

И.Л. Пегашева, И.М. Павлович, А.В. Гордиенко

## Предикторы развития рака желудка: предраковые изменения слизистой оболочки желудка (кишечная метаплазия и дисплазия), факторы патогенности *Helicobacter pylori* (Cag A, Vac A)

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

**Резюме.** Проблема распространенности онкологических заболеваний становится все более актуальной с каждым годом. Современная наука добилась определенных значительных успехов в диагностике и лечении онкологических заболеваний. Однако, несмотря на это, большое количество новообразований не всегда удается выявить на ранних стадиях, вследствие чего снижается уровень выживаемости пациентов после проведения лечения даже в лучших онкологических центрах, а в некоторых случаях современная медицина бессильна. В структуре онкологической заболеваемости одной из ведущих локализаций являются злокачественные новообразования желудочно-кишечного тракта. Так как процесс развития предраковых заболеваний занимает несколько десятилетий, перспективы их раннего выявления благоприятны, но проблема заключается в отсутствии подходящей пробы для скрининга рака желудка, причем симптомы появляются в течение короткого периода, предшествующего развитию рака желудка. Главной задачей изучения хеликобактер-ассоциированных заболеваний остается профилактика рака желудка, в связи с чем, продолжается поиск адекватных способов как можно более раннего выявления этого заболевания, что в свою очередь, определяет необходимость поиска новых маркеров предрака и рака желудка, в том числе генов, повышающих риск образования аденокарциномы желудка. Возможность предотвратить развитие рака желудка обусловлена тем, что при своевременно начатом лечении некоторые изменения слизистой оболочки обратимы, что, в свою очередь, зависит от их ранней диагностики. Рассматриваются проблемы выявления предикторов развития рака желудка: роль *Helicobacter pylori*, влияние некоторых факторов патогенности хеликобактерной инфекции на развитие кишечной метаплазии и дисплазии слизистой оболочки желудка на этапах скринингового исследования. Обнаружение предикторов раковых изменений слизистой оболочки желудка – это лучший способ сократить заболеваемость и смертность от рака желудка.

**Ключевые слова:** каскад Корреа, пепсиноген, факторы патогенности *Helicobacter pylori* (Cag A и Vac A), атрофический гастрит, кишечная метаплазия, дисплазия, предрак, рак желудка.

С каждым годом проблема распространенности онкологических заболеваний становится все более актуальной. Современная медицина достигла значительных успехов в диагностике и лечении этих заболеваний, однако даже в лучших онкологических учреждениях отмечается незначительный прирост выживаемости после проведения лечения. Прогнозы ученых Международного агентства по исследованию рака (IARC) [25] таковы: к 2030 г. во всем мире число заболевших раком увеличится на 75%, а в странах с развитой и развивающейся промышленностью может превысить 93%. Согласно литературным данным, в последнее время отмечается тенденция к росту заболеваемости и смертности от рака во всем мире, прослеживается зависимость от уровня доходов населения. По данным IARC [35], страны с высоким уровнем доходов имеют самые высокие показатели заболеваемости раком желудка (РЖ), что связано, вероятно, с их более ранней диагностикой. А это, в свою очередь, способствует своевременности проведения лечения и снижения показателей смертности в этих странах.

А.В. Масленникова и др. [10] отмечают, что на сегодняшний день Россия занимает первое место в мире по уровню заболеваемости раком. За Россией следуют страны Восточной Азии, а также страны Центральной Африки. Согласно статистическим данным,

ежегодно в России регистрируется около 500 тыс. случаев заболевания раком, в то время как в мире ежегодная статистика свидетельствует о более 10 млн. случаев регистрации первично заболевших. В российских онкологических клиниках фиксируется прирост новых пациентов около 3% в год.

В 2015 г. в Российской Федерации (РФ) зарегистрирован 589341 случай злокачественных новообразований (в том числе 270046 у мужчин и 319335 у женщин) [8]. Прирост данного показателя по сравнению с 2014 г. составил 4%. На конец 2015 г. в территориальных онкологических учреждениях России состояли на учете 3404237 пациентов (в 2014 г. – 3291035 пациентов). Совокупный показатель распространенности составил 2329,8 на 100 тыс. населения.

