

РОЛЬ ЭПИТЕЛИОЦИТОВ, СЕКРЕТИРУЮЩИХ СОСУДИСТЫЙ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫЙ ФАКТОР РОСТА, ПАНКРЕАТИЧЕСКИЙ ПОЛИПЕПТИД И ГЛЮКАГОН, В ВОЗНИКНОВЕНИИ ОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖЕЛУДКА

М. А. Осадчук¹, Д. В. Балашов¹, А. М. Осадчук², И. М. Кветной³

¹Самарский военно-медицинский институт; ²Самарский государственный медицинский университет; ³НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН, Санкт-Петербург

Обследованы 104 больных с заболеваниями желудка, ассоциированными с *Helicobacter pylori*: 30 больных хроническим атрофическим гастритом (ХАГ), 30 больных язвенной болезнью желудка (ЯБЖ), 20 больных с аденоматозными полипами желудка (АПЖ) в сочетании с мультифокальным атрофическим гастритом и 24 больных раком желудка (РЖ). Группу сравнения составили 12 практически здоровых лиц.

Определена роль сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР) и эндокринных клеток слизистой оболочки желудка, продуцирующих глюкагон (ГЛ) и панкреатический полипептид (ПП) при ЯБЖ, ХАГ, АПЖ и РЖ, до и после оперативного вмешательства и проведения эрадикационной терапии.

Установлено, что ХАГ, АПЖ и РЖ связаны с персистенцией *H. pylori* и сопровождаются гиперплазией эндокринных клеток желудка, секретирующих ГЛ и ПП. Для ЯБЖ типична гипоплазия эпителиальных клеток желудка, секретирующих СЭФР, и эндокринных клеток, секретирующих ГЛ и ПП. В прогнозировании возникновения и течения ассоциированных с *H. pylori* заболеваний важное место занимают СЭФР, ГЛ и ПП, реализующие свои патологические свойства прямо или опосредованно, через *H. pylori*, Bcl2 и проапоптотический белок BAX. Адекватно проведенная эрадикационная терапия у больных с ассоциированными с *H. pylori* заболеваниями достоверно уменьшает количество клеток желудка, секретирующих СЭФР, и практически не изменяет содержание эндокринных клеток желудка, продуцирующих ГЛ и ПП.

Ключевые слова: ассоциированные с *Helicobacter pylori* заболевания, глюкагон, панкреатический полипептид, сосудистый эндотелиальный фактор роста

THE ROLE OF EPITHELIOCYTES SECRETING VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR, PANCREATIC POLYPEPTIDE AND GLUCAGON IN THE DEVELOPMENT OF ONCOLOGICAL DISEASES OF THE STOMACH

M.A. Osadchuk, F.I. Komarov, D.V. Balashov, A.M. Osadchuk, I.M. Kvetnoy

Samara Military Medical Institute; I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; Samara State Medical University; D.O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Sankt Peterburg

The present study included 104 patients with gastric disorders associated with *Helicobacter pylori* infection. Thirty of them presented with chronic atrophic gastritis (CAG), 30 with gastric ulcer (GU), 20 with adenomatous gastric polyps (AGP), and 24 with gastric cancer (GC). The control group was comprised of 12 practically healthy subjects. We elucidated the role of vascular endothelial growth factor (VEGF) and endocrine cells of gastric mucosa producing glucagon (GC) and pancreatic polypeptide (PPP) in the patients with GAG, GU, AGP, and GC prior to and after the surgical intervention and following eradication therapy. It was shown that GAG, AGP, and GC were associated with the persistence of *Helicobacter pylori* infection and accompanied by hyperplasia of GC and PPP-secreting endocrine cells of gastric mucosa. GU was characterized by hypoplasia of VEGF-secreting epithelial cells of the stomach and GC and PPP-secreting endocrine cells of gastric mucosa. The levels of VEGF, GC and PPP that directly or indirectly realize their pathological properties through *H. pylori*, Bcl-2, and proapoptotic protein BAX proved to be of high prognostic value as regards the evolvement and clinical course of gastric disorders associated with *Helicobacter pylori* infection. The study demonstrated that adequate eradication therapy in patients with *H. pylori*-associated diseases of the stomach significantly reduces the number of gastric cells secreting VEGF and has practically no effect on the amount of GC and PPP-producing endocrine cells of gastric mucosa.

Key words: diseases associated with *Helicobacter pylori* infection, glucagon, pancreatic polypeptide, vascular endothelial growth factor

Заболевания желудка, ассоциированные с *Helicobacter pylori*, участвуют в реализации «каскада Коррея» [1—3]. Прогрессия в изменении клеточного гомеостаза эпителиоцитов слизистой оболочки желудка (СОЖ) обуславливает возникновение атрофического гастрита, кишечной метаплазии и дисплазии, что служит фоном для развития рака желудка (РЖ) [4, 5]. Развитие РЖ у больных с хеликобактериозом происходит в 2—9 раз чаще, чем у неинфицированных [6, 7]. Остается дискуссионным вопрос о том, являются различия в процессах апоптоза и пролиферации результатом воздействия определенных штаммов *H. pylori* или следствием своеобразного иммунного ответа макроорганизма и возможны ли их улучшение или нормализация после достижения эрадикации [1, 6].

