

Т.Г. Опенко¹, О.В. Решетников¹, С.А. Курилович^{1, 2}, Г.И. Симонова¹

РАК ЖЕЛУДКА В НОВОСИБИРСКЕ НА РУБЕЖЕ ТЫСЯЧЕЛЕТИЙ (ТРЕНДЫ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И СМЕРТНОСТИ, ВОЗМОЖНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ)

¹ ФГБУ «Научно-исследовательский институт терапии» СО РАМН,

² ФГБОУ ВПО «Новосибирский Государственный медицинский университет», Новосибирск

В статье проанализированы данные регистра рака в сибирском мегаполисе за период 1988–2011 гг. Заболеваемость и смертность от рака желудка за этот период снизились, однако частота его выявления в IV клинической стадии не уменьшилась и составляет более половины всех случаев. Мужчины подвержены раку желудка чаще, чем женщины, особенно в старших возрастных группах. Предлагается стратегия раннего выявления предраковых состояний желудка с помощью доступного по стоимости неинвазивного теста, основанного на современных российских технологиях.

Ключевые слова: рак желудка, заболеваемость, смертность, профилактика, регистр рака.

По данным мировой литературы, в распространенности некоторых модифицируемых факторов риска рака за последние десятилетия произошли положительные изменения. Это касается питания, физической активности, повышения интереса к здоровому образу жизни, уменьшения курения, улучшения диагностики и лечения хронических заболеваний, являющихся предраковыми, введения более строгих нормативов оценки продуктов питания и окружающей среды. Возможно, это является причиной того, что на протяжении последних 20 лет наблюдается снижение заболеваемости раком дистальных отделов желудка (РЖ) в развитых странах. В странах Западной Европы показатель заболеваемости РЖ (мировой стандарт) снизился у мужчин с 36,8/100000 в 1995 г. до 15,1/100000 в 2008 г., у женщин — с 17/100000 до 7,3/100000, а смертность в те же годы — у мужчин с 26,5/100000 до 11,9/100000, у женщин с 12,3/100000 до 5,7/100000 [9, 11]. Вклад РЖ в заболеваемость ЗНО в Европе в 1990 г. составил 7% у мужчин и 5% у женщин [8], в 2008 — 5,5% и 5,1% соответственно [11]. В России в 2010 г. показатель заболеваемости РЖ (мировой стандарт) снизился на 22–23% по сравнению с 2000 г. (у мужчин с 33,3/100000 до 25,9/100000, у женщин с 14,4/100000 до 11,2/100000), смерт-

ность — на 26–27% (у мужчин с 30,4/100000 до 22,4/100000, у женщин с 12,6/100000 до 9,2/100000) [3].

В России наблюдаются как положительные тенденции в распространенности факторов риска рака органов пищеварения, так и отрицательные. Положительные — изменение характера питания, улучшение возможностей диагностики и лечения хронических болезней. Отрицательные — высокое распространение курения и употребления алкоголя среди молодых лиц, высокая частота избыточной массы тела и ожирения, ухудшение качества атмосферного воздуха в населенных пунктах повсеместно [6], недоступность квалифицированного лечения предраковых заболеваний для части населения в силу социально-экономических причин, а также слабая тенденция снижения *H. pylori*-инфицированности населения [4]. Данные о связи РЖ и *H. pylori*, микроорганизма, вызывающего хронический гастрит у большинства инфицированных, многочисленны и хорошо известны, а в 2005 г. это открытие было отмечено нобелевской премией в области медицины и биологии. Убедительно доказано, что у инфицированных лиц значительно повышен риск развития предраковых заболеваний желудка и РЖ. Показано также, что устранение *H. pylori* со слизистой (эрадикация) приводит к снижению риска РЖ [18].

