

А.В. Москалёв, А.С. Рудой,
В.Я. Апчел, А.Ф. Никитин

Иммунопатогенез хронического гастрита и его роль в канцерогенезе

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

Резюме. Проанализированы факторы риска, способствующие трансформации хронического атрофического гастрита в рак желудка. Дана характеристика предраковых состояний в порядке увеличения риска развития рака желудка. Оценены процессы хронического воспаления, атрофии, кишечной метаплазии, дисплазии и риск формирования аденокарциномы желудка. В качестве фактора риска рака желудка предложено определение подтипов кишечной метаплазии, разделяя на полную и неполную с учетом снижения экспрессии желудочных муцинов MUC1, MUC5AC и MUC6. Проанализирована роль генетической восприимчивости организма к инфицированности *H. pylori*, факторы его патогенности, способствующие метаплазии эпителия. Доказано, что сочетание вирулентности микроорганизма и генетической восприимчивости хозяина ведет к более тяжелому хроническому воспалению и более быстрому прогрессированию рака желудка, по крайней мере, для кишечного типа. Выявлена роль генетического полиморфизма интерлейкинов в патогенезе желудочного канцерогенеза. Установлена ассоциация риска развития рака желудка с генотипами интерлейкина 1 (IL-1B-511 T, IL-1B-31 T, и генотипом *2/*2 антагониста рецептора интерлейкина 1 с отношением шансов 2,5; 2,6 и 3,7 для развития рака желудка у гомозиготных носителей этих аллелей по сравнению с не носителям. Также установлена роль Toll-like рецепторов 4 типа (TLR4), участвующих в распознавании *H. pylori*. Именно с рецепторами этого типа связано развитие избыточного иммунного ответа хозяина, приводящее к повреждению слизистой оболочки у *H. pylori*-инфицированных лиц. В частности, носители TLR4+896A>G полиморфизма имеют более тяжелую атрофию желудка и степень воспаления, а также повышенный риск некардиального рака желудка.

Ключевые слова: хронический гастрит, слизистая оболочка желудка, рак желудка, кишечная метаплазия, атрофия, хеликобактер пилори, гастрин, пепсиноген, интерлейкин.

На протяжении ряда лет собственных исследований изучались вопросы иммунопатогенеза острого и хронического гастрита (ХГ), язвенной болезни с опорой на данные литературы. Однако вопросы взаимосвязи хронического атрофического гастрита (ХАГ) с риском развития аденокарциномы желудка оставались не затронутыми, к тому же и в клинической практике этому уделяется недостаточное внимание. Установлено, что риск развития рака желудка возрастает экспоненциально в зависимости от стадии и степени тяжести атрофического гастрита. При этом у пациентов с тяжелой степенью атрофии увеличивается приблизительно в 9–16 раз по сравнению с риском у лиц со здоровой слизистой оболочкой желудка (СОЖ).

ХГ является самым распространенным (50–80%) заболеванием желудочно-кишечного тракта среди взрослого населения земного шара. ХГ предполагает наличие хронического патологического процесса, который морфологически характеризуется воспалительными и дистрофическими изменениями в СОЖ с явлениями нарушения клеточного обновления, прогрессирующей атрофией, функциональной и структурной перестройкой с разнообразными клиническими признаками.

Самостоятельный диагноз ХГ большого прямого клинического значения не имеет. Согласно классификационной концепции, в понятие ХГ вкладывается сугубо морфологический подход и ни одна из четырех современных классификаций («Сиднейская» 1990; «Хьюстонская» 1994, модифицированная Сиднейская система 1990 года; классификация OLGA-2008 и классификация OLGIM-2010) не содержит раздела, касающегося оценки клинических проявлений. Отчасти это обусловлено зачастую бессимптомным течением ХГ, а если какие-либо клинические проявления все же имеют место, они, как правило, связаны с сопутствующими функциональными, в первую очередь, дискинетическими гастродуоденальными нарушениями.

Концептуальный взгляд в зарубежной гастроэнтерологии на ХГ сугубо с морфологических позиций, объясняется необходимостью раннего скрининга дисрегенераторно-дистрофических процессов и выраженности прогрессирования структурных изменений СОЖ, обладающих определенным неблагоприятным прогнозом. В частности, атрофия и кишечная метаплазия – часто встречающиеся патологические изменения, составляют фон, на котором развиваются дисплазия эпителия и аденокарцинома желудка кишечного типа [1, 2, 4]. Таким образом, ХАГ, особенно

при развитии кишечной метаплазии [11, 12], считается предраковым состоянием, коррелирующим со степенью и топографией трофических/метапластических изменений.

