

УДК 616.33-002-006:542.978

Авраменко А. А.* , Смоляков С.Н.**

**ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА РАКА ЖЕЛУДКА,
ФОРМИРУЮЩЕГОСЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО
НЕАТРОФИЧЕСКОГО ГАСТРИТА ИНГИБИТОРАМИ
ПРОТОННОЙ ПОМПЫ**

**Черноморский национальный университет имени Петра Могилы,
Николаев***

Николаевский областной онкологический диспансер**

aaahelic@gmail.com

Были проанализированы длительность применения ингибиторов протонной помпы, характер и длительность стресса, а также сроки первых клинических и инструментально подтверждённых проявлений рака желудка у 10-ти больных хроническим неатрофическим гастритом, проходивших лечение с применением ингибиторов протонной помпы как в виде монотерапии, так и в составе стандартных схем антихеликобактерной терапии. Было выяснено, что длительность приёма ингибиторов протонной помпы колебалось от 2-х дней до 2-х месяцев, а сроки стресса - от 2-х лет до 45-ти лет. Первые клинические проявления возникали от 1-го до 5-ти месяцев после окончания лечения, а ухудшения состояния больных протекало быстро, «лавинообразно» в течение 7-10 дней.

Ключевые слова: хронический неатрофический гастрит, ингибиторы протонной помпы, рак желудка.

Введение. Рак желудка (РЖ) остаётся одним из распространённых форм рака желудочно-кишечного тракта. Ежегодно в мире, по разным источникам, регистрируется от 850 тысяч до 1 млн. новых случаев рака

желудка; в Украине - более 10 тысяч и более 8 тысяч больных умирают от этого заболевания [7, 9]. Основой формирования рака является хронический неатрофический гастрит (ХНГ), на долю которого приходится 85% заболеваний желудка и который может эволюционировать в хронический атрофический гастрит (более, чем у 80% особ старше 60 лет в биоптатах слизистой оболочки желудка выявляют атрофический гастрит разной степени выраженности) [10, 14]. На развитие ХНГ влияют различные факторы: стресс, снижение уровня иммунитета, снижение уровня кислотности желудочного сока, отравления различными веществами, факторы окружающей среды и т.д. [3, 13, 17, 21, 25]. Однако в последнее время появились данные о том, что применение широко используемых в схемах лечения ХНГ таких препаратов, как ингибиторы протонной помпы (ИПП) [5, 15, 16, 20, 22], повышает риск развития РЖ в 2 раза, что требует пересмотра уровня безопасности этих препаратов, так как они свободно продаются в аптеках без рецепта [11]. Данный вопрос подымался и в наших публикациях, где анализировались случаи рака, которые сформировались после приёма ИПП [2], однако более детальный анализ особенностей развития ИПП-индуцируемого рака желудка не проводился, что и стало поводом для наших исследований.

Цель исследования. Определить особенности патогенеза рака желудка, сформировавшегося под воздействием ингибиторов протонной помпы при лечении больных хроническим неатрофическим гастритом.

Материалы и методы исследования. На базе клинического отдела проблемной лаборатории по вопросам хронического хеликобактериоза Черноморского национального университета имени Петра Могилы были проанализированы данные комплексного обследования 10 больных хроническим неатрофическим гастритом, у которых был выявлен рак желудка после применения ИПП. Возраст больных колебался от 49-ти до

80-ми лет (средний возраст составил $62,1 \pm 3,19$ года), мужчин было 3 человека (30%), женщин – 7(70%).

Исследование проведено с соблюдением основных биоэтических положений Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине (от 04.04.1997г.), Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения научных медицинских исследований с участием человека (1964-2008 гг.), а также приказа МЗ Украины № 690 от 23.09.2009 г.

