

УДК 616.33-018.25-003.972:575(001.33)

**КИШЕЧНАЯ МЕТАПЛАЗИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА: ОТ ПРИРОДЫ ФЕНОМЕНА К ПРОГНОЗУ****Сергей Игоревич МОЗГОВОЙ***ГОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия Росздрава»  
644043, г. Омск, ул. Ленина, 12*

Кишечная метаплазия (КМ) желудка представляет собой достаточно сложный процесс изменения клеточного фенотипа под действием факторов внешней среды. В обзоре рассмотрены современные представления о природе этого феномена, обобщены молекулярно-биологические пути формирования кишечного фенотипа с участием запуска саморегулирующейся экспрессии семейства генов CDX и деактивации генов, обеспечивающих появление желудочного клеточного фенотипа. Рассмотрены вопросы классификации, отражены факторы риска и типичные генетические повреждения, увеличивающие вероятность развития рака желудка, дана оценка возможности обратного развития КМ.

**Ключевые слова:** слизистая желудка, кишечная метаплазия, классификация, генетические повреждения.

Метаплазия представляет собой процесс перехода одного дифференцированного типа клеток в другой при адаптации к изменившимся условиям окружающей среды [1, 2]. Кишечная метаплазия (КМ) является важным феноменом по нескольким причинам. Во-первых, КМ часто обнаруживается в желудочно-кишечном тракте (особенно в пищеводе и желудке), являясь наиболее частой формой метаплазии данной локализации. Во-вторых, КМ вовлечена в процесс канцерогенез. В настоящий момент принято рассматривать рак желудка (РЖ) как многоступенчатый процесс, так называемый каскад Correa, включающий хронический поверхностный гастрит, гастрит с атрофией желез и кишечной метаплазией и дисплазию/неоплазию [3, 4]. Однако до сих пор остается неясным, является ли кишечная метаплазия предраковым изменением слизистой оболочки желудка (СОЖ) с возможностью развития опухоли из данного участка или же маркером увеличенного риска развития, то есть параканкрозным феноменом [2, 5]. Тот факт, что КМ в СОЖ также обнаруживается у лиц с язвой двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с низким риском развития РЖ, как минимум предполагает существование других условий или событий, важных в понимании многоступенчатого генеза рака данной локализации [5]. В-третьих, само появление фенотипа КМ является уникальным событием, возникающим в результате комбинации меняющейся экспрессии генетических факторов, эпигенетических событий, действия факторов транскрипции и факторов роста.

КМ желудка определяется присутствием в СОЖ бокаловидных клеток, кроме которых также могут быть обнаружены клетки Панета и абсорбирующие клетки кишечного эпителия с щеточной каемкой. В метаплазированных железах происходит реорганизация эпителия со смещением зоны пролиферативного компартмента от перешейка желез к основанию и модификация стромальных клеток собственной пластинки слизистой, окружающих измененные железы, по кишечному типу [6]. В экспериментальных работах внедрение в СОЖ клеток эмбриональной кишечной мезенхимы вызывало морфогенетическую перестройку с формированием кишечных ворсинок и крипт [7]. Данные признаки указывают на то, что КМ — целостная ткань с измененными свойствами, а не только процесс нарушения дифференцировки эпителия.

Характеристика КМ первоначально базировалась на гистохимических методах, которые позволили идентифицировать три различных ее типа [8, 9, 10]: тип I, или полная КМ, для которой характерно наличие абсорбирующих клеток, клеток Панета и бокаловидных клеток с сиаломуцинами, и неполные типы КМ с наличием бокаловидных клеток и столбчатых мукоцитов между ними, в которых гистохимически выявляются сиаломуцины (II тип КМ) или сульфомуцины (III тип КМ). Неполные типы, а особенно тип III, в большей степени ассоциированы с риском возникновения РЖ кишечного типа [9], что выявлено также и в когортных исследованиях [11, 12].