Много нового в современное представление о патогенезе ХГ, а также о его связи с развитием язвы двенадцатиперстной кишки/желудка и некардиального рака желудка внесло открытие в 1982 г. бактерии *H. pylori*. Сегодня не вызывает сомнения ассоциация между *H. pylori* и раком желудка. Еще в 1994 г. Международное агентство по изучению рака (IARC) признало эту инфекцию канцерогеном 1-го порядка из-за ее эпидемиологической связи с аденокарциномой желудка и MALT-лимфомой желудка [3, 9]. Сформированы представления о так называемых фенотипах хронического *H. pylori*-ассоциированного гастрита [5] (табл. 1)

Особый интерес представляет раковый «фенотип гастрита» хронический *атрофический мультифокальный* гастрит, встречающийся в странах с высокой заболеваемостью раком желудка и являющийся морфологическим фенотипом и результатом (с небольшим исключением) длительной инфекции *H. pylori* у более половины инфицированных лиц [4, 8]. Только менее 5–10% случаев ХАГ приходится на аутоиммунный (тип А, диффузный тела желудка), ассоциированный с В12-дефицитной анемией. Учитывая и тот факт, что атрофия СОЖ может встречаться в 1–5% случаев у лиц моложе 30 лет [5, 7], ХАГ в настоящее время является важной медико-социальной проблемой. В Финляндии хронический атрофический гастрит умеренной и тяжелой степени диагностируется почти у 10% лиц, не имеющих клинических симптомов, или у пациентов с диспепсией старше 50 лет [24].

При этом, несмотря на общую тенденцию к снижению заболеваемости и смертности от этой патологии, особенно в экономически развитых странах, в последние 15–20 лет наметилась тенденция к увеличению заболеваемости раком желудка (интестинальной формой) у лиц молодого возраста [10–12]. Таким образом, выявление и наблюдение за пациентами с предшествующими предопухольевыми состояниями/поражениями (предраковыми изме-

нениями), своевременный скрининг *H. pylori* может привести к ранней диагностике рака желудка. Однако отсутствуют четкие рекомендации по единому подходу к ведению данных пациентов. Вместе с тем, стандартизация ведения пациентов с предраковыми состояниями позволит выявить лиц с наибольшим риском. Кроме того, необходимо проанализировать как основные разделы европейских клинических рекомендаций по ведению пациентов с предраковыми состояниями и повреждениями в желудке (MAPS 2012) так и новые данные иммунопатогенеза острого и ХГ.

Предраковые состояния. Общепринято, что аденокарцинома желудка развивается в патологически измененной слизистой оболочке. При этом ХГ всегда рассматривается, как обязательное инициальное звено. Японскими специалистами и комитетом Всемирной организации здравоохранения предложено различать предраковые состояния и предраковые изменения СОЖ [13, 15]. Первое понятие клиническое, ассоциированное с повышенным риском заболевания раком желудка, второе – микроскопическая патология (морфологические изменения тканей) – участки, где рак развивается чаще, чем в нормальных тканях. Таким образом, *предраковые состояния* – это заболевания, которые могут привести к развитию рака.

Если расположить все предраковые состояния в порядке увеличения опасности возникновения рака, то на 1-е место следует поставить *аденоматозные полипы желудка* (полипы, представляющие собой доброкачественные железистые опухоли – аденомы). Такие полипы озлокачиваются в 60–70% случаев. Другой вариант полипов желудка, так называемые гиперпластические полипы, напротив, переходят в рак крайне редко – вероятность малигнизации этих полипов мала и обнаруживается в 0,5% случаев; на второе место следует поставить ХАГ. В силу широкой распространенности этого заболевания ХГ занимает одно из лидирующих мест в структуре предраковых состояний. Последующие предраковые состояния включают:

– *рак оперированного желудка* (у лиц, ранее перенесших операцию на желудке, частота рака желудка повышается в 3–4 раза);