РЖ является одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей, а также частой причиной смертности от онкологических заболеваний во всем мире (третье и пятое место в мужской и женской популяциях соответственно) [28], при этом удельный вес этой патологии в структуре онкологических заболеваний составляет 12,3% (у мужчин РЖ занимает 2-е место – 14,2%, 3-е место у женщин – 10,4%). РЖ выявляется наиболее часто у лиц старше 45 лет, однако пик заболеваемости приходится на возрастную группу 70–74 лет. При этом мужчины болеют чаще, чем женщины

ны. В разных странах заболеваемость РЖ значительно варьирует. Так, очень высокая заболеваемость РЖ зарегистрирована в Японии, где она составляет 80–90 случаев на 100 тыс. населения (Ямагата: мужчины – 92, женщины – 39; Хиросима: мужчины – 86, женщины – 34). Высокие показатели регистрируются в Китае (Шанхай: мужчины – 32, женщины – 18). В странах Восточной Европы и Южной Америки заболеваемость РЖ также высока. Самые высокие показатели заболеваемости РЖ и смертности среди мужчин и женщин регистрируются в Восточной и Западной Азии, Латинской Америке и некоторых странах бывшего Советского Союза. В странах Западной Европы, Ближнего Востока и в Соединенных Штатах Америки (особенно среди белого населения) заболеваемость существенно ниже (4–8 случаев на 100 тыс. населения). Среди мужчин показатели заболеваемости в Японии (66,7%) и Корее (64,6%) в два раза выше, чем показатели заболеваемости в Иране (30,4%). Среди женщин заболеваемость в Японии и Корее (60%) выше, чем в Эквадоре и Коста-Рике [33].

В России заболеваемость РЖ достаточно высока. В общей (оба пола) структуре онкологической заболеваемости желудок находится на шестом месте (6,4%) уступая место таким локализациям, как: кожа (12,5%, с меланомой – 14,2%), молочная железа (11,4%), трахея, бронхи, легкое (10,2%), ободочная кишка (6,6%) и предстательная железа (6,6%) [8]. Среди мужского населения РФ в структуре заболеваемости злокачественные новообразования желудка стоят на четвертом месте (7,9%), у женщин – на пятом месте (5,2%). Принимая во внимание указанные статистические данные, не исключается тот факт, что онкологические заболевания желудка уступают место другим локализациям в виду некоторой сложности диагностики злокачественных новообразований желудка. Учитывая, что процесс развития предраковых заболеваний занимает несколько десятилетий, важно, как можно раньше диагностировать изменения слизистой оболочки желудка, которые могут приводить к развитию РЖ, однако проблема заключается в отсутствии подходящей методики для скрининга РЖ, причем симптомы появляются в течение короткого периода, предшествовавшего развитию РЖ, а 40% пациентов указывают на полное отсутствие диспепсических симптомов. При отсутствии типичных жалоб, скудности и слабой выраженности клинических симптомов не каждый пациент добровольно захочет выполнить фиброгастродуоденоскопию (ФГДС), которая на сегодняшний день является наиболее информативной в диагностике онкологической патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта, в том числе на ранних стадиях развития заболевания. Также необходимо учитывать, что данное исследование не является скрининговой методикой диагностики заболеваний, и назначение ФГДС должно быть обосновано. Одной из причин несвоевременной диагностики предопухольевых состояний и РЖ является нарушение методики исследования, включая проведение ФГДС без прицельной биопсии слизистой оболочки желудка (СОЖ). К тому же ФГДС требует определенных финан-

совых затрат и профессионального навыка выполнения данного исследования. Диагностика на ранних стадиях РЖ является одной из наиболее актуальных проблем современной гастроэнтерологии. А это возможно путем еще более углубленного изучения этиологии и патогенеза заболевания, при этом, несомненно, главным является раннее выявление и изучение особенности гистологической перестройки тканей при РЖ. Более 50% случаев выявления РЖ на ранних стадиях отмечается в Японии, что, вероятно, связано с обязательным скрининговым обследованием населения в отношении заболеваний желудочно-кишечного тракта. В России при высоком уровне заболеваемости только в 5–10% случаев РЖ выявляется на ранних стадиях [3].

В последние годы отмечается удельный рост заболеваемости раком кардиоэзофагеальной зоны (проксимальный рак) и снижение заболеваемости раком антрального отдела желудка (дистальный рак), и эта тенденция наиболее отчетлива в странах Европы, в то время как в Японии в большинстве случаев диагностируется рак антрального отдела желудка. Предполагается, что РЖ дистальных отделов ассоциирован с инфекцией *Helicobacter pylori* (HP), а эрадикационные схемы лечения вызывают миграцию HP в проксимальном направлении, оказывая канцерогенный эффект в кардиоэзофагеальной зоне.

Важнейшей задачей изучения HP-ассоциированных заболеваний остается профилактика РЖ, в связи с чем продолжается поиск адекватных способов раннего выявления этого заболевания, что, в свою очередь, определяет необходимость поиска новых маркеров предрака и РЖ, в том числе генов, повышающих риск аденокарциномы желудка. Возможность предотвратить развитие РЖ обусловлена потенциальной обратимостью этих изменений, что, в свою очередь, зависит от их ранней диагностики [1].