Комплексное обследование включало: пошаговую внутрижелудочную рН – метрию по методике Чернобрового В.Н., эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) по общепринятой методике, двойное тестирование на НР: тест на уреазную активность и микроскопирование окрашенных по Гимза мазков-отпечатков, материал для которых брался во время проведения эндоскопии из 4-х топографических зон: из средней трети антрального отдела и тела желудка по большой и малой кривизне по разработанной нами методике, которая позволяет определять и наличие внутриклеточных «депо» НР-инфекции (при наличии опухоли – отступив 1 см от края опухоли), а также гистологические исследования слизистой желудка, материал для которых брался из тех же зон и из краёв раковой опухоли по общепринятой методике с учётом последних классификаций [1,12,18].

Последовательность обследования: после сбора анамнеза больным проводилась рН-метрия, а после – ЭГДС с забором биопсийного материала для проведения тестирования на НР и гистологических исследований слизистой желудка. Исследование проводилось утром, натощак, через 12-14 часов после последнего приёма пищи. Полученные данные были обработаны статистически с помощью t- критерия Стьюдента с вычислением средних величин (M) и оценкою вероятности отклонений

(m). Изменения считались статистически достоверными при $p < 0,05$. Статистические расчёты выполнялись с помощью электронных таблиц Excel для Microsoft Office.

Результаты исследований и их обсуждение.

При анализе данных анамнеза было выяснено, что все больные получали для лечения ХНГ препараты ИПП как в виде монотерапии, так и в составе стандартных схем лечения, предписанных Маастрихтским консенсусом, от 2-х дней до 1 месяца (средний срок приёма – $19,1 \pm 2,88$ дня), а первые клинические проявления начались через 1 – 5 месяцев (средний срок - $1,7 \pm 0,41$ месяца) после окончания приёма ИПП и протекали в виде резкого ухудшения состояния (снижение аппетита, появление болей в эпигастральной области, резкая потеря веса), что послужило поводом прихода в проблемную лабораторию для обследования через 7-10 дней после начала ухудшения состояния. 1 пациент (10%) уже был прооперирован по поводу рака выходного отдела желудка (резекция 2/3 желудка по Бильрот I) 32 года тому назад, однако после применения ИПП по поводу обострения хронического панкреатита через 5 месяцев у него развилась аденокарцинома культи желудка в области анастомоза.

ИПП, которые принимали больные: пантопразол («Нольпаза», «Проксиум», «β- Клатинол») – 8 человек (80%); омепразол («Омепразол», «Омез») – 2 человека (20%). 2 (20%) пациентов принимали препараты самостоятельно, 8 (80%) – по назначению врачей.

При анализе психоэмоционального фона было выяснено, что все пациенты в 100% случаев подвергались длительному психоэмоциональному стрессу. Данные по причинам стресса представлены в таблице 1

Таблица 1

Виды психоэмоционального стресса, которому подвергались больные хроническим неатрофическим гастритом, у которых рак желудка был выявлен после применения ИПП

Вид психоэмоционального стресса	Частота выявленных различных видов психоэмоционального стресса (n = 10)	
	Количество пациентов	%
Смерть близкого человека	1	10%
Смерть близкого человека + длительная психоэмоциональная нагрузка по работе	1	10%
Стресс по поводу болезни близкого человека (уход за лежачим больным)	1	10%
Стресс по поводу болезни близкого человека + длительная психоэмоциональная нагрузка по работе	1	10%
Семейный стресс (отношения в семье)	2	20%
Семейный стресс (отсутствие близких родственников (детей внуков), длительное время – вдова)	1	10%
Семейный стресс (развод) + длительная психоэмоциональная нагрузка по работе	1	10%
Стресс по работе (длительная психоэмоциональная нагрузка)	1	10%
Стресс по поводу обстановки в стране (вынужденный переезд из зоны АТО)	1	10%

При анализе данных по продолжительности стресса было выяснено, что пациенты подвергались стрессу от 1,5 месяца до 45-ти лет (средняя продолжительность стресса – $13,41 \pm 4,61$ года).

