

Атрофия слизистой оболочки желудка, как предраковое заболевание. Методы диагностики

М.В. Князев

Филиал «Мединцентр» ГлавУпДК при МИД России, Москва

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ХРОНИЧЕСКОГО АТРОФИЧЕСКОГО ГАСТРИТА И РАКА ЖЕЛУДКА

На протяжении последних десятилетий отмечается тенденция к снижению заболеваемости раком желудка (РЖ). В Европе за 30 лет смертность от рака желудка уменьшилась примерно наполовину [91]. А в США годовая заболеваемость раком желудка снизилась более чем в 3 раза и составила 9:100 000 [21]. За 2007 год в США было выявлено 21 260 новых случаев рака желудка — умерло 11 210 человек. Несмотря на снижение частоты рака данной локализации, вероятность выявления его на ранней стадии заболевания остается невысокой. В США за 30 лет, в период с 1975–1979 по 1996–2003 гг. процент выявления ранних форм РЖ возрос с 16% до 25%.

Злокачественные новообразования слизистой оболочки желудка развиваются на фоне длительных предшествующих «предраковых» изменений. В настоящее время к предшественникам рака желудка относят:

- хронический атрофический гастрит (ХАГ);
- пернициозная анемия;
- аденоматозные полипы желудка;
- резецированный желудок;
- инфекция *Helicobacter pylori* (Нр);
- болезнь Менетрие.

Под атрофией слизистой оболочки желудка подразумевают исчезновение характерных желез и развитие кишечной метаплазии. На основании Рекомендаций Международной группы по изучению атрофии и опубликованной последней классификации (Новый Орлеан 2002 г.), атрофия слизистой оболочки желудка имеет два основных типа: метапластический и неметапластический [77].

Неметапластический тип атрофии характеризуется потерей желез, сопровождающейся фиброзом или фибромускулярной пролиферацией собственной пластинки слизистой оболочки. При метапластическом типе наблюдается замещение обычных желез метапла-

стическими (кишечными). Степень атрофии считают легкой при потере менее 30% желез, умеренной — потерей 30–60% желез и тяжелой — более 60% [56]. Кишечная метаплазия, т.е. замещение желудочных желез на кишечные, разделяется на полную (тонкокишечную, I тип) и неполную (толстокишечную II и III типы) [47]. Первая характеризуется появлением клеток Панета и бокаловидных клеток, продуцирующих сиаломуцины, которые характерны для тонкокишечной слизистой. Неполная кишечная метаплазия включает II и III типы, которые характеризуются наличием призматического эпителия и бокаловидных клеток, продуцирующих сиаломуцины и/или сульфомуцины. При II типе метаплазии секретируются нейтральные или кислые сиаломуцины, а при III типе — сульфомуцины. Разграничение типов кишечной метаплазии имеет прогностическое значение — при III типе кишечной метаплазии вероятность развития рака желудка в 4 раза выше, чем при I типе [34]. Длительное существование атрофии и кишечной метаплазии сопровождается дисплазией — это отклонение от нормальной структуры клеток в направлении неопластического развития и проявляется клеточной атипией и нарушенной дифференцировкой эпителия.

У больных с раком желудка в 60–80% случаях отмечается хронический атрофический гастрит [14]. При длительном динамическом наблюдении за больными с ХАГ установлено, что через 10 лет после обнаружения гастрита ранний рак развивается, примерно, у 1 из 150 наблюдаемых пациентов, а через 15 лет раком заболевают около 10% больных [51, 52]. Ежегодная частота возникновения хронического атрофического гастрита составляет 1–3% [27]. Существует параллелизм между распространенностью атрофического гастрита, кишечной метаплазией и аденокарциномой [76]. Наличие кишечной метаплазии увеличивает вероятность обнаружения рака желудка в 10 раз [34]. Риск развития рака желудка повышается параллельно тяжести атрофического гастрита. Он высок у пациентов с тяжелым атрофическим гастритом антрального отдела и возрастает более чем в 18 раз по сравнению со здоровыми людьми. Особенно высок риск РЖ, если

атрофия выявляется как в антральном, так и в фундальном отделах желудка (панатрофия, мультифокальный атрофический гастрит) и может увеличиваться до 90 раз [82]. На основании популяционных исследований установлено, что при сочетании тяжелой атрофии тела желудка с пернициозной анемией рак желудка в течение жизни возникает приблизительно у 10% пациентов [87].

ЗНАЧЕНИЕ *HELICOBACTER PYLORI* И АУТОИММУННЫХ МЕХАНИЗМОВ В РАЗВИТИИ ХРОНИЧЕСКОГО АТРОФИЧЕСКОГО ГАСТРИТА И РАКА ЖЕЛУДКА

Развитие хронического атрофического гастрита наиболее часто связано с инфекцией *Нр* и нарушением аутоиммунных процессов [26,59]. При 10-летнем проспективном исследовании установлено, что у пациентов инфицированных *Нр* развивается ХАГ в 40% случаев [78] и ни в одном случае при отсутствии *Нр* инфекции.

Атрофический гастрит связанный с *Нр* и кишечной метаплазией, как правило, начинается в выходном отделе желудка. Процесс сопровождается распространением антрального эпителия и перемещением переходной зоны между телом и антральными отделами желудка в проксимальном направлении (антрализация тела желудка) [81]. Инфицирование *Нр* возникает преимущественно в детстве. В дальнейшем ежегодно заражается только 0,3–0,5% взрослого населения [29]. При этом сначала возникает острая инфекция желудка, что сейчас является доказанным фактом [70]. Воспалительная реакция слизистой желудка проявляется в виде нейтрофильного гастрита с транзиторной гипохлоргидрией [38,73], которая сохраняется примерно 4 месяца без применения эрадикационной терапии. Затем воспаление переходит в хроническую стадию и поддерживается на протяжении многих лет. Установлено, что в сроки до 10 лет у 80% инфицированных *Нр* сохраняются признаки хронизации инфекции [41]. Общепринятое мнение, что у детей хронический атрофический гастрит не отмечается, однако появились публикации, утверждающие, что ХАГ диагностируется у детей от 8 лет [46].

Определены специфические гистоморфологические признаки хронической *Нр* инфекции — это очаговое повреждение эпителиальных клеток и воспалительный инфильтрат в собственной пластинке слизистой оболочки, состоящий из полиморфонуклеарных лейкоцитов, эозинофилов и мононуклеарных клеток. Последние включают Т- и В-лимфоциты, моноциты и плазматические клетки. Выделены специфические гистоморфологические признаки хронической *Нр* инфекции — это лимфоидные фолликулы, которые никогда не присутствуют у *Нр*-негативных людей [6,37].

