

Патогенез аутоиммунного гастрита и факторы риска злокачественной неоплазии желудка

Е. А. Лосик, В. Т. Ивашкин

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава РФ, Москва, Российская Федерация

Autoimmune gastritis pathogenesis and risk factors of stomach malignant neoplasia

Ye.A. Losik, V.T. Ivashkin

Sechenov First Moscow state medical university, Ministry of healthcare of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

Цель обзора. Осветить возможные пути развития злокачественной неоплазии желудка у пациентов с аутоиммунным гастритом.

Основные положения. Рак желудка традиционно занимает одно из первых мест среди онкологических заболеваний во всем мире. В настоящее время выявлено несколько факторов, повышающих риск его развития. К ним относят атрофические изменения слизистой оболочки и наличие очагов метаплазии. Таким образом, аутоиммунный гастрит можно расценивать как заболевание, естественное течение которого может привести к предраковым изменениям слизистой желудка. Характерным для гастрита типа А может служить развитие карциноида — опухоли из *энтерохромаффиноподобных клеток* (ЭХП-клеток). Постепенное формирование атрофии тела желудка и соответственно уменьшение количества париетальных клеток вызывает в конечном итоге развитие гипергастринемии. Избыточное количество гастринина, в свою очередь, стимулирует ЭХП-клетки и может приводить к развитию их гиперплазии и дисплазии.

Формированию аденокарциномы предшествуют структурные изменения слизистой оболочки —

The aim of review. To demonstrate possible pathways of development of stomach malignant neoplasias at autoimmune gastritis.

Key points. Stomach cancer traditionally occupies one of the first places within oncologic diseases in the world. Nowadays some factors, increasing its risk are revealed. They include mucosal atrophy and presence of foci of metaplasia. Thus, it is possible to consider autoimmune gastritis as disease which natural course can lead to premalignant lesions of the stomach mucosa. Development of carcinoid tumor deriving from *enterochromaffin-like cells* (ECL-cells) is typical for type A gastritis. Gradual development of stomach corpus atrophy and respective reduction of parietal cells number causes final development of hypergastrinemia. Excessive amount of gastrin, in turn, stimulates ECL-cells and can result in their hyperplasia and dysplasia.

Development of adenocarcinoma is preceded by structural mucosal changes: atrophy and metaplasia that result from inflammatory changes at autoimmune gastritis. At the presence of accompanying *H. pylori* infection eradication therapy is strongly recommended today for reduction of neoplasia risk.

Лосик Екатерина Александровна — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова». Контактная информация: kollezion@yandex.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

Losik Yekaterina A — post-graduate student, Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: kollezion@yandex.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1. Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, Sechenov First Moscow state medical university

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова»

атрофия и метаплазия, которые являются результатами воспалительных изменений при аутоиммунном гастрите. При наличии сопутствующей инфекции *H. pylori* для уменьшения количества факторов риска неоплазии желудка в настоящее время пациентам настоятельно рекомендуется проведение эрадикационной терапии.

Заключение. Одной из основных задач в рамках канцерпревенции и ранней диагностики онкологических заболеваний является своевременное распознавание аутоиммунного гастрита и формирование групп пациентов с высоким риском развития рака желудка для постоянного амбулаторного наблюдения.

Ключевые слова: аутоиммунный гастрит, атрофический гастрит, карциноид, аденокарцинома желудка.

Conclusion. One of the primary goals within framework of cancer-prevention and early diagnostics of neoplastic diseases is duly diagnostics of autoimmune gastritis and selection of groups of patients with high risk of stomach cancer for constant out-patient monitoring.

Key words: autoimmune gastritis, atrophic gastritis, carcinoid tumor, adenocarcinoma of the stomach.