Особое значение в прогрессировании нарушений клеточного гомеостаза эпителиоцитов СОЖ при инфекции *H. pylori* принадлежит сосудистому эндотелиальному фактору роста (СЭФР), находящемуся под контролем диффузной эндокринной системы (ДЭС) [8—12]. Среди же элементов ДЭС представляет интерес изучение влияния глюкагона (ГЛ) и панкреатического полипептида (ПП) на процессы пролиферации и апоптоза СОЖ, так как они могут играть важную роль в реализации «каскада Коррея». Характер и степень данных изменений на пути прогрессирования хронического хеликобактерного гастрита недостаточно изучены, что обуславливает невозможность адекватного прогноза заболеваний гастродуоденальной области, ассоциированных с *H. pylori*. Неизвестна степень их изменений при аденоматозных

полипах желудка (АПЖ), возникших на фоне атрофии СОЖ, связанных с хеликобактериозом [13]. Данные, характеризующие соотношение пролиферации и основных показателей ДЭС при заболеваниях желудка, ассоциированных с *H. pylori*, имеют противоречивый характер. Дискутабельна возможность обратного развития предраковых состояний и изменений под влиянием успешно выполненной эрадикационной терапии. Весьма противоречивы данные по поводу проведения эрадикационной терапии у больных с дистальным РЖ, перенесших субтотальную резекцию желудка [13]. В литературе продолжает обсуждаться место язвенной болезни желудка (ЯБЖ) как стадии «каскада Коррея», которое требует уточнения [9]. В свою очередь решение указанных вопросов позволит адекватно прогнозировать степень риска возникновения предраковых состояний, рецидивов РЖ после радикальной терапии, улучшить их раннюю диагностику и, следовательно, оптимизировать лечение заболеваний желудка, ассоциированных с *H. pylori*.

Целью исследования было определение роли СЭФР и эндокринных клеток СОЖ, продуцирующих ГЛ и ПП при заболеваниях, ассоциированных с *H. pylori*, и на основе полученных данных дополнить ранние диагностические критерии прогрессирования структурных изменений СОЖ у больных ЯБЖ, хроническим атрофическим гастритом (ХАГ), АПЖ и РЖ до и после оперативного вмешательства и проведения эрадикационной терапии.

Материал и методы

Обследованы 104 больных с заболеваниями желудка, ассоциированными с *H. pylori*: ЯБЖ (30), ХАГ (30), АПЖ в сочетании с ХАГ (20) и РЖ II (T1N2, T2N1, все M0) и III (T2N2, T3N1, T4N0 все M0) стадии (24). Группу сравнения составили 12 практически здоровых лиц. Больные и здоровые обследованы в динамике по единой программе, включающей клинические методы исследования, фиброгастродуоденоскопию, общее морфологическое и цитологическое, иммуногистохимическое исследования, гистиобактериоскопию. Фиброгастродуоденоскопию проводили с помощью фиброгастродуоденоскопа Olympus-GF-40I и набора инструментов к нему. Оценка эффективности эрадикационной терапии у больных с заболеваниями, ассоциированными с *H. pylori*, проводили через 2 мес после стихания воспалительных процессов в желудке, после полипэктомии при АПЖ или после гастрэктомии по поводу РЖ.

Материал для цитологического и гистологического исследования забирали из антрального и фундального отделов желудка. Биопсийный материал фиксировали в 10% забуференном нейтральном формалине по Лилли в течение 24 ч с последующей промывкой в проточной воде в течение 24 ч. После фиксации материал обезжировали и заливали в парафин. Для обзорного гистологического изучения депарафинированные серийные срезы толщиной 5—7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. Парафиновые срезы толщиной 4—6 мкм помещали на предметные стекла, покрытые пленкой из поли-L-лизина («Sigma»).

Имуногистохимическое исследование проводили с использованием моноклональных мышинных антител к СЭФР, ГЛ и ПП (1:100, «Novocastra», Германия). В качестве вторых антител использовали универсальный набор, содержащий биотинилированные антимишинные иммуноглобулины. Визуализацию окрасок производили

с применением комплекса авидина с биотинилированной пероксидазой (ABC-kit) с последующим проявлением пероксидазы хрена диаминобензидином (все реагенты от «Novocastra», Германия).

Морфологические изображения, поступающие через оптическую систему микроскопа Nikon Eclipse 400 (ув. 320: объектив 40, окуляр 10, фильтр 0,8), регистрировали цифровой цветной видеокамерой Nikon DXM1200, вмонтированной в тубус микроскопа, и передавали в компьютер. Количество СЭФР-, ГЛ- и ПП-иммунопозитивных ядер клеток автоматически подсчитывалось в 10 рандомизированных полях зрения. При указанном увеличении цифровые данные пересчитывали на 0,1 мм² с помощью пакета прикладных морфометрических программ «Видеотест-Морфология 4.0».