Данные, полученные при проведении рН-метрии, отражены в **таблице 2.**

Таблица 2

Уровень кислотности у больных хроническим неатрофическим гастритом, у которых рак желудка был выявлен после применения ИПП

Уровень кислотности	Частота выявленных различных уровней кислотности (n = 10)	
	Количество пациентов	%
Гиперацидность выраженная		-
Гиперацидность умеренная	-	-
Нормацидность	-	-
Гипоацидность умеренная	-	-
Гипоацидность выраженная	10	100
Анацидность	0	0

Как видно из этой таблицы, у всех больных уровень кислотности желудочного сока соответствовал гипоацидности выраженной (рН 3,6 – 6,99), что никак не являлось показанием для назначения препаратов, подавляющих кислотность, а именно – ИПП.

Данные по локализации рака в желудке и культе желудка представлены в таблице 3.

Таблица 3

Локализация раковой опухоли в желудке у больных хроническим неатрофическим гастритом, у которых рак желудка был выявлен после применения ИПП

Анатомический отдел желудка	Частота выявленных раковых опухолей (n = 10)	
	Количество пациентов	%
Дистальный отдел желудка	1	10
Проксимальный отдел желудка и культи желудка	9	90

При анализе данных по форме рака в дистальном отделе желудка у 1-го (10%) пациента была выявлена фиброзная форма рака (скирр). При анализе данных по форме рака в проксимальном отделе желудка у 7-ми (70%) была выявлена аденокарцинома (тубулярная и папиллярная формы), у 1-го

(10%) – перстневидноклеточная аденокарцинома, у 1-го (10%) – плоскоклеточная форма рака.

При анализе данных гистологических исследований по 4-м топографическим зонам у всех больных в 100% случаев было подтверждено наличие хронического неатрофического гастрита как в активной, так и в неактивной стадии разной степени выраженности.

При тестировании на НР хеликобактерная инфекция была выявлена в 100% случаев при разной степени обсеменения слизистой – от (+) до (+++).

Данные по наличию внутриклеточных «депо» НР-инфекции в области раковой опухоли отражены в **таблице 4**.

Таблица 4

Наличие внутриклеточных «депо» НР-инфекции в слизистой желудка возле раковой опухоли, возникшей после применения ИПП

Форма рака	Выявление внутриклеточных «депо» НР-инфекции (n=10)	
	Количество пациентов	%
Фиброзная форма рака (скирр)	-	0
Плоскоклеточный рак	1	10%
Аденокарцинома (тубулярная, папиллярная)	7	70%
Перстневидноклеточная аденокарцинома	1	10%

При анализе данных этой таблицы видно, что в 90% случаев по краям раковой опухоли НР-инфекция концентрировалась в клетках слизистой желудка (степень концентрации - (++) – (+++)). Не исключено, что такая же картина была бы в случае с фиброзной формой рака, однако из-за плотности тканей взять полноценный биоптат для анализа не удалось.

Данные результаты объяснимы с точки зрения гормонального сдвига, виной которого является применение ИПП, влияние стресса на уровень иммунитета организма и роли внутриклеточных «депо» НР-инфекции, которые возникают как при длительном стрессе, так и при

применении ИПП [23, 24]. При блокировке протонной помпы париетальной клетки и резком снижении уровня кислотности ответная реакция организма проявляется в виде увеличения выработки гормона гастрин - гипергастринемии как способа борьбы организма с возникшей гипоацидностью [3, 32]. Однако такая реакция таит в себе определённую угрозу, так как гастрин обладает выраженным гиперпластическим эффектом, т.е. стимулирует рост и деление клеток слизистой желудка, а также поджелудочной железы и толстого кишечника, что может привести к формированию рака в этих органах [27, 28, 29, 30, 31]. Возникновение внутриклеточных «депо» НР-инфекции является ключевым моментом формирования рака желудка, так как, попав внутрь париетальной клетки, НР-инфекция начинает активно влиять на генетический код клетки, усиливая процесс мутации [3, 4, 19]. Наличие 80% проксимальных раков у пациентов также имеет логическое объяснение: при применении ИПП происходит транслокация НР-инфекции - переселение из антрального отдела в верхнюю треть тела желудка, где происходит образование внутриклеточных «депо» НР в слизистой желудка и усиливается процесс мутации клеток. Поэтому уже сейчас отмечают снижение заболеваемости РЖ дистальной локализации, в то время как рак проксимального отдела желудка имеет устойчивую тенденцию к росту, что и определяет сохраняющуюся высокую заболеваемость и смертность [8].