Таблица 1

Генотипы хронического *H. pylori*-ассоциированного гастрита

Хроническая инфекция <i>H. pylori</i>		
Язвенный фенотип (двенадцатиперстная кишка)	Простой гастрит	Раковый фенотип (желудок)
10–15% инфицированных	Большинство инфицированных	Около 1% инфицированных
Преимущественно антральный гастрит	Легкий смешанный гастрит	Преимущественно гастрит тела/множественные очаги атрофии
↑↑ Гастрин + гиперсекреция	↑ Гастрин + нормальная секреция	↑↓ Гастрин + гипохлоргидрия
Замедленный эффект на терапию ИПП/Н2-блокаторами	Отсутствие желудочной атрофии	↓↓ пепсиноген I отношение I/II
Низкий риск рака желудка	Отсутствие серьезных клинических исходов	Высокий риск рака желудка

– *болезнь Менетрие* (гипертрофическая гастропатия) (трансформация в рак желудка наблюдается в 15% случаев);

– *B12-дефицитная анемия* (озлокачествление в 1–10% случаев);

– *язва желудка* (озлокачествление хронических язв наблюдается лишь в 0,6–1% случаев). Особо следует обратить внимание на группу больных с «зарубцевавшимися язвами» желудка, т.к. участились случаи морфологической верификации рака в заэпителизованных (заживших) «язвах». Явных эндоскопических признаков малигнизации (озлокачествления) не определяется. На месте такой язвы может образоваться нормальная грануляционная ткань и слизистая оболочка, в которую вновь прорастает опухоль, что создаст имитацию обострения язвенной болезни. По сути, речь идет о первичном язвенном раке и склонности в ранних стадиях к эпителизации (заживлению).

Предраковые изменения – это гистологически доказанные диспластические изменения СОЖ, свидетельствующие о прогрессировании процесса в сторону злокачественного роста, но недостаточные для установления рака в настоящий момент.

В настоящее время развитие рака желудка (в первую очередь «кишечного типа» рассматривается как многоступенчатый процесс, включающий в себя последовательность изменений слизистой оболочки: хроническое воспаление, атрофия, кишечная метаплазия, дисплазия и аденокарцинома. Согласно каскаду P. Correa, в течение 30 лет у 50% инфицированных *H. pylori* развивается атрофия СОЖ, у 40% – кишечная метаплазия, у 8% – дисплазия и у 12% – аденокарцинома желудка.

Атрофия – это утрата желудочных желез с замещением их метаплазированным эпителием или фиброзной тканью. Известно, что 25–75% всех видов рака желудка возникают на фоне ХАГ, который занимает одно из лидирующих мест в структуре предраковых состояний. Примерно у 10% больных ХАГ в течение 15 лет развивается рак желудка. Риск развития рака желудка увеличивается в 18 раз у пациентов с тяжелым атрофическим гастритом антрального отдела (табл. 2).

Как фактор риска по раку желудка, атрофический гастрит антрального отдела и тела является независимым и при мультифокальном атрофическом гастрите

(атрофический гастрит обоих отделов). Общий риск увеличивается до крайней степени [10, 16]. Среди пациентов, страдающих раком желудка, нормальная слизистая оболочка встречается крайне редко. Неуклонное прогрессирование атрофии слизистой оболочки у лиц, страдающих ХГ, само по себе не приводит к ухудшению общего состояния пациента, однако может явиться фоном для развития других более тяжелых заболеваний. Развитие *кишечной метаплазии* и последующей *дисплазии*, является ключевым моментом в развитии рака и лимфопролиферативных процессов в желудке.

Метаплазия представляет собой неопухоловое изменение клеточного фенотипа тканей слизистой оболочки желудка. В целом, под метаплазией понимают превращение одной разновидности ткани в другую, отличную от первой морфологически и функционально при сохранении ее основной видовой принадлежности. В настоящее время, внутрижелудочное распределение и степень кишечной метаплазии также определены как факторы риска для рака желудка. Если атрофический гастрит, как правило, носит диффузный характер, то кишечная метаплазия располагается, как правило, мультифокально [17, 18]. При этом риск рака желудка увеличивается у пациентов с обширными поражениями желудка. Наличие кишечной метаплазии увеличивает риск развития рака желудка в среднем в 10 раз [19].