Раннее обнаружение РЖ – это лучший способ уменьшить заболеваемость и смертность от этой патологии. За рубежом для скрининга предрака желудка в группах высокого риска широко применяется определение пепсиногенов [34] в сыворотке крови. В России подобные исследования единичны [12, 16]. Но до сих пор недостаточно ясно, является ли такое серологическое исследование адекватным для скрининга РЖ или оно дает информацию только о распространенности и тяжести предраковых изменений.

В литературе отражены многочисленные, нередко противоречивые данные о различных механизмах развития РЖ, в том числе при наличии HP-инфекции. Однако нет однозначного мнения о роли факторов патогенности HP, в частности цитотоксин-ассоциированного гена (Cag A) и вакуолизирующего цитотоксина A (Vac A) в развитии предраковых заболеваний и РЖ. В настоящее время обсуждаются данные, что именно инфекции, особенно хронические, являются ключевым фактором для развития рака. IARC определило 11 биоинфекционных агентов, являющихся сильными канцерогенами, среди которых вирус Эпштейна – Барр, вирус гепатита В, вирус гепатита С, вирус саркомы Ка-

поши, 16 и 18 типы вируса папилломы человека, вирус иммунодефицита человека 1, а также НР [17]. Принимая во внимание то, что РЖ является одним из наиболее распространенных видов рака пищеварительной системы, НР-инфекция, как полагают, является ее основным фактором риска [30]. НР занимает центральное место среди многочисленных представителей рода *Helicobacter* и наиболее изучена. В 1994 г. IARC зарегистрировало НР-инфекцию как канцероген первого порядка, имеющий безусловную связь с развитием РЖ. В начале XXI века было установлено, что НР является не только основным патогенным фактором для некоторых доброкачественных заболеваний желудка, таких как активный хронический гастрит, диспепсия и язвенная болезнь, но, что более важно, НР была определена в качестве основного этиологического фактора злокачественных заболеваний, в основном – лимфомы желудка и РЖ. Около 90% случаев РЖ во всем мире связано с наличием хронической НР-инфекции [20, 33]. Причинно-следственная связь между НР-инфекцией и РЖ поддерживается эпидемиологическими данными, предполагающими, что в среднем более половины населения мира является НР-инфицированным [29]. В последние годы сформировалось представление о предраковой патологии желудка, в спектре которой НР-ассоциированный гастрит занимает центральное место, а персистенция НР-инфекции увеличивает риск развития РЖ в 4–6 раз, в целом до 80% аденокарцином желудка связаны с НР-ассоциированным хроническим гастритом [11]. Анализ морфологической картины слизистой оболочки желудка (наличие атрофии, кишечной метаплазии и дисплазии) в том числе при гастрите, ассоциированном с НР-инфекцией, является важным диагностическим критерием, который может быть использован для оценки течения воспалительных процессов, а также для оценки предракового потенциала слизистой оболочки желудка. Не получено убедительных данных о влиянии НР на развитие метаплазии и дисплазии в слизистой оболочке желудка. На этапе сформировавшейся атрофии интенсивность инвазии НР существенно снижается [6]. Прослеживается взаимосвязь фоновых заболеваний и РЖ [21].

Предопуховым (предраковым) состоянием принято считать различные патологические процессы, предшествующие развитию злокачественной опухоли, но не обязательно переходящие в нее. Предрак – состояние или заболевание, на фоне которого может развиваться рак и которое характеризуется появлением клеточной атипии и/или структурных перестроек и изменениями метаболизма. Среди предопуховых поражений и опухолей желудка выделяют следующие состояния: предшествующие поражения, ранний РЖ и РЖ. К предшествующим поражениям относят хронический атрофический гастрит, кишечную метаплазию, интраэпителиальную неоплазию (дисплазию), аденомы, семейный аденоматозный полипоз, фовеолярную гиперплазию, синдром Пейтц – Егерса. Многие авторы отмечают связь атрофического гастрита и РЖ [2]. Атрофический гастрит и кишечная метаплазия рассма-

