

© L.G. Bajenov, M.K. Kabulov, T.L. Bajenova, T.M. Kabulov, 2007

Л.Г. Баженов, М.К. Кабулов, Т.Л. Баженова, Т.М. Кабулов

## ДВОЙСТВЕННАЯ РОЛЬ *HELICOBACTER PYLORI* ПРИ РАКЕ ЖЕЛУДКА

Республиканский специализированный центр хирургии им. ак. В. Вахидова Республики Узбекистан,  
Научно-исследовательский отдел Республиканского онкологического диспансера Минздрава Республики  
Каракалтакстан

### АБСТРАКТ

В обзоре представлены современные данные о роли *Helicobacter pylori* (HP) при раке желудка, его распространенности в различных регионах мира, заболеваемости и смертности. Проанализированы результаты эпидемиологических исследований о связи HP-инфекции и рака желудка. Обсуждены вопросы патогенеза HP-ассоциированного рака желудка. Рассмотрено значение хронического хеликобактерного гастрита как предракового заболевания, условия и последствия эрадикации HP. Представлены и обсуждены клинические и экспериментальные данные о протективной роли HP при неопластических процессах.

### Ключевые слова:

канцерогенез, рак желудка, *Helicobacter pylori*, канцерогенное действие, канцеропротективное действие

Рак является одной из основных причин смерти во всем мире. По данным ВОЗ в 2005 г. во всем мире от рака умерло 7,6 миллиона человек (или 13 %) из общего числа умерших людей, составившего 58 миллионов. При этом рак желудка (около 1 миллиона случаев смерти в год) находится на 2-м месте после рака легких (1,3 миллиона случаев смерти в год). Более 70 % всех случаев смерти от рака в 2005 г. произошло в странах с низким и средним уровнем дохода. По прогнозам, число случаев смерти от рака в мире будет продолжать расти. Подсчитано, что в 2015 г. от рака умрет 9 миллионов человек, а в 2030 г. - 11,4 миллиона человек [4].

Пятая часть раковых заболеваний во всем мире возникает в результате хронических инфекций, основными возбудителями которых являются вирусы гепатита В (рак печени), вирусы папилломы человека (рак шейки матки), *Helicobacter pylori* (HP) (рак желудка), шистосомы (рак мочевого пузыря), печеночные двуустки (рак желчных протоков) и вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) (саркома Капоши и лимфомы). По классификации ВОЗ, все эти агенты относятся к биологическим канцерогенам [3, 4].

Учитывая то, что HP-инфекция является одной из самых распространенных в мире [5, 6], важность ее изучения вообще и применительно к раку желудка, в частности, является несомненной.

HP - микроаэрофильный грамотрицательный спиралевидный микроорганизм, впервые описан в 1983 г. австралийскими учеными В. J. Marshall и J. R. Warren, удостоенными в 2005 г. за это открытие Нобелевской премии по медицине. В 1994 году Международное агентство по изучению рака (IARC) отнесло HP к «канцерогенам первого порядка» [4, 6].

Патогенность HP характеризуется рядом факторов. К ним относятся ферменты (уреаза, протеазы, липолитические ферменты, ДНК-аза), специфические гемагглютинины и др. Некоторые штаммы продуцируют вакуолизирующий цитотоксин VacA и цитотоксинассоциированный антиген CagA, являющиеся маркерами их особой вирулентности. Цитотоксические CagA(+) штаммы вызывают наиболее выраженное воспаление и высокий уро-

вень секреции цитокинов. Предполагается, что при транслокации хеликобактерного протеина CagA в клетки желудочного эпителия происходит нарушение функции цитоплазматической тирозин-фосфатазы, что и способствует в дальнейшем развитию рака желудка [2, 6, 11].

С HP-инфекцией ассоциируется два типа аденокарциномы желудка. Чаще всего встречается интестинальный тип, при котором в тканях желудка появляются участки, гистологически сходные с кишечными железами. Это обычно изъязвленный экзофитный участок на границе антрума и тела желудка. Другой тип - диффузная аденокарцинома желудка. В этом случае опухоль внедряется в ткани без формирования каких-либо идентифицируемых желез и не имеет тенденции к изъязвлению. Вместе с тем, имеются типы рака не ассоциированные с HP-инфекцией, это карцинома проксимального отдела желудка в области кардии (около 50% всех онкологических заболеваний желудка) и рак желудка, характеризующийся диффузной атрофией фундальной слизистой оболочки, ассоциированной с пернициозной анемией [8, 10].