*Мозговой С.И. — канд.м.н., доцент кафедры патологической анатомии с курсом клинической патологии, e-mail: simozgovoy@yandex.ru*

С помощью методов молекулярной биологии в настоящее время расшифрованы новые механизмы, вовлеченные в процесс формирования КМ. Появились сведения о маркерах дифференцировки, которые утрачиваются и приобретаются в процессе морфогенеза. Более того, уже успевшая устояться вышеизложенная гистохимическая классификация КМ после выявления в клетках основных желудочных и кишечных муцинов, определяемых иммуногистохимически, оказалась не вполне состоятельной. Новые представления позволяют выделить два основных типа КМ: полная, или КМ с кишечным фенотипом, и неполная, или КМ со смешанным желудочно-кишечным фенотипом [2, 9, 13]. Полная КМ характеризуется потерей экспрессии в клетках СОЖ желудочных муцинов (MUC1, MUC5AC, MUC6) и увеличением синтеза кишечного муцина MUC2, тогда как неполная КМ — совместной экспрессией желудочных и кишечных муцинов. КМ свойственно появление и других маркеров: кишечного Sialyl-Tn антигена, измененной экспрессии углеводных Льюис-антигенов, увеличения экспрессии трефойлового пептида TFF3 и снижения pS2 (TFF1) [2, 9, 14], маркеров кишечной дифференцировки — CD10, виллина, сахаразы/изомальтазы, карбоангидразы, лактазы, дефензинов [9, 13].

Наличие кишечного фенотипа эпителия напрямую зависит от экспрессии гомеобоксного гена CDX2, что многократно подтверждено в исследованиях *in vitro*, где индуцированная экспрессия CDX2 приводила к кишечной дифференцировке [9, 15, 16]. Кроме того, для CDX2<sup>+/+</sup>-гетерозиготных мышей характерным являлось наличие островков желудочного эпителия в кишечнике [9]. Несколько позже было продемонстрировано, что CDX2 также вовлечен в изменение программы дифференцировки при появлении КМ в СОЖ. Так, например, у трансгенных мышей с эктопической экспрессией CDX2 в желудке развивалась КМ [2, 16]. Это означает, что CDX2 не только ответствен за нормальную кишечную дифференцировку, но и обеспечивает ее вне кишечника. Действительно, в целом ряде исследований показано, что экспрессия CDX2 представлена у человека при КМ желудка, пищевода, желчного пузыря [2, 9, 15, 16]. Также вовлечен в дифференцировку клеток по кишечному типу ген CDX1, являющийся гомологом CDX2 [9]. Роль CDX1 и CDX2 в кишечной дифференцировке полностью не ясна. Известно, что эти гены действуют как факторы транскрипции для целого ряда кишечных генов, таких как

сахаразы-изомальтазы, проглюкагон, карбоангидраза I (CAI), глюкозо-6-фосфатаза (Glc6Pase) и других [9]. Кроме того, показано, что у трансгенных мышей с эктопической экспрессией CDX2 в желудке параллельно происходила экспрессия и MUC2 [17]. Спорным остается вопрос об обратимости процесса — способна ли активация генов желудочной дифференцировки приводить к обратному развитию КМ. М. Ramalho-Santos с соавторами [18] удалось установить, что у мышей, мутантных по гену Shh, определяющему желудочную дифференцировку, происходило формирование очагов КМ в СОЖ, то есть кишечный фенотип формировался по умолчанию при выключенном гене Shh. У людей ген Shh экспрессируется в париетальных клетках, в то время как рецептор для кодируемого им белка (Ptc) представлен в главных клетках СОЖ [19]. Количество Shh и Ptc значительно снижено при КМ [19]. Особенно выражено снижение экспрессии Shh при неполной КМ [2, 19]. Установлены и другие гены-кандидаты, участвующие в механизмах желудочной дифференцировки, такие как Sox2 и Runx3 [16, 17].