При атрофическом аутоиммунном гастрите обнаруживаются антитела против париетальных клеток, протонной помпы, пепсиногена и внутреннего фактора Касла, что может быть ассоциировано с пернициозной анемией [59]. Атрофия слизистой желудка связана с гипопродукцией соляной кислоты, снижением синтеза *ПгI* и внутреннего фактора Касла [42]. Низкий уровень *ПгI* может сопровождаться дефицитом *В12* без клинических признаков анемии при хроническом атрофическом гастрите аутоиммунной природы [74]. Высокие титры антител к париетальным клеткам при атрофическом гастрите сочетаются с высокими титрами антител к *Нр* [90]. Таким образом, у части больных хронический гастрит прогрессирует в тяжелую атрофию с последующей аутоиммунной агрессией и развитием анемии.

Уменьшение количества париетальных клеток и их функциональных возможностей приводит к постоянной гиперпродукции гастрина, последний вызывает повышенную пролиферацию париетальных клеток, что может привести к их гиперплазии, дисплазии и образованию аденокарциномы [58].

Используя, наряду с эндо-морфологическими методами, определение функционального фенотипа гастрита по уровню пепсиногенов, японские авторы показали, что риск развития рака желудка выше при фундальном аутоиммунном атрофическом гастрите, чем при просто атрофическом фундальном гастрите [88]. Авторы отмечают частое сочетание аутоиммунного атрофического гастрита с возникновением других аутоиммунных заболеваний печени и щитовидной железы [26].

Следующим этапом развития кишечной метаплазии на фоне атрофированной слизистой желудка является трансформация в эпителиальную дисплазию и рак [28]. Это утверждение находит свое подтверждение и развитие. При кишечном раке желудка в 61% случаев выявляется атрофия эпителия [86]. В слизистой оболочке желудка, окружающей рак кишечного типа, помимо характерной атрофии, кишечной метаплазии и дисплазии в 25% случаев обнаруживаются лимфоидные фолликулы, типичные для хронической *Нр* инфекции. Рак желудка диффузного типа практически не ассоциирован с *Нр* инфекцией [17]. До половины злокачественных опухолей антрума и тела желудка кишечного типа по Lauger возникают у носителей *Нр*, в то время, как кардиальные раки с инфекцией почти не связаны [93].

Действие *Нр* на слизистую желудка определяют факторы вирулентности данной бактерии. На протяжении последних лет проводились работы по выявлению этих факторов и сопоставлению их с развитием ХАГ и рака желудка. К таким факторам относят мутации генов островков патогенности *cag PAI*, *cag E*, кото-

рые индуцируют секрецию IL-8 из эпителиоцитов желудка и вызывают воспалительную инфильтрацию слизистой оболочки тела желудка. На этом основании их называют ассоциированными с развитием рака желудка [35, 47].

Однако эти же мутации у *Нр* вызывают и дуоденальную язву. Известно, что дистальный рак желудка крайне редко возникает при дуоденальной язве, эти состояния являются взаимоисключающими болезнями. Дуоденальная язва сопровождается повышенной продукцией париетальными клетками соляной кислоты за счет почти двукратного увеличения количества и повышения их функциональной активности. Рак желудка связан с атрофией этих же структур.

Определенные надежды в понимании этиопатогенеза возлагались на участие в канцерогенезе не отдельных штаммов, а их сочетаний. Комбинация антигенов *vacAs1*, *vacAm1*, *vacAs2*, *vacAm2*, *cagA* встречаются, как и при раке желудка, так и при дуоденальной язве [101]. Это заставило искать и другую причину развития атрофии и последующего рака желудка.

Было обращено внимание не столько на выраженность и активность *Нр* ассоциированных болезней, но и на топографию поражения отделов желудка. P. Sipponen, основываясь на топографических характеристиках, выделил три фенотипа хронического гастрита: «язвенный», «раковый» и «аутоиммунный». Для «язвенного» фенотипа гастрита характерны высокая плотность обсеменения *Нр* антрума, воспаление этого отдела, отсутствие атрофии в теле желудка и высокая секреция соляной кислоты. Для «ракового» фенотипа характерны атрофия и кишечная метаплазия в теле желудка и антруме, обсеменение *Нр*, воспаление этих отделов и низкая секреция соляной кислоты. Для «аутоиммунного» фенотипа характерны атрофия тела желудка и нормальная слизистая в антруме, *Нр* чаще отсутствует, присутствуют антитела к париетальным клеткам желудка, гастринемия в 90% случаев, низкий уровень витамина B₁₂. [82, 83, 84]. D.J. Graham отметил, что заболеваемость РЖ при «раковом» фенотипе гастрита составляет 1%, дуоденальной язвой 0%, тогда как при «язвенном» фенотипе картина зеркально противоположна [39].

Обсеменение *Нр* слизистой желудка вызывает поражение её разных отделов с формированием трех фенотипов гастрита, и связывают с периодом первичного заражения. Заражение *Нр* в раннем возрасте постепенно формирует фундальный атрофический гастрит за счет постепенной экспансии *Нр* из антрального отдела в тело желудка. Механизм и динамику трансформации первоначального антрального гастрита в фундальный удалось проследить на больных, получавших ингибиторы протонной помпы или перенесших ваго-

томию. После снижения секреции за счет ваготомии или действия ингибиторов протонной помпы, у вирулентных бактерий, обитавших в поверхностной слизи, появляется возможность миграции и адгезии к эпителию в теле желудка, что ведет к развитию фундального гастрита.

Большинство авторов считают, что примерно 50% популяции инфицировано *Нр*, и только 1–3 % из них заболевают дуоденальной язвой или раком желудка [39]. Объяснение этому в особенностях генетической предрасположенности макроорганизма.

3. МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ АТРОФИИ И РАКА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА

Изучение этиопатогенеза атрофии слизистой желудка и рака на генетическом уровне позволило выявить некоторые общие закономерности этих процессов. Установлены несколько генетических факторов у человека напрямую связанных с развитием рака желудка. Мутация генов *p53*, *p72*, *EGF*, *TGF-α*, *APC*, *K-RAS*, *CDH-1* [39, 44, 68] является главным фактором риска развития рака желудка. Так же отмечено частое развитие рака желудка у людей с A(II) группой крови [31].

Последнее время стали известны некоторые механизмы генетической чувствительности, которые приводят к возникновению ракового фенотипа *Нр* гастрита. Речь идет о цитокинах, отвечающих за выраженность и исход развивающегося воспаления. После адгезии *Нр* эпителиальными клетками в них поступают антигены *cagA* [94], которые вызывают выработку хемотоксического цитокина ИЛ-8, привлекающего нейтрофилы и моноциты. Последние выделяют свои цитокины, одним из которых является ИЛ-1β, обладающий выраженными провоспалительными свойствами и мощным ингибированием соляной кислоты, в 100 раз превышающий действие ингибиторов протонной помпы [36, 94]. Эти два его свойства определяют развитие «ракового» фенотипа атрофического гастрита и представляют ключевой фактор развития канцерогенеза, связывая воспаление и гипохлоргидрию. Некоторые аллели генов вызывают особо высокую экспрессию кодируемых ими цитокинов.