Оценку степени обсемененности СОЖ НР осуществляли по классификационным критериям, предложенным Л. И. Аруином (1993). Для этого число микробных тел НР подсчитывали в 10 полях зрения. Выделяли 3 степени обсемененности: I (легкая) — до 20 микробных тел в поле зрения, II (средняя) — от 20 до 50 микробных тел, III (тяжелая) — более 50 микробных тел. Антихеликобактерную терапию проводили у больных всех групп по традиционной схеме, включающей блокатор протонной помпы (омепразол по 20 мг 2 раза в сутки) и 2 антибактериальных препарата (кларитромицин по 500 мг 2 раза в сутки и амоксициллин по 1000 мг 2 раза в сутки), в течение 10 дней.

Математическую обработку результатов исследования проводили с помощью программы Excel.

Результаты и обсуждение

У больных с ХАГ на большом протяжении СОЖ отмечали ее гипертрофию с участками атрофии.

У больных ХАГ определяли мультифокальные атрофические изменения разной степени выраженности в антральном отделе и (в 50% случаев) в антральном и фундальном отделах. Так, в антральном отделе атрофия I степени имела место у 50% больных, II степени — у 33,3%, III степени — у 16,7%. В фундальном отделе обнаруживали атрофические изменения I степени у 26,7% больных, II степени у 16,7%, III степени у 6,7%. Практически у всех (96,7%) больных определяли кишечную метаплазию СОЖ в антральном отделе. При этом в 76,7% случаев отмечалась полная метаплазия и в 20% — неполная (рис. 1, см. вклейку). По классификации, предложенной Л. И. Аруином в 1998 г., у 26,7% больных диагностировалась легкая метаплазия, у 60% больных — умеренная, у 10% — выраженная. У подавляющего большинства (63,3%) больных обнаруживали дисплазию поверхностного эпителия. При этом у 33,3% больных определялась дисплазия эпителия антрального отдела желудка I степени, у 23,3% — II степени, у 6,7% — III степени. Диспластические и метапластические изменения верифицировались также в СОЖ в фундальном отделе, но их выраженность была менее значима (табл. 1).

Необходимо отметить, что развитие мультифокальной атрофии сочеталось с возникновением очаговой фовеолярной гиперплазии, являющейся ранней стадией формирования аденоматозного (гиперплазиогенного) полипа.

У всех больных ХАГ в антральном отделе желудка обнаруживали гастритические изменения разной степени активности, а у 53,3% — в антральном и фун-

Таблица 1. Морфологическая характеристика СОЖ у больных ХАГ, ЯБЖ, АПЖ и РЖ

Тип морфологических изменений	ЯБЖ (n = 30)			ХАГ + АПЖ (n = 30)			АПЖ (n = 20)			РЖ (n = 24)			
	абс.			абс.			абс.			абс.			
	A	Ф	%	A	Ф	%	A	Ф	%	A	Ф	%	
Степень атрофических изменений:													
I	7	7	23,3	15	8	50	26,7	9	5	45	25	8	33,3
II	9	2	30	10	5	33,3	16,7	5	5	25	25	9	16,7
III	14	—	46,7	5	2	16,7	6,7	6	3	30	15	7	83,3
Характер инфильтрации:													
лимфоцитарный	—	6	—	3	5	10	16,7	3	4	15	20	12	29,2
нейтрофильный + лимфоцитарный	24	—	100	3	—	10	—	2	—	10	—	—	16,7
плазмоцитарный + лимфоцитарный	—	4	—	15	6	50	20	8	4	40	20	7	33,3
эозинофильный + лимфоцитарный	—	1	—	3	3	10	10	3	3	15	15	—	4,2
макрофагальный + лимфоцитарный	—	1	—	6	2	20	6,7	4	4	20	20	5	16,7
Интенсивность инфильтрации:													
слабая	—	8	—	—	16	—	53,3	—	10	—	50	17	20,8
средняя	—	4	—	21	—	70	—	16	3	80	15	7	62,5
сильная	30	—	100	9	—	30	—	4	—	20	—	—	16,7
Кишечная метаплазия:													
полная	21	6	70	23	10	76,7	33,3	13	6	65	30	4	16,7
неполная	3	—	10	6	2	20	6,7	7	1	35	5	18	83,3
Степень дисплазии:													
I	13	4	43,3	10	7	33,3	23,3	6	7	30	35	—	—
II	8	—	26,7	7	2	23,3	6,7	10	3	50	15	—	41,2
III	—	—	—	2	—	6,7	—	4	—	20	—	5	100
Степень активности воспалительного процесса:													
I	—	—	—	14	14	46,7	46,7	13	13	65	65	5	20,8
II	—	—	—	16	16	53,3	53,3	7	7	35	35	15	62,5
III	30	—	100	—	—	—	—	—	—	—	—	4	16,7
Степень обсемененности СОЖ Н. rugosi:													
I	4	—	13,3	13	13	43,3	43,3	14	14	70	70	16	66,7
II	7	—	23,3	15	15	50	50	6	6	30	30	8	33,3
III	19	—	63,4	2	2	6,7	6,7	—	—	—	—	—	—
Кишечная метаплазия:													
незначительная	25	—	63,3	8	8	26,7	26,7	5	5	25	25	—	—
умеренная	4	—	13,3	18	18	60	60	10	10	50	50	8	33,3
выраженная	1	—	3,3	2	2	10	10	5	5	25	25	16	66,7

Примечание. Буквой А обозначены частота встречаемости атрофических изменений в антральном отделе желудка, а буквой Ф — в фундальном отделе.