Хронический атрофический гастрит (ХАГ) считается ведущим предраковым состоянием желудка и морфологическим предшественником РЖ. Как показали исследования Р. Correa и М.В. Piazuelo [10], формирование интестинального РЖ закономерно протекает через ряд последовательных дискретных морфологических стадий: поверхностный гастрит, атрофический гастрит, метаплазия кишечного типа, прогрессирующая дисплазия и рак *in situ*, завершающийся инвазивным раком. Указанный процесс охватывает обычно период в 20–30 лет. Поэтому не случайно своевременный скрининг атрофического гастрита, особенно на неметапластической стадии, с последующей эрадикацией *H. pylori*, признается перспективной стратегией профилактики РЖ, а на метапластической ста-

дии — замедляет ее прогрессирование [14]. Обнаруженные предраковые изменения могут быть излечены неинвазивными или малоинвазивными способами, вследствие чего возможно снижение заболеваемости РЖ.

Неинвазивные методы выявления изменений, предшествующих РЖ, язвенной болезни и ХАГ известны и широко применяются в развитых странах. Например, с целью ранней диагностики ХАГ 2 десятилетия назад была разработана «ГастроПанель» (Biohit, Финляндия) для определения маркеров атрофии слизистой оболочки разных отделов желудка — пепсиногена I (ПГИ), пепсиногена II (ПГII) и гастрин-17 (Г-17), а также антител к *H. pylori* [12].¹

Цель настоящего исследования: изучить тренды заболеваемости и смертности от рака желудка по данным популяционного регистра рака г. Новосибирска в период 1988–2011 гг. и оценить возможности неинвазивной диагностики предраковых заболеваний желудка для формирования групп риска РЖ.

Материалы и методика

Источник данных о РЖ — популяционный регистр рака НИИ терапии СО РАМН, который действует с 1 января 1988 г. по настоящее время (руководитель регистра — д.м.н., проф. Г.И. Симонова). Регистр охватывает территорию двух типичных районов Новосибирска с населением 345000 человек или ¼ часть всех жителей города. Это позволяет экстраполировать полученные результаты на всю популяцию Новосибирска.

Регистр рака в указанный период формировался по официальным документам: извещениям о впервые выявленных случаях ЗНО (ф.№281), контрольным картам диспансерного наблюдения (ф.№030-6/у), записям в журналах учета диспансерных больных, врачебным свидетельствам о смерти (ф.№106/у-84). Критерии включения в регистр рака: впервые выявленные случаи ЗНО (подкласс по МКБ-10 «Злокачественные новообразования») у лиц, постоянно проживающих на территории регистра. Критерий достоверности данных — морфологическая верификация диагноза (85–92% в 2000–2011 гг.). На момент проведения исследования в регистре рака содержалось 28834 записей.

Рассчитаны скользящие средние показатели заболеваемости и смертности (в 3-летних интервалах) у лиц до 45 лет, 45–59 лет, 60–74 лет и 75 лет и старше, средний возраст выявления и смерти от РЖ, вклад РЖ в структуру заболеваемости ЗНО, распределение по стадиям РЖ (в 1997–2011 гг.).

Кроме того, у лиц, обследованных в НИИ терапии СО РАМН по программе НАРПЕЕ (n≈10000, 2003–2005 гг.), по данным регистра рака идентифицированы выявленные в дальнейшем случаи РЖ. Проведено тестирование хранившихся в условиях глубокой заморозки сывороток крови этих людей на серологические маркеры РЖ с помощью диагностических наборов «ГастроПанель» (Biohit, Финляндия). В качестве контроля использовали образцы сыворотки крови лиц, сходных по возрасту и полу, но без указаний на РЖ. Методология была подробно описана ранее [5].

Для оценки биомаркеров ХАГ использовали критерии, принятые для «Гастропанели», а именно уровень пепсиногенов (ПГИ < 30 мкг/л, ПГII < 3 мкг/л, соотношение ПГИ/ПГII < 3) и наличие антител к *H. pylori* [12]. Использовали недавно предложенную классификацию предраковых состояний желудка ABCD, учитывающую определение в сыворотке титра антител к *H. pylori* (наличие или отсутствие инфекции) и концентрации пепсиногенов ПГИ/ПГII [15].

