

# Современные представления о факторах риска развития рака желудка

В.М. Хомяков, А.Д. Ермошина, С.С. Пирогов, А.Б. Рябов

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал  
Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский  
радиологический центр» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

## Stomach cancer risk factors: the modern concept

V.M. Khomyakov, A.D. Yermoshina, S.S. Pirogov, A.B. Ryabov

Gertsen Moscow oncological research institute, branch Federal government-financed institution «National Medical  
Research Radiological Centre», Ministry of healthcare of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

**Цель обзора.** Систематизировать информацию о факторах риска развития рака желудка с целью осуществления мероприятий по его профилактике, а также выявить группы повышенного риска развития рака желудка для формирования скрининговых программ.

**Основные положения.** Рак желудка (РЖ) во всем мире занимает одну из лидирующих позиций по заболеваемости и смертности среди злокачественных новообразований. На ранних стадиях РЖ проте-

**Aim of review.** To present the systematic overview of the stomach cancer risk factors to determine prophylactic measures and to define high-risk groups of population that can be included to the screening programs.

**Summary.** Stomach cancer (SC) represents one of the leading causes for morbidity and mortality among malignant neoplasms worldwide. SC is asymptomatic at early stages that causes higher rate of locally advanced and disseminated forms of the tumor at primary diagnosis. SC early detection screening programs demonstrated

**Хомяков Владимир Михайлович** – кандидат медицинских наук, руководитель торакоабдоминального хирургического отделения отдела торакоабдоминальной онкохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. Контактная информация: vladimirkhom@mail.ru; 125284, Москва, 2-й Боткинский пр., д. 3. МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

**Khomyakov Vladimir M.** – MD, head of department of thoracic and abdominal surgery, division of thoracic and abdominal surgery, Gertsen Moscow oncological research institute, National Medical Research Radiological Centre. Contact information: vladimirkhom@mail.ru; 125284, Moscow, 2<sup>nd</sup> Botkinsky pr., 3. Gertsen Moscow oncological research institute

**Ермошина Александра Дмитриевна** – аспирант торакоабдоминального хирургического отделения отдела торакоабдоминальной онкохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. Контактная информация: ermoshinaad@gmail.com; 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., д. 3. МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

**Yermoshina Alexandra D.** – postgraduate student, department of thoracic and abdominal surgery, division of thoracic and abdominal surgery, Gertsen Moscow oncological research institute, National Medical Research Radiological Centre. Contact information: ermoshinaad@gmail.com; 125284, Moscow, 2<sup>nd</sup> Botkinsky pr., 3. Gertsen Moscow oncological research institute.

**Пирогов Сергей Сергеевич** – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник эндоскопического отделения МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. Контактная информация: pirogov@mail.ru; 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., д. 3. МНИОИ им.П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

**Pirogov Sergey S.** – MD, chief research associate, department of endoscopy, Gertsen Moscow oncological research institute, National Medical Research Radiological Centre. Contact information: pirogov@mail.ru; 125284, Moscow, 2<sup>nd</sup> Botkinsky pr., 3. Gertsen Moscow oncological research institute.

**Рябов Андрей Борисович** – доктор медицинских наук, руководитель отдела торакоабдоминальной онкохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. Контактная информация: ryabovdoc@mail.ru; 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., д. 3. МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

**Ryabov Andrey B.** – MD, PhD, head of department of thoracic and abdominal surgery, division of thoracic and abdominal surgery, Gertsen Moscow oncological research institute, National Medical Research Radiological Centre. Contact information: ryabovdoc@mail.ru; 125284, Moscow, 2<sup>nd</sup> Botkinsky pr., 3. Gertsen Moscow oncological research institute.

Поступила: 09.08.2017 / Received: 09.08.2017

кает бессимптомно, что объясняет высокую частоту выявления его местно-распространенных и диссеминированных форм при первичной диагностике. Скрининговые программы, направленные на раннее выявление РЖ, показали свою эффективность лишь в Азиатском регионе. Основную роль в раннем выявлении данного заболевания играет онкологическая настороженность врачей поликлинического звена и гастроэнтерологов, а также информированность пациентов. Понимание основных причин и механизмов развития РЖ, знание ключевых факторов риска позволяют выделять группы риска развития данной патологии среди населения и активно выявлять предраковые заболевания и начальные формы РЖ.

**Заключение.** Рак желудка — полиэтиологичное заболевание, которое развивается под воздействием и при взаимодействии внешних и внутренних факторов. РЖ кишечного типа и РЖ диффузного типа имеют различный патогенез и факторы риска. Оценка факторов риска позволяет осуществлять профилактику заболевания, а также выявлять группы риска, в которых необходимо проводить мероприятия по профилактике и ранней диагностике РЖ.  
**Ключевые слова:** рак желудка, факторы риска развития рака желудка, диффузный тип, кишечный тип, эндогенные факторы, экзогенные факторы.

high efficacy only in the Asian region. The main role in early detection of this disease is played by oncological alertness of doctors at outpatient clinics and gastroenterologists, as well as the patient education. The understanding of basic etiologic and predisposing factors and mechanisms of SC development, knowledge of key risk factors allow to distinguish high-risk groups from the general population and to carry out active revealing of premalignant lesions and early forms of SC.

