

**ОСОБЕННОСТИ ОНКОЭПИДЕМИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗА РАКА ЖЕЛУДКА
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

Рак желудка — злокачественная опухоль, происходящая из эпителия слизистой оболочки желудка. Является одним из наиболее распространённых онкологических заболеваний. Может развиваться в любом отделе желудка и распространяться на другие органы, особенно пищевод, лёгкие и печень. От рака желудка в мире ежегодно погибает до 800 000 человек (данные на 2008 год) [1]. Главной причиной развития рака желудка является микроб Helicobacter pylori, ответственный более чем за 60% случаев заболевания. Дополнительные факторы риска это курение и закрашенная пища.

Ключевые слова: рак желудка, Helicobacter pylori, злокачественные новообразования, структура смертности, Республика Казахстан.

Актуальность. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) онкологические заболевания (ОЗ) составляют одну из основных причин заболеваемости и смертности во всем мире. В 2012 году произошло около 14 миллионов новых случаев заболевания и 8,2 миллиона случаев смерти, связанных с раком [2]. Зарегистрировано 723 000 случая смерти от рака желудка (РЖ) за год. В 2013 году ВОЗ выпустила План действий по борьбе против неинфекционных заболеваний на 2013-2030г., который направлен на снижение до 25% случаев преждевременной смерти от рака. Некоторые добровольные цели имеют особую значимость для профилактики рака – напр., цель по сокращению потребления табака на 30% за период 2014-2025 годов. Ожидается, что за ближайшие 20 лет число новых случаев заболевания возрастёт примерно на 70%. [1,2].

Около одной трети случаев смерти от рака вызваны 5 основными факторами риска, которые связаны с поведением и питанием, такими как высокий индекс массы тела, недостаточное употребление в пищу фруктов и овощей, отсутствие физической активности, употребление табака и употребление алкоголя. Инфекции, вызывающие рак, такие как HBV/HCV, Helicobacter pylori и HPV, приводят к 20% случаев смерти от рака в странах с низким и средним уровнем дохода [2].

Более 60% новых случаев заболевания раком зарегистрированы в странах Африки, Азии, Центральной и Южной Америки. В этих регионах происходит 70% всех случаев смерти от рака [1]. По прогнозам ВОЗ, число случаев заболевания от рака будет продолжать расти от 14 миллионов до 22 миллионов в следующие десятилетия [3].

По мнению ВОЗ, производительность систем здравоохранения определяется количеством сохранённых (QALY) или потерянных лет жизни (DALY) вследствие преждевременной смертности и инвалидности [4,5]. В Республике Казахстан (РК) ежегодные потери лет жизни вследствие преждевременной смертности составляют более 100 лет на 1000 человек, а наибольшее глобальное бремя болезней приходится на ОЗ. [6].

В 2012 году утверждён Общенациональный план мероприятий по реализации Послания Главы государства народу Казахстана «Социально-экономическая модернизация – главный вектор развития Казахстана» [7]. Принята Программа развития онкологической помощи в РК на 2012-2016 годы, создан Национальный научный онкологический центр в г. Астана на базе Медицинского холдинга и внесено предложение по развитию системы здравоохранения с учётом внедрения механизмов солидарной ответственности граждан за своё здоровье [7,8].

Смертность от ОЗ в РК занимает второе место в структуре смертности (СС) населения. Ежегодно от рака умирает порядка 17000 человек, из которых 42% - лица трудоспособного возраста [8,9,10,11,12].

РЖ по мировым данным занимает второе место в СС от ОЗ, уступая по этому показателю лишь злокачественным новообразованиям (ЗН) лёгкого: на долю РЖ приходится около 10-13% летальных исходов, ассоциированных с опухолевой патологией. [1,3,9,10,13]. В РК за 2014 год доля больных умерших от рака по 10 основным формам, определившим СС, составила 70,7% (71,4% за 2013г.) от общего числа умерших. Общая СС от ЗН населения РК за три года осталась прежней для первой четвёрки и РЖ в том числе, лишь в последующих локализациях несколько поменялось ранговое расположение (таблица 1).

Таблица 1.

Локализация опухолей:	Число умерших от ЗН						Темп прироста %	ранги		
	абсолютное число			на 100 тыс. населения %				2012г.	2013г.	2014г.
	2012г.	2013г.	2014г.	2012г.	2013г.	2014г.				
Все ЗН, в том числе:	16855	16962	16241	100,0	100,0	100,0	-0,9			
Трахеи, бронхов, легкого	2904	2989	2738	17,3	17,7	16,9	1,5	1	1	1
Желудка	2047	2129	2044	12,2	12,6	12,6	2,5	2	2	2
Молочной железы	1410	1375	1346	8,4	8,2	8,3	-3,9	3	3	3
Пищевода	1079	997	897	6,4	5,9	5,5	-8,9	4	4	4
Поджелудочной железы	804	826	833	4,8	4,9	5,1	1,3	5	6	5
Прямой кишки	766	801	801	4,6	4,8	4,9	3,1	7	7	6
Ободочной кишки	767	838	769	4,6	5,0	4,7	7,7	6	5	7
Гемобласты	721	747	705	4,3	4,4	4,3	2,1	8	8	8
Рак шейки матки	682	617	689	4,1	3,7	4,2	-10,8	10	10	9
Рак печени	704	708	676	4,2	4,2	4,2	-0,9	9	9	10
другие локализации	4971	4938	4743	29,1	28,6	29,3	-	-	-	-

Таким образом, в 2014 году определилась основная десятка общей СС от ЗН: 1-рак лёгкого (РЛ), 2-рак желудка, 3-рак молочной железы, 4-рак пищевода, 5-рак поджелудочной железы, 6-рак прямой кишки, 7-рак ободочной кишки, 8-гемобласты, 9-рак шейки матки, 10-рак печени [14].

