

[УДК 616.33-006.6-091-092](#)

ФУНКЦИОНАЛЬНО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА

В.В. Горбань, Е.В. Дробот, Ю.С. Титова,

ГОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет», г. Краснодар

Дробот Елена Владимировна – e-mail: mangust68@mail.ru

Исследована скорость регионарного кровотока слизистой оболочки гастродуоденальной зоны и печёночный кровоток у 90 больных хроническим гастритом и 12 больных раком желудка. Обнаружено уменьшение показателей кровотока в слизистой антрального и фундального отделов желудка, при наличии атрофических изменений, повышение печёночного кровотока у больных раком желудка по сравнению с пациентами с хроническим гастритом.

Ключевые слова: хронический гастрит, рак желудка, гастродуоденальный кровоток, печёночный кровоток.

Gastroduodenal mucosal blood flow (MBF) and hepatic blood flow were determined in 90 patients with chronic gastritis and 12 gastric cancer patients. Were observed lowering levels of fundal and antral gastric MBF with atrophic changes of the gastric mucosa, elevation hepatic blood flow of in patients gastric cancer then patients hronic gastritis .

Key words: chronic gastritis, gastric cancer, gastroduodenal mucosal blood flow, hepatic blood flow.

Рак желудка – заболевание, которое развивается у минимального количества людей, инфицированных *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), а массовая эрадикация *H. pylori* недостаточно обоснована из-за высокой стоимости и опасна ввиду развития всеобщей резистентности к антибиотикам [1]. Исходя из этого необходимо уточнение патофизиологических механизмов формирования рака желудка и поиск обоснованных мишеней для профилактики этого серьезного заболевания.

Различные факторы влияют на исход инфицированности *H. pylori*, включая реакцию «хозяина» и, особенно, протяженность и выраженность гастритического поражения слизистой желудка с развитием гипосекреции соляной кислоты париетальными клетками. Эффект инфицированности *H. pylori* на выработку соляной кислоты зависит от того, какой отдел желудка претерпевает наибольшую степень поражения. У больных с пониженной секрецией соляной кислоты инфицированность *H. pylori* предрасполагает к развитию дистального рака желудка, ассоциированного с железистой атрофией слизистой желудка и потерей париетальных клеток [2, 3].

Пониженная секреция соляной кислоты предрасполагает к развитию рака желудка несколькими механизмами, включая ухудшенную абсорбцию витамина С, избыточный рост бактерий, попадающих в желудок со слюной, и интестинальных микробов – при наличии дуодено-гастрального рефлюкса.

Целью настоящей работы было изучение морфологических параметров слизистой желудка, полостного давления в области желудочно-пищеводного перехода, желудочной секреции соляной кислоты, скорости кровотока в слизистой оболочке (СО) тела и антрального отдела желудка, кровотока печени у больных раком желудка и хроническим гастритом для возможного выявления мишеней целенаправленной терапии и профилактики этого заболевания.

Материалы и методы

Было обследовано 12 больных с впервые выявленным раком желудка (средний возраст $44,9 \pm 3,6$ лет), 90 больных с хроническим *H. pylori*-ассоциированным гастритом (средний возраст $45,5 \pm 1,2$ года) и 25 практически здоровых лиц (средний возраст $37,4 \pm 4,7$ лет), составивших контрольную группу. Распространенность опухоли оценивали согласно 6-й редакции TNM-классификации (UICC, 2002). В исследование включены 7 пациентов с 1-й стадией заболевания и 5 – со 2-й. Локализация ракового поражения у 4 больных была выявлена в нижней 1/3 большой кривизны желудка, у 4 – в нижней 1/3 малой кривизны желудка и у 4 – в антральном отделе желудка. При использовании окраски с метиленевым синим у 80% больных были уточнены очаги для прицельного взятия биоптатов с последующим подтверждением наличия диспластического процесса. У 8 больных была выявлена аденокарцинома желудка, у 2 – слизистый рак, а также единичные лимфома и перстневидно-клеточный рак.