При сохранённом уровне иммунитета данные изменения в клеточном составе находятся под контролем защитных сил, однако при длительном стрессе уровень иммунной защиты резко ухудшается и её способность предупреждать развитие онкопроцесса становится крайне слабой из-за снижения активности клеточного звена иммунной защиты – цитотоксических Т-лимфоцитов и натуральных киллеров, которые при благоприятных условиях уничтожают онкоклетки при непосредственном

контакте, а также снижения продукции антител и изменения выработки цитокинов, поэтому достаточно небольшого курса ИПП, чтобы запустить процесс формирования рака [3, 6, 26]. Сроки клинического и морфологического проявления рака желудка после применения ИПП от 1-го до 5 месяцев – это, с нашей точки зрения, сроки окончательного истощения возможностей иммунной системы организма в борьбе с формирующимся раком желудка.

Выводы и перспективы дальнейших исследований.

1. Все больные хроническим неатрофическим гастритом накануне лечения с использованием ИПП, подвергались воздействию длительного психоэмоционального стресса, что существенно повлияло на уровень иммунитета и ослабило контроль организма по отношению к мутировавшим клеткам слизистой желудка.

2. Приём ИПП запускает механизм гипергастринемии, который приводит к ускорению деления клеток слизистой и увеличения количества мутированных клеток, с нейтрализацией которых ослабленный иммунитет уже не справляется.

3. Появление клинических симптомов, а также морфологических проявлений рака происходит быстро, «лавинообразно» и проявляется не сразу, а через 1 – 5 месяцев после окончания курса ИПП, независимо от его длительности, в виду полного истощения возможностей иммунной системы организма в борьбе с формирующимся раком желудка.

Данная ситуация требует создание новых эффективных схем лечения без применения ингибиторов протонной помпы, что и станет перспективами дальнейших исследований.

References

1. Avramenko AA. Dostovernost stol-testa pri testirovanii bolnykh khronicheskim khelikobakteriozom pri nalichii aktivnykh i neaktivnykh form khelikobakternoy infektsii na slizistoy obolochke zheludka. *Suchasna gastroenterologiya*. 2014; 3 (77): 22–6. [Russian].
2. Avramenko A.A. Sluchaj obrazovaniya nedifferencirovannoj formy raka verhnej tret'i tela – kardialnogo otdela zheludka posle provedeniya standartnoj posledovatelnoj antihelikobakternoj terapii. *Klinichna ta eksperimentalna patologiya*. 2014; 3 (49): 242 - 244. [Russian].
3. Avramenko AA, Gozhenko AI, Goydyk VS, editors. *Yazvennaya bolezn (ocherki klinicheskoy patofiziologii)*. Odessa : OOO «RA «ART-V», 2008. 304 s. [Russian].
4. Avramenko A.O., Gozhenko A.I., Shuhtina I.M. Vpliv vnutrishnoklitinnogo «depo» gelikobakternoy infektsiyi na formuvannya atrofichnih zmin u zalozah slizovoyi shlunku. *Biomedical and Biosocial Anthropology*. 2011;16: 83-85. [Ukrainian].
5. Bezdetko N.V. Rabeprazol: novoe ob izvestnom. *Suchasna gastroenterologiya*. 2016; 4(90): 51-59. [Russian].
6. Butenko G.M., Tereshina O.P. Stress i immunitet. *Mezhdunarodnyj medicinskij zhurnal*. 2001; 3: 91-94. [Russian].
7. Buharin T.V., Yakovenko V.A., Kurik E.G. Vozmozhnost prognozirovaniya gistologicheskogo tipa adenokarcinomy pri ispolzovanii endoskopov s bolshoj razreshayushej sposobnostyu v rezhimakh bolshogo uvelicheniya i uzkopolosnoj vizualizatsii. *Ukrayinskij zhurnal maloinvazivnoy ta endoskopichnoy hirurgiyi*. 2016; 3: 31 – 34. [Russian].
8. Vinnik Yu.A., Oleksenko V.V., Efetov S.V., Zaharov V.A. Rekonstruktivno-vosstanovitelnyj etap gastrektomii pri rake proksimalnogo otdela zheludka. *Hirurgiya*. 2013;12: 11 – 17. [Russian].