дальном отделе. Так, у 46,7% больных ХАГ в СОЖ имел место воспалительный процесс I степени, у 53,3% — II степени активности. Умеренная интенсивность воспалительных изменений в СОЖ в антральном отделе определена у 70% больных, высокая — у 30%. В фундальном отделе во всех случаях обнаружена инфильтрация незначительной интенсивности. Все инфильтраты подразделяли на 5 типов в зависимости от характера составляющих их клеток. В антральном отделе желудка имел место преимущественно лимфоцитарный (у 10%), нейтрофильно-лимфоцитарный (у 10%), плазмоцитарно-лимфоцитарный (у 50%), эозинофильно-лимфоцитарный (у 10%), макрофагально-лимфоцитарный (у 20%) тип. В фундальном отделе желудка у 16,7% больных преобладал лимфоцитарный инфильтрат, у 20% — плазмоцитарный и лимфоцитарный, у 10% — эозинофильный и лимфоцитарный и у 6,7% — макрофагальный и лимфоцитарный.

У 100% больных ХАГ обнаружена разная степень обсемененности СОЖ *H. pylori*. При этом I степень обсеменения определена у 43,3%, II степень — у 50%, III степень — у 6,7% больных ХАГ.

Эрадикация *H. pylori* у больных ХАГ была достигнута в 83,3% случаев. При этом активность воспалительного процесса в СОЖ купировалась. У остальных (16,7%) больных сохранялись признаки I степени активности воспалительного процесса. Атрофические и метапластические изменения СОЖ сохранялись в том же количестве, что и до проведения эрадикации. Начальные проявления дисплазии в части случаев (16,7%) подвергались обратному развитию.

При гистологическом исследовании у всех больных ЯБЖ в фазе обострения в антральном отделе обнаруживали признаки максимальной степени активности воспалительного процесса, проявляющейся выраженной инфильтрацией собственной пластинки и эпителия. При этом констатировали «внутриямочные абсцессы». Наряду с признаками высокой активности воспалительного процесса в антральном отделе желудка у 100% больных ЯБЖ обнаруживали атрофические изменения. Как правило, имеет место выраженная атрофия СОЖ в антральном отделе (46,7%), реже — умеренная (30%) и легкая (23,3%). В 30% случаев определяли атрофические изменения и в фундальном отделе желудка. При этом у 23,3% они были легкими и у 6,7% — умеренными.

У больных ЯБЖ чаще всего определяли высокую степень обсемененности СОЖ *H. pylori* (63,4%), реже — умеренную (23,3%) и незначительную (13,3%). У 40% больных *H. pylori* верифицировали и в фундальном отделе желудка. У больных ЯБЖ обнаруживали единственный тип инфильтративных изменений — преимущественно нейтрофильно-лимфоцитарный.

Воспалительный процесс в СОЖ в антральном отделе определялся у всех пациентов и был высокой степени активности. Воспалительные изменения в фундальном отделе желудка имели место у 40% больных. При этом активность их была незначительной (у 26,7%) и умеренной (у 13,3%). В СОЖ обнаруживали все типы инфильтратов, за исключением нейтрофильно-лимфоцитарного. Таким образом, развитие обострения ЯБЖ сопровождается высокой степенью активности гастрита, обсемененности СОЖ *H. pylori*, сравнительно редко по сравнению с ХАГ встречающимися кишечной метаплазией и дисплазией эпителия, а также более значительным по сравнению с ХАГ доминированием частоты и степени атрофических

изменений СОЖ в антральном отделе над частотой и выраженностью атрофии СОЖ в фундальном отделе.

Язвы желудка обычно были одиночными (у 86,7%), реже — множественными (у 13,3%). У всех больных язвы располагались в антральном отделе желудка и были неосложненными. Края и дно язв образованы плотной белесоватой тканью, превышающей по размеру язвенный дефект. Отличительным аспектом язвенного дефекта являлось разрушение мышечной пластинки. Назначенная эрадикационная терапия приводила к элиминации *H. pylori* в 80% случаев (у 20% больных констатировалась I степень обсемененности СОЖ).

У всех больных ЯБЖ в периоде ремиссии явления воспалительной инфильтрации уменьшались, но продолжали существовать у всех обследованных. Атрофические и метапластические изменения СОЖ констатировали в таком же проценте случаев, как и до проведения противоязвенной терапии. Уровень диспластических изменений несколько снижались, что, вероятно, связано с уменьшением воспалительного процесса и улучшением процессов клеточного обновления (см. табл. 1).

У больных АПЖ морфологическая картина СОЖ вне зоны полипа качественно не отличалась от таковой у больных ХАГ. Необходимо отметить, что атрофические, метапластические и диспластические изменения СОЖ при ХАГ в сочетании с АПЖ значительно чаще распространялись на СОЖ в фундальном отделе и были более глубокими, чем у больных ХАГ (рис. 2, см. вклейку). Фокусы атрофических изменений сочетались с фовеолярной гиперплазией у всех больных с АПЖ. Активность гастрита и степень обсемененности СОЖ были достоверно ниже, чем у больных ХАГ. Распространение *H. pylori* на СОЖ фундального отдела у больных с АПЖ происходило чаще. У 20% больных, помимо АПЖ, определялись гиперпластические полипы, являющиеся стадией развития фовеолярной гиперплазии.

