

УДК 616.33-002-007.23-003.972

М.С. НОВИЦКАЯ, Д.А. КАЙБУЛЛАЕВА

Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней МЗ РК, г. Алматы

АТРОФИЧЕСКИЙ ГАСТРИТ (обзор литературы)



Новицкая М.С.

Атрофический гастрит и кишечная метаплазия – часто встречающиеся патологии, связанные с повышенным риском развития рака желудка. Эндоскопическое, морфологическое и серологическое исследования являются наиболее важными составляющими в диагностике предраковой патологии и раннего рака желудка. Проводимая эрадикационная терапия способна предотвратить прогрессирование предраковых состояний только до момента развития кишечной метаплазии, а в отношении атрофии эрадикация хеликобактерной инфекции приводит к значительному уменьшению атрофических изменений в теле, но не в антральном отделе.

Ключевые слова: атрофический гастрит, кишечная метаплазия, *H. pylori*, эрадикационная терапия, рак желудка.

Хронический атрофический гастрит – хронический воспалительный процесс в слизистой оболочке желудка, который ведет к потере железистых клеток желудка и их замещению интерстициальной и фиброзной тканью. Обширная атрофия слизистой оболочки тела желудка, как правило, ассоциируется с гипосекрецией соляной кислоты и нарушением выработки пепсиногена.

Наиболее частым этиологическим факторам, вызывающим атрофический гастрит, признана инфекция *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). В 1994 году Международным агентством по изучению рака (IARC) *H. pylori* признан главной причиной рака желудка и классифицирован как канцерогенное вещество группы I. *H. pylori*, персистируя на желудочном эпителии, вызывают хронический хеликобактерный поверхностный гастрит. Длительно существующий поверхностный хеликобактерный гастрит без соответствующего лечения трансформируется в гастрит атрофический. Доказано, что при *H. pylori*-ассоциированном гастрите процессы атрофии чаще возникают при инфицировании определенными штаммами (Cag A+ и Vac A+) *H. pylori*. Атрофический гастрит, как правило, в течение длительного времени не проявляется клинически, поэтому диагноз хронического гастрита, скорее, морфологический, а не клинический. Морфологически атрофия определяется уменьшением числа функционирующих специализированных клеток желудка. Одним из морфологических признаков атрофического гастрита является кишечная метаплазия, которая традиционно рассматривается как предраковое изменение слизистой оболочки желудка.

Проведенные исследования показали, что риск возникновения рака желудка у инфицированных больных в 2-4 раза выше, чем у неинфицированных. Эта связь опосредована развитием *H. pylori* ассоциированного хронического атрофического гастрита, играющего ведущую роль в патогенетической цепи: норма – поверхностный гастрит – атрофический гастрит – кишечная метаплазия – дисплазия – рак желудка [1].

Среди известных в настоящее время молекулярных механизмов, лежащих в основе канцерогенеза желудка выделен частичный полиморфизм кластера гена интер-

лейкина (IL). В проведенных исследованиях Shibata T. et al. [8] изучил ассоциации между раком желудка и полиморфизмами IL-17A (rs2275913, G-197A) и -17F (rs763780, 7488 T/C) генов. Было установлено, что полиморфизм IL-17A/G-197A значительно связан с развитием рака желудка, особенно кишечного типа. Кроме того, у носителей аллели IL-17A/-197A выявлен повышенный риск развития атрофии слизистой оболочки желудка.

Основным методом диагностики атрофического гастрита является эндоскопическое исследование. Окончательный диагноз устанавливается при помощи морфологического анализа биоптатов слизистой оболочки желудка, взятых во время эндоскопии.