Тем не менее, РЖ представляет собой пример безусловного прогресса медицинской онкологии. Эпидемиологические исследования выявили основные факторы риска РЖ, в частности инфекцию Helicobacter pylori, и помогли сформулировать ряд рекомендаций, направленных на профилактику этого заболевания [2]. Разработка инструментальных методов ранней диагностики привела к улучшению определения этой патологии на ранних, хирургически излечимых стадиях. Кишечный муцин MUC2 играет важную роль в дифференцировке нормальных и патологически изменённых клеток желудка и экспрессируется в очагах кишечной

метаплазии [15]. Сведения о молекулярном патогенезе РЖ позволяют вести направленный поиск новых подходов к лекарственному лечению РЖ. Экспрессия показателей апоптоза при РЖ связана с морфологическими особенностями опухоли, что может иметь прогностическое значение при прогнозировании течения заболевания. Однако данные, полученные различными авторами неоднозначны [15].

Первые упоминания о раке желудка (РЖ) обнаруживаются в египетских папирусах, датированных XVI веком до нашей эры [16]. В настоящее время РЖ занимает второе место в СС, уступая по этому показателю лишь ЗН лёгкого; на долю РЖ приходится примерно 10-13% летальных исходов, ассоциированных с опухолью патологией [1,3,9,10,17]. В классификации РЖ представляется существенным выделение проксимальной (кардиальной) и дистальной форм заболевания. Эти разновидности РЖ заметно различаются между собой по эпидемиологии, этиологии и патогенезу, причём кардиальная форма рака желудка проявляет существенное сходство с опухолями пищевода. Помимо этого, является общепринятым подразделение РЖ на интестинальный и диффузный гистологические типы [15]. Интестинальные опухоли характеризуются сохранностью железистых структур эпителия и проявляют признаки дифференцировки; напротив, диффузные РЖ представлены относительно однородными, недифференцированными клеточными массами. Хотя гистологическая классификация РЖ в определённой степени условна, особенно с учётом частой встречаемости смешанных форм РЖ, она безусловно отражает многообразие молекулярного патогенеза данного заболевания [18, 19].

ОСОБЕННОСТИ ЭПИДЕМИОЛОГИИ РАКА ЖЕЛУДКА.

Заболеваемость и смертность. С момента начала систематической регистрации опухолевых заболеваний РЖ занимал лидирующее место в структуре онкологической заболеваемости и смертности. Тенденция к изменению ситуации стала наблюдаться лишь во второй половине XX века, причём решающую роль в данном вопросе сыграли перемены в стиле жизни. С одной стороны, развитие сельского хозяйства, транспорта, технологии хранения продуктов (в частности, появление холодильников), привело к снижению потребления солений. С другой стороны, РЖ попросту оказался вытесненным «болезнями цивилизации»: в частности, возникшая в начале XX века пандемия курения привела к росту заболеваемости раком лёгкого, а контроль рождаемости – к увеличению числа случаев рака молочной железы.

К настоящему времени РЖ занимает лишь четвёртое место среди онкологических патологий по встречаемости, уступая опухолям молочной железы, кожи и лёгкого [14,20]. В 2014 году по РК зарегистрировано 34352 новых случая ЗН (33029-2013г.), из которых 45,5% (45,5-2013г.) выявлено у мужчин, 55,0% (54,5-2013г.) – у женщин (таблица 2).

Таблица 2.

Структура онкопатологии населения Республики Казахстан 2013-2014 годах (%)																		
Локализация опухолей	Число случаев с впервые установленным диагнозом злокачественных новообразований, учтённых онкологическими организациями																	
	Оба пола						Мужчины						Женщины					
	абс. число		%		ранг		абс. число		%		ранг		абс. число		%		ранг	
	2013	2014	2013	2014	2013	2014	2013	2014	2013	2014	2013	2014	2013	2014	2013	2014	2013	2014
Все ЗН, в том числе:	33029	34352	10,0	10,0			15025	15070	45,5	45,0			18004	18882	54,5	55,0		
Молочной железы	3863	4142	11,7	12,1	1	1	-	-	-	-	-	-	3863	4142	21,5	21,9	1	1
Кожи	3686	3737	11,2	10,9	3	2	1513	1549	10,1	10,0	3	3	2173	2188	12,1	11,6	2	2
Трахеи, бронхов, лёгкого	3756	3669	11,4	10,7	2	3	2994	2956	19,9	19,1	1	1	762	713	4,2	3,8	8	10
Желудка	2796	2804	8,5	8,2	4	4	1777	1764	11,8	11,4	2	2	1019	1040	5,7	5,5	5	5
Шейки матки	1631	1783	4,94	5,19	5	5	-	-	-	-	-	-	1631	1783	9,1	9,4	3	3
Ободочной кишки	1533	1637	4,6	4,8	6	6	700	764	4,7	4,9	5	5	833	873	4,6	4,6	7	7
Прямой кишки	1415	1449	4,3	4,2	7	7	697	715	4,6	4,6	6	6	718	734	4,0	3,9	9	8
Гемобластозы	1219	1387	3,7	4,0	9	8	638	668	4,2	4,3	8	8	581	719	3,2	3,8	10	9
Пищевода	1246	1305	3,8	3,8	8	9	693	711	4,6	4,6	7	7	553	594	3,1	3,1	11	11
Предстательной железы	1111	1287	3,4	3,7	10	10	1111	1287	7,4	8,3	4	4	-	-	-	-	-	-
другие локализации	1077	1114	3,4	3,2	-	-	4902	5056	-	-	-	-	5871	6096	-	-	-	-

В структуре онкопатологии 9 основных форм ЗН составили 63,89% (64,2-2013г.). Расположение по рангам выглядит следующим образом: 1-рак молочной железы, 2-рак кожи, 3-рак лёгкого, 4-рак желудка, 5-рак шейки матки, 6-рак ободочной кишки, 7-рак прямой кишки, 8-гемобластозы, 9-пищевода, 10-рак предстательной железы [14].