Эрадикация *H. pylori* у больных с АПЖ достигалась в 80% случаев, что сопровождалось наступлением морфологической ремиссии гастрита. Активность воспаления удалось купировать, однако инфильтративные изменения, преимущественно мононуклеарными лейкоцитами, сохранялись. Это обстоятельство может быть связано с тем, что в воспалительном процессе в СОЖ, помимо *H. pylori*, большое значение принадлежит нарушению процессов местного иммунитета, что продолжает существовать и в периоде клинико-эндоскопической ремиссии заболевания. У 20% больных сохранялась инфильтрация СОЖ нейтрофилами, что обуславливало сохранение активности воспалительного процесса. Атрофия и кишечная метаплазия сохранялись, видимой регрессии изменений не наблюдалось. У незначительной части больных отмечена регрессия начальных степеней дисплазии (15%), что, вероятно, связано с воспалительным характером дисплазии и улучшением процессов клеточного обновления эпителиоцитов СОЖ после проведенной эрадикационной терапии НР.

У всех наблюдаемых нами больных РЖ опухоль возникла на фоне существующих предраковых изменений в виде АПЖ, высокой степени дисплазии и неполной кишечной метаплазии. Практически у 100% больных РЖ обнаруживали глубокие атрофические изменения СОЖ как в антральном, так и в фундальном отделе. Преимущественно регистрировали высокодифференцированные аденокарциномы (62,5%), реже — умереннодифференцированные (20,8%) и низкодифференцированные (16,7%). При этом у больных с низко- и умереннодиф-

Таблица 2. Количество эпителиоцитов желудка, иммунопозитивных к СЭФР, ГЛ, ПП у пациентов с заболеваниями желудка, ассоциированными с *H. pylori*, до проведения эрадикационной терапии и через 2 мес ($M \pm m$)

Группа обследованных	Количество эпителиоцитов на 1 мм ² СОЖ, иммунопозитивных к:		
	СЭФР	ГЛ	ПП
Практически здоровые лица ($n = 12$)	7,44 ± 0,54	4,77 ± 0,39	2,7 ± 0,31
Больные:			
ЯБЖ ($n = 30$)	4,7 ± 0,61* 7,61 ± 0,34**	3,03 ± 0,49* 4,86 ± 0,35**	1,93 ± 0,44 3,04 ± 0,31**
ХАГ ($n = 30$)	13,17 ± 1,39*** 9,46 ± 0,82**	5,89 ± 0,65*** 5,79 ± 0,45	4,36 ± 0,31*** 4,31 ± 0,42**
ХАГ + АПЖ ($n = 20$)	15,61 ± 1,21**** 11,79 ± 1,38**	7,03 ± 0,54**** 5,99 ± 0,40**	5,69 ± 0,39 4,85 ± 0,36**
РЖ ($n = 24$)	22,77 ± 1,74***** 16,83 ± 0,88**	8,89 ± 0,52***** 6,33 ± 0,56**	7,43 ± 0,64***** 5,56 ± 0,41**

Примечание. В таблице группы обследованных расположены по степени нарастания риска возникновения РЖ. В числителе указаны изучаемые показатели до проведения эрадикационной терапии, в знаменателе — через 2 мес после ее проведения. * — различия ($p < 0,05$) с показателями у практически здоровых лиц, ** — с соответствующим показателем до проведения эрадикационной терапии, *** — с соответствующим показателем при ЯБЖ и у практически здоровых лиц, **** — с соответствующим показателем при ХАГ и у практически здоровых лиц, ***** — с соответствующим показателем при АПЖ и у практически здоровых лиц.

ференцированными аденокарциномами встречались участки опухоли, содержащие высокодифференцированную аденокарциному, что доказывает возможность перехода менее злокачественной формы РЖ в более злокачественную. Все опухоли имели кишечный тип строения, что типично для РЖ, ассоциированного с *H. pylori* (рис. 3, см. вклейку). У больных констатировали воспалительные изменения СОЖ, распространяющиеся на фундальный отдел, проявляющиеся отеком, инфильтрацией преимущественно мононуклеарными элементами и изредка нейтрофилами. У всех больных РЖ обнаруживали *H. pylori*. Степень обсемененности СОЖ НР у 66,7% больных была незначительной, у 33,3% — умеренной. У всех больных РЖ выполнена субтотальная резекция желудка с сохранением проксимального отдела, а затем проведена эрадикационная терапия.

Эрадикации *H. pylori* удалось достичь у 91,7% больных. При этом у всех больных с удачно проведенной эрадикацией происходило купирование активности воспалительного процесса в слизистой оболочке культи желудка.

В результате проведенного иммуногистохимического исследования установлено, что в норме эпителиоциты желудка проявляют определенный потенциал активности клеток, секретирующих СЭФР, ГЛ и ПП (табл. 2).