триваются как предраковые состояния, после которых путь к РЖ становится необратимым [38]. В то же время кишечную метаплазию и дисплазию эпителия СОЖ относят к основным предраковым морфологическим изменениям. Предраковые изменения давно привлекают особое внимание исследователей, но до настоящего времени обсуждается возможность морфологической диагностики предрака. Это объясняется тем, что понятие предрака является прогностическим, а постановка подобного диагноза конкретному больному может повлечь за собой лечебные мероприятия, оправданность которых должна быть полностью обоснована. Только при раннем выявлении злокачественного новообразования или при своевременном лечении предопуховых заболеваний можно предупредить опухолевую прогрессию. Вот почему столь важную роль должно сыграть рациональное формирование групп онкологического риска. В соответствии с моделью развития РЖ, предложенной P. Correa [22], к РЖ ведет серия патологических процессов в слизистой оболочке желудка: нормальная слизистая оболочка – неатрофический гастрит – атрофический гастрит – кишечная метаплазия – дисплазия – карцинома кишечного типа. Данная модель наиболее приемлема для рака кишечного типа, для рака диффузного типа подобные предшествующие изменения неизвестны. Выделяют два основных типа кишечной метаплазии: тонкокишечная (полная или тип I) и толстокишечная (неполная, тип II и III). Считается, что развитие опухоли связано с толстокишечной (неполной) кишечной метаплазией, что подтверждается молекулярно-генетическими исследованиями [2]. М. Субботин и др. [13] отмечают, что неполную метаплазию находят всего у 11% больных всеми доброкачественными заболеваниями желудка. Выявление неполной кишечной метаплазии показало высокую специфичность этого признака (98%) для РЖ, однако чувствительность оказалась достаточно низкой – всего 38% [32], что свидетельствует об ограниченном значении неполной кишечной метаплазии как показателя прогноза развития РЖ кишечного типа. То, что полная кишечная метаплазия распространена значительно шире, чем неполная, и то, что они нередко сочетаются, позволяет предположить, что неполная метаплазия развивается из полной. Могут быть два вида сочетания этих типов кишечной метаплазии. В ранней стадии РЖ кишечную метаплазию выявляют в 65% случаев. Чем больше объем замещения эпителия кишечной метаплазией, тем больше условий для развития аденокарциномы [2].

Еще одно предраковое изменение – дисплазия. Дисплазия, являющаяся собой более высокую степень канцерогенеза, – это процесс, при котором наблюдается патологическая пролиферация клетки с признаками атипии, а также стратификация клеточных слоев. Выделяют 3 степени дисплазии (низкую, умеренную, высокую или дисплазию I–III). Дисплазия определена как отклонение клеток и всего тканевого комплекса от нормальной структуры в направлении неопластического развития [2]. По мнению Н.В. Корочанской и др.

[9], маркером высокого риска раковой трансформации воспалительных заболеваний пищеварительной трубки является дисплазия. Известно, что умеренная и тяжелая дисплазии ассоциированы с 40–100% случаями раннего рака пищеварительной трубки и 5–80% аденокарциномы III–IV стадии, что предполагает прямую роль дисплазии в онкогенезе [28]. Именно выявление метаплазии и дисплазии лежит в основе программ первичной, вторичной профилактики и скрининга наиболее распространенных онкологических заболеваний пищеварительной трубки, в том числе и РЖ [9].

С.В. Вернигородский и др. [5] установили, что группу больных с предраковыми изменениями СОЖ независимо от разновидности (степени) этих изменений преимущественно составляют НР-позитивные пациенты. При этом частота выявления НР у больных с кишечной метаплазией и дисплазией I – III степени находится фактически на одном уровне (88,9–94,4%) и статистически достоверно (для неполной кишечной метаплазии II и дисплазии III) превышает аналогичный показатель у больных хроническим атрофическим гастритом без кишечной метаплазии. Максимальных значений рассмотренный показатель достигает в группе больных с дисплазией III, которые в 96% случаев оказались инфицированными НР. Выявлено, что неполная кишечная метаплазия достоверно чаще наблюдается у НР-положительных больных хроническим атрофическим гастритом (при умеренной и выраженной степени бактериальной обсемененности СОЖ) по сравнению с НР-отрицательными пациентами. Кроме того, у НР-пациентов с выраженной степенью обсеменения чаще обнаруживается неполная кишечная метаплазия, чем у больных с легкой степенью. Глубина проникновения НР была прямо пропорциональна степени выраженности структурных изменений слизистой оболочки желудка. Поверхностное расположение НР преимущественно сопровождалось полной кишечной метаплазией, в то время как интраэпителиальная локализация с проникновением в цитоплазму бокаловидных клеток – неполной кишечной метаплазией и характеризовалась развитием более выраженной дезорганизацией СОЖ с очаговой тяжелой дисплазией. Таким образом, можно говорить о прямой зависимости между частотой обнаружения кишечной метаплазии, дисплазии и степенью колонизации СОЖ НР, а также о причастности этого микроорганизма к ступенчатому процессу формирования предраковых изменений в желудке. При персистенции НР-инфекции в слизистой оболочке антрального отдела кишечную метаплазию по толстокишечному типу выявляют достоверно чаще в слизистой оболочке антрального отдела, чем при ее отсутствии, что, несомненно, повышает риск развития РЖ [11]. Дальнейшие исследования с использованием современных морфологических методов позволят выявить патогенетически значимые звенья участия НР-инфекции в развитии диспластических и метапластических изменений СОЖ. Своевременная диагностика и лечение опухолей желудка остается сложной и актуальной проблемой современной онкологии. Без определения основных факторов риска данного заболевания, выявления предраковых состояний и изменений СОЖ решение ее

невозможно. Прогнозирование течения диспластических и метапластических процессов в СОЖ и формирование групп риска по РЖ позволит улучшить качество диагностики и снизить количество больных.

