрита к мультифокальному атрофическому гастриту, кишечной метаплазии, дисплазии и, наконец, к карциноме.

На слизистой оболочке *H. pylori* присутствует в бациллярной (вегетативной) форме и в виде кокков. В просветах ямок *H. pylori* лежат свободно в слизи, а на боковых поверхностях валликов они располагаются в слое слизи над эпителиоцитами или непосредственно на самих клетках. Колонизация *H. pylori* предшествует развитию хронического гастрита [3,18,20,31].

Воспаление слизистой оболочки, развивающееся вслед за адгезией микроорганизма на желудочном эпителии морфологически, характеризуется инфильтрацией собственной пластинки слизистой нейтрофильными лейкоцитами, лимфоцитами, макрофагами, плазматическими клетками, формированием лимфоидных фолликулов и повреждением эпителия различной степени выраженности.

Нейтрофильная инфильтрация эпителия и собственной пластинки слизистой оболочки индуцируется посредством реализации двух различных механизмов – непосредственно *H. pylori* (за счет выделения растворимого белка, активирующего нейтрофилы) и опосредованно через экспрессию эпителиоцитами интерлейкина-8 (IL-8) с последующим запуском всего провоспалительного каскада [11,28]. Белок,

СИВЦЕВ Василий Степанович – врач-эндоскопист ЯРОД, н.с. ЯНЦ СО РАМН; **ИВАНОВ Петр Михайлович** – д.м.н., проф., зав. лаб. ЯНЦ СО РАМН; **АРГУНОВ Валерий Архипович** – д.м.н., проф., зав. лаб. ЯНЦ СО РАМН; **ЛОСКУТОВА Кюней Саввична** – зав. отделением биопсий патолого-анатомического отдела РБ №1-НЦМ, с.н.с. ЯНЦ СО РАМН.

активирующий нейтрофилы, имеется у всех известных штаммов *H. pylori*, что объясняет наличие нейтрофильной инфильтрации у 100% инфицированных. При этом вариабельность степени воспалительной инфильтрации, по всей видимости, вызвана различиями в степени адгезии и обсемененности *H. pylori*, где на первый план может выступать IL-8-обусловленный механизм. Феномен хемотаксиса нейтрофилов после активации IL-8 цитокинового сигнального каскада более выражен у *CagA*-, *VacA*-позитивных штаммов, при этом выраженность воспалительной инфильтрации коррелирует со степенью обсеменения [10,11,21].

Нейтрофильная инфильтрация вызывает увеличение проницаемости эпителия для антигенов *H. pylori*, инициирующих миграцию в собственную пластинку лимфоцитов, плазматических клеток и макрофагов [23]. Важной особенностью является отсутствие эрадикации *H. pylori* под воздействием антигеликобактерных антител, что, вероятно, объясняется «недоступностью» бактерии для антител в слое желудочной слизи, невозможностью выделения IgG в просвет желудка при относительном дефиците секреторных IgA, а также «антигенной мимикрией» *H. pylori*. Таким образом, неэффективный гуморальный иммунный ответ на *H. pylori* и его антигены вместо элиминации возбудителя становится одним из факторов патогенеза, формируя различные клинические варианты геликобактериоза.

В результате длительного инфицирования *H. pylori* и прогрессирования воспаления происходит повреждение эпителия посредством индукции апоптоза или развития некрозов слизистой оболочки. Следует подчеркнуть, что для геликобактерного гастрита апоптоз является более характерной формой гибели клеток, чем некроз [1,16,32]. В ответ на это происходит компенсаторное усиление пролиферативной активности в герминативных зонах слизистой оболочки и миграции эпителиоцитов. При хроническом гастрите клеточное обновление в слизистой оболочке нарушается (дисрегенерация), что вызывает ускоренное перемещение клеток из генеративной зоны без полной дифференциации в зоны расположения зрелых специализированных эпителиоцитов [3,11,13,18,41]. Морфологически эти дисрегенераторные изменения проявляются отчетливым расширением «стартовой» зоны и замещением специализированных клеток, как на поверхности, так и в

глубине желез, не полностью дифференцированными клетками, что и является морфологическим субстратом снижения их функции и определяет всю клиническую картину хронического гастрита. Преобладание процессов пролиферации над процессами дифференциации является определяющим фактором в морфогенезе хронического геликобактерного гастрита и служит основой для трансформации в мультифокальный атрофический гастрит [8-10,18,34,41, 42].