В момент образования язвы желудка отмечается достоверное уменьшение числа клеток, иммунопозитивных к СЭФР. Заслуживают внимания данные, свидетельствующие о том, что продукция соляной кислоты реализуется через ген роста *Egr1*, блокирующий СЭФР, что приводит к ухудшению кровоснабжения СОЖ и формированию пептического дефекта [14]. Подтверждением сказанному служат данные литературы [15, 16], свидетельствующие об ulcerогенном действии нестероидных противовоспалительных препаратов через блокаду синтеза СЭФР.

В периоде ремиссии ЯБЖ отмечено достоверное увеличение числа эпителиоцитов, продуцирующих СЭФР, что свидетельствует об активизации процессов кровоснабжения в околоязвенной зоне. Полученные нами данные находят подтверждение и в экспериментальных работах ряда авторов. Так, гиперплазия и гиперфункция клеток, экспрессирующих СЭФР и эпидермальный рецептор фактора роста, при заживлении ран отмечены в эксперименте на 7-й день [17]. Имеется мнение, что

СЭФР играет решающую роль в эпителизации пептической язвы [18]. В противоположность сказанному при ХАГ, АПЖ и РЖ отмечается выраженная гиперплазия эпителиальных клеток желудка к СЭФР, нарастающая по мере формирования РЖ (рис. 4 а, см. вклейку). Известно, что СЭФР играет важную роль и в опухолевой прогрессии, реализуемой через увеличение ангиогенеза в опухолевой и околоопухолевой ткани [10, 11].

Возникновение ХАГ, АПЖ и РЖ ассоциировано с гиперплазией эндокринных клеток антрального отдела желудка, иммунопозитивных к ГЛ и ПП, наиболее выраженная при опухолевых процессах (рис. 4 б, в, см. вклейку). В противоположность сказанному при ЯБЖ регистрируется гипоплазия эндокринных клеток СОЖ антрального отдела, продуцирующих ГЛ и ПП. В литературе показано положительное влияние ГЛ на желудочный кровоток. Так, предварительное введение ГЛ предупреждает появление эрозий в СОЖ после этаноловой экспансии [19]. В связи с этим снижение уровня кровотока в СОЖ может инициировать появление язв в желудке. В то же время гиперплазия эндокринных клеток, секретирующих ГЛ, у больных ХАГ и с опухолевыми заболеваниями желудка может индуцировать снижение продукции соляной кислоты и задержку эвакуации из желудка. Так, у больных сахарным диабетом 2-го типа задержка эвакуации из желудка и снижение продукции соляной кислоты ассоциируются с высоким уровнем ГЛ, в ряде случаев за счет модуляции гена *CYP1A* [20—22]. Вместе с тем необходимо подчеркнуть, что имеются данные о том, что эндокринные клетки на периферии, в частности в пищеварительном тракте, продуцируют не ГЛ (энтероглюкагон), а глюкагоноподобный пептид-1, обладающий свойствами ГЛ и дающий с ним перекрестную иммунную реакцию с наличием рецепторов на нейронах и клетках глии, за счет чего ему присущи нейропротективные свойства [22]. Часть авторов считают, однако, что ГЛ и глюкагоноподобные пептиды секретируются L-клетками кишечника и головного мозга, где они выполняют роль не только гормонов, но и (в большей степени) нейротрансмиттеров [23].

Полученные результаты подтверждают данные ряда авторов о том, что ПП стимулирует антиапоптозную активность посредством индукции *Bcl2* и ингибирует содержание проапоптозного белка *BAX*, что является

ключевым моментом онкогенеза [24]. Известно также, что нейропептид Y, пептид YY и ПП — структурно-связанные пептиды — осуществляют функцию передачи сигнала в нервной и эндокринной системах [25]. Нельзя исключить, что отсутствие аппетита у части больных ХАГ, АПЖ и РЖ связано с гиперплазией и гиперфункцией эндокринных клеток желудка, секретирующих ПП, так как ему присущи выраженные свойства быстрого постпрандиального насыщения [26].

Через 2 мес после проведения эрадикационной терапии и достижения ремиссии у больных ЯБЖ отмечена нормализация содержания эндокринных клеток антрального отдела желудка, секретирующих ГЛ, и ПП и СЭФР. При ХАГ через 2 мес после проведенной эрадикационной терапии отмечается снижение активности воспалительного процесса в СОЖ. При этом следует подчеркнуть, что степень тяжести, объем атрофии и кишечной метаплазии не изменялись. Частота встречаемости дисплазий I и II степени уменьшалась, что, вероятно, связано с их воспалительным характером при отсутствии выраженной динамики в содержании эндокринных клеток желудка, секретирующих ГЛ и ПП.

У больных РЖ после радикального хирургического лечения и проведенной эрадикации отмечалось хотя и достоверное, но менее значимое уменьшение количества эндокринных клеток, иммунопозитивных к ГЛ и ПП. Это дает основание высказать мнение об участии в канцерогенезе не только местных регулирующих онкогенных факторов, таких как НР, но и других повреждающих механизмов, ассоциированных с генетическими дефектами на уровне организма и связанных с основными элементами ДЭС. Собственные данные свидетельствуют об определенном участии *H. pylori* в формировании АПЖ, что необходимо учитывать при решении вопроса о тактике ведения подобных больных.