Согласно статистическим данным, во всем мире рак желудка занимает одно из ведущих мест среди онкологических заболеваний. К сожалению, этот диагноз часто устанавливается на поздних стадиях, когда единственным выходом является проведение объемных хирургических вмешательств и курсов полихимиотерапии. Таким образом, в настоящее время одной из основных задач терапевта и гастроэнтеролога становится выявление групп населения с высоким риском развития рака желудка и постоянное амбулаторное наблюдение.

Известны факторы, увеличивающие риск развития рака желудка [3]. Некоторые из них представлены в таблице.

Диагноз наследуемых семейных синдромов (аденоматозного полипоза, Пейтца—Егерса) устанавливается на основании проведенных эндоско-

пических исследований с морфологической оценкой выявленных изменений и с учетом данных семейного анамнеза. Обнаружено, что мутация в Е-кадгерине, белке клеточной адгезии, также связана с высоким риском развития рака желудка. К настоящему времени выполнено большое количество исследований, которые выявили некоторые взаимосвязи между генетическими полиморфизмами про- и противовоспалительных цитокинов, клеточными рецепторами иннантной иммунной системы и раком желудка. Однако эти генетические маркеры не применяются в клинической практике, а служат лишь результатами проведенного анализа. Более того, они являются немодифицируемыми факторами.

К модифицируемым факторам относят особенности питания (соленая пища, маринады, копчености, низкое содержание пищевых волокон,

Факторы, повышающие риск развития рака желудка

Генетические факторы	Средовые факторы	Другие факторы
Пол	<i>Helicobacter pylori</i>	Аденома желудка
Семейный аденоматозный полипоз	Вирус Эпштейна—Барра	Пищевод Баррета
	Нитриты	Гамартомы
Диффузный рак желудка (Е-кадгерин CDH1-мутация)	Алкоголь	Болезнь Менетрие
	Соленая, маринованная, копченая пища	Атрофический гастрит
Генетические полиморфизмы про- и противовоспалительных цитокинов	Низкое содержание пищевых волокон, овощей и фруктов	Кишечная метаплазия
Полиморфизм клеточных рецепторов иннантной иммунной системы	Низкое потребление антиоксидантов (аскорбиновая кислота, каротиноиды, фолаты, токоферолы)	Пернициозная анемия Язва желудка
Синдром Пейтца—Егерса	Курение	Полипы дна желудка
		Гиперпластические полипы
		Биопсия в случае дисплазии высокой степени
		Резекция желудка (>20 лет)

овощей и фруктов), вредные привычки (курение, злоупотребление алкогольными напитками).

Большое внимание в последние годы уделяется инфекции *Helicobacter pylori*. Явления воспаления в слизистой оболочке, возникающие в результате инфицирования *H. pylori* (гастрит типа В), признаны одним из факторов, predisposing к развитию рака желудка. Таким образом, проведение эрадикационной терапии становится важным этапом в канцерпревенции [6].

Есть и другие факторы, наличие которых увеличивает риск развития рака. К ним относят аденомы, гиперпластические полипы, язвы желудка, состояние после резекции желудка. Существуют морфологические изменения собственно слизистой оболочки, которые ассоциированы с высоким риском возникновения аденокарциномы желудка: болезнь Менетрие, атрофический гастрит, наличие дисплазии и кишечной метаплазии. Все эти изменения возможно выявить во время рутинного обследования — *эзофагогастродуоденоскопии* (ЭГДС) с морфологической оценкой слизистой оболочки, сформировав тем самым группу пациентов с повышенным риском развития рака.

Аутоиммунный гастрит (гастрит типа А) обусловлен появлением в сыворотке крови антител к париетальным клеткам, реже к внутреннему фактору (фактору Касла) и развитием иммунного воспаления в слизистой оболочке тела желудка с постепенным развитием атрофических изменений. Изучен аутоиммунный гастрит мало: в литературе нет сведений о его истинной распространенности, течении, возможностях терапии. О гастрите типа А в большинстве случаев говорят лишь как о субстрате для развития B_{12} -дефицитной анемии. Вместе с тем в ходе многолетних наблюдений установлено, что риск развития аденокарциномы и карциноида у пациентов с аутоиммунным гастритом в 2–4 раза выше, чем в популяции [4, 5, 8]. Далее будут представлены механизмы формирования рака желудка у этой группы пациентов.