**Conclusion.** Stomach cancer is a multifactorial disease which develops under effect and interaction of external and internal factors. Intestinal type SC and diffuse type SC have various pathogenesis and risk factors. Risk factor estimation provides effective prophylaxis of the disease, and also to reveal high risk groups for preventive and screening programs.

**Key words:** stomach cancer, stomach cancer risk factors, diffuse type, intestinal type, internal causes, exogenous factors.

**Для цитирования:** Хомяков В.М., Ермошина А.Д., Пирогов С.С., Рябов А.Б. Современные представления о факторах риска развития рака желудка. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017;27(6):78-86  
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-6-78-86

**For citation:** Khomyakov V.M., Yermoshina A.D., Pirogov S.S., Ryabov A.B. Stomach cancer risk factors: the modern concept Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(6):78-86  
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-6-78-86

## Актуальность

Несмотря на неуклонное снижение заболеваемости *раком желудка* (РЖ) во второй половине XX века, он остается одной из наиболее распространенных форм злокачественных новообразований человека, занимая пятое место среди всех злокачественных новообразований и третье — в структуре смертности при злокачественных новообразованиях [1, 2]. Ежегодно в мире выявляют около 952 тыс. новых больных РЖ и фиксируют около 723 тыс. случаев смерти от данного заболевания [3]. Наиболее высокую заболеваемость регистрируют в Юго-Восточной Азии (24 на 100000 мужчин, 9,8 на 100000 женщин), самую низкую — в Северной Америке (2,8 и 1,5 соответственно).

В нашей стране ежегодно диагноз РЖ впервые устанавливают примерно около 36 тыс. пациентам. Мужчины болеют в 1,3 раз чаще женщин, пик заболеваемости приходится на возраст 64–68 лет [4].

РЖ на ранних стадиях, как правило, протекает бессимптомно, что объясняет высокую частоту

выявления запущенных форм при первичной диагностике (у 70% больных III–IV стадия).

Эффективность скрининговых программ, направленных на раннее выявление РЖ, отмечена лишь в странах с высокой заболеваемостью (Япония, Чили, Венесуэла), в то время как в странах Европы, США и бывших советских республиках РЖ чаще выявляют на стадии местно-распространенного или метастатического процесса, что снижает эффективность проводимого противоопухолевого лечения. Понимание основных причин и механизмов развития РЖ, знание ключевых факторов риска позволяют активно выявлять предраковые заболевания и начальные формы РЖ среди лиц, относящихся к группе риска развития данного заболевания. Это в свою очередь должно привести к снижению заболеваемости и смертности благодаря лечению предраковых заболеваний, а также увеличению количества ранних форм в структуре заболеваемости РЖ, при которых 5-летняя выживаемость после радикального хирургического и эндоскопического лечения достигает 95% [5].

## Типы рака желудка по Lauren и их особенности

При рассмотрении факторов риска следует учитывать, что РЖ является гетерогенным заболеванием, включающим различные по этиологии и патогенезу гистологические и генетические формы опухолей. Предикторы развития РЖ для каждой формы следует рассматривать отдельно.

Первое деление РЖ в зависимости от молекулярно-генетических и патоморфологических особенностей было отражено в классификации, предложенной Р. Lauren еще в 1965 г. Согласно данной классификации, были выделены кишечный и диффузный типы РЖ [6].

*Рак желудка кишечного типа (РЖКТ)* по строению сходен с опухолями кишечника (откуда и берет свое название) и представлен отчетливо выраженными железистыми структурами, состоящими из высокодифференцированного цилиндрического эпителия с развитой щеточной каёмкой (рис. 1). Эта форма опухоли, локализуемая преимущественно в дистальных отделах желудка, исторически преобладала в регионах с высокой заболеваемостью [7].

В патогенезе РЖКТ превалируют экзогенные факторы, включающие особенности питания и образа жизни (см. «Пищевые факторы риска»), а также хроническая инфекция *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). При развитии этой формы опухоли отчетливо прослеживается каскад последовательных предраковых изменений слизистой оболочки: хронический активный гастрит без атрофии → хронический атрофический гастрит → кишечная метаплазия и дисплазия с последующим переходом тяжелой дисплазии в инвазивный РЖ [8]. В то же время молекулярно-генетические механизмы возникновения РЖКТ по-прежнему неясны.

РЖКТ чаще метастазирует гематогенно, экспрессирует Her2/neu в 5–10% случаев и характеризуется относительно более благоприятным течением и прогнозом. Именно заболеваемость РЖ этой формы снизилась в наибольшей степени под воздействием изменений характера питания и широкого применения антигеликобактерной терапии [9].

Следует отметить, что аденокарцинома кардии и нижней трети пищевода, хотя и формально представлена опухолью кишечного типа, существенно отличается от дистального РЖКТ по патогенезу, генетическому профилю (CIN-тип), течению и прогнозу [10].