9. Vinnik Yu.O., Trunov G.V., Mohamed Sayed Abuhassan Rentgenologichna ocinka novogo metodu rekonstrukciyi travnogo traktu pislya gastrektomiyi. *Klinichna ta eksperimentalna patologiya*.2016; 4 (58): 32 - 37. [Ukrainian].
10. Zak M.Yu., Pasiyeshvili L.M., Kuznecov G.E. Endoskopichni zmini slizovoyi obolonki ezofagogastroduodenalnoyi zoni u hvorih na atrofichnij gastrit u poyednanni z osteoartrozom. *Klinichna ta eksperimentalna patologiya*. 2016; 3 (57): 39 - 46. [Ukrainian].
11. Ingibitory protonnoj pompy povyshayut risk razvitiya raka zheludka. <https://tlv.hospital/translated-medic-world-news/ingibitory-protonnoy-pompy-povyshayut-risk-razvitiya-raka-zheludka>. [Russian].
12. Kímakovich VY, Nikishaev VI, editors. *Yendoskopiya travnogo kanalu. Norma, patologiya, suchasni klasifikatsiyi*. Lviv: Vidavnitstvo Meditsina Svítu, 2008. 208 s., il. 4. [Ukrainian].
13. Kozij M.S., Grishenko G.V., Silenko A.A. Dinamika kletochnogo sostava gipofizarno-nadpochechnikovoj sistemy belyh myshej v usloviyah stressa. *Ukrayinskij zhurnal medicini, biologiyi ta sportu*.2017; 6(8):178 – 182. [Russian].
14. Korulya Sh.A., Maruhno Sh.S., Gerasimenko O.M. Diagnoz «hronichnij gastrit». Problemni pitannya. Suchasni pidhodi do diagnostiki ta likuvannya. *Suchasna gastroenterologiya*. 2014; 2(76): 133-138. [Ukrainian].
15. Nikiforova Ya.V., Tolstova T.N., Cherelyuk N.I. Osnovnye polozeniya Soglasitelnoj konferencii po diagnostike i lecheniyu infekcii *Helicobacter pylori* – Maastricht V (2015). *Suchasna gastroenterologiya*. 2016; 6(92): 119-133. [Russian].
16. Palij I.G., Zayika S.V., Kondratyuk N.M. Rol ingibitoriv protonnoyi pompi v uspishnij eradikaciyi *Helicobacter pylori*: misce pantoprazolu. *Suchasna gastroenterologiya*. 2017; 4 (96): 81- 89. [Ukrainian].

17. Panasenko T.O., Neporada K.S. Zastosuvannya melaninu yak stesprotektora pivkul golovного mozku v zalezhnosti vid stresostijkosti tvarin. *Tavrisheskij mediko-biologicheskij vestnik*. 2012; 3 (59): 250 – 253. [Ukrainian].
18. *Patent 93273 Ukraine*, MPK G01N 33/48 (2006.01) Sposib testuvannya gelikobakternoyi infektsii u khvorikh na khronichnij gelikobakterioz / AO Avramenko. № u201403956; zayavl. 14.04.2014; opubl.25.09.2014. Byul. № 18. 3 s. [Ukrainian].
19. Perederii VG , editors. *Yazvennaya bolezn ili pepticheskaya yazva?* Kiev, 1997. 158 s. [Russian].
20. Tkach S.M. Prakticheskie podhody k optimizacii diagnostiki i lecheniya infekcii *Helicobacter pylori* v Ukraine. *Suchasna gastroenterologiya*.2018; 1 (99): 74 -79. [Ukrainian].
21. Topol I.O., Kamishnij O.M. Zmini transkripcijnoyi aktivnosti geniv NRZC1 i ADRB 2 – receptoriv, prozapalnih citokiniv ta NLRP3-inflamasomi v kishkovo-asocijovanih limfoidnij tkanini shuriv v umovah hronichnogo socialnogo stresu. *Klinichna ta eksperimentalna patologiya*. 2015; 2 (52): 220-225. [Ukrainian].
22. Sherbinina M.B. Dlitelnaya kislotosupressiya zheludka ingibitorami protonnoj pompy: vozmozhnye riski, vybor optimalnogo preparata. *Suchasna gastroenterologiya*. 2017; 1 (93): 59-68. [Russian].
23. Shuhtina I.N., Avramenko A.A. K voprosu ob iskusstvennyh prichinah formirovaniya vnutrikletochnogo «depo» helikobakternoj infekcii u bolnyh hronicheskim gastritom tipa V. *Ukrayinskij medichnij almanah*. 2009; 6: 225 – 226. [Russian].
24. Shuhtina I.N., Gozhenko A.I., Avramenko A.A. K voprosu o estestvennyh prichinah formirovaniya vnutrikletochnogo «depo» helikobakternoj infekcii u bolnyh hronicheskim gastritom tipa V. *Aktualnye problemy transportnoj mediciny*. 2010; 2 (20): 119 – 122. [Russian].