Структура ЗН среди мужчин по рангам: 1-рак лёгкого, 2-рак желудка, 3-рак кожи, 4-рак предстательной железы, 5-рак ободочной кишки, 6-рак пищевода, 7-рак прямой кишки, 8-гемобластозы, 9-почки, 10-рак мочевого пузыря [14].

Структура ЗН среди женщин по рангам: 1-рак молочной железы, 2-рак кожи, 3-рак шейки матки, 4-рак тела матки, 5-рак желудка, 6-рак яичника, 7-рак ободочной кишки, 8-рак прямой кишки, 9-гемобластозы, 10-трахеи, бронхов, лёгкого [14].

Ежегодно РЖ поражает около 1 миллиона человек. Мужчины болеют чаще женщин: стандартизованные показатели заболеваемости в мире РЖ в зависимости от пола составляют примерно 22 случая и 10 случаев на 100000 человек в год,

соответственно; впрочем, подобная разница отмечается лишь для интестинальной формы РЖ [19]. Встречаемость дистального РЖ имеет тенденцию к снижению, в то время как частота кардиального РЖ остаётся неизменной или даже несколько увеличивается [16]. Заболеваемость раком желудка, особенно его интестинальной разновидностью, характеризуется примерно 10 кратными географическими колебаниями. РЖ является исключительно частой патологией в странах Восточной Азии (Японии и Корее), Южной Америке и Восточной Европе. Напротив, население Южной Азии, Северной Америки, Северной и Восточной Африки, Австралии, Новой Зеландии страдает от РЖ в значительно меньшей степени [18, 19].

Рак желудка характеризуется плохим прогнозом: 5 летняя выживаемость при данном заболевании обычно не превышает 20%. Существенно, что своевременность выявления заболевания играет критическую роль в формировании прогноза. В частности, в Европе и других индустриально развитых странах, для которых характерен неплохой стандарт ранней диагностики, от РЖ удаётся излечить каждого четвёртого заболевшего. В Японии, где начиная с 1960-х гг. практикуется эндоскопический скрининг РЖ, этот показатель приближается к 50%, что по праву можно считать уникальным достижением системы здравоохранения этих локализаций

Факторы риска. Рак желудка представляет пример новообразования, вызываемого особенностями стиля жизни и поддающегося профилактике. К наиболее известным факторам риска РЖ следует отнести инфекцию *Helicobacter pylori*, высокое потребление соли, низкое потребление свежих овощей и фруктов, а также курение.

Helicobacter pylori является грамотрицательной бациллой, продуцирующей уреазу; частая персистенция *Helicobacter pylori* в слизистой желудка была продемонстрирована относительно недавно, в 1984 г. [21]. Спустя 10 лет, в 1994 г., Международное Агентство по Изучению Рака (МАИР; International Agency for Research on Cancer, IARC) включило *Helicobacter pylori* в официальный список канцерогенов [22]. Причастность данного микроорганизма в возникновении рака желудка доказана в многочисленных, хорошо воспроизводимых эпидемиологических исследованиях. Считается, что примерно 60-90% РЖ развиваются на фоне инфицирования *Helicobacter pylori* [23]. Помимо этого, разработаны модельные системы, предусматривающие использование подопытных животных (монгольских песчанок или мышей) и позволяющие изучать механизмы *Helicobacter* ассоциированного гастроканцерогенеза *in vivo* [24, 25]. Заражение *Helicobacter pylori*, как правило, происходит в детском возрасте. Наиболее типичным передатчиком инфекции является мать ребёнка [26]. С самого начала следует отметить, что носительство *Helicobacter pylori* встречается достаточно часто и ни в коем случае не является фатальным состоянием. Напротив, степень увеличения вероятности развития РЖ при поражении слизистой желудка этим микроорганизмом находится в достаточно умеренном диапазоне (2 – 2,5 раза), что несопоставимо меньше значимости других известных канцерогенов (напр., курение увеличивает вероятность заболеть РЛ как минимум на порядок) [25].