Также в постановке диагноза важно рассмотреть серологические методы диагностики – биомаркеры атрофического гастрита. К ним относятся определение содержания в сыворотке крови пепсиногена I, пепсиногена II и гастрин-17 в качестве маркеров атрофии слизистой оболочки фундального и антрального отделов желудка. Этот малоинвазивный метод позволил выделить несколько разновидностей атрофического гастрита в теле желудка и в антральном отделе. Согласно Европейским рекомендациям MAPS [3] уровни сывороточного пепсиногена (PG) могут указать на обширный атрофический гастрит. У пациентов с низким уровнем пепсиногена, серологические исследования наличия *H. pylori* могут быть полезны для дальнейшего выявления группы высокого риска. Сывороточные пепсиногены, связанные с атрофическими изменениями слизистой оболочки желудка состоят из двух типов: PGI, который в основном выделяется слизистой оболочки фундального отдела и PGII, который выделяют главные клетки, а также пилорические железы и клетки слизистой проксимального отдела слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки. Воспаление слизистой оболочки желудка приводит к увеличению уровня как PGI, так и PGII в сыворотке крови, как правило, с более выраженным увеличением уровня PGII и, следовательно, снижением соотношения PGI/II. С развитием атрофии и потерей специализированных клеток, уровни PGI и PGII могут уменьшиться, но обычно отмечается более значительное снижение PGI, чем PGII, что приводит к дальнейшему снижению соотношения PGI/II. Таким

образом, низкий уровень PGI, низкое соотношение PGI/II, или снижение обоих показателей, являются достоверными показателями атрофических изменений в слизистой оболочке желудка. У людей с положительным сывороточным пепсиногеновым тестом (PGI менее 70 мкг/л, отношение PGI/II менее 3) риск развития рака желудка в течение последующих 14 лет увеличивается в 4 раза по сравнению с серонегативной популяцией [4].

В 2012 году Bornschein J. et al. [5] в проведенном исследовании оценил значение серологических тестов при раке желудка, придя к выводу, что наличие атрофии и положительного статуса CagA являются определяющими факторами для снижения PGI в сыворотке крови больных раком желудка. У пациентов с раком желудка кишечного типа были определены низкий уровень PGI и более низкое соотношение PG I/II по сравнению с диффузным типом рака ($p=0,003$). Выявлена тенденция к низкому уровню PGI в случае положительного CagA-статуса ($p=0,058$). Степень метаплазии кишечника и атрофии обратно пропорционально коррелировала с уровнями сыворотки для PGI и PGI/II ($p<0,01$). При этом серологическая оценка желудочной атрофии путем анализа в сыворотке пепсиногена достоверна только для пациентов с раком кишечного типа.

Таким образом, PGI является хорошим предиктивным маркером развития рака желудка. Использование данного маркера целесообразно в определении групп риска развития дистального рака желудка среди здоровых, с последующей концентрацией современных диагностических и лечебных средств именно на этой части популяции для достижения максимального эффекта [8].

Вопрос эрадикационной терапии

До настоящего времени данные эффективности эрадикационной терапии при атрофическом гастрите и кишечной метаплазии являются противоречивыми.

Kodama M. с соавторами продемонстрировал благоприятный эффект эрадикационной терапии в предупреждении развития рака желудка на фоне хронического атрофического гастрита, но не интестистенальной метаплазии [6].

Четкое доказательство заслуги эрадикационной терапии *H. pylori* показали K. Fukase et al. [2,7]. K. Fukase с соавторами опубликовал результаты исследования, в котором пациентам с эндоскопической резекцией рака желудка ранней стадии была проведена эрадикация *H. pylori* с последующим мониторингом в различные временные интервалы (6, 12, 24 и 36 месяцев). Через 3 года наблюдения рак желудка развился только у 9 из 225 пациентов в группе, где эрадикационная терапия была проведена, по сравнению с 24 из 250 пациентов контрольной группы ($p=0,003$). Полученные результаты позволили сделать вывод, что профилактическая эрадикация *H. pylori* при атрофическом гастрите может значительно снизить риск возникновения рака желудка.