Секреторную деятельность желудка определяли зондовым способом с определением базальной выработки кислоты (БВК) и пиковой выработки кислоты (ПВК) в ответ на стимуляцию пентагастрином (6 мкг/кг массы тела). Эндоскопическую манометрографию выполняли методом открытого перфузируемого катетера. Скорость кровотока в

слизистой желудка определяли во время эндоскопии по клиренсу водорода и вычисляли в мл/мин./100 г по формуле: $K=69,3/T/2$, где $T/2$ – время полувыведения водорода (в мин.), требующееся для уменьшения первоначальной величины кровотока на 50%. Биопсию проводили в слизистой оболочке антрального отдела и тела желудка, а также в области патологического очага после окрашивания визуально пораженного участка желудка 0,3% раствором метиленевого синего с отдельной балльной оценкой степени кишечной метаплазии (0–2 балла) и железистой атрофии (0–3 балла). Инфицированность *H. pylori* определяли морфологическим методом с окраской по Гимзе [4].

Для количественного изучения объемной скорости печеночного кровотока использовали метод тетраполярной реогепаатографии [5]. Применяли реоплетизмограф РПГ-2-02 и полиграф 6-НЭК. Исследование проводили утром натощак через 12–14 часов после последнего приема пищи и не ранее, чем через 24 часа после отмены всех медикаментозных средств. Запись реограмм проводили в горизонтальном положении обследуемого, при задержке дыхания во время записи в фазе неполного выдоха.

Все цифровые материалы обработаны методами вариационной биометрии, с использованием компьютерной программы Biostat. Статистическую достоверность оценивали с помощью коэффициента различия средних величин по критерию Стьюдента (t). Различия считались достоверными при значениях $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

В результате проведенного исследования установлено, что анамнестическая длительность выявления онкологического процесса колебалась от 1 года до 5 лет. У 3 больных наблюдалось желудочное кровотечение, а у одного пациента развился субкомпенсированный пилоростеноз. При этом в клинической картине заболевания у 5 больных доминировал синдром абдоминальной боли, у 4 больных – симптомы гастроэзофагеального рефлюкса и рефлюкс-эзофагита, у одного наблюдался синдром упадка питания а у 3 – желудочное кровотечение. Абсолютное большинство больных ($83 \pm 7\%$) относили себя к курящим на протяжении более 10 лет.

Полученные данные свидетельствуют, что больные с раком желудка по сравнению с пациентами с хроническим *H. pylori*-ассоциированным гастритом наряду с более выраженной гипосекрецией стимулированной соляной кислоты ($0,17 \pm 0,08$ против $0,23 \pm 0,06$, мМ/ч/кг $p < 0,05$) характеризовались наибольшими степенями выраженности кишечной метаплазии и атрофии слизистой оболочки не только вблизи бластомы ($2,2 \pm 0,27$ и $2,3 \pm 0,2$ балла, соответственно), но и большей степенью атрофии в теле ($0,7 \pm 0,03$ против $0,5 \pm 0,02$ балла, $p < 0,05$) и в антральном отделе желудка ($1,0 \pm 0,2$ против $0,6 \pm 0,03$ балла, $p < 0,05$), более выраженной кишечной метаплазией в теле желудка ($0,7 \pm 0,03$ против $0,3 \pm 0,02$ балла, $p < 0,05$), а также существенно меньшей скоростью мукозального кровотока в теле желудка ($28,4 \pm 4,2$ против $38,8 \pm 2,3$ мл/мин./100 г, $p < 0,05$). У больных с раком желудка по сравнению с больными с хроническим *H. pylori*-ассоциированным гастритом были выявлены существенно более низкие величины тонического давления в пищеводно-желудочном переходе ($11,7 \pm 1,5$ против $16,6 \pm 1,9$ мм рт. ст., $p < 0,05$) и более выраженная степень рефлюкс-эзофагита ($1,0 \pm 0,2$ против $0,37 \pm 0,03$ балла, $p < 0,05$).

Сопоставление средних величин регионарного кровотока печени свидетельствует, что для больных раком желудка характерно повышенное кровенаполнение печени в сравнении с больными хроническим *H. pylori*-ассоциированным гастритом ($91,3 \pm 2,2$ мл/мин./100 см³ против $69,4 \pm 2,4$ мл/мин./100 см³ $p < 0,05$ соответственно). Амплитуда реографической волны в анализируемых группах сопоставима по высоте, но у больных раком желудка величина базового тканевого сопротивления ниже, чем у пациентов с хроническим *H. pylori*-ассоциированным гастритом ($18,4 \pm 0,8$ Ом против $24,1 \pm 1,1$ Ом).