Вне зависимости от механизмов, приводящих к возникновению КМ, наиболее распространена гипотеза в современных публикациях предполагает, что пусковым моментом метаплазии является изменение программы дифференцировки стволовой клетки СОЖ, располагающейся в зоне перешейка желез [2, 9, 13, 19]. Однако некоторые авторы поддерживают гипотезу, согласно которой метаплазия может представлять собой процесс своеобразной передифференцировки. Начало этому процессу дает зрелая клетка СОЖ — мукоцит, утрачивающая признаки специализации при дедифференцировке и приобретающая сходство со стволовой клеткой [20]. Также существует гипотеза, отводящая пусковую роль в генезе КМ клеткам костного мозга, с током крови попадающим в СОЖ [21].

Согласно модели, предложенной Р. Correa, КМ представляет собой этап онкогенеза в желудке в условиях инфицирования *Helicobacter pylori* [3]. Эпидемиологические данные подтверждаются лабораторными экспериментами — на модели монгольских песчанок показано, что КМ развивается при хеликобактерной инфекции [23]. Вероятно, КМ представляет собой результат приспособления при неблагоприятных условиях внешней среды и возникает лишь у некоторых индивидуумов. Заманчиво предположить, что восприимчивость для развития КМ является

в свою очередь результатом взаимодействия индивидуальных генетических вариаций (полиморфизма) и факторов окружающей среды. Уместность подобного суждения была продемонстрирована на крысах, где возникновение КМ, вызванной рентгеновским облучением, значительно зависело от породы животных [9]. Описаны механизмы генетической предрасположенности к возникновению КМ у родственников больных РЖ [2]. Установлено, что полиморфизмы гена муцина MUC1, а именно малое число tandemных повторов («small» VNTRs), предрасполагают к развитию неполного типа КМ в португальской и колумбийской популяциях [9]. С развитием кишечной метоплазии также ассоциирован полиморфизм связывающего инсулиноподобный фактор роста протеина-3 (IGFBP-3), антагониста рецептора интерлейкина-1 $\beta$  (полиморфизм tandemных повторов во 2 интроне), интерлейкина-1 при ассоциации IL-10-819TT с развитием КМ и РЖ [9]. Такие факторы патогенности *H. pylori*, как генотипы babA2, cagA и vacAs1m1, связаны с увеличением риска развития КМ [3]. И наоборот, КМ редко ассоциирована с такими генотипами как cagA-, babA2-, vacAs2m2 [23]. Интересно, что недавно в работе М. Vauhkonen с соавторами была показана возможность значительного снижения экспрессии CDX-2 в СОЖ у пациентов с хроническим гастритом после успешной эрадикации *H. pylori* [24].

Ассоциация между курением табака и развитием КМ является наиболее изученным проявлением действия факторов окружающей среды. В большинстве исследований было показано, что у курильщиков повышен риск развития КМ и ее прогрессирования до дисплазии/неоплазии [2]. Однако в нескольких работах такой зависимости выявлено не было [22]. Такие же противоречивые результаты имеют место и при оценке действия этанола. Описан увеличенный риск развития КМ при его постоянном употреблении в различном количестве [9], однако в других исследованиях значительной ассоциации выявлено не было [25]. Избыточное потребление поваренной соли вызывало развитие КМ у монгольских песчанок [3], но не у человека, что показано в нескольких исследованиях [26]. Также была выявлена ассоциация генотипов глутатион-S-трансфераз GSTM1 и GSTT1, цитохрома P450 CYP2E1 c1/c1 и приема соли с увеличением риска развития неполной КМ [3, 9, 25]. Противоречивы также положения о протективном действии употребления овощей, фруктов и витаминов [15, 22, 25]. Таким обра-

зом, эпидемиологические данные, собранные к настоящему времени, не могут быть оценены как просто накопление противоречивых результатов. Требуется тщательная оценка методологических аспектов отдельных исследований. Обобщив данные, можно оценить курение как наиболее доказанный фактор риска развития КМ. Употребление поваренной соли, вероятно, также ассоциировано с ее развитием. Взаимодействия между генетическими особенностями индивидуумов, патогенными особенностями различных штаммов *H. pylori* и канцерогенными факторами, вероятно, будут являться главным аспектом будущих исследований.