В качестве фактора риска рака желудка предложено определение подтипов кишечной метаплазии, разделяя на полную и неполную. При полной («тонкокишечная» или тип I) выявляются бокаловидные и абсорбирующие клетки, отмечается снижение экспрессии желудочных муцинов MUC1, MUC5AC и MUC6. При неполной («толстокишечная» или тип IIA/II, и «толстокишечная» или тип IIB/III), выявляются бокаловидные и цилиндрические не абсорбирующие клетки, при которой желудочные муцины (MUC1, MUC5AC и MUC6) экспримируются одновременно с MUC2.

В настоящее время используемые классификации также принимают во внимание наличие клеток Панета (полная метаплазия) или изменения архитектуры в виде полумесяца, дедифференцировки, и отсутствия клеток Панета (неполная метаплазия), а также характер и тип продуцируемого муцина. Описана и другая

Таблица 2

Риск развития рака желудка при атрофическом хроническом гастрите

Гистология желудка	<i>H. pylori</i>	Относительный риск рака желудка 95%, ДИ	Доля в общей этиологии
Нормальная	–	1	0,08
Неатрофический антральный гастрит или пангастрит	+	2 (1–6)	0,13
Атрофический антральный гастрит (умеренный/тяжелый)	–	4 (2–10)	0,04
Атрофический гастрит тела желудка (тяжелая атрофия)	+	8 (5–13)	0,027
Атрофический пангастрит тела желудка (умеренный/тяжелый)	+	9 (5–16)	0,54

картина метаплазии, называемая «метаплазия с экспрессией спазмолитического пептида» – МЭСП. Она характеризуется импрессией спазмолитического полипептида TFF2, который связан с атрофией кислотопродуцирующей зоны. МЭСП закономерно образуется в теле и дне желудка. И, вероятно, имеет некоторые общие характеристики с псевдопилорической метаплазией, и сильную ассоциацию с хронической инфекцией *H. pylori* и аденокарциномой желудка [20, 21].

Желудочная дисплазия представляет собой предпоследний этап последовательности желудочного канцерогенеза/неопрогрессирующих изменений и определяется как гистологически однозначно опухолевый эпителий без признаков инвазии, и, таким образом, является прямо предраковым опухолевым поражением [14, 22]. Корректный диагноз и степень дисплазии имеют решающее значение, поскольку они определяют как риск злокачественной трансформации, так и риск метастатического рака желудка. Указанные темпы прогрессии рака желудка из дисплазии варьируют от 0 до 73% в год [23–25].

«Кишечная» аденокарцинома желудка представляет собой кульминацию последовательности «воспаление – атрофия – метаплазия – дисплазия – рак». Данный многоступенчатый каскад желудочного канцерогенеза, может явиться процессом, развившемся из нормальной слизистой оболочки через хронический неатрофический гастрит, атрофический гастрит и кишечную метаплазию к дисплазии и раку желудка [26].

Патофизиология желудка и секреции соляной кислоты при хроническом атрофическом гастрите. Атрофия закономерно подразумевает нарушения секреторной функции и физиологии слизистой оболочки желудка. Атрофия слизистой оболочки тела желудка приводит к снижению секреции соляной кислоты, тогда как атрофические изменения в антральном отделе желудка приводят к нарушениям секреции G-клетками гастрин-17 (G-17). При ХАГ нарушение регуляции секреции кислоты и пепсиногена (ПГ), а следовательно и механизма обратной связи, приводит к различным степеням гипохлоргидрии или даже ахлоргидрии, и гипо- или гипергастринемии, в зависимости от того, имеется ли атрофия в антральном отделе желудка или нет. Степень гистологических

изменений при ХАГ имеет выраженную отрицательную корреляцию с выбросом соляной кислоты, а также с уровнем ПГ-1 или ПГ-1/ПГ-2 в сыворотке/плазме. При выраженном атрофическом гастрите тела желудка и нормальной слизистой оболочке антрального отдела снижается внутрижелудочная кислотность, не происходит угнетения секреции G-клеток антрального отдела по механизму обратной связи, что приводит к гипергастринемии при этом уровень G-17 в сыворотке у некоторых лиц может повышаться до нескольких сотен пмоль/л.

