

АССОЦИАЦИЯ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ АНТРАЛЬНОГО АТРОФИЧЕСКОГО ГАСТРИТА И РАКА ЖЕЛУДКА У МОНГОЛОИДОВ И ЕВРОПЕОИДОВ ВОСТОЧНОЙ СИБИРИ

Владислав Владимирович ЦУКАНОВ¹, Николай Николаевич БУТОРИН², Аяс Сергеевич МААДЫ³, Ольга Сергеевна АМЕЛЬЧУГОВА¹

¹ГУ НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН
630022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3Г

²ГУЗ «Хакасская Республиканская больница им. Г.Я. Ремиевской»
655012, Республика Хакасия, г. Абакан, ул. Ленина, 23

³ГУЗ Республиканская больница № 1
934010, Республика Тыва, г. Кызыл, ул. Оюна Курседи, 163

С целью изучения ассоциации атрофического гастрита и рака желудка у европеоидов и монголоидов Восточной Сибири осуществлен скрининг атрофического гастрита одномоментным (поперечным) методом в Эвенкии, Хакасии и Тыве. Методом эзофагогастродуоденоскопии с забором биопсий обследовано 566 европеоидов, 533 хакасов, 493 эвенков и 316 тувинцев. Всем обследованным проведено морфологическое исследование слизистой оболочки желудка, которое включало световую микроскопию биоптатов после окраски гематоксилином и эозином с описанием результатов по визуально-аналоговой шкале, а также определение обсемененности *Helicobacter pylori* в препаратах, окрашенных по Гимзе. Иммуноферментным методом в сыворотке крови диагностировались IgG к *H. pylori* и IgG к *CagA H. pylori* у всех лиц. Заболеваемость раком желудка оценивалась на основе материалов региональных онкологических диспансеров и учетно-отчетной медицинской документации прозектур. Распространенность антрального атрофического гастрита составила 25,2% у европеоидов, 14,9% у эвенков, 15,2% у хакасов, 25,8% у тувинцев ($p_{1-2} = 0,04$, $p_{1-3} = 0,05$, $p_{2-4} = 0,03$). Заболеваемость раком желудка составила у европеоидов 33,2, у хакасов 20,2, у тувинцев 50,7 на 100 000 населения ($p_{2-3} < 0,001$). Частота выявления *H. pylori* во всех популяциях была одинакова и колебалась около 90%. *CagA*-штаммы *H. pylori* регистрировались у 61,2% европеоидов, у 44,0% эвенков, у 36,4% хакасов, у 60,0% тувинцев ($p_{2-4} < 0,001$, $p_{3-4} < 0,001$). Таким образом, у монголоидов Восточной Сибири регистрируются этнические отличия распространенности атрофического гастрита, которые соответствуют вариациям распространенности *Cag A H. pylori* и рака желудка.

Ключевые слова: антральный атрофический гастрит, рак желудка, распространенность, *H. pylori*, *Cag A*-позитивные штаммы.

Рак желудка является четвертой наиболее распространенной формой злокачественных новообразований и второй ведущей причиной смерти от рака в мире [1]. Современные представления о патогенезе этого заболевания описывают каскад Соргеа, суть которого заключается в том, что хроническая инфекция *H. pylori* вызывает гистологические изменения слизистой оболочки желудка, последовательно приводящие через стадии хронического гастрита, атрофии, кишечной метаплазии и дисплазии к раку желудка [2]. Развитие желудочной атрофии — критический шаг каскада Соргеа, и, как показывают некоторые исследования, атрофия даже в большей степени ассоциирована с кишечным типом рака желудка, чем кишечная метаплазия [3]. Высказывается взгляд, что распространенность атрофического гастрита коррелирует с высоким риском рака желудка, но по этой

проблеме существует дискуссия. Например, в ряде стран Азии и Африки при высокой распространенности *H. pylori* регистрируется низкая заболеваемость раком желудка [4, 5].

Материалы и методы

Скрининг атрофического гастрита осуществлен одномоментным (поперечным) методом при помощи фиброгастроскопии с забором биопсий по 25% случайной выборке и выполнен в пп. Матур и Анчуль Таштыпского района Хакасии, в п. Байкит в Эвенкии, в п. Чаа-Холь в Тыве. Обследовано 566 европеоидов, 533 хакасов, 493 эвенков и 316 тувинцев. Численность и национальность населения определяли на основании списков, утвержденных местными органами правления. Обследованный контингент подразделяли на монголоидов, или коренных жителей (хакасов, эвенков, тувинцев), и всех остальных лиц. С учетом того, что во

Цуканов В.В. — д.м.н., профессор, руководитель гастроэнтерологического отделения, e-mail: rsimpn@scn.ru
Буторин Н.Н. — канд.м.н., врач эндоскопического отделения республиканской больницы, e-mail: hbutor@mail.ru
Маады А.С. — канд.м.н., главный врач, e-mail: mayas@rambler.ru
Амельчугова О.С. — аспирант, e-mail: rsimpn@scn.ru

второй популяции более 95% составляли русские, украинцы и белорусы, мы обозначили ее европеоидной. В качестве синонима термина «европеиды» мы применяли термин «пришлые жители».

Всем обследованным лицам проведено морфологическое исследование, которое включало световую микроскопию биоптатов из трех отделов желудка после окраски гематоксилином и эозином и по Гимзе с описанием результатов по визуально-аналоговой шкале [6].