25. Khaitov RM, Pinegii BV. Izmenenie immuniteta pri khirurgicheskikh vmeshatelstvakh. *Annaly khirurgicheskoi gepatologii*. 1998; 2: 100-10. [Russian].
26. Yanish Yu.V., Artamonova A.B., Zalyetok S.P. Vpliv modulyatoriv metabolizmu argininu i poliaminiv na aktivnist arginazi ta produkciyu oksidiv azotu klitinami ascitnogo raku Erliha in vivo. *Klinichna onkologiya*. 2016; 3 (23): 89-91. [Ukrainian].
27. Bradley MC, Murray LJ, Cantwell MM, et al. Proton pump inhibitors and histamine-2-receptor antagonists and pancreatic cancer risk: a nested case-control study. *Br J Cancer*. 2012; 106: 233-239.
28. Chubak J, Boudreau DM, Rulyak SJ, et al. Colorectal cancer risk in relation to use of acid suppressive medications. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2009; 18: 540-544.
29. Henwood M, Clarke PA, Smith AM, et al. Expression of gastrin in developing gastric adenocarcinoma. *Br J Surg*. 2001; 88: 564-568.
30. Ho AC, Horton KM, Fishman EK. Gastric carcinoid tumors as a consequence of chronic hypergastrinemia: spiral CT findings. *Clin Imaging*. 2000; 24: 200-203.
31. van Soest EM, van Rossum LG, Dieleman JP, et al. Proton pump inhibitors and the risk of colorectal cancer. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103: 966-973.
32. Waldum HL, Sandvik AK, Brenna E, et al. Gastrin-histamine sequence in the regulation of gastric acid secretion. *Gut*. 1991; 32: 698-701.

УДК 616.33-002-006:542.978

**Особливості патогенезу раку шлунка, який формується при лікуванні хронічного неатрофічного гастриту інгібіторами протонної помпи
Авраменко А. О., Смоляков С.М.**

Резюме. Було проаналізовано тривалість застосування інгібіторів протонної помпи, характер і тривалість стресу, а також терміни перших клінічних та інструментально підтверджених проявів раку шлунка у 10-ти хворих на хронічний неатрофічний гастрит, які проходили лікування із застосуванням інгібіторів протонної помпи як у вигляді монотерапії, так і в складі стандартних схем антигелікобактерної терапії. Було з'ясовано, що тривалість прийому інгібіторів протонної помпи коливалося від 2-х днів до 2-х місяців, а терміни стресу - від 2-х років до 45-ти років. Перші клінічні прояви виникали від 1-го до 5-ти місяців після закінчення лікування, а погіршення стану хворих протікало швидко, «лавиноподібно» протягом 7-10 днів.

Ключові слова: хронічний неатрофічний гастрит, інгібітори протонної помпи, рак шлунка.