Карциноид

Секреция соляной кислоты париетальными клетками желудка находится под постоянным контролем нейрогуморальных влияний. Известно, что одним из сильнейших стимуляторов кислотообразования является гастрин, продукт секреции G-клеток. При этом существует механизм обратной регуляции: ионы H^+ опосредованно подавляют секрецию гастрина. Таким образом, чем больше выделяется соляной кислоты, тем меньше — гастрина, и наоборот.

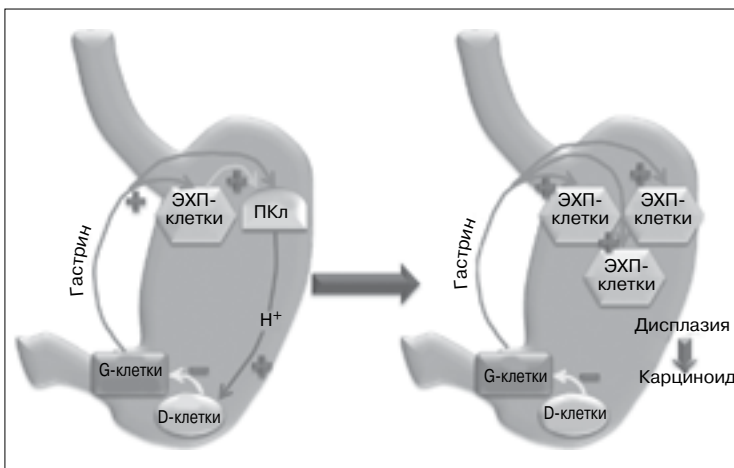


Рис. 1. Механизм развития карциноида при аутоиммунном гастрите.

В отсутствие атрофических изменений слизистой оболочки тела желудка (слева) ионы H^+ опосредованно тормозят секрецию гастрина по механизму обратной отрицательной связи. В условиях гипосекреции у пациентов с аутоиммунным гастритом (справа) эта регуляция нарушается: тормозного действия ионов H^+ нет, следовательно, развивается гипергастринемия. Избыточное количество гастрина, в свою очередь, начинает гиперстимулировать ЭХП-клетки, постепенно приводя их к гиперплазии, а возможно и к дисплазии и карциноиду.

Однако рецепторы к гастрину имеются на мембранах не только париетальных, но и *энтерохромаффиноподобных* клеток (ЭХП-клетки). С течением времени при аутоиммунном гастрите развиваются атрофические изменения слизистой оболочки тела желудка, того отдела, где и сосредоточены париетальные клетки. Эти атрофические изменения характеризуются уменьшением количества париетальных клеток, что в результате приводит к снижению секреции соляной кислоты.

Согласно механизму регуляции в отсутствие тормозного влияния ионов H^+ , секреция гастрина возрастает. Именно этим и обусловлена гипергастринемия у пациентов с аутоиммунным гастритом. Избыточное количество гастрина начинает стимулировать рецепторы на ЭХП-клетках. В дальнейшем возможно появление гиперплазии этих клеток. На фоне гиперпластических изменений может возникнуть дисплазия, а затем развиваться карциноид (рис. 1).