В качестве провоспалительных антагонистов выступают противовоспалительные цитокины. Для гена ИЛ-1β антагонистом является ген рецептора ИЛ-1RN, выполняющий противовоспалительные функции за счет конкурентного связывания с рецепторами ИЛ-1β, обладающий так же генетическим полиморфизмом. Эпидемиологические исследования показали, что у носителей аллелей генов ИЛ-1β-511T и ИЛ-1RN2/2 или их мутации выше риск развития атрофии и рака желудка [32]. Интересно, что полиморфизм гена ИЛ-1β может проявить себя только в условиях *Нр* инфекции,

без Нр он не оказывает влияние на секрецию кислоты [36]. Особое место в формировании атрофического гастрита занимает противовоспалительный цитокин ИЛ-10. Его недостаток у инфицированных Нр больных ведет к усилению воспаления слизистой оболочки желудка. Гену ИЛ-10 так же свойственен полиморфизм. Аллель этого гена G,C в позиции-819 или 592 при раке желудка встречается чаще, чем в контроле [19,95]. В процессе канцерогенеза, ulcerогенеза и формирования атрофии участвуют и другие генетические факторы, ассоциированные с воспалением, такие как HLA, TNF- α [18].

Отмечена закономерность «истощения иммунных механизмов» в снижении количества интерлейкинов при часто рецидивирующем течении дуоденальной язвы и язвы желудка [13]. У больных с впервые выявленной дуоденальной язвой уровень ИЛ-1 β , ИЛ-8, ИЛ-6 был повышен в 6–10 раз, а ФНО- α , ИЛ-4 в 14 раз. При каждом рецидиве уровень интерлейкинов снижался. Значительное повышение ФНО- α отмечается при язвах желудка, особенно у лиц пожилого возраста. Таким образом большинство авторов считает ХАГ пусковым механизмом ulcerо- и канцерогенеза.

При хронической атрофии слизистой оболочки желудка возникают нарушения клеточного обновления с десинхронизацией фаз регенерации. Повышается митотическая активность, генеративная зона расширяется, и не полностью созревшие клетки смещаются вглубь желез и на вершины валиков. Образуются клетки-миксты, сочетающие в себе признаки покровных и добавочных клеток, или париетальных и главных клеток. Усиление пролиферации не полностью дифференцированных клеток со временем может развиваться в дисплазию эпителия.

Атрофия слизистой оболочки желудка неразрывно связана с процессом регенерации, т.е. процессом восстановления разрушенных или утраченных клеток. В нормальных условиях эти два процесса находятся в динамическом равновесии. Преобладание атрофии может говорить либо об усиленном разрушении клеток, либо о замедленной регенерации. Различают физиологическую и репаративную регенерацию. При физиологической регенерации происходит постоянное восстановление клеточного состава за счет гиперплазии клеток, либо за счет гиперплазии внутриклеточных структур.

При репаративной регенерации при восстановлении клеток, поврежденных патологическим процессом, включаются дополнительные механизмы. Если в ходе репаративной регенерации имеется извращение процесса в виде недостаточного образования регенерирующей ткани или замещение другой тканью (метаплазия), то говорят о патологической регенерации. Этот вид регенерации относится к пограничным состояни-

ям и нередко является одним из звеньев канцерогенеза. Причиной этому служат нарушения общих и местных механизмов регуляции пролиферации и дифференцировки клеток. Основными составляющими регенераторного процесса являются: клеточная пролиферация и дифференцировка, миграция клеток, реструктуризация стромы и ангиогенез [12].

Процессы пролиферации и дифференцировки клеток идут параллельно и относительно автономно и связывают с понятием «клеточный путь», который проходит клетка от стволовой до специализированной. Определяют 6 этапов клеточного пути:

- 1) этап включения гуморальных механизмов (гастрин, соматостатин);
- 2) этап включения механизма апоптоза (белки регуляторы апоптоза bcl, bcl-2, bclXC, Вах, р.53) индуцируют апоптоз при обнаружении повреждений ДНК [69];
- 3) этап усиления синтеза трефоиловых кислот (TFF1, TFF2, TFF3) стимулирующих миграцию дифференцирующихся клеток от зон генерации до зон функциональной активности. Трефоиловые пептиды существенно замедляют рост опухолевых клеток [70];
- 4) этап включения факторов роста индукторов пролиферации и дифференцировки (EGF, TGF- α' , IGF, HGF), которые усиливают клеточную пролиферацию и угнетают процессы дифференцировки, другие обладают диаметрально противоположным действием (TGF- β). Вазодилиатирующим свойствами обладают EGF, TGF- α' , способствуя ангиогенезу и усиливая репаративные процессы. Однако увеличение экспрессии рецепторов к EGF встречается во всех случаях рака желудка независимо от гистологического типа;
- 5) этап усиления синтеза компонентов межклеточного вещества интегринов и молекул адгезии (Е-кадгерин, тенасцин, ламинин, коллаген-IV), которые подавляют миграцию клеток вне генеративных зон, создавая условия для их дифференцировки, не воздействуя на процессы пролиферации. Они используются для построения плотных межклеточных контактов. Снижение экспрессии или мутации генов адгезивных молекул и интегринов приводят к развитию и инфильтративному росту рака желудка с ранним метастазированием [25,60];
- 6) этап выделения цитокинов (IL-2, IL-4, IL-6, IL-11) о которых говорилось выше.

Таковы современные взгляды на механизмы развития атрофии и рака слизистой оболочки желудка, которые нередко имеют генетическую предрасположенность.

4. РОЛЬ ГУМОРАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ В ФОРМИРОВАНИИ АТРОФИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА

В формировании атрофического гастрита на первом этапе принимают участие гуморальные факторы. К ним относят гастрины, соматостатин, нейроэндокринный пептид и др. Гастрины секретируются в кровоток в виде различных форм, среди которых выделяют «мини гастрин» G-14 (Г14), «малый гастрит» G-17 (Г17) и «большой гастрин» G-34 (Г34). Различаются они по содержанию 14, 17 или 34 аминокислотных остатка. Физиологически наиболее важны Г17, Г34. Стимулирующий эффект Г17 на секрецию соляной кислоты в 6 раз больше, чем влияние Г14.

Физиологически активным гормоном является амидированная молекула Г17. Этот гормон вырабатывается G-клетками антрального отдела желудка. Гастрин стимулирует желудочную секрецию, стимулирует действие холецистокинина. Результаты последних исследований свидетельствуют о том, что определение уровня Г17 в сыворотке крови может быть использовано как индикатор морфологического состояния слизистой оболочки антрального отдела желудка, то есть снижение содержания Г17 является биомаркером атрофического поражения антрального отдела желудка (потеря антральных G-клеток) [65,84].