Последние метаанализы по данному вопросу показывают, что желудочная атрофия может быть обратимой только в теле желудка, но не в антральном отделе [9]. Вероятность обратимости желудочной атрофии зависит от степени и расположения атрофии [4], однако неясно, зависит ли эффект эрадикации *H. pylori* от локализации и распространенности атрофии, что в свою очередь подтверждает Kang JM et al.

[10] в своем проспективном исследовании по установлению прогностических факторов по улучшению атрофического гастрита и кишечной метаплазии после эрадикационной терапии. Kang JM с соавторами исследовал 400 пациентов (из них 116 – *H. pylori*-негативные и 284 – *H. pylori*-позитивные), определены пепсиноген I и II, их соотношение. Было показано, что степень атрофии снизилась через 1 и 3 года после успешной эрадикации ($p<0,001$ и $p=0,033$, соответственно). Показано, что прогностически благоприятными факторами в проведении эрадикационной терапии являются низкое соотношение PGI/II (≤ 3), преобладание атрофических изменений в теле желудка.

В крупномасштабном проспективном рандомизированном исследовании, проводимым в Китае Wong B.C et al. [14], не удалось доказать, что эрадикация *H. pylori* ведет к значительному снижению скорости развития рака желудка. Однако было отмечено, что при рассмотрении группы пациентов, которые не имели предраковых изменений в начале исследования, риск развития рака в течение 7,5 года был снижен после того, как была проведена эрадикационная терапия (0 против 6 случаев, $p=0,02$).

Kim N. et al. в своем проспективном исследовании (средний период наблюдения составил 9,4 года) представили данные, о том, что проведение эрадикации *H. pylori*, как фактора снижения заболеваемости раком желудка, более эффективно до развития кишечной метаплазии [13].

В другом исследовании (средний период наблюдения составил 8,6 года) было продемонстрировано значительное снижение развития рака желудка после успешной эрадикации *H. pylori* в сравнении с теми пациентами, у которых имелась персистирующая инфекция [15].

Таким образом, эрадикационная терапия *H. pylori*, по крайней мере, уменьшает прогрессирование кишечной метаплазии желудка [3,11, 12]. Однако, даже после успешной эрадикации хеликобактерной инфекции отмечается развитие рака желудка из кишечной метаплазии.

Выводы

1. Диагностика атрофического гастрита должна проводиться не только на основании морфологического исследования биоптатов слизистой оболочки желудка, но и на определении сывороточных концентраций пепсиногена I, пепсиногена II и гастрин-17, которые отражают функциональную составляющую данной нозологии.

2. Данные литературы свидетельствуют о том, что до сих пор до конца не ясно, приводит ли эрадикационная терапия к снижению риска развития рака у пациентов с обширной кишечной метаплазией или нет, хотя имеются данные, что она замедляет его прогрессию.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

- 1 Янкин А.В. Скрининг рака желудка // Практическая онкология. – 2010. – Т. 11. – №2. – С. 96-97
- 2 Волкова Н.Н. Факторы риска развития атрофического гастрита. Литературный обзор-1617//www.rmj.ru
- 3 Dinis-Ribeiro, M., Areia, M., de Vries A. C.; et al. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS). Guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHS), European Society of Pathology (ESP),

and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) // *Endoscopy* – 2012. – V. 44(01). – P. 74–94 Guideline

4 Oishi Y., Kiyohara Y., Kubo M. et al. The serum pepsinogen test as a predictor of gastric cancer // *Amer. J. Epidemiol.* – 2006. – Vol. 163. – P. 629–637

5 Bornschein J, Selgrad M, Wex T, Kuester D, Malfertheiner P. Serological assessment of gastric mucosal atrophy in gastric cancer // *BMC Gastr.* – 2012 Jan 31. – Vol. 12. – P. 10

6 Kodama M, Murakami K, Okimoto T, Fujioka T. The effect of *Helicobacter pylori* eradication on chronic gastritis. Article in Japanese. // *Nihon Rinsho.* – 2013 Aug. – V. 71(8). – P. 1442–8