Как известно, IARC признал НР канцерогеном группы 1 [14]. Однако, как указывают Y. Yamaoka et al. [40], НР не принимает непосредственного участия в развитии РЖ, не синтезирует мутагенных и канцерогенных веществ; не удалось установить существования канцерогенных штаммов НР, поэтому правильнее отнести НР к коканцерогенам, т. е. не «полным» канцерогенам, не способным вызывать РЖ без участия дополнительных факторов [40]. Как многофакторное заболевание РЖ развивается только при воздействии на человека комплекса факторов риска (химические и физические канцерогены, онковирусы, НР-инфекция, наличие наследственной предрасположенности и др.). С.И. Богословская и др. [4] отмечают, что непостоянство и разная степень экспрессии генов и факторов «патогенности» НР увеличивает неопределенность проблемы реальной клинической патогенности этого микроорганизма по отношению к слизистой оболочке желудка, в том числе в вопросах патогенеза рака желудка. Имеются доказательства того, что контаминация НР в антральном отделе желудка, особенно его *CagA* (+)-штаммами, каким-то образом препятствует развитию кардиального РЖ, а также гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и ее грозных осложнений: пищевода Барретта (предрак) и рака нижней трети пищевода [15]. Негативное воздействие НР обусловлено его факторами патогенности, среди которых пристальное внимание уделяют *CagA*-позитивным штаммам НР. *CagA*-позитивные штаммы играют важную роль в развитии заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта, в том числе РЖ. Цитотоксин-ассоциированный ген *CagA* был одним из первых НР-токсинов, с которым связывали его патогенность. *CagA* (+)-штаммы активируют рецептор эпителиального фактора роста (EGFR), который в свою очередь влияет на экспрессию генов, регулирующих процессы апоптоза. В ответ на инфицирование НР в СОЖ повышается уровень IL-8 и инфильтрация нейтрофилами [7]. Присутствие нейтрофилов в инфильтрате – характерная особенность НР-ассоциированных гастритов – свидетельствует об активности процесса. *CagA*-позитивные штаммы НР, как правило, сопровождаются более высокой степенью воспалительной активности, чем *CagA*-негативные. *VacA*-токсин, вызывающий вакуольную дегенерацию эпителиальных клеток, свойствен всем штаммам НР *VacA*-ген имеет 2 региона: S (сигнальный) и m (срединный). S и m регионы включают 2 аллельных варианта: S1 и S2 и m1 и m2. Аллельный субтип *VacA* S1 m1 продуцирует большое количество цитотоксина в отличие от *VacA* S2 m2 субтипа [7]. Наибольшей токсигенностью обладает s1m1 генотип. Генотипы *VacA* s1m2 и s2m1 значительно уступают по патогенности s1m1, генотип s2m2 наименее патогенен. Мультицентровые исследования, проведенные в Европе и США и изучившие более 1500 биоптатов СОЖ больных НР-ассоциированными гастродуоденальными заболеваниями, пытались связать