Судить об атрофическом поражении тела желудка можно по изменению содержания ПгI, вырабатываемый главными клетками слизистой желудка. При электрофорезе из ткани желудка выделяют семь различных форм предшественников пепсина, первые пять составляют группу ПгI, оставшиеся образуют группу Пг II, синтезируемые равномерно железами всего желудка, а также частично «бруннеровыми железами» в дистальных отделах двенадцатиперстной кишки [3].

Большинство пепсиногенов секретируются в просвет желудка и метаболизируются в активный пепсин. Небольшая часть пепсиногенов всасывается в кровоток, концентрация ПгI в 6 раз выше, чем ПгII. При наличии атрофического гастрита тела желудка уровень ПгI в сыворотке уменьшается, тогда, как уровень ПгII может оставаться неизменным. Уровень сывороточного ПгI или соотношение ПгI к ПгII отражает количество функционирующих главных клеток желез в области тела желудка, т.е. они отражают степень атрофии слизистой оболочки тела желудка [53, 99,100].

Площадь внутренней поверхности желудка составляет 526–825 см², толщина слизистой оболочки 0,25–1,0 см, в ней содержится 4–25 млн. желез [43]. Количественный клеточный состав желудочных желез следующий: париетальные клетки – 12%, мукоциты – 43%, главные – 40%, эндокринные – 4%. Среди последних G-клетки исчисляются в количестве 38,65±2,1 в

мм² в норме у мужчин, и снижаются до 20,34±3,0 при гипоплазии и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки [3].

Использование показателей уровня ПгI для определения степени атрофии слизистой тела желудка стало сравнительно недавно. Первоначально отношение к этому показателю было оптимистичным, и авторы надеялись использовать его в качестве онкомаркера, специфичного для рака желудка [4,10,63]. В настоящее время уровень ПгI может рассматриваться как показатель функциональной активности главных желез слизистой желудка и их относительного количества.

Почти сразу же после открытия роли Нр в формировании ХАГ встал вопрос о возможности регрессии последнего после проведения эрадикационной терапии. При первоначальных исследованиях использовались морфологические методы оценки изменения слизистой желудка. В обзоре работ, посвященных изучению динамики атрофического гастрита после эрадикации, установлено, что в 11 исследованиях отмечено уменьшении атрофии, а в 13 отсутствие существенных изменений [44].

Подтверждена возможность обратного развития кишечной метаплазии слизистой оболочки желудка после успешной эрадикационной терапии отдельными исследованиями [92]. Имеются результаты исследований подтверждающие, что при успешной эрадикации увеличивается количество клеток в СОЖ [5], но так же получены результаты, говорящие о том, что происходит восстановление функциональной активности гормонзависимых клеток желудка (G,D, EG-клетки, париетальный, главных и т.д.) без увеличения их численности. Восстановление до нормального уровня показателей ПгI и Г17 при лечении средние сроки составляют 24–48 месяцев [15].

Получены количественные данные изменения состава желудочных и бруннеровых желез 14,8±1,8 и 10,2±2,6 на мм² соответственно в результате лечения. После проведения противоязвенной терапии с применением эндоскопической фотодинамической терапии количество желез возрастает на 7 сутки до 16,0±1,2 и 14,2±1,6 на мм². Тенденция к количественному увеличению клеточного состава слизистой желудка, глубины крипт, толщины слизистой желудка, количества желудочных и бруннеровых желез отчетливо подтверждается на 14 сутки противовоспалительного лечения [7]. Так толщина слизистой желудка по данным биопсии увеличилась с 0,55±0,03 мкм до 0,93±0,04 мкм, количество желудочных желез увеличилось до 17,8±2,0 на мм², бруннеровых желез до 16,0±1,8 на мм², глубина крипт увеличивалась с 0,32±0,01 до 0,38±0,01 мм.

Таким образом, полученные данные по динамике изменения количественного клеточного состава слизистой, уровня восстановления функции этих клеток по способности синтезировать PgI и Г17 в результате лечения, говорят об обратимости процесса атрофии слизистой оболочки желудка.

5. ВЛИЯНИЕ АНГИОГЕНЕЗА И МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА НА РАЗВИТИИ АТРОФИИ И РАКА ЖЕЛУДКА

Репаративные процессы при атрофии и канцерогенез зависят от развития микрососудистой сети [11]. При отсутствии кровоснабжения опухоль получают кислород и питательные вещества путем диффузии и обычно не вырастают более 1–2 мм в диаметре. В бессосудистых опухолях темпы клеточного роста равны темпам их гибели, поэтому опухоль остается в «спящем» состоянии до тех пор, пока в ней не начнется рост кровеносных сосудов из близлежащих капилляров – процесс, известный под названием ангиогенез. Знание характеристик микроциркуляторной сети необходимо для понимания и диагностики процессов патогенеза атрофии и канцерогенеза.

Начало ангиогенеза («ангиогенное переключение») ведет к формированию нового кровоснабжения и облегчает быстрый рост и метастазирование опухоли, ставшей благодаря этому активной. Ангиогенез – строго регулируемый процесс, и сбалансирован действием ряда про- и антиангиогенных факторов, или сигналов. В патологических условиях ответ на проангиогенные ростовые факторы, синтезируемые опухолью, ведет к формированию новой – обширной сосудистой сети там, где ее раньше не было.

Именно формирование этой новой системы кровоснабжения, позволяет опухоли развиваться. Получив доступ к жизненно необходимому кислороду и питательным веществам, опухоли получают возможность роста за пределы их первоначальных размеров и возможность метастазирования [20, 55, 61].

В норме в организме процессы ангиогенеза протекают с умеренной интенсивностью и активизируются при регенерации поврежденных тканей, рассасывании тромбов, ликвидации очагов воспаления, рубцевании и других процессах восстановления, а также при росте и развитии организма. Нарушения ангиогенеза играют важную роль в развитии многих заболеваний. Исследователи «Schepens Eye Research Institute» впервые идентифицировали в клетках кровеносных сосудов своего рода «переключатель», регулирующий процесс ангиогенеза. Переключатель включается и выключается в зависимости от концентраций в клетке двух ферментов: фосфоинозитид-3-киназы (PI3K) и фосфолипазы С гамма (PLCγ). Эти ферменты соревнуются

за связывание с одним и тем же мембранным липидом, однако стимулируют при этом диаметрально противоположные процессы: рост и регрессию сосудов.

Воздействие фермента PI3K на специфический липид приводит к его модификации, что является сигналом к делению клетки. Воздействие же фермента PLCγ приводит к распаду молекулы липида на две части, что предотвращает его связывание с PI3K и, соответственно, препятствует росту сосуда. Кроме того, фрагменты липидной молекулы запускают каскад реакций, приводящий к регрессу и отмиранию сосудов [33].