С НР-инфекцией ассоциируется два типа аденокарциномы желудка. Чаще всего встречается интестинальный тип, характеризующийся появлением в желудке тканей, гистологически сходных с кишечными железами. Это обычно изъязвленный экзофитный участок на границе антрума и тела желудка. Второй тип - диффузная аденокарцинома желудка, когда опухоль внедряется в ткани без формирования каких-либо идентифицируемых желез и не имеет тенденции к изъязвлению. Наряду с этим выделяют типы рака, не связанные с НР-инфекцией, это карцинома проксимального отдела желудка в области кардии (около 50% всех онкологических заболеваний желудка) и рак желудка, характеризующийся диффузной атрофией фундальной слизистой оболочки, ассоциированной с пернициозной анемией [25,26,33].

Имеются сообщения и о канцеропротективных свойствах НР [2,15]. Так, Kamangar F. et al. [36] установили, что колонизация НР является значимым фактором риска развития рака некардиальных отделов желудка, однако снижает риск развития рака кардиального отдела. Выявленный у данного микроорганизма протективный эффект в отношении развития рака кардиального отдела желудка ставит под вопрос необходимость проведения эрадикации НР в отсутствие эрозивно-язвенных процессов на слизистой гастродуоденального отдела ЖКТ. По данным Л.И. Аруина [2], после эрадикации НР снижается частота развития рака желудка, однако в такой же степени возрастает частота рака пищевода. НР при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в определенной степени препятствует развитию рака желудка. Предполагается, что НР-инфекция может индуцировать развитие как дуоденальной язвы, так и рака желудка. Однако одновременно эти заболевания возникают редко [15]. Схожие данные приводят и японские исследователи.

Таким образом, роль НР-инфекции в патогенезе рака желудка неоднозначна: с одной стороны имеются достоверные данные об индукции НР-воспаления и апоптоза, которое приводит к развитию мультифокального атрофического гастрита, считающегося в настоящее время одним из основных предракловых состояний; с другой - имеются сообщения и о канцеропротективных свойствах НР, что колонизация этой инфекции снижает риск развития рака кардиального отдела. Вероятно, в двойственном действии НР противоречия нет, а имеют место разные вариации влияния НР на локальном уровне и на уровне макроорганизма. Все это приводит к выводу, что необходимо глубокое и детальное исследование НР для создания эффективных мер профилактики и лечения карциномы желудка.

Литература

1. Аруин Л.И. Апоптоз в механизме поражения желудка, обусловленных влиянием *Helicobacter pylori* / Л.И. Аруин // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. - 1999. - Т.9, №2. - С.26-30.
2. Аруин Л.И. Пищевод Баретта и *Helicobacter pylori* / Л.И. Аруин // Там же. - 2000. - №2. Прил.10. - С.6-9.
3. Аруин Л.И. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника / Л.И. Аруин, Л.Л. Капуллер, В.А. Исаков. - М.: Трида-Х, 1998. - 483 с.
4. Баженов Л.Г. *Helicobacter pylori* при гастродуоденальной патологии: выделение, микроэкология и чувствительность к антимикробным факторам: дис. ... д-ра мед. наук / Л.Г. Баженов. - Ташкент, 1998. - 222 с.
5. Баженов Л.Г. Регрессия злокачественных опухолей с помощью микроорганизмов и перспективы использования этого феномена в медицинской практике / Л.Г. Баженов, Т.Л. Баженова // Новые технологии в медицине. - С-Пб., 2005. - С.111-113.
6. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2005 г. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. - 2007. - Т.18, №2 (прил.1). - 156 с.
7. Иванов П.М. Рак пищевода и желудка, как краевая патология на Севере. - Якутск.: Бичик, 1999. - 192 с.
8. Исаков В.А., Домарадский И.В. Хеликобактериоз. - М.: Медпрактика-М, 2003. - 412 с.
9. Лоскутова К.С. Изменения слизистой оболочки антрального отдела желудка при *Helicobacter pylori*-ассоциированном гастрите у населения Якутии // Вестник Якутского государственного университета. - 2006. - Т.3, №2. - С.22-26.
10. Лоскутова К.С. Патоморфология *Helicobacter pylori*-ассоциированного гастрита у населения Якутии // Автореф...канд. мед. наук. - СПб. - 2006. - 23 с.
11. Маев И.В., Зайратьянц О.В., Кучерявый Ю.А. Кислотная метаплазия слизистой оболочки желудка в практике гастроэнтеро-

лога: современный взгляд на проблему // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2006. – №4. – С.38-48.