*Рак желудка диффузного типа (РЖДТ)* представлен слабоорганизованными группами клеток или одиночными клетками с большим содержанием мюцина в цитоплазме, оттесняющего ядро к периферии (перстневидные клетки) (рис. 2). Морфологические особенности РЖДТ обуслов-

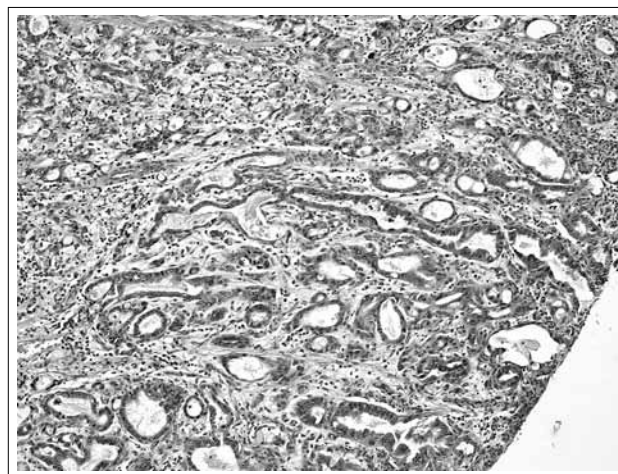


Рис. 1. Микрофотограмма. Рак желудка кишечного типа. Окраска гематоксилином и эозином (материал МНИОИ им. П.А. Герцена)

Fig. 1. Microscopy photo: intestinal type stomach cancer. Hematoxyline and eosine stain (data of Gertsen Moscow oncological research institute)

лены потерей факторов клеточной адгезии, что способствует более активной инвазии и раннему началу метастазирования [11].

Одним из ключевых механизмов патогенеза (но, по-видимому, не единственным) данной формы РЖ является утрата экспрессии белка межклеточных контактов E-кадгерина в результате изменения активности гена CDH1. Этот белок находится на поверхности клеточных мембран и отвечает за создание межклеточных соединений, тем самым поддерживая структуру эпителиальной ткани [12]. Изменение активности гена CDH1 чаще всего (в 40–83% случаев) является следствием спорадических соматических мутаций [13].

Для РЖДТ нехарактерно наличие фоновых заболеваний, однако существуют наследственные формы (*наследственный РЖДТ* — НРЖДТ), обусловленные передачей дефектного гена CDH1, расположенного в хромосоме 16q22.1. Эта форма рака наследуется по аутосомно-доминантному типу и характеризуется ранней манифестацией (см. далее). Принимая во внимание сложности ранней диагностики РЖДТ, а также учитывая его крайне агрессивное течение и неблагоприятный прогноз, пациенты с подтвержденной мутацией CDH1 и семейным анамнезом могут являться кандидатами для выполнения профилактической гастрэктомии [14]. На фоне общего снижения заболеваемости РЖ удельный вес РЖДТ продолжает увеличиваться [15].

В отличие от РЖКТ при РЖДТ не выявлено стадийности поражения слизистой оболочки, предшествующего развитию злокачественного процесса, даже если имеется колонизация слизистой оболочки *H. pylori*. Еще одной особенностью

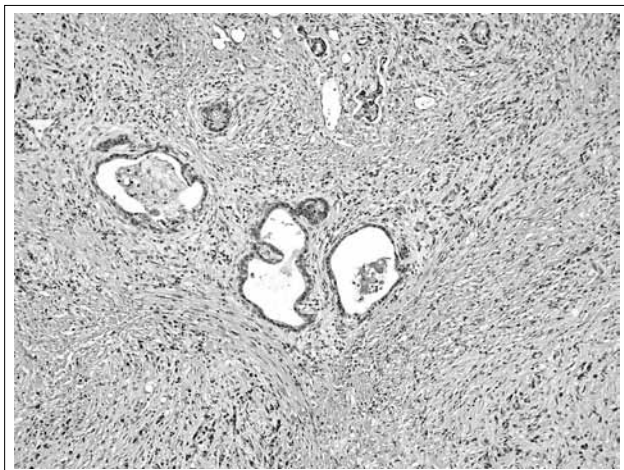


Рис. 2. Микрофотограмма. Рак желудка диффузного типа. Окраска гематоксилином и эозином (материал МНИОИ им. П.А. Герцена)

Fig. 2. Microscopy photo: diffuse type stomach cancer. Hematoxyline and eosine stain (data of Gertsen Moscow oncological research institute)

РЖДТ является мультифокальный характер поражения [16]. Для РЖДТ характерны диффузный инфильтративный рост и высокая частота развития карциноматоза брюшины. Опухоль этого типа чаще развивается у лиц молодого возраста и отличается агрессивным течением, низкой чувствительностью к химиотерапии и неблагоприятным прогнозом [17].

### Предраковые заболевания и изменения

В контексте рассматриваемой проблемы следует разделять собственно факторы риска и предраковые заболевания или изменения, возникшие под воздействием факторов риска и являющиеся промежуточным звеном в процессе злокачественной трансформации нормальной слизистой оболочки желудка.

К основным предраковым заболеваниям желудка в настоящее время относят аденоматозные полипы (риск малигнизации 8–59%) и хронический атрофический гастрит (повышает риск развития заболевания в 3–18 раз), как типа А, так и типа В [18, 19].