Существование этого механизма подтверждается результатами анализа групп пациентов с карциноидом. По данным Национального института рака (National Cancer Institute, USA), основная группа лиц с морфологически подтвержденным диагнозом карциноида — это женщины, средний возраст которых 63 года. Из анамнеза большинства из них известно о предшествующем снижении уровня секреции соляной кислоты, гипергастринемии или наличии антител к париетальным клеткам. Таким образом, пациенты с аутоиммунным гастритом и развитием атрофических изменений



Рис. 2. Каскад Соргеа. Широко известный каскад Соргеа представляет собой модель прогрессирования изменений слизистой оболочки желудка — от хронического гастрита до неоплазии. Основной причиной развития воспаления в слизистой оболочке признана инфекция *H. pylori*. Одним из этапов является формирование атрофии, что ведет за собой другие структурные изменения — метаплазия, дисплазия, неоплазия. Аутоиммунный гастрит за счет развития воспалительных изменений тела желудка также характеризуется атрофическими изменениями и появлением участков метаплазии. Таким образом, гастрит типа А может служить фоновым заболеванием для развития аденокарциномы желудка

слизистой оболочки тела желудка представляют основную группу риска в отношении развития карциноида.

Аденокарцинома желудка

Аденокарцинома — чаще всего встречающаяся форма злокачественных новообразований желудка. В связи с этим было предпринято множество попыток по изучению предраковых изменений слизистой оболочки органа. В настоящее время наиболее авторитетными в этой области являются работы Р. Соргеа, который после многолетних исследований популяции с высокой заболеваемостью раком желудка создал модель, получившую его имя — каскад Соргеа (рис. 2).

Длительное течение хронического воспаления, обусловленного наличием инфекции *Helicobacter pylori*, неизменно приводит к возникновению атрофических изменений — уменьшению разветвленности и глубины желез, снижению количества секреторных клеток и развитию соединительной ткани в собственной пластинке.

Следующим этапом является формирование кишечной метаплазии, т. е. появление участков слизистой, характерных для тонкой кишки [7]. В результате нормальная структура слизистой оболочки значимо нарушается, а учитывая зону ее поражения при аутоиммунном гастрите — тело желудка — атрофические изменения появляются на значительной площади (рис. 3) [2]. Поэтому кишечная метаплазия в слизистой оболочке тела

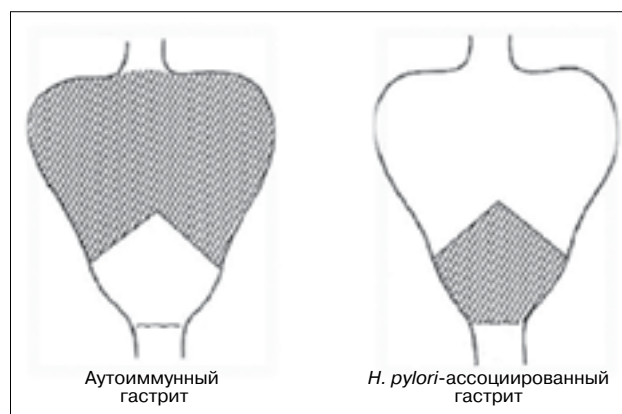


Рис. 3. Области преимущественного поражения слизистой оболочки желудка

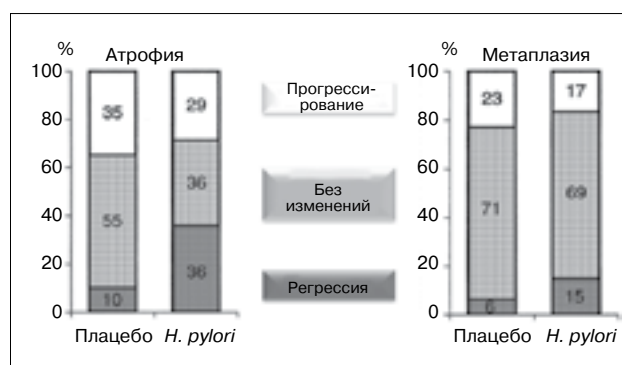


Рис. 4. Динамика изменений слизистой оболочки после проведения эрадикационной терапии (По Р. Соргеа и соавт. [1])

желудка у пациента с аутоиммунным гастритом является частой находкой. Далее, согласно каскаду Соргеа, возможно развитие дисплазии и неоплазии.