Выводы

1. Хронический атрофический гастрит, аденоматозные полипы желудка и рак желудка связаны с персистенцией *H. pylori* и сопровождаются гиперплазией эндокринных клеток желудка, секретирующих глюкагон и панкреатический пептид.

2. Для обострения язвенной болезни желудка типична гипоплазия эпителиальных клеток желудка, секретирующих сосудистый эндотелиальный фактор роста, и эндокринных клеток, секретирующих глюкагон и панкреатический полипептид.

3. В прогнозировании возникновения и течения ассоциированных с *H. pylori* заболеваний важное место занимают сосудистый эндотелиальный фактор роста, глюкагон и панкреатический полипептид, реализующие свои патологические свойства прямо или опосредованно, через *H. pylori*, Bcl2 и проапоптотный белок BAX.

4. Успешно проведенная эрадикационная терапия у больных с ассоциированными с *H. pylori* заболеваниями достоверно уменьшает количество клеток желудка, секретирующих сосудистый эндотелиальный фактор роста, и практически не изменяет содержание эндокринных клеток желудка, продуцирующих глюкагон и панкреатический полипептид.

ЛИТЕРАТУРА

1. Исаков В. А., Домарадский И. В. Хеликобактериоз. М.: ИД Медпрактика — М.; 2003.

2. Маев И. В., Зайратьянц О. В., Кучерявый Ю. А. Кишечная метаплазия слизистой оболочки желудка в практике гастроэнтеролога: современный взгляд на проблему. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2006; 4: 38—47.
3. Нургалиева Б. К., Хамидулина Г. А., Ивашкин В. Т., Бондаренко О. Ю. Регуляция пролиферации и апоптоза при *H. pylori*-ассоциированном гастрите и язвенной болезни. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол., 2005; 6: 29—34.
4. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process. Cancer Res. 1992; 52: 6735—6740.
5. Penta R., De Falco M., Iaquinto G., De Luca A. Helicobacter pylori and gastric epithelial cells: from gastritis to cancer. J. Exp. Clin. Cancer Res. 2005; 24 (3): 337—345.
6. Кононов А. В. Гетерогенность воспалительного ответа в популяции при Helicobacter pylori-инфекции. Педиатрия 2002; 2, прил.: 124—130.
7. Аруин Л. И. Из 100 инфицированных Helicobacter pylori рак желудка возникает у двоих. Кто они? Экспер. и клин. гастроэнтерол. 2004; 1 (внеочеред. вып.): 12—18.
8. Малиновская Н. К., Комаров Ф. И., Рапопорт С. И. и др. Мелатонин в лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Клин. мед. 2006; 1: 5—11.
9. Осадчук А. М., Коган Н. Ю., Кветной И. М. Показатели пролиферации и апоптоза в патогенезе и прогнозировании течения заболеваний желудка, ассоциированных с *H. pylori*. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2007; 4: 20—24.
10. Yagi Y., Fushida S., Fujita H. et al. Anti-VEGF therapy for peritoneal dissemination model of gastric cancer considering of pharmacokinetics. Gan To Kagaku Ryoho 2008; 35 (12): 2005—2008.
11. Yang D. X., Han Y. C., Liu L. Y. et al. Expression and significance of Elf-1 and vascular endothelial growth factor in non-small cell lung cancer. Ai Zheng 2009; 28 (7): 762—767.
12. Massodi I., Thomas E., Raucher D. Application of thermally responsive elastin-like polypeptide fused to a lactoferrin-derived peptide for treatment of pancreatic cancer. Molecules 2009; 14 (6): 1999—2015.
13. Ljubicic N., Kujundzic M., Roic G. et al. Benign epithelial gastric polyps frequency, location, and age and sex distribution. Coll. Antropol. 2002; 26 (1): 55—60.
14. Abdel-Latif M. M., Windle H. J., Davies A. et al. A new mechanism of gastric epithelial injury induced by acid exposure: The role of Egr-1 and ERK signaling pathways. J. Cell Biochem. 2009; 26: 289—294.
15. Banerjee D., Bhattacharya S., Bandyopadhyay S. K., Chattopadhyay S. Biochemical mechanism of healing activity of the natural phenolic, allylpyrocatechol against indomethacin-induced gastric ulceration in mice. Dig. Dis. Sci. 2008; 53 (11): 2868—2877.
16. Fontana A., Galli L., Fioravanti A. et al. Clinical and pharmacodynamic evaluation of metronomic cyclophosphamide, celecoxib, and dexamethasone in advanced hormone-refractory prostate cancer. Clin. Cancer Res. 2009; 28 (4): 489—496.
17. Liu X. H., Xia H., Zhou X. T. et al. Effects of aloe gel on doxorubicin-induced extravasation injury in rats. Ai Zheng 2009; 28 (4): 356—360.
18. Nishikawa K., Amagase K., Takeuchi K. Effect of dopamine on the healing of acetic acid-induced gastric ulcers in rats. Inflammopharmacology 2007; 15 (5): 209—213.
19. Isbil-Buyukcoskun N., Cam-Etoz B., Gulec G., Ozluk K. Effect of peripherally-injected glucagon-like peptide-1 on gastric mucosal blood flow. Regul. Pept. 2009; 7: 376—382.
20. Gentilella R., Bianchi C., Rossi A., Rotella C. M. Exenatide: a review from pharmacology to clinical practice. Diabet. Obes. Metab. 2009; 11 (6): 544—556.
21. Schubert M. L. Gastric secretion. Curr. Opin. Gastroenterol. 2008; 24 (6): 659—664.
22. Monostory K., Pascussi J. M., Kóbori L., Dvorak Z. Hormonal regulation of CYP1A expression. Drug Metab. Rev. 2009; 23: 544—552.
23. Wideman R. D., Kieffer T. J. Mining incretin hormone pathways for novel therapies. Trends Endocrinol. Metab. 2009; 10: 601—609.
24. McIntosh C. H., Widenmaier S., Kim S. J. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide (Gastric Inhibitory Polypeptide; GIP). Vitam. and Horm. 2009; 80: 409—471.
25. Umeda T., Kanatani A., Iwaasa H. Cloning and characterization of rabbit neuropeptide Y receptor subtypes. Peptides 2009; 30 (8): 1441—1447.
26. Chaudhri O. B., Field B. C., Bloom S. R. Gastrointestinal satiety signals. Int. J. Obes. (Lond.) 2008; 32 (Suppl. 7): S28—S31.