Атрофия сопровождается появлением метаплазии желез в атрофически измененной слизистой оболочке (т.е. псевдопилорическая метаплазия с/без кишечной метаплазии). Метапластические железы не секретируют соляную кислоту или G-17, но в различной степени приобретают свойства желез слизистой оболочки тонкой или толстой кишки. При прогрессировании атрофии метапластические железы и эпителий могут становиться все более незрелыми, что отражает переход от кишечной метаплазии полного типа (тонкокишечный тип) к кишечной метаплазии незрелого или неполного типа (толстокишечный тип). Считается, что этот переход отражает возрастающий риск развития рака желудка при ХАГ. Состояния гипохлоргидрии или ахлоргидрии в желудке создают условия для колонизации других бактерий помимо *Helicobacter pylori*, некоторые из них могут продуцировать мутагенные и канцерогенные вещества.

Помимо уменьшения выброса соляной кислоты ХАГ тела желудка приводит к нарушению секреции кислотообразующими клетками внутреннего фактора, необходимым для нормальной абсорбции витамина B12 в тонкой кишке. Впоследствии все лица, страдающие ХАГ тела желудка умеренной или средней тяжести, попадают в группу риска по дефициту витамина B12, который часто ассоциируется с гипергомоцистеинемией. Витамин B12 – необходимый ко-фактор синтеза метионина, который в свою очередь играет ключевую роль в процессе метилирования гомоцистеина в метионин во всех клетках, особенно в клетках мозга.

Роль генетической восприимчивости организма к инфицированности *H. pylori*. В настоящее время считаются доказанными различия канцерогенного по-

Таблица 3

Фенотипы *H. pylori*

Генетические факторы хозяина (полиморфизмы)	Факторы бактериальной вирулентности	Экзогенные факторы
IL-10-511*T	Vac A sl/ml	Курение
IL-1-RN*2*2	Cag A PAI (pathogenicity island)	Особенности питания: соль, дефицит антиоксидантов и пр.
IL-10ATA, гаплотип: (G-1082A, C-819T, C-592A)		
TNF- α -308*A		
IL-8-251*A		
TLR4+896*G (toll-like receptor)		
MBL2HYD, гаплотип: (Mannose-binding lectin)		

тенциала штаммов *H. pylori*. Считается, что сочетание вирулентности микроорганизма и генетической восприимчивости хозяина ведет к более тяжелому хроническому воспалению и более быстрому прогрессированию рака желудка, по крайней мере, для кишечного типа [22, 26]. Однако нет исследований клинической значимости генотипирования штаммов *H. pylori* с точки зрения диагностики и мониторинга предраковых состояний/поражений желудка. Неоднократно рассматривался вопрос генов и генетических изменений, а также их последствий для канцерогенеза желудка, хотя их роль и не всегда была ясна (табл. 3). При 50% инфицированности мирового населения *H. pylori*, только у небольшой части – менее чем у 2% развивается рак желудка [20]. При трофическом *H. pylori*-ассоциированном гастрите часто, в 25% случаев, возникают гиперпластические полипы, однако, их злокачественная трансформация наблюдается редко – менее, чем в 3% случаев [26].

Хроническое *H. pylori*-индуцированное воспаление со временем приводит к потере нормальной архитектоники слизистой оболочки, с разрушением желудочных желез, заменой их фиброзной тканью и эпителием кишечного типа. Эти процессы отмечаются у половины *H. pylori*-положительных пациентов и локализованы в участках наибольшего воспаления. Риск развития атрофии зависит от активности и распространенности хронического воспаления. У пациентов со сниженной продукцией кислоты (гипохлоргидрия) наблюдается быстрая колонизация всей поверхности желудка.

Выдающимся наблюдением было выявление рака желудка у пациентов, имевших в анамнезе язву желудка в отличие от пациентов, имевших в анамнезе язву двенадцатиперстной кишки. Подтверждена гипотеза о том, что у пациентов с язвой желудка, в отличие от пациентов с язвой двенадцатиперстной кишки, выявляется пониженная секреция соляной кислоты, пангастрит, прогрессирующий ХАГ и кишечная метаплазия. Количество участков с потерей желудочных желез и кишечной метаплазии со временем увеличивается и, хотя не реализуются в развитие клинических симптомов (в 90% случаев протекает бессимптомно), значительно увеличивают риск развития рака желудка (табл. 4).