7 Fukase K., Kato M., Kikuchi S., Inoue K., Uemura N., Okamoto S., Terao S., Amagai K., Hayashi S., Asaka M. Japan Gast Study Group Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomized controlled trial // *The Lancet.* – 2 August 2008. – Vol. 372. – P. 9636. – P. 392–397

8 Shibata T, Tahara T, Hirata I, Arisawa T. Genetic polymorphism of interleukin-17A and -17F genes in gastric carcinogenesis. // *Hum Immunol.* – 2009 Jul. – V. 70(7). – P. 547–51. Epub 2009 May 3

9 Wang J., Xu L., Shi R. et al. Gastric atrophy and intestinal metaplasia before and after *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. // *Digestion.* – 2011. – V. 83. – P. 253–260

10 Kang JM, Kim N, Shin CM, Lee HS, Lee DH, Jung HC, Song IS. Predictive factors for improvement of atrophic gastritis and intestinal metaplasia after *Helicobacter pylori* eradication: a three-year follow-up study in Korea. // *Helicobacter.* – 2012 Apr. – V. 17(2). – P. 86–95. doi: 10.1111/j.1523-5378.2011.00918.x.

11 Toyokawa T., Suwaki K., Miyake Y. et al. Eradication of *Helicobacter pylori* infection improved gastric mucosal atrophy and prevented progression of intestinal metaplasia, especially in the elderly population: a long-term prospective cohort study. // *J. Gastroenterol // Hepatol.* – 2010. – V. 25. – P. 544–547

12 Yang H.B., Sheu B.S., Wang S.T. et al. *H. pylori* eradication prevents the progression of gastric intestinal metaplasia in

reflux esophagitis patients using long-term esomeprazole. // *Am. J. Gastroenterol.* – 2009. – V. 104. – P. 1642–1649

13 Kim N., Park R.Y., Cho S.I et al. *Helicobacter pylori* infection and development of gastric cancer in Korea: long-term follow-up // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2008. – V. 42. – P. 448–454

14 Wong B.C., Lam S.K., Wong W.M. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial // *JAMA.* – 2004. – V. 291. – P. 187–194

15 Take S., Mizuno M., Ishiki K. et al. The effect of eradicating *Helicobacter pylori* on the development of gastric cancer in patients with peptic ulcer disease. // *Am. J. Gastroenterol.* – 2005. – V. 100. – P. 1037–1042

Т Ұ Ж Ы Р Ы М

М.С. НОВИЦКАЯ, Д.А. КАЙБУЛЛАЕВА

ҚР ДСМ Кардиология және ішкі аурулар ғылыми-зерттеу институты, Алматы қ.

АТРОФИЯЛЫ ГАСТРИТ (әдебиеттер шолуы)

Асқазан мен ішек метаплазиясының сілемейлі қабығының атрофиясы асқазан обыры дамуының жоғары тәуекелімен байланысты. Аталған өзгерістер ішек типіндегі асқазан дисплазиясы мен аденокарциноманың дамуы ықтимал болатын фонды құрайды. Жүргізілетін эрадикациялық емдеудің асқазан обыры дамуының алдын алуға қатысты әлеуеті болады.

Негізгі сөздер: атрофиялы гастрит, ішек метаплазиясы, *H. pylori*, эрадикациялық емдеу, асқазан обыры.

S U M M A R Y

M.S. NOVITSKAYA, D.A. KAIBULLAYEVA

Scientific Research Institute of Cardiology and Internal Diseases under the Ministry of Health of the RK, Almaty c.

ATROPHIC GASTRITIS (review of the literature)

The presence of the gastric mucosa atrophy and intestinal metaplasia is associated with a high risk of gastric carcinoma development. These changes constitute the background against which the development of dysplasia and gastric adenocarcinoma of the intestinal type becomes possible. The eradication therapy performed has the potential for prevention of gastric carcinoma development.

Key words: atrophic gastritis, intestinal metaplasia, *H. pylori*, eradication therapy, gastric carcinoma.