12. **Мерабишвили В.М.** Злокачественные новообразования в мире, России, Санкт-Петербурге. – СПб.: Коста, 2007. – 424 с.

13. **Осадчук А.М., Коган Н.Ю., Кветной И.М.** Показатели пролиферации и апоптоза в патогенезе и прогнозировании течения заболеваний желудка, ассоциированных с *Helicobacter pylori* // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2007. – №4. – С.20-23.

14. **Рак.** Информационный бюллетень ВОЗ №297, 2006.

15. **Роккас Ф.** Инфекция *Helicobacter pylori* как фактор риска рака желудка: современные доказательства // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол., – 2002. – №3. – С.66-70.

16. **Склянская О.А., Лапина Т.Л.** Атрофический гастрит, вызванный *Helicobacter pylori*, как предраковое заболевание // Арх. патол. – 2004. – №6. – С.57-60.

17. **Чиссов В.И.** Состояние онкологической помощи населению России в 1999 году / В.И. Чиссов, В.В. Старинский (ред.). – М., 2000.

18. **Хронический гастрит** / Л.И. Аруин [и др.]. – Амстердам, 1993. – 362 с.

19. **Шкитин В.А., Шпирна А.И., Старовойтов Г.Н.** Роль *Helicobacter pylori* в патологии человека // КМАХ. – 2002. – №2. – С.128-145.

20. **Helicobacter pylori: революция в гастроэнтерологии** / Под ред. акад. РАМН В.Т. Ивашкина, проф. Ф.Меро, Т.Л. Лапиной. – М.: Трида-Х, 1999. – 255 с.

21. **Akopyants N.S.** Analyses of the *cag* pathogenicity island of *Helicobacter pylori* / N.S. Akopyants [et al.] // Mol. microbial. – 1998. – Vol.28 (1). – P.37-53.

22. **Cancer** incidence in five continents.

Vol. VIII / Ed. by P.Parkin, S.Wheelan, J.Ferlay, L.Teppo, D.Thomas. – IARC. Sci publ. №155. – Lyon, France, 2002. – 781 p.

23. **Descreae** in gastric permeability to sucrose following cure of *Helicobacter pylori* - infection / R.W. Goodgame [et al.] // U.K. – 1997. – P.44-47.

24. **Estimation** of validity of mass screening program for gastric cancer in Osaka, Japan / R. Murakami [et al.] // Cancer. – 1990. – №65. – P.1255-1266.

25. **Fischbach W., Chan A., Wong B.** *Helicobacter pylori* and Gastric Malignancy // *Helicobacter*. – 2005. – №10,(Suppl.). – P.34-39.

26. **Helicobacter** and Cancer Collaborative Group. Gastric cancer and *Helicobacter pylori*: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. // Gut. – 2001. – №49. – P.347-353.

27. **Helicobacter pylori** and atrophic gastritis: importance of the *cagA* status / E.J. Kuipers [et al.] // J Natl Cancer Inst. – 1995. – №87. – P.1777-1780.

28. **Hightened** inflammatory response and cytokine expression in vivo to *cagA*+*Helicobacter pylori* strains [see comments] / R.M. Peek [et al.] // Lab. Invest. – 1995. – Vol.73 (6). – P.760-770.

29. **IARC.** Anonymous live flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, France: IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks. Hum. – 1994. – Vol. 61. – P.1-241.

30. **Inoue M.** Recent observation in the epidemiology of gastric cancer in Japan // 4th International gastric cancer congress New York, April 30 - May 2 2001. – New York. – 2001. – P.63-67.