В соответствии с этой классификацией при тестировании сыворотки крови для определения концентрации пепсиногенов и наличия антител к *H. pylori* выделяются 4 группы:

- A — Нормальный уровень ПГ, отсутствие антител к *H. pylori* (здоровые)
- B — Нормальный уровень ПГ, наличие антител к *H. pylori* (ХАГ легкой формы или отсутствует)
- C — Сниженный уровень ПГ, наличие антител к *H. pylori* (ХАГ выраженный)
- D — Сниженный уровень ПГ, отсутствие антител к *H. pylori* (тяжелый ХАГ с распространенной кишечной метаплазией)

Программа исследования рассмотрена и одобрена комитетом по этике НИИ терапии СО РАМН, каждый пациент подписал бланк информированного согласия. Статистический анализ проведен с помощью программы SPSS 9.0. Значимость различий между средними оценивали по критерию Стьюдента (для нормального распределения признаков), также использован непараметрический критерий Краскала-Уоллиса. Для оценки различий в долях использовали критерий χ^2 . Для исключения влияния кофакторов проводили множественный логистический регрессионный анализ. Критерий статистической значимости — уровень $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение

В регистре рака имеется 2728 записей о впервые выявленных случаях рака желудка (9,5% от всех злокачественных новообразований — ЗНО). Из них морфологически верифицировано 1093 (40%). В период 2000–2011 гг. выявлено 1212 случаев РЖ и верифицировано 963 (79,5%). Из них, согласно морфологической классификации Японской ассоциации по раку желудка (1998), выделено дифференцированных аденокарцином — 469 (49%), низкодифференцированных аденокарцином — 326 (34%) и прочих типов опухолей — 27 (3%). Верифицированы как РЖ, но не уточнены морфологически — 141 (14%). Возраст при выявлении РЖ различался: у лиц с дифференцированными аденокарциномами он составил 65,7 лет, низкодифференцированными — 63,6 лет, $p=0,020$, у лиц с прочими типами опухолей — 60,5 лет, значимость различий с дифференцированными аденокарциномами $p=0,035$, с низкодифференцированными различия незначимы ($p=0,25$). Соотношение между морфологическими типами опухолей желудка на протяжении 2000–2011 гг. существенно не менялось, за исключением того, что уменьшился вклад опухолей с неточно обозначенной морфологической принадлежностью

¹ Для читателя могут представить интерес исследования системы «пепсиноген-пепсин» при хроническом гастрите и раке желудка, проводившиеся В.П. Калиновским и соавт. в течение двух десятилетий и отраженные, в частности, на страницах «Вопросов онкологии» (прим. ред.).

(с 18% в 2000 г. до 8% в 2011 г.), что свидетельствует об улучшении патоморфологической идентификации ЗНО в Новосибирске за последнее десятилетие.

За период 1988–2011 гг. вклад РЖ в структуру всех ЗНО уменьшился в 2 раза: у мужчин с 16,4% в 1988–90 гг. до 8,3% в 2009–11 гг., у женщин — с 12,7% до 6,1%, $p < 0,05$. Учитывая большой период наблюдения можно обоснованно предположить, что уменьшение доли РЖ в структуре ЗНО носит неслучайный характер. Это может быть связано со снижением заболеваемости РЖ, ростом заболеваемости другими ЗНО, или той и другой причинами одновременно.

Возрастная структура впервые выявленного РЖ за этот период тоже изменилась. Увеличилась доля лиц в возрасте старше 75 лет (с 19% в 1988–90 гг. до 27% в 2009–11 гг.) и уменьшилась — в возрасте 45–59 лет (с 32% до 26%) и 60–74 лет (с 50% до 40%). Лица моложе 45 лет на всем протяжении наблюдения составляют 5–7% от общего количества заболевших РЖ. Средний возраст выявления РЖ увеличился у лиц обоего пола: у мужчин с 60,7 лет в 1988–

1990 гг. до 64,0 лет в 2009–2011 гг. ($p=0,006$), у женщин — с 66,1 до 68,4 лет ($p=0,093$).

Долевой вклад стадий РЖ (по 4-х стадийной клинической классификации) проанализирован за период с 2000 по 2011 гг. Выявлены некоторые изменения (рис. 1). Так, несколько уменьшилась доля III–IV стадий РЖ, увеличилась — I–II-й, однако, несмотря на положительную тенденцию, более чем у половины лиц (58–64%) отмечается IV клиническая стадия РЖ и, соответственно, неблагоприятный прогноз.