Атрофический гастрит характеризуется прогрессирующей атрофией железистого эпителия с потерей обкладочных клеток, а также компенсаторным увеличением производства сывороточного гастрина, являющегося мощным индуктором пролиферации клеток эпителия желудка. Уменьшение количества нормальных экзокринных желез слизистой оболочки желудка вызывает гипохлоргидрию (снижение выработки соляной кислоты), что приводит к повышению уровня рН в желудке. Аномально высокий уровень рН благоприятству-

ет колонизации слизистой оболочки микробными агентами, часть которых содержит нитратредуктазу, обеспечивающую процессы нитрозирования, вызывающие генетические изменения в клетке. На фоне атрофического гастрита также уменьшается количество эндокринных клеток, способствующих регенерации слизистой оболочки [20].

Именно на фоне атрофического гастрита, как правило, реализуется каскад патологических изменений, приводящих к РЖКТ.

*Аденоматозные полипы* (АП) составляют 6–10% всех полипов желудка. АП обычно возникают на фоне хронического атрофического гастрита. Они, как правило, одиночные, расположены в антральном отделе, изредка — в теле желудка и кардии, характеризуются небольшой частотой малигнизации. Риск малигнизации возрастает с увеличением размера полипа и неровности его контура, а также с нарастанием выраженности диспластических изменений [21].

Помимо атрофического гастрита и АП, вклад в развитие РЖ вносят язвенная болезнь желудка вследствие общности их этиологических факторов (заболеваемость выше в 1,8 раза), гипертрофическая гастропатия — болезнь Менетрие (риск малигнизации 2–15%) и иммунодефицитные состояния (гипогаммаглобулинемия) [22].

Непосредственно предраковыми изменениями слизистой оболочки являются кишечная метаплазия и дисплазия желудочного эпителия. Кишечная метаплазия — потенциально обратимое состояние, которое развивается в ответ на хроническую инфекцию *H. pylori*, рефлюкс желчи, воздействие ионизирующего излучения и другие повреждающие факторы. К предраку также относят дисплазию эпителия желудка различной степени тяжести, при этом тяжелая дисплазия является облигатным предраком и в некоторых странах (например, в Японии) ее рассматривают как ранний рак желудка и подвергают обязательному эндоскопическому лечению [23]. Вероятность малигнизации при легкой, умеренной и значительной степени выраженности дисплазии составляет 21, 33 и 57% соответственно. При исследовании препаратов, удаленных во время выполнения гастрэктомии по поводу рака, частота обнаружения дисплазии достигает 40% [24]. Согласно статистическим данным, в течение 20 лет РЖ развивается у 1 из 39 больных с кишечной метаплазией и у 1 из 19 — с дисплазией (HR 6,2 и 10,9 соответственно) [25]. Следует отметить, что роль предраковых изменений слизистой оболочки в патогенезе РЖ доказана только для его кишечного типа.

### Факторы риска

Все факторы риска можно условно разделить на экзогенные и эндогенные (см. таблицу).

### Классификация факторов риска развития рака желудка

Экзогенные факторы	Эндогенные факторы
<p><b>Пищевые</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• избыточное потребление поваренной соли</li> <li>• копченое/соленое/вяленое мясо и мясные деликатесы</li> <li>• пищевые нитраты и нитрозосодержащие компоненты</li> </ul> <p><b>Инфекционные</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>H. pylori</i></li> <li>• вирус Epstein–Barr</li> </ul> <p><b>Факторы внешней среды и образа жизни</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• табакокурение</li> <li>• ожирение</li> <li>• низкий социальный статус</li> <li>• профессиональные вредности</li> </ul> <p><b>Ятрогенные</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• резекция желудка в анамнезе</li> <li>• лучевая/химиолучевая терапия по поводу лимфомы Ходжкина в детском и юношеском возрасте</li> </ul>	<p><b>Наследственные формы рака желудка</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• наследственный рак желудка диффузного типа</li> <li>• синдром фамильного рака желудка кишечного типа</li> <li>• синдром аденокарциномы желудка и полипоза проксимальных отделов желудка</li> </ul> <p><b>Отягощенный онкологический анамнез</b></p> <p><b>Наследственные синдромы, сопровождающиеся полипозом толстой кишки</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• семейный аденоматозный полипоз</li> <li>• наследственный непוליпозный колоректальный рак</li> <li>• синдром Li Fraumeni</li> <li>• синдром Peutz–Jeghers</li> <li>• Группа крови A(II)</li> </ul>

### Экзогенные факторы риска

#### Пищевые факторы

К пищевым факторам, которые достоверно повышают риск развития РЖ, относят потребление чрезмерного количества поваренной соли, диету с высоким (более 30 г/сут) содержанием мясных продуктов, приготовленных с использованием соли, копчения, консервантов (processed meat), а также пищевые нитраты и нитрозосодержащие компоненты.

Известно, что потребление поваренной соли в больших количествах приводит к повреждению слизистой оболочки желудка, при этом повышается ее восприимчивость к воздействию других канцерогенных факторов. Избыточное потребление соленой пищи также ассоциировано с увеличением инфицированности *H. pylori*, а их синергическое взаимодействие вызывает ускорение процессов, приводящих к злокачественной трансформации слизистой оболочки желудка [26, 27].