Активация главных молекулярных регуляторов кишечной дифференцировки CDX1 и CDX2 факторами окружающей среды и цитокинами, продуцируемыми при воспалении, доказана на моделях *in vitro*. Так, например, показано, что экспрессия CDX1 увеличивается под действием желчных солей и таких воспалительных цитокинов, как фактор некроза опухоли- $\alpha$  и интерлейкин-1 $\beta$  [3, 16, 17]. Интересно, что длительное действие соляной кислоты на кератиноциты слизистой оболочки пищевода вызывает появление экспрессии CDX2, что оценивается как один из механизмов морфогенеза пищевода Барретта [3]. Как это ни парадоксально, также было показано, что действие соляной кислоты в двенадцатиперстной кишке вызывает потерю экспрессии CDX2 и появление желудочной метоплазии [27]. CDX2, также как и CDX1, регулируется *in vitro* фактором некроза опухоли- $\alpha$  через фактор транскрипции NF- $\kappa$ B [9]. Известно, что CDX1 и CDX2 регулируют экспрессию друг друга, работа этих генов приводит к появлению собственных промоторов, поддерживающих длительную экспрессию и фактически «закрепляющих» кишечный клеточный фенотип [16, 18]. Остается неясным, насколько устойчив этот появляющийся новый клеточный фенотип — КМ, независимый от природы первоначального триггера. Понимание этого механизма могло бы способствовать ответу на вопрос: обратима ли КМ или нет?

Пролонгированные наблюдения и экспериментальные исследования привели к получению спорных результатов в отношении возможного регресса КМ *in vivo*. В большинстве работ не отмечено статистически значимого регресса КМ в результате эрадикации *H. pylori* [3, 15, 23]. В рандомизированных контролируемых исследованиях показано, что КМ может медленно прогрессировать или подвергаться обратному развитию при эрадикации *H. pylori*

и/или применении антиоксидантов [9, 25]. S. Zhu с соавторами не обнаружили статистически значимых различий в регрессе КМ в группах, получающих  $\beta$ -каротин, и зафиксировали более частый регресс метаплазии у пациентов, получавших фолиевую кислоту [28].

Кроме сведений о способности длительно сохраняться или же подвергаться регрессу, накапливаются данные о том, что КМ в редких случаях непосредственно эволюционирует в аденокарциному желудка [20, 22]. У трансгенных по CDX2 мышей РЖ развивается из участков КМ [2, 16]. Описаны характерные для КМ генетические повреждения. Предполагается, что именно они могут быть в ряде случаев ассоциированы с развитием опухолевого роста. Некоторые авторы выдвигают гипотезу, что редукция теломер при гиперплазии h-TERT-позитивных стволовых клеток может являться начальным этапом развития КМ [29]. Анеуплоидии по хромосомам 7, 8, 9 и 17 указываются как характерные для КМ и РЖ [9, 29]. Мутации p53 были идентифицированы в 38-45% случаев КМ, и главным образом регистрировались при неполном ее типе [29]. Микросателлитная нестабильность была обнаружена в 27-33% случаев КМ [3]. В 20% случаев КМ была зафиксирована митохондриальная микросателлитная нестабильность [29]. Точечные мутации со сверхэкспрессией ДНК-полимеразы  $\beta$ , приводящие к дополнительным повреждениям генома, были идентифицированы в 28,6% КМ и в 35% случаев РЖ [9].

### Заключение

Согласно приведенным данным КМ представляет собой процесс изменения клеточной дифференцировки с наличием низкой вероятности обратного развития и в редких случаях непосредственно приводящий к развитию РЖ. Пусковая роль принадлежит чаще всего агрессивным штаммам *H. pylori* и ассоциированным с ними воспалением СОЖ, что у отдельных индивидуумов с наличием генетических полиморфизмов, обеспечивающих большую восприимчивость, сопровождается экспрессией CDX1/2. CDX2 обеспечивает работу целого набора кишечных генов, что приводит к появлению кишечного клеточного фенотипа. Также известно, что КМ, главным образом в случае смешанного желудочно-кишечного фенотипа (неполная КМ), может приобретать ассоциированные с развитием опухолевого роста генетические альтерации и переходить в дисплазию/неоплазию. Молекулярно-биологические данные также показывают, что CDX2 путем актива-

ции собственного промотора может закреплять кишечный фенотип за клетками, что оспаривает концепцию обратимости. Поэтому будущие исследования этого феномена прежде всего должны ответить на вопрос, идентичны ли молекулярные механизмы, приводящие к появлению КМ, при разных патологических процессах.