За период наблюдения показатели заболеваемости РЖ снизились в два раза (рис. 2). Смертность от РЖ тоже уменьшилась, у мужчин — с 37/100000 в 1993 г. до 19/100000 в 2009–11 г. (в 1,95 раза); у женщин — с 14/100000 до 10/100000 (в 1,4 раза). Эпидемиологические исследования всегда выявляли у женщин более благоприятные тенденции заболеваемости и смертности от общих с мужчинами злокачественных опухолей. Однако в последние годы у женщин наблюдается рост заболеваемости всеми ЗНО, в то время как у мужчин можно говорить о стабилизации показателей. Можно

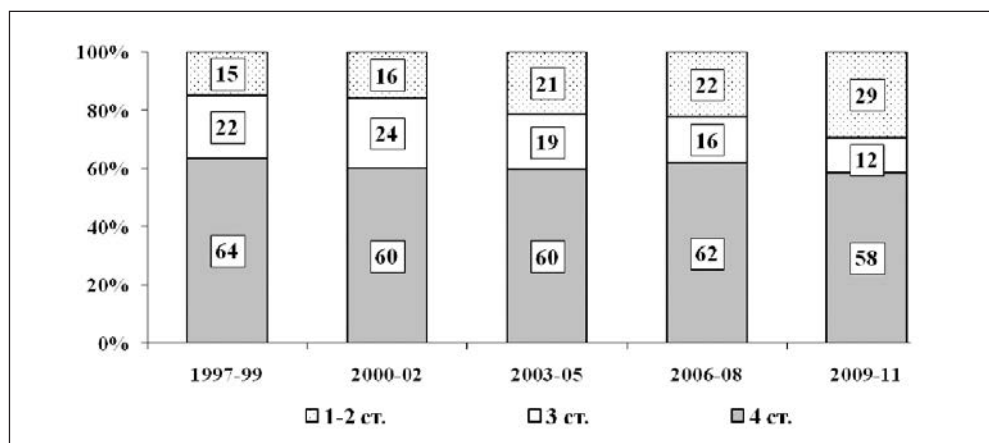


Рис. 1. Стадии рака желудка в Новосибирске, 1997–2011 гг., оба пола, в процентах

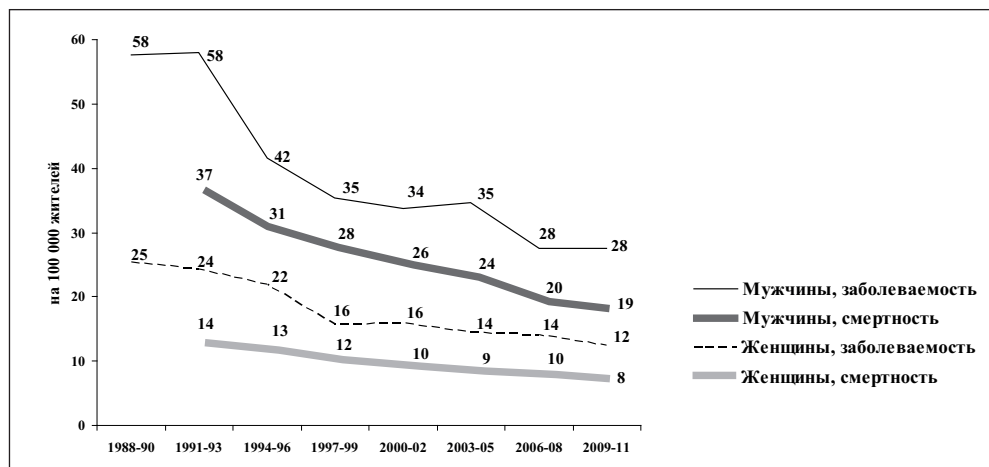


Рис. 2. Заболеваемость и смертность от РЖ в Новосибирске в 1988–2011 гг. (на 100 000 жителей, мировой стандарт)

предположить, что распространение в женской среде мужских поведенческих стереотипов (курение, употребление крепких спиртных напитков, приобретение «мужских» профессий и др.) приводит к снижению естественного уровня иммунной защиты и в результате к развитию злокачественных опухолей.