определенный тип патологии с тем или иным генотипом *VacA*, но не увенчались успехом. Однако они показали высокую корреляцию между *VacA* s1m1-генотипом и наличием *CagA*, поэтому наличие *VacA* s1m1 может рассматриваться как косвенный признак наличия *CagA* и ульцерогенности штамма. Скорее всего, *VacA* служит не самостоятельным, а дополнительным к *CagA* фактором патогенности НР. Наряду с вышеуказанными факторами патогенности НР немаловажную роль играет и ряд других факторов вирулентности НР. Так, *IceA* служит фактором, индуцирующим контакт НР с эпителием. Продукт *IceA* А-гена индуцируется непосредственно при контакте бактерии с эпителиоцитом и, возможно, определяет тяжесть инфильтрации и эпителиальных повреждений слизистой оболочки желудка в некоторых этнических группах [7]. Существует 2 варианта гена *IceA*: *iceA1* и *iceA2*. Первый детерминирует образование *IceA1*, отличающегося большей патогенностью, и обнаруживается у 50% больных язвенной болезнью, в то время как второй выявлен только у больных хроническим гастритом. Однако исследование, включавшее пациентов с НР-ассоциированными заболеваниями (язвенной болезнью, хроническим гастритом и раком желудка) из 4 стран (США, Колумбия, Япония и Корея), не подтвердило ассоциации *IceA1* с развитием какого-либо определенного заболевания [27, 37]. *VabA*-мембранный белок НР, обеспечивает его адгезию к Le-b антигенам групп крови, секретируемым на поверхность эпителия. Протеин *VabA* кодируется геном *VabA2*. В ряде работ [7] указывается, что *VabA2* (+)-штаммы НР ассоциированы с более высоким риском атрофии желез, кишечной метаплазии и повышенной пролиферацией эпителия по сравнению с *VabA2* (-) НР. *НорQ* также относится к группе мембранных белков, кодируется *norQ*-геном, имеет 2 аллеля. P. Cao and T.L. Cover [18] показали, что I тип аллеля значительно чаще встречается у *CagA* (+) *VacA* s1-штаммов НР от больных язвенной болезнью, что подтверждает значение этого токсина как одного из ульцерогенных факторов НР. *OipA*, как было показано Y. Yamaoka et al. [39], усиливает продукцию IL-8 *in vitro* и связан с более выраженной активностью воспаления СОЖ. При этом отмечается более высокая степень колонизации, более высокий уровень IL-8 в СОЖ и большая частота ульцерации. Другие мембранные белки НР, такие как *НорZ*, *НорO*, *НорP*, также способствуют большей степени колонизации и воспаления СОЖ.

*CagA* и *VacA*-гены являются основными факторами патогенности НР [31]. Особо вирулентным считается *CagA*-положительный штамм, который увеличивает риск развития атрофии и метаплазии с последующей злокачественной трансформацией [3]. Однако были зарегистрированы случаи РЖ, при которых обнаруживались *CagA*-отрицательные штаммы НР [23]. У пациентов с положительными *CagA*-штаммами НР чаще отмечалось развитие атрофии, атипичной гиперплазии слизистой оболочки желудка, а также диагностировался РЖ [19, 24].

Конечно же, возникает вопрос о влиянии факторов патогенности НР, в частности *CagA* и *VacA*, как наиболее изученных и значимых, на развитие предраковых

изменений СОЖ, а именно кишечной метаплазии и дисплазии. Есть ли между ними прямая зависимость? На сегодняшний день нет однозначного мнения и ответа на этот вопрос. До сих пор недостаточно ясно, является ли важным и адекватным определение факторов патогенности НР в биоптатах СОЖ для скрининга РЖ. При целенаправленном эндоскопическом скрининге населения ранний РЖ обнаруживается в среднем на 10 лет раньше, чем местно распространенные опухоли. Методы обследования пациентов с РЖ и предраковыми состояниями, которые широко распространены и используются в современной медицине, практически не позволяют распознать патологический процесс на ранних стадиях. Это делает актуальным поиск чувствительных и специфичных методов диагностики, базирующихся на выявлении вовлеченных в формирование и прогрессию РЖ и предраковых состояний генетических, а также молекулярно-биологических маркеров.

### Литература

1. Аруин, Л.И. *Helicobacter pylori*: каким образом один возбудитель вызывает разные болезни / Л.И. Аруин // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2004. – № 1. – С. 36–41.
2. Аруин, Л.И. Рак желудка / Росс. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии // Л.И. Аруин. – 2003. – Т. 13, № 3. – С. 36.
3. Аруин, Л.И. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника / Л.И. Аруин, Л.Л. Капуллер, В.А. Исаков. – М.: Триад-Х, 1998. – 496 с.
4. Богословская, С.И. Критическая проблема клинической патогенности *Helicobacter pylori* в гастроэнтерологии / С.И. Богословская, И.М. Белова // Саратовский научн.-мед. журн. – 2014. – Т. 10, № 1. – С. 92–102.
5. Вернигородский, С.В. Предраковые изменения слизистой оболочки желудка и инфекция *Helicobacter pylori* / С.В. Вернигородский, М.В. Минович // Клиническая и экспериментальная морфология. – 2015. – № 1. – С. 4–6.
6. Гордиенко, А.В. Активность и степень хронизации в слизистой оболочке желудка у больных с различными типами хронического гастрита / А.В. Гордиенко [и др.] // Врач-аспирант. – 2012. – Т. 53, № 4–3. – С. 475–478.
7. Исаков, В.А. Молекулярно-генетические основы патогенности *H. Pylori* / В.А. Исаков // Росс. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2002. – Т. 12, № 6. – С. 82–85.
8. Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн [и др.]. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. – 250 с.
9. Корочанская, Н.В., Диагностика предраковых и ранних форм раковых заболеваний пищеварительной системы / Н. В. Корочанская [и др.] // Научный вестник здравоохранения Кубани. – 2011. – Т. 17, № 5. – С. 1–17.
10. Масленникова, А. В. Статистический анализ онкологических заболеваний в России / А.В. Масленникова, С.А. Стрекалова // Приоритетные направления развития науки и образования: мат. XI Междунар. науч.-практ. конф. 27 ноября 2016 г. – Чебоксары, 2016. – Т. 11, № 4. – С. 62–66.
11. Павлович, И.М. Влияние *Helicobacter pylori* на морфологическое состояние слизистой оболочки желудка при хроническом гастрите / И.М. Павлович [и др.] // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2013. – № 2. – С. 32–35.
12. Павлович, И.М. Хронический атрофический гастрит: особенности морфологической структуры и пепсинообразующей функции / И.М. Павлович, В.Ю. Голофеевский, В.П. Калиновский // Вопросы онкологии. – 2006. – Т. 2, № 3. – С. 353–356.