Результаты проведенного исследования позволяют подтвердить каскадную гипотезу онкогенеза в СО желудка, которая предполагает развитие рака желудка в результате длительной желудочной инвазии *H. pylori* с последующими атрофическими, метапластическими и, в конечном итоге, диспластическими изменениями слизистой оболочки [6, 7]. По нашим данным, атрофический процесс в слизистой желудка сопровождался существенным снижением скорости кровотока, усугубляемым курением и, возможно, редукцией моторной активности, провоцирующей гипотонию нижнего пищеводного сфинктера с развитием рефлюкс-эзофагита. Повышенный кровоток печени коррелирует с наличием атрофических изменений в слизистой оболочке желудка ($\chi^2=28,9$; $p < 0,001$) у больных раком желудка. Низкое базовое сопротивление при сохранённой амплитуде реографической волны печени у данной категории пациентов свидетельствует о застойных явлениях в печени [8], что может быть обусловлено нарушением гемодинамической ёмкости венозного русла, а также снижением выработки вазоактивных гастроинтестинальных пептидов в результате атрофических изменений в гастродуоденальной СО [9]. Венозный застой, в частности в висцеральных органах, сопровождается развитием целого каскада дисгормональных и дисциркуляторных нарушений, что усугубляет атрофические процессы в СО гастродуоденальной зоны [10]. Исходя из полученных результатов, факторами риска, ассоциированными с развитием рака желудка, являются сниженная скорость мукозального желудочного кровотока,

пониженная выработка соляной кислоты и атрофия желез тела и антрального отделов желудка, венозный застой в печени, а также курение. Профилактическими направлениями минимизации возможного диспластического процесса в желудке при наличии очаговой атрофии могут стать мероприятия, направленные на нормализацию микроциркуляции (вазоактивные препараты), гастродуоденальную моторику (прокинетики), которая, как известно, тесно ассоциирована с функцией микроциркуляции, а также цитопротекцию (гастропротективные препараты).



ЛИТЕРАТУРА

1. Yanaoka K., Oka M., Ohata H., Yoshimura N. et al. Eradication of *Helicobacter pylori* prevents cancer development in subjects with mild gastric atrophy identified by serum pepsinogen levels. *Int. J. Cancer*. 2009. V. 125. P. 2697-2703.
2. Аруин Л.И. Из 100 инфицированных *Helicobacter pylori* рак желудка возникает у двоих. Кто они? Эксперим. и клин. гастроэнтерол. 2004. № 1. С. 12-18.
3. Склянская О.Л., Лапина Т.Л. Атрофический гастрит, вызванный *Helicobacter pylori*, как предраковое заболевание. *Арх. патол.* 2004. № 6. С. 57-60.
4. Аруин Л.И., Исаков В.А. Оценка обсемененности слизистой оболочки желудка *Helicobacter pylori* и активности хронического гастрита. *Арх. патол.* 1995. № 3. С. 82-85.
5. Каплан Н.С. Исследование кровообращения печени у больных хроническим гепатитом и циррозом печени с помощью тетраполярной реогапатографии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 1984. 20 с.
6. Передерий В.Г., Ткач С.М., Марусанич Б.Н., Местулова М.В., Среда М.П. Эрадикация *Helicobacter Pylori* как профилактическая стратегия при раке желудка. *Сучасна гастроентерологія*. 2006. № 5 (Т. 25). С. 15-21.
7. Маев И.В., Зайратьянц О.В., Кучерявый Ю.А. Кишечная метаплазия слизистой оболочки желудка в практике гастроэнтеролога: современный взгляд на проблему. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2006. № 4. С. 38-48.
8. Ермолов С.Ю., Шабров А.В., Добкес А.Л. Полигепатография. Гемодинамика. Гепатит. С.-Пб.: «ЭЛБИ-СПб», 2006. 324 с.
9. Miyazaki S.M., Matsuda M.G., Misumi A.H. et al. Original article blood flow, acidity and atrophic changes of the gastric mucosa in Mongolian gerbils infected with *Helicobacter pylori*. *Dig. Endosc.* 2001. V. 13. P. 195-201.
10. Sun X., Cardenas A., Wu Y., Enjyoji K., Robson S.C. Vascular stasis, intestinal hemorrhage, and heightened vascular permeability complicate acute portal hypertension in *cd39*-null mice. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2009. V. 297 (№ 2). P. 306-311.