Главной детерминантой выраженной степени воспаления является содержание фактора вирулентности *CagA*. В частности, значительная часть штаммов *H. pylori* содержит *CagA*-ген, являющийся маркером цитотоксичности и отвечающий за выработку так называемого *CagA* белка. Мета-анализ 16 исследований по принципу «случай-контроль», показал, что среди *H. pylori*-инфицированных пациентов инфицирование *CagA*-позитивными (*CagA*+) штаммами в 1,64 раз увеличивает риск возникновения рака желудка [25]. Такие бактериальные факторы вирулентности как *CagA*-формы с множественными EPIYA-C сегментами и штаммы с harbor *VacA* сигнальной областью типа s1 и mid-region m1 также связаны с повышенным риском рака желудка [23].

Другие цитотоксин-ассоциированные гены (*Cag*) островки патогенности (PAI) – факторы вирулентности, которые включают также вакуолизирующий

Таблица 4

Патогенез *H. pylori*-ассоциированного хронического гастрита

Эффекты <i>H. pylori</i>	Звенья патогенеза	Последствия повреждения
Прямые эффекты <i>H. pylori</i>	Адгезия <i>H. pylori</i> к эпителиоцитам, проникновение <i>H. pylori</i> внутрь эпителиоцитов	Прямое повреждающее действие на эпителий (его «трансформация»): дистрофия, некроз и апоптоз эпителиоцитов. Индукция иммунного ответа и воспалительной реакции
	Продукция энзимов каталазы, фосфолипаз (A1, A2, C), протеаз, цитотоксинов <i>H. pylori</i>	Защелачивание среды, приводящее к компенсаторной гиперпродукции гастрина и соляной кислоты
Компоненты <i>H. pylori</i> -ассоциированного воспаления	Воспалительная лимфоцитарная инфильтрация	Персистенция и хронизация воспалительной реакции Повреждение эндотелия сосудов – нарушения микроциркуляции в слизистой оболочке
	Нейтрофильная инфильтрация слизистой оболочки – продукция активных форм кислорода (оксидативный стресс)	Повреждение эпителиоцитов – развитие эрозий, язв. Повреждение дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) клеток – канцерогенез
	Гиперпродукция пепсина	Расщепление эпидермального фактора роста – нарушение регенерации эпителия

токсин (VacA), антиген-связывающий адгезин группы крови (BabA) и внешний воспалительный белок (OipA). Эти белки кодируются в 40-килобазном сегменте ДНК, который включает группу примерно из 30 генов, в том числе компоненты системы секреции IV типа. Канцерогенез обусловлен не только генетическими аномалиями (изменениями последовательности ДНК), но и эпигенетическими изменениями (нарушение метилирования ДНК часто наблюдаются в эпителиоцитах желудка при хроническом атрофическом гастрите).

Роль генетического полиморфизма интерлейкинов. В последние годы широко изучена роль генетического полиморфизма интерлейкинов (IL) в патогенезе желудочного канцерогенеза. Прежде всего описаны IL- β , антагонист рецептора IL-1 (IL-1RA), IL8, IL10 и TNF- α , играющие важную роль в воспалительной реакции на инфекцию *H. pylori* и воспаление СОЖ, что приводит к атрофии слизистой оболочки и прогрессированию рака желудка. Подтверждена ассоциация риска развития рака желудка с генотипами IL-1 (IL-1B-511 T, IL-1B-31 T, и генотипом *2/*2 антагониста рецептора IL-1 с отношением шансов 2,5; 2,6 и 3,7 для развития рака желудка у гомозиготных носителей этих аллелей по сравнению с не носителями [18, 24]. Обнаружена связь IL-1 β и IL-1RN*2 с риском возникновения рака желудка у лиц белой расы, но не у жителей Азии [10, 13, 15]. L. Gutierrez-Gonzalez, N.A. Wright [12] показали нулевую ассоциацию в обеих группах. K. Nozaki, N. Shimizu, Y. Ikehara [15] установили повышенный риск рака желудка для носителей IL-RN*2, специфичный для неазиатского населения и дистального рака. Что касается азиатского населения, снижение риска наблюдалось у носителей IL-1 β -31C. Люди белой расы, которые являются носителями TNF- α -308A, имеют повышенный риск развития рака желудка [5].