При анализе заболеваемости по полу и возрастным группам обнаружена некоторая закономерность (рис. 3). Про увеличение частоты возникновения рака желудка с возрастом и про более высокую заболеваемость у мужчин известно давно. Нарастание градиента заболеваемости между мужчинами и женщинами описано впервые: в возрастной группе 45–59 лет заболеваемость у мужчин выше в 1,2 раза, в 60–74 лет — в 1,7 раза, а в возрасте 75 лет и старше — в 3,3 раза.

Выше обсуждались убедительные данные о зависимости заболеваемости РЖ от уровня инфицированности населения *H. pylori* и повышении риска РЖ [18]. Однако, в популяции Новосибирска инфицированность среди лиц обоего пола одинакова [19], а разница в частоте возникновения РЖ у мужчин и женщин — существенна.

Причины таких половых различий на первый взгляд очевидны: представители сильного пола меньше следят за своим здоровьем, чаще нарушают диету, злоупотребляют алкоголем, курят, работают на вредных производствах и др. Экспертами ВОЗ указывается, что курение увеличивает риск развития РЖ. Известно, что никотин вызывает сужение сосудов слизистой желудка, усиливает секрецию желудочных желез, приводит к ускорению эвакуации пищи из желудка, угнетает секрецию поджелудочной железы. Все эти нарушения, особенно в условиях *H. pylori*-инфицирования, потенцируют скорость проканцерогенных изменений и развитие РЖ. В недавнем исследовании подтверждено, что курение и употребление алкоголя, как факторы риска РЖ, имеют большее значение для мужчин, чем

для женщин [2]. Это подтверждается и тем, что в молодом возрасте, когда заболевают преимущественно наследственно-обусловленным раком, заболеваемость одинакова у мужчин и женщин и не снизилась за четверть века. При сходной генетической предрасположенности мужчин и женщин и примерно одинаковой инфицированности *H. pylori*, у мужчин экспозиция к средовым и поведенческим факторам риска больше, и их эффекты с годами кумулируются.

Таким образом, несмотря на существенное снижение заболеваемости и смертности от РЖ за два десятка лет на рубеже тысячелетий, проблема его диагностики на ранних стадиях остается весьма актуальной. При этом в последние десятилетия появилась концепция о предраковых заболеваниях желудка, и, самое главное, появилась возможность их неинвазивной диагностики в условиях организованного или текущего скрининга.

Распространенность ХАГ существенно различается в разных регионах планеты, что обусловлено социально-экономическими факторами, особенностями питания, этнической принадлежностью и др. В последнее время эпидемиологические исследования проводятся с использованием определения сывороточного уровня пепсиногенов (ПГ). Пепсиногены — функционально неактивные белки-предшественники фермента пепсина, который образуется из них в присутствии соляной кислоты желудочного сока. В организме человека синтезируются два профермента пепсина: пепсиноген I (ПГ I) и пепсиноген II (ПГ II). Они различаются молекулярной массой, последовательностью аминокислот, физической конформацией молекул, антигенными детерминантами, а также преимущественной продукцией их в разных отделах желудка, что позволяет исследовать морфо-функциональное состояние слизистой оболочки желудка.

Установлено, что определение уровня ПГ в крови является надежным маркером атрофиче-