Инфекция *H. pylori* широко распространена в популяции. Между тем сообщений о ее распространенности при аутоиммунном гастрите пока нет. Группа пациентов с сочетанным гастритом (аутоиммунным и *H. pylori*-ассоциированным) представляет собой группу повышенного риска развития аденокарциномы в связи с тем, что имеются два фактора агрессии: антитела к париетальным клеткам желудка и *H. pylori*. Таким образом, указанным лицам может быть рекомендовано проведение терапии по устранению *H. pylori*.

Согласно IV Маастрихтскому консенсусу, пациенты с атрофическим гастритом тела желудка подлежат антигеликобактерной терапии во избежание прогрессирования этих изменений [6]. Однако спорным остается вопрос о влиянии эрадикационной терапии на уже имеющиеся атрофию и кишечную метаплазию. Данные Р. Соргеа свидетельствуют о выраженной регрессии атрофических изменений слизистой оболочки и в меньшей степени метаплазии после проведения эрадикационной терапии по сравнению с плацебо (рис. 4) [1].

К сожалению, рекомендации по лечению пациентов с аутоиммунным гастритом еще не разработаны. Нет сведений о скорости прогрессирования атрофических изменений тела желудка, появления очагов кишечной метаплазии, методах гастропротекции. Однако, учитывая канцерогенный потенциал аутоиммунного гастрита, данная группа пациентов не должна выпадать из поля зрения клиницистов.

Заключение

О канцерогенном потенциале аутоиммунного гастрита известно давно. Гастрит типа А ассоциирован с повышенным риском развития карциноида и аденокарциномы желудка. Эти заболе-

вания по современным представлениям являются следствием атрофии слизистой оболочки тела желудка. В рамках канцерпревенции пациентам с атрофическим гастритом и инфекцией *H. pylori* показано проведение эрадикационной терапии.

В настоящее время группа больных аутоиммунным гастритом представляет широкий интерес для исследования этапов патоморфологических изменений, изучения предикторов развития рака желудка или карциноида и механизмов гастропротекции.

Пациенты с гастритом типа А подлежат постоянному амбулаторному наблюдению в целях раннего выявления предраковых изменений слизистой оболочки и рака желудка.

Список литературы

1. Correa P., Fontham E.T.H., Bravo J.C., Bravo L.E., Ruiz B., Zarama G., Realpe J.L., Malcom G.T., Li D., Johnson W.D., Mera R. Chemoprevention of gastric dysplasia: randomized trial of antioxidant supplements and anti-*Helicobacter pylori* therapy. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(23):1881-8.
2. Correa P., Piazuelo M.B. The gastric precancerous cascade. *J Dig Dis* 2012; 13(1):2-9.
3. Gomceli I., Demiriz B., Tez M. Gastric carcinogenesis. *World J Gastroenterol* 2012; 18(37):5164-70.
4. Hemminki K., Liu X., Ji J., Sundquist J., Sundquist K. Autoimmune disease and subsequent digestive tract cancer by histology. *Ann Oncol* 2012; 23(4):927-33.
5. Landgren A.M., Landgren O., Gridley G., Dore G.M., Linet M.S., Morton L.M. Autoimmune disease and subsequent risk of developing alimentary tract cancers among 4.5 million US male veterans. *Cancer* 2011; 117:1163-71.
6. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., Atherton J., Axon A.T.R., Bazzoli F., Gensini G.F., Gisbert J.P., Graham D.Y., Rokkas Th., El-Omar E.M., Kuipers E.J. The European *Helicobacter pylori* Study Group (EHSg). Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61:646-64.
7. Ruggea M., Pennelli G., Pilozi E., Fassan M., Ingravalle G., Russoe V.M., Di Mario F. Gastritis: The histology report. *Dig Liver Dis* 2011; 43:373-84.
8. Ye W., Nyren O. Risk of cancers of the esophagus and stomach by histology or subsite in patients hospitalised for pernicious anaemia. *Gut* 2003; 52:938-41.