HP-инфекция носит, как правило, хронический характер. У большинства пациентов она продолжается десятилетиями. Самопроизвольного излечения практически не бывает. Рак желудка является конечной стадией этого длительного процесса, постепенно прогрессирующего от антрального гастрита к мультифокальному атрофическому гастриту, кишечной метаплазии, дисплазии и, наконец, к карциноме. При этом кишечная метаплазия имеет критическое значение в данной прогрессии. Поэтому повреждения эпителия кишечного типа рассматриваются как предшественники рака желудка. HP-инфекция может увеличивать риск развития рака желудка в 3-6 раз. Кишечная метаплазия и HP-инфекция связаны с желудочным канцерогенезом возрастозависимым образом. Причем возраст и инфекция являются независимыми факторами риска развития метаплазии [5, 10, 12].

Увеличенное число митозов, зарегистрированное в СОЖ пациентов с хеликобактерным гастритом, может в свою очередь увеличить количество критических периодов в жизни клеток слизистой оболочки, повышая риск ошибок при репликации. Хеликобактериоз приводит также к снижению уровня аскорбиновой кислоты в же-

### Contact Information:

Prof. Leonid Bajenov  
E-Mail: leobaj@tps.uz

лудке. Это снижение антиоксидантного потенциала в свою очередь увеличивает риск повреждения ДНК свободными радикалами, образующимися в желудке. Другие факторы, такие, как генетическая предрасположенность, особенности диеты (избыточное потребление соли, недостаточное потребление овощей и фруктов), курение, несомненно, вносят свой вклад в формирование атрофии СОЖ и увеличение риска развития рака [2, 5, 12].

Признание НР-ассоциированного гастрита общим патогенным фактором для множества разнообразных гастроудоденальных болезней позволило предположить, что основой их развития является вовлечение местной иммунной системы слизистой оболочки. Имеется одна характерная особенность в этом процессе - это мононуклеарная и лимфоплазмноклеточная инфильтрация в пределах слизистой оболочки, длительно поддерживающая хроническое воспаление. Обнаружена тесная корреляция между распространенностью лимфоидных фолликулов и мононуклеарных инфильтратов и плотностью заселения НР желудка [8, 10].

Лимфоидные фолликулы никогда не обнаруживаются в нормальной СОЖ, и их появление при НР-ассоциированном гастрите является веским доказательством того, что это предшественники MALT-лимфомы. Прежде чем лимфома возникает, в желудке развивается ассоциированная со слизистой оболочкой лимфоидная ткань (MALT), что рассматривается как часть ответа на иммунологический стимул, в частности, на НР-инфекцию. Таким образом, индуцированная НР активация Т-лимфоцитзависимых В-клеток может служить причиной MALT-лимфомы. Установлено, что у ряда пациентов с лимфомой желудка эрадикация НР может приводить к регрессу опухоли [4, 5, 10].

При рассмотрении проблемы НР-ассоциированного рака желудка возникает вопрос: при какой степени НР-индуцированные предраковые изменения могут регрессировать или, по крайней мере, прекратится их прогрессирование после успешной эрадикации НР? Считается, что за исключением низкодифференцированных желудочных MALT-лимфом, на определенной стадии заболевания отпадает потребность в НР-инфекции для прогрессирования патологического процесса и трансформации его в рак желудка. Современный уровень медицины не дает возможности четко определить эту стадию в желудочном канцерогенезе. Поэтому необходимо выборочно подходить к эрадикации НР и проводить ее только у инфицированных пациентов, у которых выявлены другие факторы риска развития рака желудка, такие, как отягощенный семейный анамнез или кишечная метаплазия, обнаруженная при биопсии желудка [5, 8, 12].