### Литература

1. Kumar V., Cotran R.S., Robbins S.L. Robbins Basic Pathology, 7th Edition. Philadelphia: Saunders, 2003. 873 p.
2. Gutierrez-Gonzalez L., Wright N.A. Biology of intestinal metaplasia in 2008: More than a simple phenotypic alteration // Dig. Liver Dis. 2008. 40. 510–522.
3. Correa P., Piazuelo M.B. Natural history of *Helicobacter pylori* infection // Dig. Liver Dis. 2008. 40. 490–496.
4. Кононов А.В. Интерпретация понятия дисплазия/интраэпителиальная неоплазия в международных классификациях опухолей пищеварительного тракта // Арх. пат. 2005. 6. 44–48.
5. Kononov A.V. Interpretation for concept dysplasia/intraepithelial neoplasia in the TNM classification for tumors of the digestive apparatus // Arch. Path. 2005. 6:44–48.
6. El-Zimaity H.M.T., Ramchatesingh J., Ali Saeed M. Gastric intestinal metaplasia: subtypes and natural history // J. Clin. Pathol. 2001. 54. 679–683.
7. Mutoh H., Sakurai S., Satoh K. et al. Perycryptal fibroblast sheath in intestinal metaplasia and gastric carcinoma // Gut. 2005. 54. 33–39.
8. Sakagami Y., Inaguma Y., Sakakura T. et al. Intestine-like remodeling of adult mouse glandular stomach by implanting of fetal intestinal mesenchyme // Cancer Res. 1984. 44. 5845–5849.
9. Jass J.R., Walsh M.D. Altered mucin expression in the gastrointestinal tract: a review // J. Cell. Mol. Med. 2001. 5. 327–351.
10. Mesquita P., Raquel A., Nuno L. et al. Metaplasia—a transdifferentiation process that facilitates cancer development: the model of gastric intestinal metaplasia // Crit. Rev. Oncog. 2006. 12. 3–26.
11. Мозговой С.И., Яковлева Э.В., Лининг Д.А., Кононов А.В. Кишечная метаплазия слизистой оболочки желудка: классификация, методика детекции и сложности гистопатологической интерпретации с позиций современной практической гистохимии // Эксперим. клин. гастроэнтерол. 2004. 1. 114–126.
12. Mozgovoy S.I., Yakovleva E.V., Lining D.A., Kononov A.V. Intestinal metaplasia of the stomach mucous coat: classification, detection approach and difficulties of the histopathologic interpretation from the modern practical histochemistry point of view // Eksperim. Klin. Gastroenterol. 2004. 1. 114–126.
13. Filipe M.I., Munoz N., Matko I. et al. Intestinal metaplasia types and the risk of gastric cancer: a cohort study in Slovenia // Int. J. Cancer. 1999. 57. 324–329.
14. Dinis-Ribeiro M., Lopes C., da Costa-Pereira A. A follow up model for patients with atrophic chronic gastritis and intestinal metaplasia // J. Clin. Pathol. 2004. 57. 177–182.