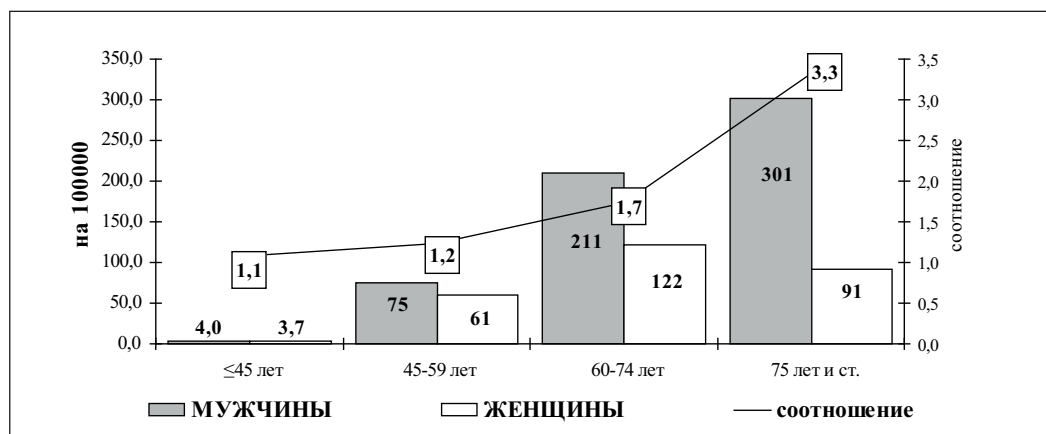


Рис. 3. Заболеваемость РЖ в разных популяционных группах (на 100 000 жителей, мировой стандарт)

ских и метапластических изменений в слизистой оболочке желудка [7]². Более того, в последние годы подтверждено, что низкий уровень пепсиногенов может быть предсказателем РЖ в разных популяциях Европы и Азии. Проспективные исследования продемонстрировали, что т.н. «серологическая биопсия» показывает надежные результаты в выявлении не только предраковых состояний, но и РЖ [16].

При сопоставлении серологических маркеров ХАГ и частоты выявления РЖ в новосибирской взрослой популяции риск РЖ был существенно выше при наличии низкого уровня ПГ (табл. 1). При этом у лиц с нормальным уровнем ПГ риск РЖ был в 3 раза выше среди инфицированных *H. pylori* по сравнению с неинфицированными. Однако частота выявления РЖ была примерно одинакова независимо от наличия или отсутствия антител к *H. pylori* в группах С и D, то есть у лиц с выраженным атрофическим гастритом.

Таблица 1

Классификация ABCD и риск РЖ

Группа	Пепсиногены (ПГ1/ПГ2)	Антитела к <i>H. pylori</i>	Частота РЖ (%)
A	Норма	Нет	9,1
B	Норма	Есть	27,6
C	Низкий	Есть	55,0
D	Низкий	Нет	57,1

Кси-квадрат Пирсона = 8,86, $p = 0,031$.

Различия в риске РЖ между группами А и В (с нормальным уровнем пепсиногенов, но с разными показателями инфицирования *H. pylori*) существенны: наличие *H. pylori* увеличивает риск втрое (табл. 1).

Группа С по всей видимости была инфицирована *H. pylori* в детстве, поэтому многолетний воспалительный процесс в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки привел к цепной реакции, описываемой как каскад Correa; а у лиц группы D отсутствие признаков хеликобактерной инфекции лишь подтверждает данные об исчезновении микроорганизма из атрофически-метапластической слизистой [13].

Таким образом, в проведенном исследовании найдено, что заболеваемость и смертность от РЖ на протяжении почти четверти века снижаются, однако доля IV клинической стадии остается очень высокой и составляет почти 60%. У мужчин старше 45 лет заболеваемость РЖ выше, чем у женщин, и этот разрыв увеличивается с возрастом. Первичная профилактика

РЖ, которая включает диагностику и лечение предраковых заболеваний, в частности, ХАГ, по-прежнему актуальна. Поэтому раннее выявление ХАГ, проводимое с использованием новых отечественных иммуноферментных систем, представляется крайне важным. Есть основания включить в перечень обязательных обследований в рамках профилактических осмотров серологическую диагностику предраковых заболеваний желудка, начиная с возраста 40 лет, 1 раз в 3–5 лет и на основании полученных результатов формировать группы риска РЖ.

Благодарность Авторы выражают благодарность сотрудникам ЗАО «Вектор-Бест» С.А. Кротову, В.А. Кротовой и сотрудникам лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний (рук. лаб. д.м.н. Ю.И. Рагино) за проведение серологического исследования. Часть исследований была поддержана грантами фонда Wellcome Trust (064947/Z/01/Z; 081081/Z/06/Z), NIA (1R01 AG23522).