Также доказано, что функциональные полиморфизмы Toll-like рецепторов 4 типа (TLR4), участвующих в распознавании *H. pylori*, лежат в основе избыточного иммунного ответа хозяина и связано с повреждением слизистой оболочки у *H. pylori*-инфицированных лиц. в частности, носители TLR4+896A>G полиморфизма имеют более тяжелую атрофию желудка и степень воспаления, а также повышенный риск некардиального рака желудка [11].

Литература

1. Прохоров, А.В. Рак желудка у пациентов моложе 30 лет / А.В. Прохоров [и др.] // Евразийский онколог. журн. – 2014. – № 2 (02). – С. 64–68.
2. Чиссов, В.И. Злокачественные новообразования в России в 2011 г / В.И. Чиссов. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена Минздравсоцразвития России, 2012. – 260 с.
3. Amieva, M.R. Host-bacterial interactions in Helicobacter / M.R. Amieva, EM El-Omar // Gastroenterology. – 2008. – Vol. 134, № 1. – P. 306–332.
4. Bernini, M. Family history of gastric cancer: a correlation between epidemiologic findings and clinical data / M. Bernini // Gastric Cancer. – 2006. – Vol. 9, №. 1. – P. 9–13.
5. Buffart, T.E. Gastric cancers in young and elderly patients show different genomic profiles / T.E. Buffart // J. Pathol. – 2007. – Vol. 211. – P. 45–51.
6. Correa, P. The biological model of gastric carcinogenesis / P. Correa // ARC Sci. Publ. – 2004. – Vol. 157. – P. 301–310.
7. Dinis-Ribeiro, M. Meta-analysis on the validity of pepsinogen test for gastric carcinoma, dysplasia or chronic atrophic gastritis screening / M. Dinis-Ribeiro [et al.] // J. Med. Screen. – 2004. – Vol. 11. – P. 141–147.
8. Ferlay, J. Cancer incidence and mortality patterns in Europe – Estimates / J. Ferlay // European Journal of Cancer. – 2013. – Vol. 49. – P. 1374–1403.
9. Fuccio, L. Systematic review: Helicobacter pylori eradication for the prevention of gastric cancer / L. Fuccio // Alimentary pharmacology & therapeutics. – 2007. – Vol. 25. – №. 2. – P. 133–141.
10. Fuccio, L. Meta-analysis: can Helicobacter pylori eradication treatment reduce the risk for gastric cancer? / L. Fuccio // Annals of internal medicine. – 2009. – Vol. 151. – №. 2. – С. 121–128.
11. Guindi, M. The pathology of epithelial pre-malignancy of the gastrointestinal tract / M. Guindi, R.H. Riddell // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. – 2001. – № 15. – P. 191–210.
12. Gutierrez-Gonzalez, L. Biology of intestinal metaplasia in 2008: more than a simple phenotypic alteration / L. Gutierrez-Gonzalez., N.A. Wright // Dig. Liver Dis. – 2008. – № 40. – P. 510–522.
13. Maruta, F. Eradication of Helicobacter pylori decreases mucosal alterations linked to gastric carcinogenesis in Mongolian gerbils / F. Maruta, A. Sugiyama, S. Ishizone // J. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 40. – P. 104–105.
14. Mera, R. Long term follow up of patients treated for Helicobacter pylori infection / R. Mera, E.T. Fonham, L.E. Bravo // Gut. – 2005. – Vol. 54. – P. 1536–1540.
15. Nozaki, K. Effect of early eradication on Helicobacter pylori-related gastric carcinogenesis in Mongolian gerbils / K. Nozaki, N. Shimizu, Y. Ikehara // Cancer Sci. – 2003. – Vol. 94. – P. 235–239.
16. Ohata, H. Progression of chronic atrophic gastritis associated with Helicobacter pylori infection increases risk of gastric cancer / H. Ohata, S. Kitauchi, N. Yoshimura // Int. J. Cancer. – 2004. – Vol. 109. – P. 138–143.
17. Pharoah, P.D. International Gastric Cancer Linkage Consortium Incidence of gastric cancer and breast cancer in CDH1 (E-cadherin) mutation carriers from hereditary diffuse gastric cancer families / P.D. Pharoah, P.G. Lee // Gut. – 2013. – Vol. 62. – № 5. – P. 676–682.
18. Pimanov, S.I. Helicobacter pylori eradication improves gastric histology and decreases serum gastrin, pepsinogen I and pepsinogen II levels in patients with duodenal ulcer / S.I. Pimanov, E.V. Makarenko, A.V. Voropaeva // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2008. – Vol. 23. – P. 1666–671.
19. Rokkas, T. The long-term impact of Helicobacter pylori eradication on gastric histology: a systematic review and metaanalysis / T. Rokkas, D. Pistiolas, P. Sechopoulos // Helicobacter. – 2007. – Vol. 12. – № 2. – P. 32–38.
20. Shah, M.A. Gastric cancer: a primer on the epidemiology and biology of the disease and an overview of the medical management of advanced disease / M. A. Shah, D.P. Kelsen // J. Natl. Compr. Cane. Netw. – 2010. – Vol. 8. – P. 437–447.
21. Shimizu, N. Eradication diminishes enhancing effects of Helicobacter pylori infection on glandular stomach carcinogenesis in Mongolian gerbils / N. Shimizu, Y. Ikehara, K. Inada // Cancer Res. – 2000. – Vol. 60. – P. 1512–1514.
22. Yamaji, Y. High-risk population for gastric cancer development based on serum pepsinogen status and lifestyle factors / Y. Yamaji, H. Watabe, H. Yoshida // Helicobacter. – 2009. – Vol. 14. – P. 81–86.
23. Yaghoobi, M. Family history and the risk of gastric cancer / M. Yaghoobi, R. Bijarchi, S.A. Narod // Br. J. Cancer. – 2009. – Vol. 102. – P. 237–242.