13. Субботин, А.М. Современные представления о диагностике и патогенезе атрофического гастрита / А.М. Субботин, С.А. Блашеницева // Поволжский онколог. вестн. – 2010. – № 4. – С. 66–73.
14. Циммерман, Я.С. Действительно ли «открытие» *Helicobacter pylori* стало «революцией в гастроэнтерологии» / Я.С. Циммерман // Клин. мед. – 2013. – № 8. – С. 13–21.
15. Циммерман, Я.С. Рак желудка: современный взгляд на проблему / Я.С. Циммерман // Вестн. хир. гастроэнтеролог. – 2011. – № 2 – С. 77–88.
16. Цуканов, В.В. Распространенность атрофического гастрита тела желудка у населения г. Красноярска старше 45 лет / Цуканов В.В. [и др.] // Росс. журн. гастроэнтеролог., гепатол., колопроктол. – 2012. – Т. 22, № 4. – С. 27–31.
17. Bouvard, V. A review of human carcinogens – Part B: biological agents / V. Bouvard // Lancet Oncol. – 2009. – Vol. 10, № 4. – P. 321–322.
18. Cao, P. Two different families of hopQ alleles in *Helicobacter pylori*. / P. Cao, T.L. Cover. // J. Clin. Microbiol. – 2002. – Vol. 40, № 12. – P. 4504–4511.
19. Cho, S.J. *Helicobacter pylori* seropositivity is associated with gastric cancer regardless of tumor subtype in Korea / S.J. Cho [et al.] // Gut Liver. – 2010. – Vol. 4, № 4 – P. 466 – 474.
20. Colquhoun, A. Global patterns of cardia and non-cardia gastric cancer incidence in 2012 // A. Colquhoun [et al.] // Gut. – 2015. – Vol. 64, № 12. – P. 1881–1888.
21. Correa, P. A model for gastric cancer epidemiology / P. Correa [et al.] // Lancet 1975. – № 2. – P. 58–60.
22. Correa, P. Gastric precancerous process in a high risk population: cohort follow-up / P. Correa [et al.] // Cancer Research. – 1990. – Vol. 50, № 15. – P. 4737–4740.
23. da Costa, D.M. What exists beyond cagA and vacA? *Helicobacter pylori* genes in gastric diseases / da Costa D. M. [et al.] // Gastroenterol. – 2015. – Vol. 21, № 37. – P. 10563–10572.
24. de Martel, C. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis / C. de Martel [et al.] // Lancet Oncol. – 2012. – Vol. 13, № 6. – P. 607–615.
25. Freddie, B. Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008–2030): a population-based study / B. Freddie [et al.] // The Lancet Oncology. – 2012. Vol. 13, № 8. P. 790–798.
26. Greenman, C. Patterns of somatic mutation in human cancer genomes / C. Greenman. [et al.] // Nature. – 2007. – Vol. 446, № 7132. – P. 153–158.
27. Ito, Y. Sequence analysis and clinical significance of the ice gene from *Helicobacter pylori* strains in Japan / Y. Ito, T. Azuma, S. Ito et al. // J. Clin. Microbiol. – 2000. – Vol. 38. – P. 483–488.
28. Lewin, K.J. Nomenclature problems of gastrointestinal epithelial neoplasia / K.J. Lewin // Am. J. Surg. Pathol. – 1998. – Vol. 22. – P. 1043–1047.
29. McColl, K.E. Clinical practice. *Helicobacter pylori* infection / K.E. McColl // N. Engl. J. Med. – 2010. – Vol. 362, № 17. – P. 1597–1604.
30. Meng, W. Role of *Helicobacter pylori* in gastric cancer: advances and controversies / W. Meng [et al.] // Discov. Med. – 2015. – Vol. 20, № 111. – P. 285–93.
31. Murata-Kamiya, N. *Helicobacter pylori* exploits host membrane phosphatidylserine for delivery, localization, and pathophysiological action of the CagA oncoprotein / N. Murata-Kamiya [et al.] // Cell Host. Microbe. – 2010. – Vol. 7, № 5. – P. 399–411.
32. Niwa, T. Mixed gastric- and intestinal-type metaplasia is formed by cells with dual intestinal and gastric differentiation / T. Niwa [et al.] // J. Histochem. Cytochem. – 2005. – Vol. 53, № 1. – P. 75–85.
33. Plummer, M. Global burden of gastric cancer attributable to *pylori* / M. Plummer [et al.] // Int. J. Cancer. – 2015. – № 136. – P. 487–490.
34. Shikata, K. Optimal cutoff value of the serum pepsinogen level for prediction of gastric cancer incidence: the Hisayama Study / K. Shikata K. [et al.] // Scand. J. Gastroenterol. – 2012. – № 7. – P. 669–675.
35. Torre, L.A. Cancer statistics for Asian Americans, Native Hawaiians, and Pacific Islanders, 2016: Converging incidence in males and females / L.A. Torre [et al.] // CA Cancer. J. Clin. – 2016. – Vol. 66, № 3. – P. 182–202.
36. Umit, H. The relationship between virulence factors of *Helicobacter pylori* and severity of gastritis in infected patients / H. Umit [et al.] // Dig. Dis. Sci. – 2009. – Vol. 54, № 1. – P. 103–110.
37. Van Doorn, L. J. Clinical relevance of the cagA, vacA and iceA status of *Helicobacter pylori* / L.J. van Doorn, C. Figueiredo, R. Sanna [et al.] // Gastroenterology. – 1998. – Vol. 115. – P. 58–66.
38. Vannella, L. Risk factors for progression to gastric neoplastic lesions in patients with atrophic gastritis / L. Vannella [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2010. – № 31. – P. 1042–1050.
39. Yamaoka Y, Kwon D, Graham D. A Mr 34.000 proinflammatory outer membrane protein (oipA) of *Helicobacter pylori*. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2000. – Vol. 97. – P. 7533–7538.
40. Yamaoka, Y. Relationship between *Helicobacter pylori*: IceA, CagA and VacA-status and clinical outcome: Studies in four different countries. / Y. Yamaoka [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 1999. – Vol. 37, № 7. – P. 2274–2279.