Опухоли передают свои сигналы о потребности в кровоснабжении путем секреции ростовых факторов, запускающих ангиогенез. Хотя в опухолевом ангиогенезе участвует много ростовых факторов (HGF, VEGF, bFGF, PDGF, PlGF, Ang-1, Ang-2, urokinase, GM-CSF), установлено, что VEGF (сосудистый эндотелиальный фактор роста) является самым мощным и доминирующим медиатором этого процесса. Ингибирование этого фактора, как показывают клинические испытания, заметно снижают рост опухоли и метастазирования, однако эта ситуация не способствует активной репарации при атрофическом гастрите.

Микроциркуляция в слизистой оболочке желудка зависит от многих факторов: строения и структуры сосудистой сети, транзиторных воздействий. Влияние язвенной болезни, химических воздействий на микроциркуляцию СОЖ изучена при помощи лазерной доплеровской флоуметрии [11]. Получены количественные данные, характеризующие застойную форму микроциркуляции, расширение артериол и венул, ослабление кровотока. При анализе амплитудно-частотного спектра выявлено снижение амплитуды LF-ритма, повышение HF-ритма, свидетельствующие о застое крови и ишемии тканей. Все эти показатели приходили в норму после двух недельного противовоспалительного лечения. Морфологическим субстратом изменений сосудов в слизистой оболочке желудка являются дистрофические и дегенеративные изменения, с их деформацией, уплотнением сосудистой стенки и облитерацией просвета.

Судить о структурных изменениях микрососудистой сети слизистой оболочки желудка при атрофическом гастрите возможно пока на основании обзорного метода при эндоскопии с увеличением, особенно с применением технологии NBI – осмотра в узком спектре света. По этой технологии матрица видеочипа эндоскопа воспринимает отраженный узко-спектральный свет из-под слизистых структур, таким образом становится отчетливо видна микрокапиллярная сеть слизистой.

Роль микрососудистых нарушений, реакции ангиогенеза и как следствие изменение слизистой желудка по атрофическому типу остаются пока не полностью освещенными. В своих экспериментальных работах

Kalia N. доказал, что при изолированном введении антигенов бактерии *Hp* *vacA* и *cagA* возникает вазоконстрикция и нарушается микроциркуляция слизистой оболочки желудка вплоть до локальной ишемии [50]. Эти изменения происходят уже через 2 часа после контакта.

6. СОВРЕМЕННАЯ ДИАГНОСТИКА АТРОФИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА

Основным методом диагностики атрофии является морфологический [1]. Проводится эндоскопия с забором биопсийного материала по методике, рекомендованной Сиднейской системой. На практике такая выборочная биопсия не позволяет получить полную информацию о состоянии слизистой оболочки желудка и способствует гипо- или гипердиагностике. Проблема точности диагностики заключается в том, что атрофия слизистой может быть имитирована в ситуациях диффузной воспалительной инфильтрации, раздвигающей железы и снижающее их количество в поле зрения, но не изменяющей их абсолютного числа. Отличить истинную атрофию от ложной можно только на основании повторного морфологического исследования после курса противовоспалительной терапии. Если остаются фиброзные прослойки и желез по-прежнему мало, то имеется истинная атрофия [1]. Для определения наличия кишечной метаплазии используется витальное окрашивание СОЖ метиленовым синим.

Диагностика атрофии слизистой оболочки желудка при стандартной эндоскопии основывалась на выявлении общепринятых эндоскопических симптомов: просвечивании крупных и мелких сосудов, капиллярной сети; очагового углубления слизистой белесого цвета; «чередовании незначительно истонченной слизистой с небольшими полями западения серо-белесоватого цвета, разнообразной конфигурации» [9]; чередовании участков истончения с нормальными полями розового цвета; выявлении границы между истонченной слизистой, тусклостью слизистой.

Очередной импульс в изучении патологии желудка, в том числе при атрофии СОЖ произошел благодаря применению видеоэндоскопии с увеличением. Стало возможным во время эндоскопического исследования получить изображение структуры слизистой оболочки желудка, увеличенного до 115 раз.

Основой клинического применения увеличивающей эндоскопии для верификации изменений микростроения СОЖ, в том числе при атрофии стали результаты работ по стереоскопии препаратов СОЖ *in vitro*. Классификация составленная Sakaki, основанная на структуре рельефа слизистой оболочки желудка получаемой при эндоскопии с увеличением [80], представлена на рисунке 1. *Официального общепринятого перевода классификационных терминов на русский язык нет, поэтому в*

работе использован перевод автора. Для нормальной слизистой оболочки тела желудка характерны два типа рельефа «мелко точечные ямки» (А) и «короткие линейные ямки» (В). В антральном отделе желудочные поля имеют рельеф «углубленных полос» (С).

Sakaki's classification

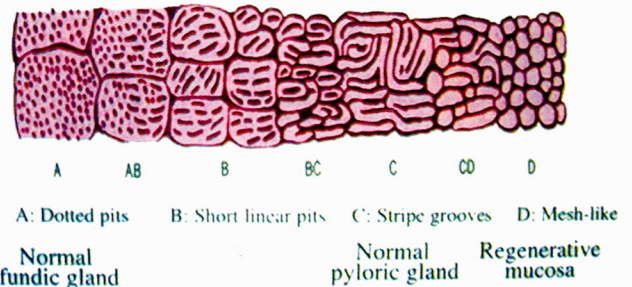


Рис. 1. Классификация рельефа слизистой оболочки желудка по Sakaki.

A: Dotted pits – Пунктирные ямки, B: Short linear pits – Короткие линейные ямки, C: Stripe grooves – Углубленные полосы, D: Mesh-like – Подобный сетке

Выделяется 4 основных типа рельефа и их комбинация, что в совокупности составляет 7 типов.

При атрофии желез тела желудка наблюдается перестройка по типу «углубленных полос» или «ячеек сетки», либо коротких линейных желез. Для атрофии с кишечной метаплазией характерен вид слизистой при увеличивающей эндоскопии как «ячейки сетки» [79].

Пионерами увеличивающей эндоскопии выступили японские исследователи. С целью ранней диагностики новообразований желудка основной упор сделан на идентификацию очаговых и локальных поражений слизистой оболочки желудка, являющихся предшественниками рака. Используя эндоскопию с увеличением была описана нормальная анатомия слизистой оболочки различных отделов желудка [79,80]. Был определен характер рельефа стенки желудка при эндоскопии с увеличением в отсутствие *Hp* инфекции [62, 96, 97]. Проведено сопоставление гистологической и эндоскопической структур слизистой оболочки желудка. Схематическое изображение соотношения вида СОЖ при эндоскопии с оптическим увеличением, гистологическим строением и анатомическими ориентирами (рис. 2).