УДК 616.33-002-006:542.978

Особенности патогенеза рака желудка, формирующегося при лечении хронического неатрофического гастрита ингибиторами протонной помпы

Авраменко А.А., Смоляков С.Н.

Резюме. Ежегодно в мире регистрируется от 850 тысяч до 1 млн. новых случаев рака желудка (РЖ). Недавно появились данные о том, что применение в схемах лечения хронического неатрофического гастрита (ХНГ) ингибиторов протонной помпы (ИПП), повышает риск развития РЖ в 2 раза. Целью исследования было выяснение особенностей патогенеза РЖ, сформировавшегося под воздействием ИПП при лечении больных ХНГ.

Были проанализированы данные комплексного обследования 10 больных ХНГ, у которых был выявлен РЖ после применения ИПП.

Возраст больных колебался от 49-ти до 80-ми лет (средний возраст составил $62,1 \pm 3,19$ года), мужчин было 3 человека, женщин – 7. Комплексное обследование включало: внутрижелудочную рН – метрию, эзофагогастродуоденоскопию, двойное тестирование на НР: тест на уреазную активность и микроскопирование окрашенных по Гимза мазков-отпечатков, материал для которых брался во время проведения эндоскопии из 4-х топографических зон: из средней трети антрального отдела и тела желудка по большой и малой кривизне по методике, которая позволяет определять и наличие внутриклеточных «депо» НР-инфекции (при наличии опухоли – отступив 1 см от края опухоли), а также гистологические исследования слизистой желудка, материал для которых брался из тех же зон и из краёв раковой опухоли по общепринятой методике с учётом последних классификаций.

Больные получали для лечения ХНГ препараты ИПП как в виде монотерапии, так и в составе стандартных схем лечения от 2-х дней до 1 месяца (средний срок приёма – $19,1 \pm 2,88$ дня), а первые клинические проявления начались через 1 – 5 месяцев (средний срок - $1,7 \pm 0,41$ месяца) после окончания приёма ИПП. ИПП, которые принимали больные: пантопразол («Нольпаза», «Проксиум», «β- Клатинол») – 8 человек (80%); омепразол («Омепразол», «Омес») – 2 человека (20%). 2 (20%) пациентов принимали препараты самостоятельно, 8 (80%) – по назначению врачей. Все пациенты в 100% случаев подвергались длительному психоэмоциональному стрессу (средняя продолжительность стресса – $13,41 \pm 4,61$ года).

Уровень кислотности желудочного сока у больных в 100% случаев соответствовал гипоацидности выраженной. Рак в 10% случаев локализовался в дистальном отделе (скирр), в 90% - в проксимальном отделе желудка (70% - аденокарцинома (тубулярная и папиллярная формы), 10% - перстневидноклеточная аденокарцинома, 10% -

плоскоклеточный рак). При тестировании на НР хеликобактерная инфекция была выявлена в 100% случаев, в 90% случаев - по краям раковой опухоли в клетках слизистой желудка при степени концентрации (++) – (+++).

Данные результаты объяснимы с точки зрения гормонального сдвига, виной которого является применение ИПП, влияние стресса на уровень иммунитета организма и роли внутриклеточных «депо» НР-инфекции, которые возникают как при длительном стрессе, так и при применении ИПП. При блокировке протонной помпы париетальной клетки увеличивается выработка гормона гастрин (гипергастринемия). Гастрин обладает выраженным гиперпластическим эффектом, т.е. стимулирует рост и деление клеток слизистой желудка. Применение ИПП приводит к транслокации НР-инфекции - переселение из антрального отдела в верхнюю треть тела желудка, где происходит образование внутриклеточных «депо» НР в слизистой желудка и усиливается процесс мутации клеток, что объясняет 80% проксимальных раков в исследовании.

При длительном стрессе уровень иммунной защиты резко ухудшается, поэтому достаточно небольшого курса ИПП, чтобы запустить процесс формирования рака. Сроки клинического и морфологического проявления РЖ после применения ИПП от 1-го до 5 месяцев – это, с нашей точки зрения, сроки окончательного истощения возможностей иммунной системы организма в борьбе с РЖ в стадии его формирования, что требует создание новых схем лечения без применения ИПП.