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е.М., Двойрин В.В. Статистика злокачественных новообразований (заболеваемость, смертность, тенденции, социально-экономический ущерб, продолжительность жизни). М.: ВОНЦ АМН СССР. — 1992. — 308 с.
2. Ассесорова Ю.Ю. Сравнительная оценка потребления алкоголя и табачных продуктов как факторов риска возникновения рака желудка среди мужского и женского населения Республики Узбекистан // Вопр. онкол. — 2012. — Т. 58. — С. 616–619.
3. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность). / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой // М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России. — 2012. — С. 260.
4. Решетников О.В., Курилович С.А., Кротов С.А., Кротова В.А. Мониторинг инфекции, вызываемой *Helicobacter pylori*, в Новосибирске // Журн. микробиол. — 2008. — № 1. — С. 99–100.
5. Решетников О.В., Опенко Т.Г., Симонова Г.И. и др. Риск развития рака желудка в зависимости от серологических маркеров атрофического гастрита: популяционное исследование // Вопр. онкол. — 2012. — Т. 58. — С. 644–648.
6. Тенденции и динамика загрязнения природной среды Российской Федерации на рубеже XX–XXI веков // Федеральная служба по гидрометеорологии и мониторингу окружающей среды / Под. ред. А. Израэля. М. — 2007. — С. 65.
7. Agréus L., Kuipers E.J., Kupcinskas L. et al. Rationale in diagnosis and screening of atrophic gastritis with stomach-specific plasma biomarkers // Scand. J. Gastroenterol. — 2012. — Vol. 47. — P. 136–147.
8. Black R.J., Bray F., Ferlay J., Parkin D.M. Cancer incidence and mortality in the European Union: cancer reg-

2 см. примечание на стр. 709

- istry data and estimates of national incidence for 1990 // *Eur. J. Cancer.* — 1997. — Vol. 33. — P. 1075–1077.
9. Bray F., Sankila R., Ferlay J., Parkin D.M. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995 // *Eur. J. Cancer.* — Vol. 38. — 2002. — P. 99–166.
10. Correa P., Piazuelo M.B. The gastric precancerous cascade // *J. Dig. Dis.* — 2012. — Vol. 13. — P. 2–9.
11. GLOBOCAN 2008 // <http://globocan.iarc.fr/Factsheets/populations/graphs/bc9941.png>
12. <http://www.biohit.com>
13. Kokkola A., Kosunen T.U., Puolakkainen P. et al. Spontaneous disappearance of *Helicobacter pylori* antibodies in patients with advanced atrophic corpus gastritis // *APMIS.* — 2003. — Vol. 111. — P. 619–624.
14. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection — the Maastricht IV / Florence Consensus Report // *Gut.* — 2012. — Vol. 61. — P. 646–664.
15. Miki K. Gastric cancer screening by combined assay for serum anti-*Helicobacter pylori* IgG antibody and serum pepsinogen levels — «ABCD method» // *Proc. Jpn. Acad. Ser. B. Phys. Biol. Sci.* — 2011. — Vol. 87. — P. 405–414.
16. Mizuno S., Miki I., Ishida T. et al. Prescreening of a high-risk group for gastric cancer by serologically determined *Helicobacter pylori* infection and atrophic gastritis // *Dig Dis Sci.* — 2010. — Vol. 55. — P. 3132–3137.
17. Parkin D.M., Bray F., Ferlay J., Pisani P. Global cancer statistics, 2002 // *CA. Cancer. J. Clin.* — 2005. — Vol. 55. — P. 74–108.
18. Peek R.M., Crabtree J.E. *Helicobacter* infection and gastric neoplasia // *J. Pathol.* — 2006. — Vol. 208. — P. 233–248.
19. Reshetnikov O.V., Haiva V.-M., Granberg C. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection in Siberia // *Helicobacter.* — 2001. — Vol. 6. — P. 331–336.
20. Watabe H., Mitsushima T., Yamaji Y. et al. Predicting the development of gastric cancer from combining *Helicobacter pylori* antibodies and serum pepsinogen status: a prospective endoscopic cohort study // *Gut.* — 2005. — Vol. 54. — P. 764–768.

Поступила в редакцию 07.05.2013