Данная область эндоскопии очень молодая, переживающая процесс накопления клинического материала и формирования новой терминологии. Эндоскопия с оптическим увеличением позволяет визуализировать рельеф поверхности исследуемого органа и микроваскулярную сеть.

Установлены параметры нормальной слизистой при эндоскопии с увеличением, после успешной эрадикационной терапии [15, 78, 96, 97]. При *Hp* инфицировании наблюдается отек, расширение красного сектора

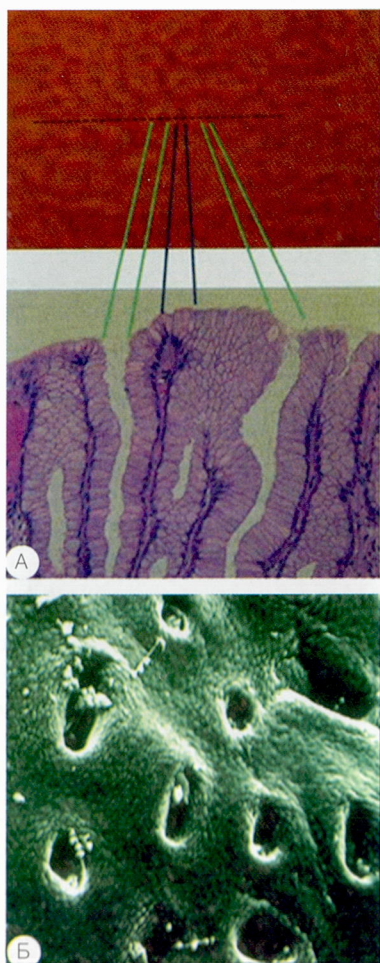


Рис. 2. Сопоставление изображения слизистой желудка. А – при эндоскопии с увеличением и В – гистологического строения, С – при электронной микроскопии.

желудочных полей, сужение белого сектора желудочных полей и валиков, извращенный рисунок микрокапиллярной сети или исчезновение сосудистого рисунка. При успешной эрадикационной терапии эти проявления исчезают, проходит отек и гиперемия, вновь просматриваются желудочные валики, последние приобретают вид крошечного отверстия, перфорантные собирательные вены так же становятся визуализируемыми.

Японскими авторами прослежена закономерность изменения структуры желудочных желез на протяжении пяти лет после успешной эрадикации *Нр* с формированием атрофии СОЖ. структура слизистой при эндоскопии с увеличением характеризуется как трубчатая или трубочатая [63, 96] и отражена на рисунке 3.

Международная группа авторов провела свое исследование с целью найти описательную характеристику при эндоскопии с увеличением слизистой желудка и корреляцию с *Нр* ассоциированным гастритом и атрофическим гастритом [15]. Выделили 4 группы по комплексу признаков, главной составляющей этих комплек-

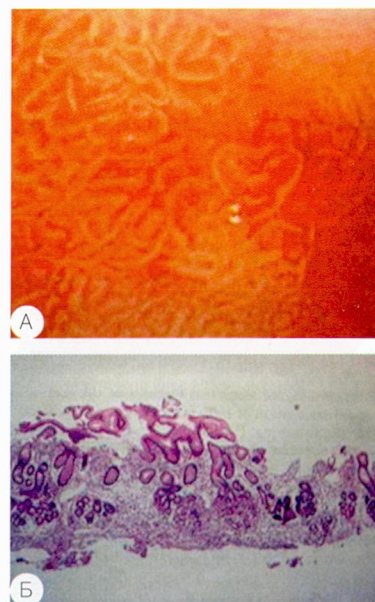


Рис. 3. Эндоскопия с увеличением при атрофическом гастрите. А – трубчатый тип строения желудочных желез, Б – гистологический препарат атрофии СОЖ (Yagi)

сов признаков является характеристика микрососудистой сети. Авторам удалось с статистически значимыми различиями выделить симптомокомплекс признаков, характерных для атрофии СОЖ, это потеря нормального строения желез и нерегулярное строение микрососудистой сети. Их выводы совпали с результатами работы японских ученых [90].

В основе диагностики при эндоскопии с увеличением лежит верификация двух основных структур: 1) субэпителиальной архитектоники микроваскулярной сети (MV) и 2) микроструктуры поверхности слизистой (MS). Применение эндоскопии с функцией осмотра в узком спектре света (NBI) позволяет более четко идентифицировать эти структуры.

Субэпителиальная архитектоника микроваскулярной сети (MV) делится на два типа: для тела и антрального отдела желудка. Для тела желудка характерна «honeycomb-like subepithelial capillary network (SECN) pattern with collecting venules (CV)» – подобная сотам субэпителиальная микроваскулярная архитектоника и собирательные вены. В режиме NBI субэпителиальная капиллярная сеть и собирательные вены становятся четко видимыми (рис. 4).

В антральном отделе субэпителиальная капиллярная сеть имеет строение coil-shaped SECN, что можно перевести как имеющую форму катушки. Собирательная вена просматривается глубже и не так четко, ямки имеют линейную или ретикулярную форму (рис. 5).

Используя новые возможности эндоскопии с увеличением и режим осмотра в узком спектре света, удалось вы-

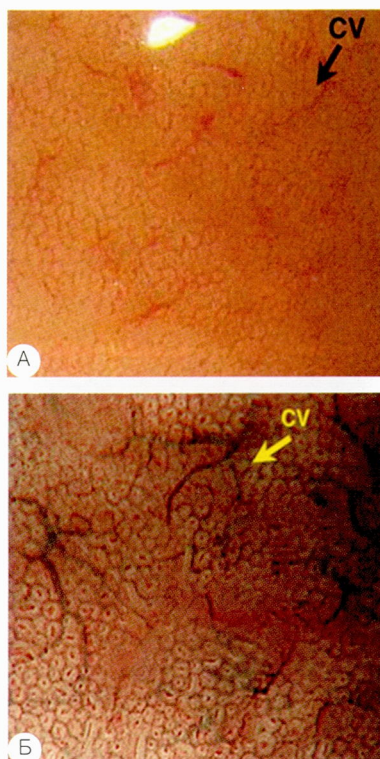


Рис. 4. Строение субэпителиальной капиллярной сети и собирательных венул в теле желудка при А – эндоскопии с увеличением и Б – в режиме NBI (Yao K)

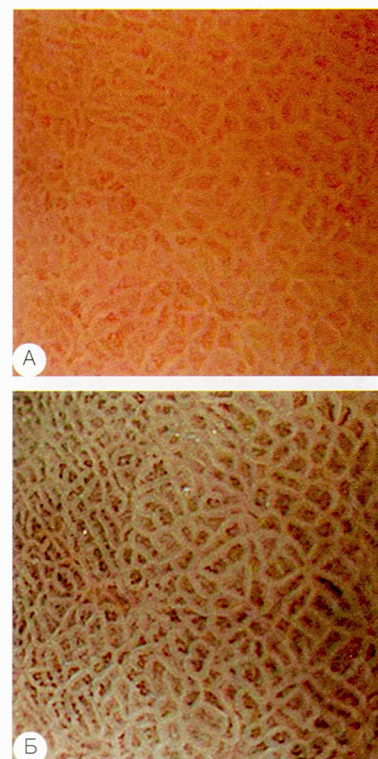


Рис. 5. Строение субэпителиальной капиллярной сети и собирательных венул в антральном отделе желудка при А – эндоскопии с увеличением и Б – в режиме NBI (Yao K).