Именно произошедшие в середине XX века изменения способов хранения продуктов и приготовления пищи, связанные с появлением бытовых холодильников, послужили первым толчком к последующему снижению заболеваемости РЖ [28].

Канцерогенными факторами принято считать также пищевые нитраты и нитрозосодержащие соединения, попадающие в организм человека из потребляемой пищи, алкоголя, табачного дыма и других источников окружающей среды. N-нитрозосоединения образуются после потребления нитратов, которые являются естественными компонентами пищевых продуктов, таких как овощи и картофель, а также используются в каче-

стве пищевых добавок при изготовлении некоторых сыров и колбасных изделий. Процесс всасывания нитратов происходит в желудке, в дальнейшем нитраты секретируются слюнными железами в составе слюны (в концентрированной форме), где происходит их восстановление до нитритов с помощью бактерий, обитающих в ротовой полости, которые содержат фермент нитратредуктазу. Нитриты могут также взаимодействовать с такими соединениями, как амины, амиды и аминокислоты, с образованием N-нитрозосоединений (нитрозаминов и нитрозамидов), которые обладают широким спектром биологических эффектов, основные из которых — канцерогенный, тератогенный и мутагенный.

Согласно результатам большого числа исследований, преобладание в рационе жареной пищи, обработанного мяса и рыбы (с низким содержанием овощей, фруктов, молока и витамина A), а также алкоголя было связано с повышением риска развития РЖ [29, 30]. Мета-анализ показал, что относительный риск развития РЖ, связанный с потреблением 30 г обработанного мяса в день (примерно половина средней порции), составил 1,15 (95% CI 1.04–1.27) [31].

Однако существуют пищевые факторы, способные снизить риск развития РЖ, — свежие овощи и фрукты [32]. Считается, что их протективный эффект связан с высоким содержанием витамина C, который уменьшает образование N-нитрозосоединений. К продуктам, снижающим риск развития злокачественных новообразований желудка, относят также продукты, содержащие пищевые волокна и антиоксиданты ( $\beta$ -каротин) [33]. Кроме того, показано, что риск развития РЖКТ, в том числе ассоциированного с инфек-

цией *H. pylori*, может быть снижен на фоне регулярного применения нестероидных противовоспалительных препаратов [34].

### Инфекционные факторы

К инфекционным факторам относят инфекцию *H. pylori* и вирус *Epstein-Barr* (EBV). Роль *H. pylori* в этиологии РЖ была подтверждена результатами многочисленных экспериментальных, эпидемиологических и проспективных исследований. По данным ВОЗ, инфекция *H. pylori* относится к канцерогенам 1-й группы [35]. *H. pylori* тропен к слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки. Особенность этого микроорганизма состоит в способности повреждать слизистую оболочку желудка путем высвобождения ферментов и токсинов и тем самым повышать уязвимость слизистой оболочки желудка к кислотно-пептическому повреждению. Кроме того, иммунный ответ организма на *H. pylori* вызывает воспалительную реакцию, которая в свою очередь усугубляет повреждение ткани.

Хроническое воспаление, индуцированное *H. pylori*, приводит к нарушению секреторной функции желудка разной степени выраженности и развитию хронического гастрита. Считается, что именно *H. pylori* является причиной перехода от хронического воспаления к атрофии и последующей метаплазии. Запуск процесса канцерогенеза связан, предположительно, с окислительным стрессом, обусловленным индукцией синтеза оксида азота в ответ на воспаление, обусловленное наличием инфекции *H. pylori*. Оксид азота может вызвать повреждение ДНК эпителиальных клеток, что ведет к активации каскада последовательных предраковых изменений слизистой оболочки желудка: хронический активный гастрит без атрофии → хронический атрофический гастрит → кишечная метаплазия (полная, неполная) → дисплазия → инвазивный рак [36].

Существует четыре серотипа *H. pylori* в зависимости от выработки микроорганизмами вакуолизирующего цитотоксина VacA и цитотоксина-ассоциированного белка CagA: серотип I (CagA+, VacA+), серотип Ia (CagA+, VacA-), серотип Ib (CagA-, VacA+), серотип II (CagA-, VacA-) [37].

*H. pylori* может транслоцировать белок CagA в клетки желудочного эпителия. После транслокации CagA способен активировать или инактивировать некоторые специфические внутриклеточные сигнальные пути клетки хозяина. CagA нарушает механизмы, поддерживающие нормальную эпителиальную дифференцировку, включая адгезию клеток, поляриность клеток и ингибирование миграции. Следствием этого может быть злокачественная трансформация клеток желудочного эпителия. Наиболее онкогенны серотипы I и Ia. Определение серотипа штаммов *H. pylori* у инфицированных лиц имеет важное прогности-

ческое значение, так как у пациентов, у которых выявлены CagA(+)-штаммы *H. pylori*, риск развития язвенной болезни и РЖ значительно выше, чем у инфицированных CagA(-)-штаммами [38].