31. **Israel D.A.** Peek R.M. Pathogenesis of *Helicobacter pylori*-induced gastric inflammation // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2001. – Vol.15. – P.1271-1290.

32. **Jones N.L.** Increase in proliferation and apoptosis of gastric epithelial cell early in the natural history of *Helicobacter pylori* – infection // Amer. J. Path. – 1997. – Vol.151. – P.1695-1703.

33. **Kuipers E.J.** *Helicobacter pylori*, MALT lymphoma and gastric cancer // J Chemother. – 1999. – №11, (Suppl 2). – P.25.

34. **Long-term** sequelae of *Helicobacter pylori* gastritis / E.J. Kuipers [et al.] // Lancet. – 1995. – Vol.55. – P.2111-2115.

35. **Mishima Y., Hirayama R.** The role of lymph node surgery in gastric cancer // World J Surg. – 1987. – №11. – P.406-411.

36. **Opposing** risks of gastric cardia and noncardia gastric adenocarcinomas associated with *Helicobacter pylori* seropositivity / F. Kamangar [et al.] // J Natl Cancer Inst. – 2006. – №98(20). – P.1445-1452.

37. **Parkin DM.** International variation // Oncogene. – 2004. – №23. – P.6329-6340.

38. **Parkin DM, Bray FI, Devesa SS.** Cancer burden in the year 2000. The global picture // Eur J Cancer. – 2001. – №37,(Suppl. 8). – P.54-66.

39. **Parsonnet J, Axon A.T.R.** Principles of screening and surveillance // Am J Gastroenterology – 1996. – №91(5). – P.847-849.

40. **Risk** for gastric cancer in people with *cagA* positive or *cagA* negative *Helicobacter pylori* infection / J. Parsonnet [et al.] // Gut. – 1997. – №40. – P.297-301.

41. **Siurala M., Sipponen P., Kekki M.** Chronic gastritis: dynamic and clinical aspects // Scand. J. Gastroenterol. – 1985. – Vol.20, suppl. 109. – P.69-76.

42. **Valle J., Kekki M., Sipponen P.** Long-term course and consequences of *Helicobacter pylori* gastritis. Results of 32-year follow-up study // Scand. J. Gastroenterol. – 1996. – Vol.31. – P.546-550.

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

А.Д. Ботулу

МЕДИЦИНА ДУХОВНОСТИ – АЛЬТЕРНАТИВА ОРТОДОКСАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЕ (окончание)*

Духовность и здоровье

Здоровье - фундаментальная сущность человека

Что мы подразумеваем, говоря об идеальном здоровье? Идеал - это что-то недостижимое, возвышенное. Такими свойствами обладает высший уровень сущности человека - духовность. Духовное здоровье - это и есть идеальное здоровье, здоровье абсолютное, где кончается любое понятие нездоровья, болезни.

Человек как явление имеет абсолютную сущность, она - в его духовности. Духовность в человеке само-

достаточна, в своем бытии она ничем не обусловлена. Выражая абсолютную сущность человека, дух является вездесущей и вечной ипостасью его. Поэтому духовное здоровье - абсолютное понятие. Из этого вытекает, что оно не имеет своей антитезы - нездоровья, болезни. С такой точки зрения допустимо оперировать только одним понятием - здоровье, ибо понятие «духовное здоровье» как абсолютное явление снимает свою противоположность - болезнь.

И на самом деле, только в относительном мире существуют дихотомические понятия. Противоречащие друг другу, они выражают диалектику явления субъективного мира. В абсолютном, едином противоречия снимаются,

нельзя себе представить, что в природе как явления существуют отдельно такие сущности, как болезнь и здоровье. Есть лишь вечная, непротиворечивая сущность человека - это его жизнь, жизнеспособность, духовное здоровье. Болезнь - понятие относительное, промежуточное, свойственное только определенной ступени эволюции человека - его телесной, субъективной сущности. Болезнь - атрибут субъекта, но не объекта. Человек страдает, болеет, пока он это ощущает субъективно, через телесные органы чувств. Субъектом может быть животное, растение, минералы, общество, компьютер, культура. Они имеют свои специфические болезни, страдания.

* Начало см. в ЯМЖ №2 2008 г.