делить ещё 3 типа вида слизистой при хроническом гастрите, ассоциированном с инфекцией *Нр* и атрофией. Вторым типом характеризуется присутствием субэпителиальной капиллярной сети в виде пчелиных сот, но исчезновением рисунка собирательных венул (рис. 6 а).

Третьим типом характеризуется исчезновение рисунка, как субэпителиальной капиллярной сети, так и собирательных венул, но отмечается увеличение ямок желез, окруженных эритемой (рис. 6 б). Атрофический гастрит относится к четвертому типу и характеризуется исчезновением рисунка субэпителиальной микроваскулярной сети и желудочных ямок, а собирательные венулы приобретают нерегулярный характер распространения (рис. 7).

Таким образом, в литературе встречается два варианта описания атрофии слизистой оболочки при эндоскопии с увеличением: исчезновение субэпителиальной капиллярной сети и приобретение нерегулярного строения собирательных венул (четвертый тип) и тубулярный тип строения. Вопрос о микростроении СОЖ при атрофии верифицированной с помощью увеличивающей эндоскопии находится в стадии изучения и накопления материала.

Учитывая значение выявления атрофии слизистой желудка как предшественника рака желудка, началась работа по комплексному использованию определения антител к *Нр*, уровня *Пг I* и *Г17* в качестве скрининга

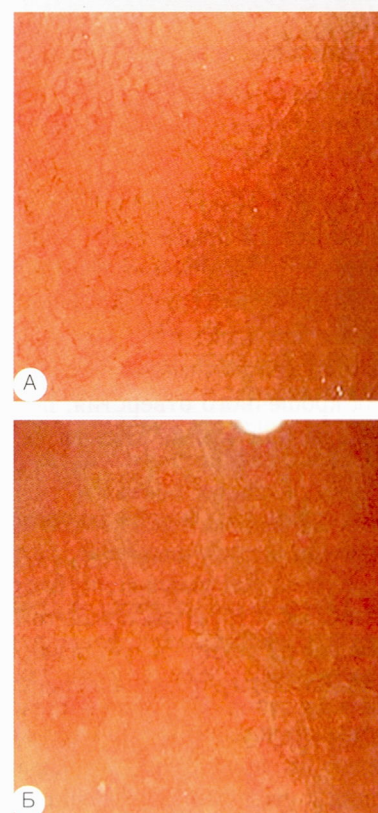


Рис. 6. Эндоскопия с увеличением при *Нр* ассоциированном гастрите А – 2-й тип, Б – 3-й тип.



Рис. 7. Эндоскопия с увеличением при атрофическом гастрите 4 тип строения рельефа.

рака желудка. При скрининге 22 000 пациентов в Финляндии у 50–65 летних пациентов был выявлен в 9% (около 2000 человек) атрофический гастрит тяжелой и средней тяжести. Было проведено 1 344 эндоскопии, при которой выявлено 18 случаев рака (7 инвазивных и 4 ранних форм, 7 дисплазии высокой степени) [85, 86]. Высокую специфичность такого скрининг теста подтверждают и другие исследователи [4, 5, 6, 64, 65]. Этот метод называют «серологической биопсией».

Таким образом, более детальное изучение развитие атрофии может дать ответы на вопросы канцерогенеза, найти способы лечения и профилактики этих заболеваний. На основе анализа литературы установлено, что в патогенезе развития атрофии слизистой оболочки желудка имеется много нерешенных вопросов. Очевидна связь развития рака желудка и атрофии СОЖ, ведущую роль отводится нарушению равновесия в процессах репарации, пролиферации, дифференцировки клеток СОЖ, ангиогенеза, которые зависят от генетических особенностей макроорганизма.

Основными факторами, вызывающими атрофию слизистой оболочки желудка признаны Нр инфекция с антигенами *vacA* и *cagA*, а так же аутоиммунные поражения. Развитие атрофии СОЖ с последующей трансформацией в кишечную метаплазию, дисплазию и рак желудка сопровождается нарушением процессов пролиферации и дифференцировки клеток, которые идут параллельно и относительно автономно и связывают с понятием «клеточный путь», который проходит клетка от стволовой до специализированной.

Эти этапы включают нарушение механизмов апоптоза, синтеза трефоиловых кислот, синтеза факторов роста, интергинов, выделению цитокинов. На первом этапе происходят гуморальные изменения, связанные в частности с синтезом гастрин G-клетками. На основании анализа литературы видно, что остается много нерешенных вопросов этиопатогенеза хронического атрофического гастрита и рака желудка.