Наряду с многочисленными публикациями о канцерогенном значении НР при раке желудка появляются отдельные сообщения, свидетельствующие о том, что в определенных условиях этот микроорганизм может проявлять и канцеропротективные свойства [1, 5]. Так, Kamangar F. et al. [9] установили, что колонизация НР является значимым фактором риска развития рака некардиальных отделов желудка, однако снижает риск развития рака кардиального отдела. Выявленный у данного микроорганизма протективный эффект в отношении развития рака кардиального отдела желудка ставит под вопрос необходимость проведения эрадикации НР в отсутствие эрозивно-язвенных процессов на слизистой гастроудоденального отдела ЖКТ. По данным Л.И. Аруина [1], после

эрадикации НР снижается частота развития рака желудка, однако в такой же степени возрастает частота рака пищевода. НР при ЯБДПК в определенной степени препятствует развитию рака желудка. Предполагается, что НР-инфекция может индуцировать развитие, как дуоденальной язвы, так и рака желудка. Однако одновременно эти заболевания возникают редко [5].

По-видимому, в двойственности роли НР нет противоречия, а вероятно имеют место разные варианты патогенеза НР-инфекции и разный характер воздействия факторов патогенности НР на локальном уровне и на уровне всего организма. Если локальные механизмы уже достаточно хорошо изучены, то в отношении влияния НР и его метаболитов на макроорганизм достоверных данных явно недостаточно.

В последние годы в мире резко активизировались исследования роли различных микроорганизмов в регрессии злокачественных новообразований. Среди них весьма перспективным является изучение микробных токсических субстанций (аналоги Coley's vaccine). Основными действующими факторами таких препаратов являются: мощная стимуляция иммунной системы, непосредственное губительное воздействие микробных токсинов на атипичные клетки и ряд других факторов [3]. Учитывая наличие у НР токсических субстанций, логично было предположить об их возможном ингибирующем действии на атипичные клетки. Предварительные результаты проводимых нами в данном направлении исследований подтверждают эту гипотезу. Так, в эксперименте на мышах применение микробных метаболитов и клеточных субстанций НР способствовало существенной регрессии карциномы тонкой кишки [7].

Очевидно, что необходимо расширить исследования биологических свойств НР, проблем терапии и создания вакцины против хеликобактериоза, а также факторов и условий, определяющих развитие НР-ассоциированного рака желудка, в целях разработки эффективных стратегий его скрининга, лечения и профилактики.

#### Литература

1. Аруин Л.И. Пищевод Баретта и *Helicobacter pylori*. РЖГГК, 2000, №2, Прил.10: 6-9.
2. Баженов Л.Г. *Helicobacter pylori* при гастроудоденальной патологии: выделение, микробиология и чувствительность к антимикробным факторам: Дисс. ... д-ра мед. наук. – Ташкент, 1998. – 222 с.
3. Баженов Л.Г., Баженова Т.Л. Регрессия злокачественных опухолей с помощью микроорганизмов и перспективы использования этого феномена в медицинской практике. В кн.: Новые технологии в медицине. Санкт-Петербург, 2005: 111-113.
4. Рак. Информационный бюллетень ВОЗ №297, 2006.
5. Роккас Ф. Инфекция *Helicobacter pylori* как фактор риска рака желудка: современные доказательства. РЖГГК, 2002; 3: 66-70.
6. Шкитин В.А., Шпирна А.И., Старовойтов Г.Н. Роль *Helicobacter pylori* в патологии человека. КМАХ, 2002; 2: 128-145.
7. Bajenov L.G., Rizaeva E.V., Artemova E.V. et al. *Helicobacter pylori* as inhibitor of neoplastic processes. *Helicobacter*, 2005, N10, 510.
8. Fischbach W., Chan A., Wong B. *Helicobacter pylori* and Gastric Malignancy. *Helicobacter*, 2005 *Helicobacter pylori* and Gastric Malignancy HHH; 10 (Suppl), 34-39.
9. Kamangar F., Dawsey S.M., Blaser M.J. et al. Opposing risks of gastric cardia and noncardia gastric adenocarci-

nomas associated with Helicobacter pylori seropositivity. J Natl Cancer Inst 2006; 98(20): 1445-1452.