Примерно 50% населения планеты (30% в Западной Европе и Северной Америке и 60-90% в Азии) в той или иной форме являлись или являются носителями *Helicobacter pylori* [27]. Этот показатель имеет тенденцию к постоянному снижению, вследствие улучшения гигиенических стандартов и систематического применения антибиотиков. Большинство носителей инфекции не страдают от каких-либо значимых признаков заболевания, т.е. являются практически бессимптомными. У определённой доли пациентов отмечается увеличение кислотности желудка, антральный гастрит и язвенное поражение двенадцатиперстной кишки. Ни бессимптомное носительство, ни гиперацидный гастрит не ассоциированы с увеличением риска РЖ. Заметное канцерогенное воздействие *Helicobacter pylori* наблюдается лишь в том случае, если инфекционное поражение приводит к анацидному атрофическому гастриту, поражающему тело органа. Гипоацидоз желудка может иметь как ятрогенный характер, так и вызываться самим микроорганизмом. *Helicobacter pylori* значительно лучше сохраняется и размножается именно в условиях низкой кислотности, причём индуцируемые этой бациллой цитокины – интерлейкин 1 бэта, фактор некроза опухолей альфа – обладают способностью вызывать воспалительные реакции и супрессировать продукцию соляной кислоты. Развитие атрофии, возникающее вследствие воспаления, способствует дальнейшему прогрессированию гипоацидоза за счёт функциональной инактивации специализированных структур слизистой оболочки желудка. Таким образом, возникновение *Helicobacter* индуцированного анацидного гастрита представляется типичным примером патофизиологического «порочного круга» [28, 29, 16, 30].

Инфекция *Helicobacter pylori* ассоциирована только с дистальной, но не с проксимальной формой РЖ. Риск заболевания в значительной мере модифицируется как особенностями штамма микроорганизма, так и факторами хозяина. В частности, наиболее опасными являются разновидности *Helicobacter pylori*, имеющие в составе своего генома цитотоксин ассоциированный ген А (cytotoxin associated gene A, CagA). Удивительно, что продукт этого гена способен проникать в клетки эпителия желудка и встраиваться в регуляторные сигнальные каскады, воздействуя на процессы пролиферации, морфогенеза, апоптоза. В частности, после проникновения в клетку белок CagA подвергается фосфорилированию по тирозину и получает способность активировать клеточную протенин тирозинфосфатазу SHP2. В результате подобного взаимодействия запускаются MAP киназные каскады, ассоциированные с передачей пролиферативных сигналов, а так же провоцируется продукция некоторых воспалительных цитокинов [29, 25].

Как упоминалось выше, существенным компонентом канцерогенного действия инфекции *Helicobacter pylori* является провокация неспецифического хронического воспаления. Помимо снижения кислотности, воспаление создаёт условия, провоцирующие возникновение рака за счёт активации клеточного деления и выделения опухолей стимулирующих гуморальных факторов [31]. Интенсивность воспалительной реакции может модулироваться индивидуальными особенностями генетического кода пациента – генами полиморфизма. В частности, в литературе часто цитируются ассоциации между определёнными генотипами интерлейкинов, фактора некроза опухолей, цитокинов и риском возникновения РЖ [29, 32]. Необходимо отметить, что данная область молекулярной эпидемиологии изобилует «ложнопозитивными» наблюдениями. Например, в контексте генетических детерминант предрасположенности к РЖ достаточно часто упоминается полиморфизм гена TNF alpha, однако систематический анализ публикаций по данному вопросу заставляет усомниться в правомочности подобных выводов [33].

Помимо воспалительного действия, инфицирование *Helicobacter pylori* сопровождается активацией множества ростовых факторов. В частности, присутствие *Helicobacter pylori* в слизистой ассоциировано с продукцией эпидермального фактора роста (EGF, epidermal growth factor), гепарин связывающего EGF подобного фактора роста (HBEGF, heparinbinding epidermal growth factor), фактора роста эндотелия (VEGF A, vascular endothelial factor A) и т.д. [23]. Продукция этих полипептидов ускоряет клеточную пролиферацию и способствует ангиогенезу.

Излечение от носительства *Helicobacter pylori* снижает риск РЖ. Следует учитывать, что канцерогенный эффект данного микроорганизма отсрочен во времени. Поэтому, если антибактериальная терапия выполняется относительно поздно, на этапе существования предраковых изменений слизистой желудка, превентивный эффект подобного лечения может быть выражен в неполной степени или отсутствовать вовсе [34, 23, 35]. Помимо этого, многие специалисты высказывают опасения в отношении отдалённых последствий разрушения веками сложившегося биоценоза, включающего *Homo sapiens* и *Helicobacter pylori* [16].

Другие факторы риска. Высокое потребление соли является установленным фактором риска РЖ. Примечательно, что приём соли, в отличие от многих других ингредиентов пищи, поддаётся объективной оценке, например посредством соответствующего анализа суточной мочи [36]. Предполагается, что соль индуцирует экспрессию генов воспалительного ответа в слизистой желудка. Помимо соли, гастроканцерогенное действие приписывается некоторым другим пищевым консервантам. Считается, что употребление солевых сталей заметно снижаться во второй половине XX века, вследствие повсеместного внедрения бытовых холодильников [19].

Присутствие в рационе свежих фруктов и овощей уменьшает риск рака желудка. Подобное явление объясняется присутствием в свежих продуктах растительного происхождения антиоксидантов, например витамина «С» (аскорбиновой кислоты). Предполагается, что протективным действием по отношению к раку желудка обладает зелёный чай [18, 36].

Употребление мясной пищи, особенно жареного мяса, может в определённой мере способствовать развитию РЖ. По крайней мере отчасти этот эффект принято объяснять воздействием канцерогенных N нитрозосоединений [36]. Риск рака желудка также увеличен у людей, злоупотребляющих курением [37, 38]. Имеются сведения об ассоциации РЖ с ожирением, с определёнными группами крови, с употреблением алкоголя и т.д. [29]. Традиционный («чёрный») чай и кофе не обладают модулирующим действием на риск РЖ [36].

МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ПАТОГЕНЕЗ ОПУХОЛЕЙ ЖЕЛУДКА. Рак желудка развивается вследствие совокупности активации онкогенов и инактивации супрессорных генов. Многие генетические нарушения (амплификация и/или гиперэкспрессия генов EGFR (HER1) и HER2 (ERBB2), мутации в гене p53) являются относительно неспецифическими для РЖ, т.е. обнаруживаются во многих других опухолях у человека. В то же время, ряд онкогенов, например гены K sam (FGFR2) и CDH1, упоминаются преимущественно в контексте гастроканцерогенеза. Спектр молекулярных аномалий несколько различается между интестинальными и диффузными опухолями, хотя для большинства известных мутаций подобная разница представляется несколько условной.

Нарушения онкогенов. Ген EGFR (HER1) кодирует рецептор эпидермального фактора роста, являющийся мембранной тирозинкиназой и участвующий в регуляции множества клеточных процессов. Гиперэкспрессия данного гена наблюдается практически во всех опухолях эпителиального происхождения. Карциномы желудка экспрессируют EGFR почти в половине случаев [39]. Причастность EGFR к патогенезу РЖ указывает на возможность использования ингибиторов данного рецептора для терапии злокачественных новообразований желудка.

Близкий гомолог EGFR, онкоген HER2 (ERBB2), был первоначально идентифицирован в опухолях молочной железы. Амплификация и гиперэкспрессия данного гена является относительно специфическим событием для карцином молочной железы и практически не встречается в опухолях других локализаций. Рак желудка представляется одним из немногих исключений: активация HER2 отмечается примерно в 10-15% злокачественных новообразований этого органа и коррелирует с агрессивным течением заболевания [40, 41]. Подобное наблюдение явилось основанием для клинических испытаний специфических гуманизированных HER2 специфических антител – препарата Герцептин; предполагается, что Герцептин может улучшить результаты лечения больных HER2 позитивной формой рака желудка.

Практически все опухоли отличаются активацией системы ангиогенеза. Одним из ключевых регуляторов ангиогенеза является фактор роста эндотелия (VEGF), который уже упоминался выше. Установлено, что гиперэкспрессия VEGF ассоциирована с плохим прогнозом заболевания [42]. В настоящее время несколько ингибиторов ангиогенеза проходят оценку клинической эффективности по отношению к РЖ; весьма вероятно, что антиангиогенная терапия вскоре войдёт в стандарты лечения этого заболевания.

В литературе, посвящённой молекулярным аспектам рака желудка, достаточно часто упоминается онкоген Ksam. Этот ген кодирует рецептор фактора роста фибробластов (FGFR2, fibroblast growth factor), расположенный на поверхности клетки и обладающий тирозинкиназной активностью. Этот рецептор представлен в избыточных количествах примерно в одной трети случаев диффузного РЖ. Терапевтические ингибиторы Ksam в настоящее время успешно проходят предклинические испытания [40]. Ген FGFR2 недавно привлёк огромное внимание исследователей в связи с достаточно неожиданным открытием: оказалось, что полиморфизм этого гена участвует в формировании предрасположенности к раку молочной железы, причём обнаруженная ассоциация характеризуется уникальной межлабораторной воспроизводимостью [43].

В ряде интестинальных опухолей желудка наблюдаются точечные активирующие мутации в гене KRAS. Этот ген является передатчиком сигнала с поверхностных протеинкиназных рецепторов (EGFR, HER2) к ядру. В случае активации KRAS клетка приобретает независимость от стимуляции мембранных рецепторов. Мутации в гене KRAS коррелируют с резистентностью опухолей толстой кишки и лёгкого к терапии ингибиторами EGFR, однако для рака желудка подобные исследования пока не проводились. Потенциальный интерес представляют данные, свидетельствующие о причастности к гастроканцерогенезу активации гена MET, кодирующего рецептор фактора роста гепатоцитов. В интестинальных опухолях желудка часто наблюдается повышенная экспрессия циклооксигеназы 2 (COX2); ингибитор этого фермента – препарат целекоксиб – широко используется для лечения хронических воспалительных и аутоиммунных заболеваний [40, 41].

Нарушения супрессорных генов. Одним из наиболее известных генов супрессоров является ген p53. Он выполняет множество различных функций. В частности, продукт гена p53 участвует в распознавании химических повреждений ДНК. В случае нарушения структуры ДНК ген p53 передаёт соответствующую информацию защитным системам клетки, отвечающим за репарацию (восстановление) ДНК. При невозможности репарации ДНК клетка совершает суицид, направленный на предотвращение персистенции мутированных (потенциально злокачественных) клонов. Инактивация гена p53 или его мишеней представляется одним из обязательных условий опухолевой прогрессии. В карциномах желудка ген p53 подвергается инактивации посредством микромутаций, а также вследствие делеции соответствующего локуса хромосомы 17 [41, 30].

Нарушение функционирования супрессорных генов в опухолях желудка зачастую происходит в связи с метилированием их промоторных областей. Одно из оснований ДНК – цитозин – может существовать как в метилированной, так и в неметилированной формах. Метилирование цитозинов, расположенных в регуляторных областях соответствующих генов, ассоциировано с подавлением их транскрипции. Механизм метилирования может быть сопряжён с инактивацией генов мисматч репарации ДНК, например hMLH1, приводящей к фенотипу микросателлитной нестабильности (microsatellite instability, MSI). Примечательно, что MSI позитивные опухоли характеризуются относительно неплохим прогнозом. Метилирование также может подавлять экспрессию гена рецептора ретиноевой кислоты (RARbeta), регуляторов клеточного цикла, генов семейства RUNX и т.д. [41, 30, 44]. Не исключено, что существенную роль в индукции аномального метилирования цитозинов играет инфекция *Helicobacter pylori* [45].