Цитотоксин VacA ведет себя как пассивный переносчик мочевины, который потенциально способен увеличить проницаемость желудочного эпителия для мочевины, тем самым создавая благоприятную среду для инфицирования *H. pylori*.

Хроническая инфекция *H. pylori* и вызываемый ею атрофический гастрит достоверно повышают риск развития РЖ обоих типов, а эрадикационная терапия снижает этот риск. Однако возникновение опухоли в желудке нельзя объяснить воздействием только инфекционного фактора. Известно, что РЖ развивается у очень небольшого процента лиц, инфицированных *H. pylori*. Заболеваемость по регионам также не совпадает с инфицированностью (самая высокая инфицированность в Африке, где низкая заболеваемость РЖ) [39]. Наконец, парадоксальным является тот факт, что среди больных с дуоденальными язвами, вызванными *H. pylori*, заболеваемость РЖ не повышается или даже снижается. Степень вирулентности различных штаммов *H. pylori*, а также полиморфизм генов цитокинов хозяина непосредственно влияют на исходы *H. pylori*-инфекции, включая малигнизацию. Все это свидетельствует о том, что РЖ — полиэтиологичное заболевание, возникающее при одновременном воздействии и взаимодействии множества факторов, одним из которых может быть данный инфекционный агент.

Вторым инфекционным фактором, который может быть ответствен за развитие РЖ, является EBV: ДНК этого вируса обнаруживают у 5–10% больных РЖ [40]. EBV-ассоциированный РЖ имеет клинические особенности: чаще развивается у мужчин, локализуется преимущественно в кардии или теле желудка, реже метастазирует в лимфатические узлы [41]. У больных EBV-ассоциированным раком РЖ чаще выявляют его диффузный тип. Однако прогноз при EBV-ассоциированном РЖ все же лучше, чем при других формах.

### Факторы внешней среды и образа жизни

К факторам внешней среды и образа жизни относят курение табака (в 1,5 раза повышает риск развития РЖ), ожирение (OR1,22 при BMI>25), низкий социальный статус и ряд профессиональных вредных факторов, в частности связанные с добычей угля, производством резины и металла [42].

Риск развития РЖ может повышаться в результате медицинских воздействий. Одним из основных **ятрогенных факторов** является резекция желудка в анамнезе, при этом злокачественная трансформация после резекции желудка по Бильрот II наблюдается чаще, чем после резекции по Бильрот I [43]. Это может быть связано

с рефлюксом желчи и панкреатического сока, изменяющих pH в желудке и способствующих поддержанию хронического воспаления слизистой оболочки. Риск развития РЖ возрастает с увеличением времени, прошедшего после оперативного вмешательства.

Длительный (в течение нескольких лет) прием ингибиторов протонной помпы и H<sub>2</sub>-блокаторов, а также лучевое воздействие на брюшную полость по поводу лимфомы Ходжкина, особенно в сочетании с прокарбазином (OR=77,5), также являются ятрогенными факторами развития РЖ [44].

### Эндогенные факторы риска

Строго наследственными формами РЖ в настоящее время считают три генетических синдрома:

1) НРЖДТ, вызываемый мутациями гена CDH1, который отвечает за экспрессию белка межклеточных контактов E-кадгерина (данная форма РЖ рассмотрена выше);

2) синдром GAPPs (от англ. — gastric adenocarcinoma & proximal polyposis of the stomach);

3) синдром фамильного РЖ кишечного типа (FIGC).

Наиболее тяжелым из этих синдромов является НРЖДТ, при котором вероятность развития РЖ в течение жизни превышает 80%. Средний возраст больных, в котором возникает опухоль при НРЖДТ, составляет 38 лет. Одной из наиболее вероятных генетических основ данного синдрома является мутация гена CDH1, которая наследуется по аутосомно-доминантному типу [45].

Согласно международным рекомендациям 2015 г., НРЖДТ можно заподозрить при наличии одного из следующих критериев: если имеется как минимум два случая развития РЖ в семье, из которых хотя бы в одном возник РЖДТ; если РЖДТ развился у пациента в возрасте до 40 лет; если имеется сочетание РЖДТ и долькового рака молочной железы у одной больной или у близких родственников при возникновении любой из этих опухолей в возрасте до 50 лет.

Данная форма наследственного РЖ характеризуется ранней манифестацией, агрессивным

течением и крайне неблагоприятным прогнозом. Сочетание клинических критериев НРЖДТ и подтвержденной мутации CDH1 может явиться показанием к выполнению профилактической гастрэктомии в молодом возрасте [46].

Синдром GAPPs обусловлен развитием полипоза фундальных желез в проксимальной части желудка без поражения двенадцатиперстной и толстой кишки. Тип наследования данной патологии аутосомно-доминантный, однако характерна неполная пенетрантность. Рак при этой наследственной патологии локализуется исключительно в проксимальной части желудка [47].

Наличие синдрома FIGC у пациента с отягощенным семейным анамнезом по РЖ следует заподозрить при выявлении опухоли кишечного типа и отсутствии полипов в желудке [48]. Тип наследования данной патологии также аутосомно-доминантный. Генетические нарушения, ответственные за развитие двух последних синдромов, не установлены.