13. Tatematsu M., Tsukamoto T., Inada K. Stem cells and gastric cancer: role of gastric and intestinal mixed intestinal metaplasia // *Cancer Sci.* 2003. 94. 135–141.
14. de Faria P.C. Jr., Andreollo N.A., Trevisan M.A. et al. Relationship of the sialomucins (Tn and Stn antigens) with adenocarcinoma in Barrett's esophagus // *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2007. 53. 360–364.
15. Kakinoki R., Kushima R., Matsubara A. et al. Re-evaluation of histogenesis of gastric carcinomas: A comparative histopathological study between *Helicobacter pylori*-negative and *H. pylori*-positive cases // *Dig. Dis. Sci.* 2008. Epub ahead of print.
16. Satake S., Semba S., Matsuda Y. et al. Cdx2 transcription factor regulates claudin-3 and claudin-4 expression during intestinal differentiation of gastric carcinoma // *Pathol. Int.* 2008. 58. 156–163.
17. Mesquita P., Jonckheere N., Almeida R. et al. Human MUC2 mucin gene is transcriptionally regulated by Cdx homeodomain proteins in gastrointestinal carcinoma cell lines // *J. Biol. Chem.* 2003. 278. 51549–51556.
18. Ramalho-Santos M., Melton D.A., McMahon A.P. Hedgehog signals regulate multiple aspects of gastrointestinal development // *Development.* 2000. 127. 2763–2772.
19. Faller G., Kirchner T. Immunological and morphogenic basis of gastric mucosa atrophy and metaplasia // *Virchows Arch.* 2005. 446. 1–9.
20. Kirchner T., Muller S., Hattori T. et al. Metaplasia, intraepithelial neoplasia and early cancer of the stomach are related to dedifferentiated epithelial cells defined by cytokeratin-7 expression in gastritis // *Virchows Arch.* 2001. 439. 512–522.
21. Houghton J., Stoicov C., Nomura S. et al. Gastric cancer originating from bone marrow-derived cells // *Science.* 2004. 306. 1568–1571.
22. Zheng Q., Chen X.Y., Shi Y. et al. Development of gastric adenocarcinoma in Mongolian gerbils after long-term infection with *Helicobacter pylori* // *J. Gastroenterol Hepatol.* 2004. 19. 1192–1198.
23. Zambon C.F., Navaglia F., Basso D. et al. *Helicobacter pylori* babA2, cagA, and sl vacA genes work synergistically in causing intestinal metaplasia // *J. Clin. Pathol.* 2003. 56. 287–291.
24. Vauhkonen M., Vauhkonen H., Sipponen P. *Helicobacter pylori* infection induces a reversible expression of the CDX2 transcription factor protein in human gastric epithelium // 2008. 15. 1–7.
25. Kim N., Park Y.S., Cho S.I. et al. Prevalence and risk factors of atrophic gastritis and intestinal metaplasia in a Korean population without significant gastroduodenal disease // *Helicobacter.* 2008. 13. 245–255.
26. Kato I., Vivas J., Plummer M. et al. Environmental factors in *Helicobacter pylori*-related gastric precancerous lesions in Venezuela // *Cancer. Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2004. 13. 468–476.
27. Faller G., Dimmler A., Rau T. et al. Evidence for acid-induced loss of Cdx2 expression in duodenal gastric metaplasia // *J. Pathol.* 2004. 203. 904–908.
28. Zhu S., Mason J., Shi Y. et al. The effect of folic acid on the development of stomach and other gastrointestinal cancers // *Chin. Med. J.* 2003. 116. 15–19.
29. Tahara E. Genetic pathways of two types of gastric cancer // *IARC Sci. Publ.* 2004. 157. 327–349.

## INTESTINAL METAPLASIA OF THE STOMACH MUCOUS COAT: FROM PHENOMENON NATURE TO PROGNOSIS

Sergey Igorevich MOZGOVOY

Omsk State Medical Academy  
12, Lenina st., Omsk, 644043

Gastric intestinal metaplasia (IM) is a complex process of change of a cellular phenotype under action of factors of an environment. In the review modern representations about the nature of this phenomenon are considered, molecular ways of formation of an intestinal phenotype with articpation of start automatically adjusting expression of genes CDX-family and deactivations of the genes providing occurrence of a gastric cellular phenotype are generalized. Questions of classification are considered, risk factors and the typical genetic damages increasing probability of development of a gastric cancer are reflected, the estimation of an opportunity of IM return development is given.

Mozgovoy S.I. — MD, PhD, professor associate, the departament of pathologic anatomy, e-mail: simozgovoy@yandex.ru