Случаи наследования предрасположенности к раку желудка достаточно часто цитируются в медицинской литературе. Наиболее известной жертвой семейного РЖ является французский император Наполеон Бонапарт (рис. 3), скончавшийся именно от этого заболевания, и вспоминавший об аналогичной причине смерти своих ближайших родственников отца, деда и трёх сестёр [46, 47]. Один из генов, ассоциированный с наследственным РЖ, уже идентифицирован. Им является ген CDH1, расположенный на хромосоме 16 и кодирующий E-кадгерин [48]. E-кадгерин представляет собой молекулу адгезии, участвующую в формировании межклеточных контактов. Помимо этого, E-кадгерин играет роль в процессах передачи сигналов от мембраны к ядру. Инактивация гена CDH1 может наблюдаться не только в наследственных, но и в спорадических РЖ, и ассоциирована преимущественно с диффузной разновидностью опухоли [46].

Наследование генетической предрасположенности к РЖ происходит по аутосомно доминантному типу. Носителями такой мутации могут быть только гетерозиготы (по видимому, гомозиготные случаи мутации CDH1 являются нежизнеспособными). Таким образом, лишь половина детей поражённых индивидуумов наследуют мутированный ген, в то время как остальные 50% получают интактный аллель CDH1 и остаются совершенно здоровыми. Пенетрантность (вероятность фенотипического проявления) мутаций CDH1 достаточно высока – она достигает 75-95% [46]. Здоровым лицам с генетическими нарушениями CDH1 рекомендуется регулярно проходить эндоскопическое обследование желудка на предмет ранней диагностики РЖ, а в

исключительных случаях – рассматривать вопрос о профилактической гастрэктомии [49]. Следует оговориться, что дефекты гена CDH1 объясняют не более одной трети случаев наследственного рака желудка [50].

Заключение. Рак желудка представляет собой пример безусловного прогресса медицинской онкологии. Эпидемиологические исследования выявили основные факторы риска РЖ и позволили сформулировать ряд рекомендаций, направленных на снижение его заболеваемости. Разработка инструментальных методов ранней диагностики улучшила выявляемость этой патологии на ранних, хирургически излечимых стадиях.

В настоящее время проводятся активные предклинические и клинические испытания лекарственных препаратов, предназначенных для терапии РЖ. Диагностика и лечение РЖ в РК улучшились за счёт внедрения скрининговых программ согласно Приказа Министра здравоохранения РК от 16 марта 2011 года №145 и Приказа Министра здравоохранения РК от от 8 января 2013 года №8 «О внедрении скрининга на раннее выявление рака пищевода, рака желудка, рака печени и рака предстательной железы в пилотных регионах» [51,52].