10. Kuipers E.J. Helicobacter pylori, MALT lymphoma and gastric cancer. J Chemother 1999; 11 (Suppl 2):25.

11. Parsonnet J., Friedman G.D., Orentreich N., Vogelman H. Risk for gastric cancer in people with cagA positive or

cagA negative Helicobacter pylori infection. Gut 1997; 40:297-301.

12. Periti P., Tonelli F., Capurso L. et al. Managing Helicobacter pylori infection in the new millennium: a review. J Chemotherapy 1999; 11(Suppl 4):3-55.

**L.G. Bajenov, M.K. Kabulov, T.L. Bajenova, T.M. Kabulov**  
**THE DUAL ROLE OF THE HELICOBACTER PYLORI AT CANCER OF STOMACH**  
*Republican specialised centre of surgery named after Academician V. Vahidov of the Republic of Uzbekistan, Research department of Republican oncologic dispensary of the Ministry of Health of the Republic of Karakalpakstan*

**ABSTRACT:**

*The contemporary data on the Helicobacter pylori (HP) role at the gastric cancer, the morbidity and the mortality due to it in different regions of the world are presented in the review. The results of the epidemiological studies on the connection between the HP-infection and the gastric cancer are analysed. The questions of pathogenesis of the HP-associated gastric cancer are discussed. The importance of the chronic HP-gastritis as a pre-cancerous disease, as well the conditions and consequences of the HP eradication are considered. The clinical and experimental data on the HP protective role at neoplastic processes are presented and discussed.*

**Key words:** carcinogenesis, cancer of stomach, Helicobacter pylori, carcinogenic action, cancer protective action

© T.U.Batirov, D.M.Kasenov, 2007

**Т.У.Батыров, Д.М.Касенов**  
**НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ С ТРАВМАМИ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ**

*Республиканский научно-исследовательский институт травматологии г. Астана  
 Казахский национальный медицинский университет г. Алматы  
 Республика Казахстан*

**АБСТРАКТ**

*ДЭНАС – терапия значительно улучшает результаты лечения при включении ее в комплексную терапию больных с травматологической патологией, неврологических и воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области.*

**Ключевые слова:**

*Дэнас- динамическая электронейроадаптивная стимуляция; травма и воспалительные заболевания; челюстно-лицевая область.*

Переломы нижней в 93,8% по-вреждением периферических ветвей нижнечелюстного нерва. Травма нижнего луночкового нерва составляет 90%, щечного и подбородочного – 53,8%. Восстановление функций поврежденных нервов происходит в течение года у 52% больных. У 44% больных восстановление чувствительности не происходит. У многих больных с челюстно-лицевой травмой даже при успешно выполненной операции в дальнейшем развивается послеоперационная невралгия. Лечение переломов нижней челюсти, осложненных травматическим невритом, нагноением должно быть направлено на создание оптимальных условий для сращения отломков и регенерации поврежденного нерва.

Мы с 2002 г. в лечении экстренных больных с челюстно-лицевой патологией, а также в комплексе реабилитационных мероприятий успешно применяем метод ДЭНАС (Динамическая электронейроадаптивная стимуляция) разработанный в РФ. ДЭНАС – это метод немедикаментозного лечения, основанный на воздействии на

**Contact Information:**  
 Dr. Tuleubay Batirov  
 E-Mail: tulbat@mail.ru

**Таблица 1**

**Сравнительные данные эффективности комплексного лечения посттравматического неврита лицевого нерва с аппаратом ДЭНАС и без него**

№	Группа больных	Количество	Положительные результаты	Без изменения
1	Получавшие ДЭНАС-терапию	16	14(66,6%)	2
2	Не получавшие ДЭНАС-терапию	16	12(33,3%)	4

**Таблица 2**

**Сравнительные данные эффективности комплексного лечения посттравматических воспалительных осложнений с аппаратом ДЭНАС и без него**

№	Группа больных	Количество	Положительные результаты	Без изменения
1	Получавшие ДЭНАС-терапию	11	10(90,9%)	1
2	Не получавшие ДЭНАС-терапию	10	6(66,7%)	4