Риск развития РЖ повышен при наследственных синдромах, сопровождающихся полипозом кишечника: семейном аденоматозном полипозе, наследственном неполипозном колоректальном раке (до 10%), синдроме Li Fraumeni, синдроме Peutz–Jeghers и других [49–50]. При наблюдении за этими больными необходимы не только исследование толстой кишки, но и выполнение гастроскопии.

### Заключение

Таким образом, РЖ — полиэтиологичное заболевание, развивающееся под воздействием и при взаимодействии различных факторов риска, как внешних, так и внутренних. Это одна из немногих форм рака, в развитии которой была доказана роль инфекционных агентов. Две основные формы РЖ (кишечного типа и диффузного типа) имеют различный патогенез и факторы риска. Оценка факторов риска позволяет осуществлять профилактику данного заболевания и формировать группы риска для регулярного эндоскопического исследования.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

### Список литературы/References

1. Torre L.A., Bray F., Siegel R.L. et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65(2):87-108.
2. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 v1.0. IARC CancerBase No. 11. Edited by Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Parkin D.M., Forman D., Bray F. Prevalence Worldwide in 2012. IARC, Section of Cancer Surveillance (5/5/2017). [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_population.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx).
3. GLOBOCAN 2012: Stomach Cancer. Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. IARC, Section of Cancer Surveillance (5/5/2017) [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_population.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx).

4. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2017 [Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity and mortality) / ed.: A.D. Kaprin, V. V. Starinsky, G.V. Petrova. M, 2017.].
5. *Siewert J.R., Böttcher K., Roder J.D.* et al. Prognostic relevance of systematic lymph node dissection in gastric carcinoma. German Gastric Carcinoma Study Group. Br J Surg 1993 Aug;80(8):1015-8.
6. *Lauren P.* The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. Acta Pathol Microbiol Scand 1965;64:31-49.
7. *Correa P., Cuello C., Duque E.* Carcinoma and intestinal metaplasia of the stomach in Columbian migrants. J National Cancer Institute 1970; 44: 297.
8. *Correa P.* Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process – First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. Cancer Res 1992; 52:6735.
9. *Henson D.E., Dittus C., Younes M.* et al. Differential trends in the intestinal and diffuse types of gastric carcinoma in the United States, 1973-2000: increase in the signet ring cell type. Arch Pathol Lab Med 2004; 128:765.
10. *Blot W.J., Devesa S.S., Kneller R.W.* et al. Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. JAMA 1991; 265:1287.
11. *Yashiro M., Chung Y.S., Nishimura S.* et al. Establishment of two new scirrhous gastric cancer cell lines: analysis of factors associated with disseminated metastasis. Br J Cancer 1995; 72:1200.
12. *Graziano F., Humar B., Guilford P.* The role of the E-cadherin gene (CDH1) in diffuse gastric cancer susceptibility: from the laboratory to clinical practice. Ann Oncol 2003; 14:1705.
13. *Humar B., Graziano F., Cascinu S.* et al. Association of CDH1 haplotypes with susceptibility to sporadic diffuse gastric cancer. Oncogene 2002; 21:8192.
14. *Caldas C., Carneiro F., Lynch H.T.* et al. Familial gastric cancer: overview and guidelines for management. J Med Genet 1999; 36:873.
15. *Correa P.* Gastric cancer: two epidemics? Dig Dis Sci 2011; 56:1585.
16. *Oliveira C., Seruca R., Carneiro F.* Genetics, pathology, and clinics of familial gastric cancer. Int J Surg Pathol 2006; 14:21.
17. *Yashiro M., Chung Y.S., Nishimura S.* et al. Establishment of two new scirrhous gastric cancer cell lines: analysis of factors associated with disseminated metastasis. Br J Cancer 1995; 72:1200.
18. *Correa P., Haenszel W., Cuello C.* et al. Gastric precancerous process in a high risk population: Cross sectional studies. Cancer Res 1990; 50:4731.
19. *Nakamura T., Nakano G.* Histopathological classification and malignant changes in gastric polyps. J Clin Pathol 1985; 38:754.
20. *Genta R.M.* Acid suppression and gastric atrophy: sifting fact from fiction. Gut 1998; 43 (Suppl 1):S35.
21. *Kolodziejczyk P., Yao T., Oya M.* et al. Long-term follow-up study of patients with gastric adenomas with malignant transformation. An immunohistochemical and histochemical analysis. Cancer 1994; 74:2896.
22. *Rollag A., Jacobsen C.D.* Gastric ulcer and risk of cancer. A five-year follow-up study. Acta Med Scand 1984; 216:105.
23. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma - 2nd English edition. Gastric Cancer 1998; 1(1):10-24.
24. *Rugge M., Farinati F., Baffa R.* et al. Gastric epithelial dysplasia in the natural history of gastric cancer: a multicenter prospective follow-up study. Interdisciplinary Group on Gastric Epithelial Dysplasia. Gastroenterology 1994; 107:1288.
25. *Song H., Ekheden I.G., Zheng Z.* et al. Incidence of gastric cancer among patients with gastric precancerous lesions: observational cohort study in a low risk Western population. Br Med J 2015; 351: h3867.
26. *Shikata K., Kiyohara Y., Kubo M.* et al. A prospective study of dietary salt intake and gastric cancer incidence in a defined Japanese population: the Hisayama study. Int J Cancer 2006; 119:196.
27. *Peleteiro B., Lopes C., Figueiredo C., Lunet N.* Salt intake and gastric cancer risk according to Helicobacter pylori infection, smoking, tumour site and histological type. Br J Cancer 2011; 104:198.
28. *Park B., Shin A., Park S.K.* et al. Ecological study for refrigerator use, salt, vegetable, and fruit intakes, and gastric cancer. Cancer Causes Control 2011; 22:1497.
29. *González C.A., Jakszyn P., Pera G.* et al. Meat intake and risk of stomach and esophageal adenocarcinoma within the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). J Natl Cancer Inst 2006; 98:345.
30. *Zhu H., Yang X., Zhang C.* et al. Red and processed meat intake is associated with higher gastric cancer risk: a meta-analysis of epidemiological observational studies. PLoS One 2013 Aug 14;8(8): e70955.
31. *Larsson S.C., Orsini N., Wolk A.* Processed meat consumption and stomach cancer risk: a meta-analysis. J Natl Cancer Inst 2006; 98:1078.
32. *Tsugane S., Sasazuki S.* Diet and the risk of gastric cancer: review of epidemiological evidence. Gastric Cancer 2007; 10:75.
33. *Zhang Z., Xu G., Ma M.* et al. Dietary fiber intake reduces risk for gastric cancer: a meta-analysis. Gastroenterology 2013; 145:113.
34. *Wu C.Y., Wu M.S., Kuo K.N.* et al. Effective reduction of gastric cancer risk with regular use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Helicobacter pylori-infected patients. J Clin Oncol 2010; 28:2952.
35. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Schistosomes, Liver Flukes and *Helicobacter pylori*. Vol 61 of IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 1994 Prevalence Worldwide in 2012. IARC, Section of Cancer Surveillance (5/5/2017). <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol61/index.php>
36. *Correa P.* A human model of gastric carcinogenesis. Cancer Res 1988; 48: 3554.
37. *Пасечников В.Д., Чуков С.З.* Определяют ли факторы вирулентности *H. pylori* характер гастродуоденальной патологии? Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2001;9(2, Suppl 13):74-81 [Pasechnikov V.D. Chukov S.Z. Do *H. pylori* virulence factors determine the pattern of gastroduodenal diseases? Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2001; 9(2, Suppl 13):74-81].
38. *Rudi J., Rudy A., Maiwald M.* et al. Direct determination of Helicobacter pylori vacA genotypes and cagA gene in gastric biopsies and relationship to gastrointestinal diseases. Am J Gastroenterol 1999; 94, 6:1525.
39. *Holcombe C.* *Helicobacter pylori*: the African enigma. Gut 1992; 33:429.
40. *Boysen T., Mohammadi M., Melbye M.* et al. EBV-associated gastric carcinoma in high- and low-incidence areas for nasopharyngeal carcinoma. Br J Cancer 2009; 101:530.
41. *Kusano M., Toyota M., Suzuki H.* et al. Genetic, epigenetic, and clinicopathologic features of gastric carcinomas with the CpG island methylator phenotype and an association with Epstein-Barr virus. Cancer 2006; 106:1467.
42. *Yang P., Zhou Y., Chen B.* et al. Overweight, obesity and gastric cancer risk: results from a meta-analysis of cohort studies. Eur J Cancer 2009; 45:2867-73.
43. *Takeno S., Hashimoto T., Maki K.* et al. Gastric cancer arising from the remnant stomach after distal gastrectomy: a review. World J Gastroenterol 2014; 20:13734.
44. *Morton L.M., Dores G.M., Curtis R.E.* et al. Stomach cancer risk after treatment for Hodgkin lymphoma. J Clin Oncol 2013; 31:3369.
45. *Hansford S., Kaurah P., Li-Chang H.* et al. Hereditary



- Diffuse Gastric Cancer Syndrome: CDH1 Mutations and Beyond. *JAMA Oncol* 2015; 1:23.
46. *Van der Post R.S., Vogelaar I.P., Carneiro F.* et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline CDH1 mutation carriers. *J Med Genet* 2015; 52:361.
  47. *Worthley D.L., Phillips K.D., Wayte N.* et al. Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach (GAPPS): a new autosomal dominant syndrome. *Gut* 2012; 61:774.
  48. *Corso G., Roncalli F., Marrelli D.* et al. History, pathogenesis, and management of familial gastric cancer: original study of John XXIII's family. *Biomed Res Int* 2013; 2013:385132.
  49. *Alexander J.R., Andreas J.M., Buchi K.* et al. High prevalence of adenomatous polyps of the duodenal papilla in familial adenomatous polyposis. *Dig Dis Sci* 1989, 34: 167.
  50. *Vasen H.F., Wijnen J.T., Khan M.* et al. Cancer risk in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer diagnosed by mutation analysis. *Gastroenterology* 1996; 110:1020.