Поступила 15.06.10



Рис. 1. ХАГ. Кишечная метаплазия. Дисплазия эпителия II степени. Воспалительный инфильтрат СОЖ. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$.



Рис. 2. АПЖ с воспалением. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$.

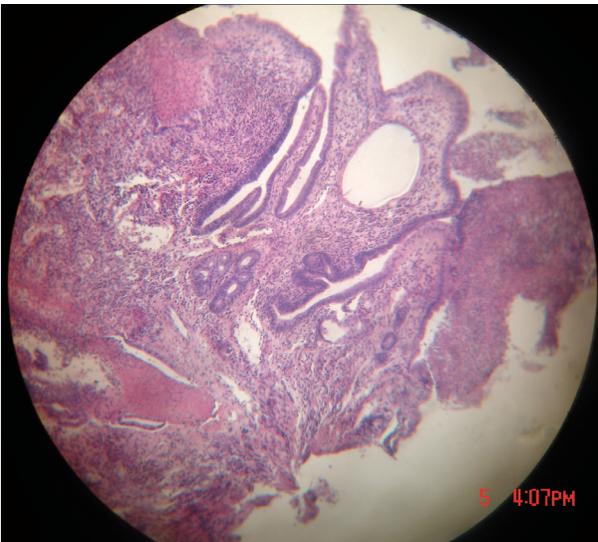


Рис. 3. Высокодифференцированная аденокарцинома с воспалением СОЖ. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$.

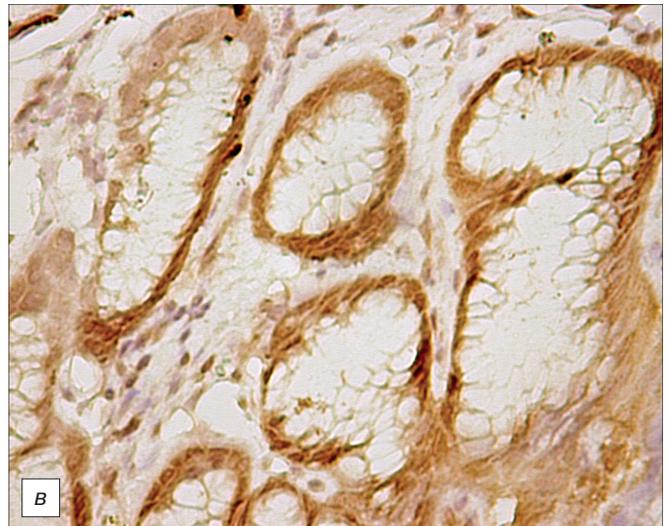
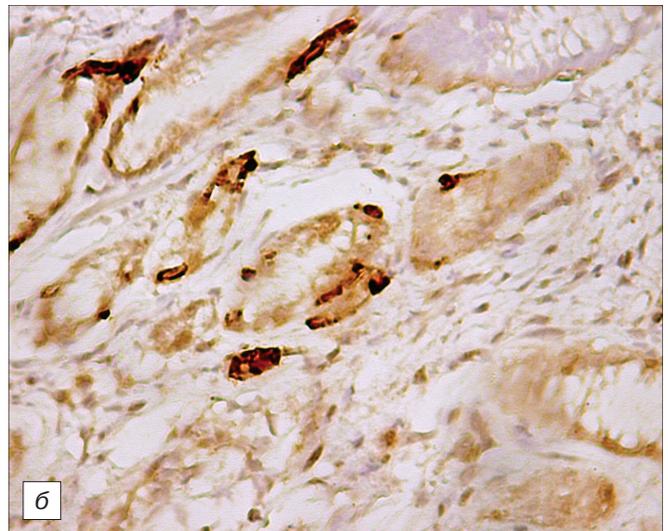


Рис. 4. Иммуногистохимическая реакция с антителами к СЭФР (а), к глюкагону (б), к панкреатическому полипептиду (в). $\times 400$.