I.L. Pegasheva, I.M. Pavlovich, A.V. Gordienko

### **Predictors for gastric cancer: precancerous changes of the gastric mucosa (intestinal metaplasia and dysplasia), factors of pathogenicity *Helicobacter pylori* (Cag A, Vac A)**

**Abstract.** The problem of prevalence of oncological diseases is becoming more urgent every year. Modern science has made some significant progress in the diagnosis and treatment of cancer. However, despite this, a large number of tumors is not always possible to identify in the early stages, resulting in reduced survival rates of patients after treatment even in the best cancer centers, and in some cases modern medicine is powerless. In the structure of oncological morbidity, one of the leading localizations are malignant neoplasms of the gastrointestinal tract. As the process of development of pre-cancer takes several decades, the prospects of early detection are favorable, but the problem lies in the lack of suitable samples for screening of gastric cancer, the symptoms appear within a short period prior to the development of gastric cancer. The main problem in the study of *Helicobacter*-associated diseases remains the prevention of gastric cancer, therefore, the search for adequate ways of early detection of this disease continues, which, in turn, determines the need for new markers of precancer and cancer of the stomach, including genes that increase the risk of adenocarcinoma of the stomach. The ability to prevent the development of a stomach cancer is due to the fact, that timely started treatment of some changes of the mucosa are reversible, which in turn depends on their early diagnosis. In the article the problem of identifying predictors of gastric cancer: role of *Helicobacter pylori*, the impact of some virulence factors of *H. pylori* infection on the development of intestinal metaplasia and dysplasia of gastric mucosa in the screening stages of the study is discussed. Detection of predictors of cancerous changes in the mucous membrane of the stomach – is the best way to reduce morbidity and mortality from stomach cancer.

**Key words:** Correa's cascade, pepsinogen factors of pathogenicity of *Helicobacter pylori* (Cag A and Vac A), atrophic gastritis, intestinal metaplasia, dysplasia, precancer, carcinoma of the stomach.

Контактный телефон: 8-921-447-29-22, e-mail: pegashevair@yandex.ru