Ключевые слова: хронический неатрофический гастрит, ингибиторы протонной помпы, рак желудка.

UDC 616.33-002-006:542.978

Peculiarities of Pathogenesis of Gastric Cancer Formed in the Treatment of Chronic Non-atrophic Gastritis of Proton Pump Inhibitors

Avramenko A. A., Smolyakov S.N.

Abstract. Every year in the world from 850 thousand to 1 million new cases of gastric cancer (GC) are recorded. Recently, there was evidence that the use of proton pump inhibitors (PPI) in the treatment of chronic non-atrophic gastritis (CGN) increased the risk of developing gastric cancer by 2 times. The aim of the study was to elucidate the features of the pathogenesis of gastric cancer, formed under the influence of IPP in the treatment of patients with CNG. The data of the complex examination of 10 patients with CNG, who had a cancer after the use of PPI, was analyzed. The age of patients ranged from 49 to 80 years old (average age was 62.1 ± 3.19 years), there were 3 men and 7 women.

Comprehensive examination included: intragastric pH - metry, esophagogastroduodenoscopy, double testing for HP : test for urease activity and microscopic examination of Giemsa-stained smears-prints, the material for which was taken during endoscopy from 4 topographic zones: from the middle third of the antrum and body of the stomach along the greater and lesser curvatures according to s intracellular "depot" of HP infection (in the presence of a tumor - indent 1 cm from the tumor edge), and histologic studies of the gastric mucosa, the material for which was taken from the same areas and edges of cancer by the usual method taking into account recent classifications.

Patients received for the treatment of CGN PPI drugs both in the form of monotherapy and as part of standard treatment regimens from 2 days to 1 month (average duration of admission - 19.1 ± 2.88 days), and the first clinical manifestations began after 1 - 5 months (average term - 1.7 ± 0.41 months) after the end of the reception of the PPI. PPIs that were taken by patients: pantoprazole ("Nolpaz", "Proxium", "β-Klatinol") - 8 people (80%);

Omeprazole (“Omeprazole”, “Omez”) - 2 people (20%). 2 (20%) patients took the drugs themselves, 8 (80%) - as prescribed by doctors. All patients in 100% of cases were subjected to prolonged psychoemotional stress (the average duration of stress was 13.41 ± 4.61 years).

The level of gastric acidity in patients in 100% of cases corresponded to a pronounced hypoacidia. Cancer in 10% of cases was localized in the distal part (cyrrh), in 90% - in the proximal part of the stomach (70% - adenocarcinoma (tubular and papillary forms), 10% - ring sign-cell adenocarcinoma, 10% - cell carcinoma). When testing for HP, *Helicobacter pylori* infection was detected in 100% of cases, in 90% of cases - on the edges of a cancer tumor in the cells of the gastric mucosa at the degree of concentration (++) - (+++).

These results are explainable from the point of view of the hormonal shift, the cause of which is the use of PPI, the effect of stress on the level of body immunity and the role of intracellular “depot” of HP infection, which occur as a result of prolonged stress, and when using PPI. When the proton pump of the parietal cell is blocked, the production of the hormone gastrin (hypergastrinemia) increases. Gastrin has a pronounced hyperplastic effect, i.e. stimulates the growth and division of cells of the gastric mucosa. The use of PPI leads to the translocation of HP infection — migration from the antrum to the upper third of the stomach, where the formation of intracellular “depot” of the HP in the gastric mucosa occurs and cell mutation increases, which explains 80% of the proximal cancers in the study.

With prolonged stress, the level of immune protection deteriorates dramatically, so a small course of PPI is enough to start the process of cancer formation. The timing of the clinical and morphological manifestations of GC after the use of IPP from 1 to 5 months is, in our opinion, the timing of the final depletion of the body’s immune system capabilities in the fight against GC at

the stage of its formation, which requires the creation of new treatment regimens without the use of IPP.

Key words: chronic non-atrophic gastritis, proton pump inhibitors, gastric cancer.