В настоящее время появились новые возможности в визуальной диагностике состояния слизистой оболочки желудка, но не достаточно изучены вопросы применения этих методик в диагностике атрофии, не разработаны критерии оценки. В литературе недостаточно данных о соотношении лабораторных показателей проявления атрофии СОЖ и результатов, полученных при эндоскопии с оптическим увеличением.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аруин Л.И., Каппулер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. – М.: Тиада-Х. – 1998. – 496 с.
2. Грищенко Е.Г., Николаева Н.Н. и соав. Морфологические особенности строения слизистой оболочки желудка у мужчин различных соматотипов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки // Росс. Ж. Гастроэнтеролог. Гепат. Колопрокт. – 2003. – Прилож. №5. – № 21. – С. 27.
3. Калиновский В.П. Белки желудочного сока больных раком желудка и другими заболеваниями желудка // Вопросы онкологии. – 1968. – № 6. – С. 572–77.
4. Золоторевский В.Б., Складская О.А. Морфология предрака и раннего рака желудка. Итоги науки и техники. Серия «Патологическая анатомия» под ред. В.В.Серова. – Т. 7. ч.1. – Москва. – 1989. – С. 6–85.
5. Малиновская Н.К., Рапопорт С.И., Лакшин А.А., Вознесенская Л.А. Новые патогенетические подходы к терапии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // РМЖ. – 2005. – Т.7.1. – С. 16–20.
6. Пасечников В.Д., Котелевец С.М., Чуков С.З. Морфологические проявления атрофии слизистой оболочки желудка при *Helicobacter pylori*-ассоциированном гастрите // РЖГГЛ. – 2004. – Т. 1. – С.26–32.
7. Попова Е.А., Елисеенко В.И. Эндоскопическая фотодинамическая терапия в комплексном лечении дуоденальных язв. Автореферат диссертации на соискание ученой степени к.м.н. – Москва. – 2005. – С. 16–19.
8. Пюрвеева К.В., Лапина Т.Л., Ивашкин В.Т., и соавт. Значение сывороточных показателей пепсиногена I, пепсиногена II и гастрина-17 в диагностике атрофического гастрита // РЖГГК. – 2005. – Т. 3. – С. 48–51.
9. Савельев В.С., Буянов В.М. Руководство по клинической эндоскопии. – Москва. – Медицина. – 1985. – С. 106.
10. Сейц И.Ф., Калиновский В.П. Использование теста на пепсиноген-пепсин в клинической диагностике опухолевых заболеваний желудка и в дифференциальной диагностике рака желудка: Метод. реком. – Л., 1978. – С. 17.
11. Хомерики С.Г. Процессы регенерации в слизистой оболочке желудка и канцерогенез // Рос. Журнал Гастроэнт. Гепат. Колопроктологии – 2001. – Т. 2. – С. 17–23.
12. Царегородцева Т.М., Соколова Г.Н., Дубцова У.А. и соавт. Содержание цитокинов в сыворотке крови больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки // Эксп. и клин. Гастроэнтерология. – 2004. – Т. 1. – С. 181.
13. Чиссов В.И., Вашакмадзе Л.А. Рак желудка // Избранные лекции по клинической онкологии. Под ред. Чиссова В.И. и Дарьяловой С.Л. – Москва, 2000. – С. 389–419.
14. Annibale B., Rosaria Aprile M., Ambra G.D. et al. Cure of *Helicobacter pylori* infection in atrophic body gastritis patients does not

improve mucosal atrophy but reduces hypergastrinemia and its related effects on body ECL-cell hyperplasia // Alim. Pharmacol. / Ther 2000. – Vol. 14. – P. 625–34.

15. Anagnostopoulos G.K., Yao K., Kaye P., Fortun P., Fogden E., Shonde A. Folley S., Sunil S., Atherton J., Hawkey C., Ragunath K. High resolution magnification endoscopy can reliably identify the normal gastric mucosa, helicobacter pylori infected stomach and gastric atrophy. MON-G-30 // Gut. – 2006. – Vol. 55 (Suppl V) A86.

94. Yoshihara M., Sumii I.M., Haruma K. Correlation of ratio of serum pepsinogen I and II with prevalence of gastric cancer and adenoma in Japanese subjects // Am. J. Gastroenterol. – 1998. – Vol. 9. – P. 1090–1096.

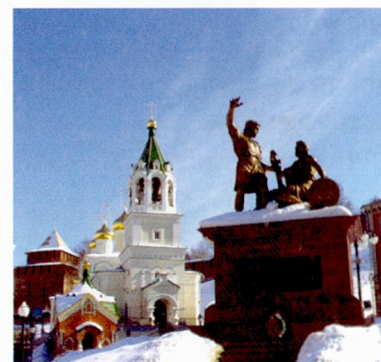
95. Zambon C-F., Navaglia F., Carneiro F. et al. Helicobacter pylori babA2, cagA and sl vacA genes work synergistically in causing intestinal metaplasia // J. Clin. Pathol. – 2003. – Vol. 56. – P. 287–291.

КОНТАКТЫ

Михаил Викторович Князев – заведующий
отделением эндоскопии, к.м.н.
Москва, филиал «Мединцентр» ГлавУпДК
при МИД России
knyazev@medin.ru

ХII МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

27 февраля 2009 года
Нижний Новгород



— Уважаемые коллеги! —

Приглашаем Вас принять участие в ХII межрегиональной научно-практической конференции, посвященной теме:

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ЭНДОСКОПИИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

ОРГАНИЗАТОРЫ:

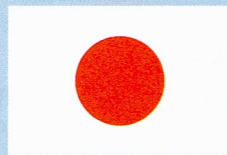
Министерство здравоохранения Нижегородской области, Нижегородское общество эндоскопии,
МЛПУ «Городская больница №13» При поддержке компании Инсен

ОРГКОМИТЕТ КОНФЕРЕНЦИИ:

Субботин Александр Михайлович, председатель НОЭ, главный эндоскопист ДЗ г. Н. Новгород
тел. (831) 294-33-16, Хабазов Игорь Геннадьевич, главный эндоскопист ДЗ НО тел. (831) 411-33-78

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:

г. Нижний Новгород, МЛПУ «Городская больница №13», большой актовый зал.



ХІ РОССИЙСКО-ЯПОНСКИЙ СИМПОЗИУМ

12 февраля 2009 г.

Москва

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ !

РОССИЙСКОЕ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО (РЭНДО)
ПРИ ПОДДЕРЖКЕ РОССИЙСКО-ЯПОНСКОГО ФОНДА МЕДИЦИНСКОГО ОБМЕНА
ПРИГЛАШАЮТ ВАС ПРИНЯТЬ УЧАСТИЕ В ХІ РОССИЙСКО-ЯПОНСКОМ СИМПОЗИУМЕ

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ПЛАНОВОЙ И НЕОТЛОЖНОЙ ЭНДОСКОПИИ

Эндоскопическая диагностика и терапия рака гортани и пищевода.

Профессор Inoue Haruhiro.

Клиника Университета Шова, г. Йокогама.

Эндоскопическая эндосонография органов панкреато-билиарной зоны.

Профессор Kida Mitsuhiro.

Клиника Университета Китасато, г. Токио.

Экстренная эндоскопия верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

Профессор Sato Yuichi.

Клиника Медицинского Университета, г. Ниигата.

Эндоскопическая диагностика и лечение послеоперационных желудочно-кишечных кровотечений.

Старков Ю.Г., Солодинина Е.Н., Шишин К.В.,

Домарев Л.В., Курбонов Х.Х.

Институт хирургии им. А.В. Вишневского, Москва.

Возможности эндоскопии в диагностике и лечении подслизистых образований верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

Солодинина Е.Н., Старков Ю.Г., Шишин К.В.,

Недолужко И.Ю.

Институт хирургии им. А.В. Вишневского, Москва.

Современные эндоскопические методы диагностики и лечения тонкокишечных кровотечений
Федоров Е.Д., Иванова Е.В., Юдин О.И., Тимофеев М.Е.,
Чернякевич П.Л.

РГМУ, ГКБ №31, Москва.

Диагностическая и лечебная эндоскопия у больных предопухолевыми заболеваниями и опухолями гортани.

Поддубный Б.К., Унгиадзе Г.В.

РОНЦ им. Блохина, Москва.

Место проведения:

Москва, Большая Серпуховская ул., 27

Институт хирургии А.В. Вишневского Росмедтехнологий