Пять институциональных реформ и сто конкретных шагов по их реализации в Плате Нации усилили устойчивость системы здравоохранения на основе солидарной ответственности государства, работодателей и граждан. Первичная помощь стала центральным звеном национального здравоохранения для предупреждения и ранней борьбы с заболеваниями [51]. Особенность доступности и качества медицинских услуг в РК заключается в принципах корпоративного управления и внедрения передовых стандартов медицинского обслуживания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 [Cancer. World Health Organization](#) (February 2011). Проверено 15 сентября 2011. [Архивировано из первоисточника 31 марта 2012.](#) (англ.)
- 2 Stewart B.W., Wild C.P. World Cancer Report 2014 Online. The International Agency for Research on Cancer (IARC) Nonserial Publication. WHO Media centre (e-mail: mediainquiries@who.int).
- 3 de Martel C, Ferlay J, Franceschi S, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *The Lancet Oncology* 2012; 13: 607-615.
- 4 Информационный бюллетень Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) №297, февраль 2014г.
- 5 Murray C.J. Quantifying the burden of disease: the technical basis for disability-adjusted life years. *Bull World Health Organ.* 1994;72(3):429-45. / Global comparative assessments in the health sector.-Geneva-1994-P.3-19.
- 6 Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ). Доклад о состоянии здравоохранения в мире 2000г. Системы здравоохранения: улучшение деятельности. 232с.
- 7 Исакова Б.С., Ким С.В. «Потери лет жизни вследствие преждевременной смертности», «Оценка онкологической службы Акмолинской области вследствие преждевременной смертности». Научно-практический медицинский журнал «Клиническая медицина Казахстана» №3,4 (22,23) 2011, стр.93-95. Специальный выпуск ISSN 1812-2892. Материалы международного конгресса «Инновационные технологии и прогресс в медицине», посвящённого 20-летию Независимости Казахстана и 10-летию со дня основания АО «Национальный научный медицинский центр». Астана, 7-9 октября 2011г.
- 8 Указ президента Республики Казахстан от 30 января 2012 года №261 «О мерах по реализации Послания Главы Государства народу Казахстана от 27 января 2012года «Социально-экономическая модернизация – главный вектор развития Казахстана». Утверждён Указом Президента Республики Казахстан Н.Назарбаевым.
- 9 Программа развития онкологической помощи в Республике Казахстан на 2012-2016 годы. Утверждена и опубликована Постановлением Правительства РК от «29» марта 2012 года №366 за подписью Премьер-Министра Республики Казахстан К.Масимова
- 10 Арзыкулов Ж.А., Сейтказина Г.Ж, Игисинов С.И., Аждагамбетова А.Е., Сейсенбаева Г.Т. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2009 год (статистические материалы). Алматы, 2010. (e-mail: cancer_registr@mail.ru).
- 11 Jzhanov E., Arzykulov Zh., Zhandossov O. The new scheme of treatment of a localized gastric carcinoma //Венеция.- 2006.-
- 12 Ижанов Е. Б., Арзыкулов Ж. А., Жандосов О. К. Анализ результатов хирургического лечения рака желудка с расширенной лимфодиссекцией // Материалы IV съезда онкологов и радиологов. Баку.- 2006.- С. 145.
- 13 Нургазиев К.Ш., Сейтказина Г.Ж, Байпеисов Д.М., Сейсенбаева Г.Т., Аждагамбетова А.Е., Жылкайдарова А.Ж. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2012 год (статистические материалы). Алматы, 2013.
- 14 Нургазиев К.Ш., Байпеисов Д.М., Ауезова Э.Т., Жылкайдарова А.Ж., Сейсенбаева Г.Т. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2014 год (статистические материалы). Алматы, 2015.
- 15 Степанов И.В., Завьялова М.Б., Перельмутер В.М., Вторушин С.В., Чердынцева Н.В., Афанасьев С.Г. «Особенности экспрессии MUK2 и MUK5 при кишечном и диффузном типах рака желудка», «Характеристика экспрессии показателей апоптоза при раке желудка кишечного и диффузного типов». VII съезд онкологов и радиологов стран СНГ «Эпидемиология злокачественных новообразований», №338 и №339, стр.161-162. Астана, 5-7 сентября 2012г.
- 16 Lochhead P., ElOmar E.M. Helicobacter pylori infection and gastric cancer // *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* – 2007. – Vol.21. – P.281-297. 36. Lochhead P., ElOmar E.M. Gastric cancer // *Brit. Med. Bull.* – 2008. – Vol.85. – P.87-100.
- 17 Parkin D.M. International variation // *Oncogene.* – 2004. – Vol.23. – P.6329-6340.
- 18 Brenner H., Rothenbacher D., Arndt V. Epidemiology of stomach cancer // *Methods Mol. Biol.* – 2009. – Vol.472. – P.467-77.
- 19 Crew K.D., Neugut A.I. Epidemiology of gastric cancer // *World J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol.12. – P.354-362.
- 20 Parkin D.M., Bray F., Ferlay J., Pisani P. Global cancer statistics, 2002 // *CA Cancer J. Clin.* – 2005. – Vol.55. – P.74-108.
- 21 Marshall B.J., Warren J.R. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration // *Lancet.* – 1984. – Vol.1. – P.1311-1315.
- 22 Infection with Helicobacter pylori // *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.* – 1994. – Vol.61. – P.177-240.
- 23 Malfertheiner P., Fry L.C., Mönkemüller K. Can gastric cancer be prevented by Helicobacter pylori eradication? // *Best Pract Res. Clin. Gastroenterol.* – 2006. – Vol.20. – P.709-719.
- 24 Eslick G.D. Helicobacter pylori infection causes gastric cancer? A review of the epidemiological, metaanalytic, and experimental evidence // *World J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol.12. – P.2991-2999.
- 25 Peter S., Beglinger C. Helicobacter pylori and gastric cancer: the causal relationship // *Digestion.* – 2007. – Vol.75. – P.25-35.
- 26 Weyermann M., Adler G., Brenner H., Rothenbacher D. The mother as source of Helicobacter pylori infection // *Epidemiology.* – 2006. – Vol.17. – P.332-334.
- 27 Prinz C., Schwendy S., Voland P. H pylori and gastric cancer: shifting the global burden // *World J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol.12. – P.5458-5464.
- 28 Ando T., Goto Y., Maeda O., Watanabe O., Ishiguro K., Goto H. Causal role of Helicobacter pylori infection in gastric cancer // *World J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol.12. – P.181-186.
- 29 Correa P., Schneider B.G. Etiology of gastric cancer: what is new? // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* – 2005. – Vol.14. – P.1865-1868.
- 30 Smith M.G., Hold G.L., Tahara E., ElOmar E.M. Cellular and molecular aspects of gastric cancer // *World J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol.12. – P.2979-2990.