24. Take, S. The effect of eradicating *Helicobacter pylori* on the development of gastric cancer in patients with peptic ulcer disease / S. Take, M. Mizuno, K. Ishiki // *Am. J. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 100. – P. 1037–1042.
25. Take, S. The long-term risk of gastric cancer after the successful eradication of *Helicobacter pylori* / S. Take, M. Mizuno, K. Ishiki // *J. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 46. – P. 318–324.
26. Wang, J. Gastric atrophy and intestinal metaplasia before and after *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis / J. Wang, L. Xu, R. Shi // *Digestion.* – 2011. – Vol. 83. – P. 253–260.

A.V. Moskalev, A.S. Rudoy, V.Ya. Apchel, A.F. Nikitin

Immunopathogenesis of chronic gastritis and its role in carcinogenesis

Abstract. In the review risk factors which transformations chronic atrophic a gastritis in a stomach cancer promote are analyzed. The characteristic of precancer conditions as increase in risk of development of a cancer of a stomach is given. Processes of a chronic inflammation, an atrophy, intestinal metaplasia, displasia and risk of formation adenocarcinoma of stomach are estimated. As risk factor of a cancer of a stomach definition of subtypes intestinal metaplasia is offered, dividing on full and incomplete taking into account decrease in an expression gastric mucin MUC1, MUC5AC and MUC6. The role of a genetic susceptibility of an organism to infected *H. pylori*, the factors of its pathogenicity promoting metaplasia epithelium is analyzed. It is proved that the combination virulence a microorganism and a genetic susceptibility of the owner conducts to heavier chronic inflammation and faster progressing of a cancer of a stomach, at least, for intestinal type the role of genetic polymorphism interleukins in pathogenesis gastric carcinogenesis is revealed. The association of risk of development of a cancer of a stomach with genotypes interleukins 1 (IL-1B-511 T, IL-1B-31 T, and a genotype *2/*2 the antagonist of a receptor interleukins 1 with the relation of chances 2,5 is established; 2,6 and 3,7 for development of a cancer of a stomach at homozygous These carriers alleles in comparison with not carriers. Also role Toll-like of receptors 4 types (TLR4), participating in recognition *H. pylori* is established. Development of the superfluous immune answer of the owner is connected with receptors of this type, leading to damage of a mucous membrane at *H. pylori*-infected persons. In particular, carriers TLR4+896A>G polymorphism have heavier atrophy of a stomach and inflammation degree, and also the raised risk a stomach cancer

Key words: chronic gastritis, stomach mucous membrane, stomach cancer, intestinal metaplasia, an atrophy, *Helicobacter pylori*, gastrin, pepsinogen, interleukin.

Контактный телефон: 8-921-989-17-42; e-mail: sofiafarm@yandex.ru