- 31 Mantovani A., Allavena P., Sica A., Balkwill F. Cancer-related inflammation // *Nature*. – 2008. – Vol.454. – P.436-444.
- 32 Hamajima N., Naito M., Kondo T., Goto Y. Genetic factors involved in the development of Helicobacter pylori-related gastric cancer // *Cancer Sci*. – 2006. – Vol.97. – P.1129-1138.
- 33 Gorouhi F., Islami F., Bahrami H., Kamangar F. Tumornecrosis factor A polymorphisms and gastric cancer risk: a metaanalysis // *Brit. J. Cancer*. – 2008. – Vol.98. – P.1443-1451.
- 34 Kuipers E.J., Sipponen P. Helicobacter pylori eradication for the prevention of gastric cancer // *Helicobacter*. – 2006. – Vol.11, Suppl. 1. – P.52-57.
- 35 Trautmann K., Stolte M., Miehke S. Eradication of H pylori for the prevention of gastric cancer // *World J. Gastroenterol*. – 2006. – Vol.12. – P.5101-5107.
- 36 Tsugane S., Sasazuki S. Diet and the risk of gastric cancer: review of epidemiological evidence // *Gastric Cancer*. – 2007. – Vol.10. – P.75-83.
- 37 González C.A., Pera G., Agudo A., Palli D. et al. Smoking and the risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC) // *Int. J. Cancer*. – 2003. – Vol.107. – P.629-634.
- 38 LadeirasLopes R., Pereira A.K., Nogueira A., PinheiroTorres T., Pinto I., SantosPereira R., Lunet N. Smoking and gastric cancer: systematic review and metaanalysis of cohort studies // *Cancer Causes Control*. – 2008. – Vol.19. – P.689-701.
- 39 Galizia G., Lieto E., Orditura M., Castellano P., Mura A.L., Imperatore V., Pinto M., Zamboli A., De Vita F., Ferraraccio F. Epidermal growth factor receptor (EGFR) expression is associated with a worse prognosis in gastric cancer patients undergoing curative surgery // *World J. Surg*. – 2007. – Vol.31. – P.1458-1468.
- 40 Johnson S.M., Evers B.M. Translational research in gastric malignancy // *Surg. Oncol. Clin. N. Am*. – 2008. – Vol.17. – P.323-340.
- 41 Panani A.D. Cytogenetic and molecular aspects of gastric cancer: clinical implications // *Cancer Lett*. – 2008. – Vol.266. – P. 99-115.
- 42 Lieto E., Ferraraccio F., Orditura M., Castellano P., Mura A.L., Pinto M., Zamboli A., De Vita F., Galizia G. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and epidermal growth factor receptor (EGFR) is an independent prognostic indicator of worse outcome in gastric cancer patients // *Ann. Surg. Oncol*. – 2008. – Vol.15. – P.69-79.
- 43 Easton D.F., Pooley K.A., Dunning A.M., Pharoah P.D. et al. Genomewide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci // *Nature*. – 2007. – Vol.447. – P.1087-1093.
- 44 Tamura G. Alterations of tumor suppressor and tumor-related genes in the development and progression of gastric cancer // *World J. Gastroenterol*. – 2006. – Vol.12. – P.192-198.
- 45 Bernstein C., Bernstein H., Payne C.M., Dvorak K., Garewal H. Field defects in progression to gastrointestinal tract cancers // *Cancer Lett*. – 2008. – Vol.260. – P.1-10.
- 46 Barber M., Fitzgerald R.C., Caldas C. Familial gastric cancer aetiology and pathogenesis // *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. – 2006. – P.721-734.
- 47 Keynes M. The death of Napoleon // *J. R. Soc. Med*. – 2004. – Vol.97. – P.507-508.
- 48 Guilford P., Hopkins J., Harraway J., McLeod M., McLeod N., Harawira P., Taite H., Scoular R., Miller A., Reeve A.E. E-cadherin germline mutations in familial gastric cancer // *Nature*. – 1998. – Vol.392. – P.402-405.
- 49 Fitzgerald R.C., Caldas C. Familial gastric cancer clinical management // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol*. – 2006. – Vol.20. – P. 735-743.
- 50 Carneiro F., Oliveira C., Suriano G., Seruca R. Molecular pathology of familial gastric cancer, with an emphasis on hereditary diffuse gastric cancer // *J. Clin. Pathol*. – 2008. – Vol. 61. – P.25-30.
- 51 Приказ Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 16 марта 2011 года №145 О внесении изменений в приказ и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 10 ноября 2009 года № 685 «Об утверждении Правил проведения профилактических медицинских осмотров целевых групп населения».
- 52 Приказ Министерства здравоохранения РК от от 8 января 2013 года №8 «О внедрении скрининга на раннее выявление рака пищевода, рака желудка, рака печени и рака предстательной железы в пилотных регионах».
- 53 The 100 concrete steps set out by President Nursultan Nazarbayev to implement the five institutional reforms (20 May 2015) - See more at: <http://www.kazakhembus.com/content/100-concrete-s>.

Г.К.КАУСОВА, О.К.ЖАНДОСОВ

Қоғамдық денсаулық сақтау жоғары мектебі

АСҚАЗАННЫҢ ҚАТЕРЛІ ІСІК АУРУЫНЫҢ ЭПИДЕМИОЛОГИЯСЫ ЖӘНЕ ПАТОГЕНЕЗИНІҢ ЕРЕКШЕЛІГІ (ӘДЕБИЕТ ШОЛУ)

Түйін: Бұл қатерлі ісікпен жыл сайын шамамен бір миллион адам ауырады. Еректер әйелдерге қарағанда жиі ауырады. Эпидемиологиялық зерттеу асқазанның қатерлі ісігінің негізгі қауіп-қатер факторларын анықтайды. Осыған байланысты бірқатар ұсыныстар жасау оңай болды. Аспаптық әдістердің дамуынан ерте диагностикалау және уақтылы хирургиялық емдеуге мүмкіндік берді.

Түйінді сөздер: Асқазан қатерлі ісігі, Helicobacter pilori, қатерлі ісіктер, өлім-жітім құрылымы, Қазақстан Республикасы.

G. K. KAUSOVA, O.K. ZHANDOSSOV

The higher school of Public Health care of MHSD RK

ONKOEPIDEMIOLOGIYA'S FEATURE AND PATHOGENESIS OF THE GASTRIC CANCER (REVIEW OF LITERATURE)

Resume: Annually the gastric cancer (GC) affects about 1 million people. Men are ill more often than women. Epidemiological researches revealed major factors of risk of GC and allowed to formulate a number of the recommendations submitted on decrease in incidence. Development of tool methods of early diagnostics improved detectability of this pathology at early, surgically curable stages.

Keywords: gastric cancer, Helicobacter pylori, malignant new growths, structure of mortality, Republic of Kazakhstan