H. pylori определяли у 566 европеоидов, 533 хакасов, 493 эвенков и 316 тувинцев тремя разными методами: морфологическим и уреазным в биоптатах из антрального отдела желудка; иммуноферментным методом в сыворотке крови регистрировали IgG к *H. pylori* тест-системами «Иммунокомб» («Orgenics», Израиль) и IgG к CagA *H. pylori* тест-системами «Вектор-Бест» (Новосибирск) [7].

Заболеваемость раком желудка оценивалась на основе материалов региональных онкологических диспансеров и учетно-отчетной медицинской документации прозектур с 1999 по 2003 г.

Для изучения локализации и возрастной структуры рака желудка нами проанализированы 305 историй болезни европеоидов и 35 историй болезни хакасов, находившихся на лечении в Хакасском онкологическом диспансере за период с 1999 по 2003 г. Во всех случаях диагноз рак желудка верифицировался при помощи морфологического исследования. Качественная световая микроскопия после окраски гематоксилином и эозином была выполнена у 51 европеоида и 32 хакасов с раком желудка и 127 европеоидов и 132 хакасов с гастритом (контрольная группа). *H. pylori* диагностирован морфологическим и уреазным методом в слизистой оболочке желудка, IgG к *H. pylori* и IgG к CagA *H. pylori* определялись в сыворотке крови иммуноферментным методом у всех 342 человек [7].

Достоверность различий вычислена при помощи критерия χ^2 .

Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ медицинских проблем Севера и выполнено с информированного согласия включенных в него пациентов.

Результаты и обсуждение

Наше исследование показало, что распространенность *H. pylori* была одинаково высокой в популяциях европеоидов и монголоидов и составляла около 90%. Однако распространенность штаммов CagA имела отличия: у европеоидов IgG к CagA определялись чаще, чем у эвенков и хакасов. У тувинцев частота встречаемости CagA была значительно выше, чем у других монголоидов, приближаясь к уровню европеоидов (табл. 1.).

Плотность обсемененности *H. pylori* в слизистой оболочке антрума повторяла эту закономерность, составив у европеоидов 211,7, у эвенков — 126,6, у хакасов — 122,5, у тувинцев — 227,4 ($p_{1-2} < 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$, $p_{2-4} < 0,001$; $p_{3-4} < 0,001$).

В настоящее время нет однозначной точки зрения о взаимосвязи CagA *H. pylori* и рака желудка. С одной стороны данные мультицентрового Европейского исследования EUROPEYGAСТ показали, что риск развития атрофического гастрита в среднем в 3 раза выше у лиц, инфицированных штаммами *H. pylori* CagA(+), VacA(+), нежели у лиц, инфицированных другими штаммами *H. pylori* [8, 9]. J. Parsonnet и соавторы [10] выявили, что лица с *H. pylori*, содержащим антитела к CagA, заболевают раком желудка в 5,8 раза чаще, чем неинфицированные. С другой стороны, в целом ряде работ по исследованию *H. pylori* в Азии показано доминирование у здоровых жителей нескольких стран штаммов CagA(+), VacA(+) *H. pylori* [11, 12].

Нами зарегистрированы отличия распространенности антрального атрофического гастрита и метаплазии в обследованных популя-

Распространенность *H. pylori* у населения Восточной Сибири

Таблица 1

Популяция	<i>H. pylori</i> , %	Штаммы CagA, %
1. Европеоиды (n = 566)	86,4	61,2
2. Хакасы (n = 533)	88,6	44,0
3. Эвенки (n = 493)	85,4	36,4
4. Тувинцы (n = 316)	89,2	60,0
p_{1-2}	$> 0,05$	$< 0,001$
p_{1-3}	$> 0,05$	$< 0,001$
p_{2-4}	$> 0,05$	$< 0,001$
p_{3-4}	$> 0,05$	$< 0,001$

циях. У европеоидов атрофия встречалась чаще в сравнении с хакасами и эвенками, однако у тувинцев ее распространенность была такой же высокой, как и у пришлых жителей. Заболеваемость раком желудка также имела этнические отличия: у европеоидов она была достоверно более высокой, чем у эвенков и хакасов, а у тувинцев - аномально высокой (табл. 2.).

Таким образом, мы получили данные, указывающие на выраженное влияние этнических факторов на ассоциацию распространенности атрофического гастрита и рака желудка у монголоидов и европеоидов Восточной Сибири. Ранее на аналогичные закономерности указывали наши коллеги из Японии при непосредственном сравнении японцев и британцев. Частота атрофии и кишечной метаплазии в слизистой оболочке желудка была более высокой у японцев в сравнении с европейцами [13].

Нами проведено сравнительное исследование групп больных раком желудка и хроническим гастритом в Хакасии. Частота встречаемости IgG к *H. pylori* в сыворотке крови у больных с дистальным раком желудка составляла среди европеоидов — 84,6%, а среди хакасов — 88,9%, тогда как у пациентов с проксимальным раком показатели были равны, соответственно 56,0% ($p < 0,05$) и 50,0% ($p < 0,05$). Плотность обсемененности *H. pylori* в антральном отделе желудка у больных с дистальной локализацией среди европеоидов составляла 86,5, среди хакасов — 108,3. Среди пациентов с проксимальной локализацией рака желудка эти показатели были равны соответственно 31,1 ($p < 0,001$) и 49,9 ($p < 0,001$). IgG к CagA *H. pylori* в сыворотке крови регистрировались у 61,4% хакасов с раком желудка и у 32,2% пациентов с гастритом ($p < 0,001$). Среди европеоидов подобной закономерности не определялось.

Мы исследовали структуру слизистой оболочки у больных с раком желудка. В антральном отделе в обеих популяциях в Хакасии у больных раком желудка частота атрофии и метаплазии значительно превышала показатели пациентов с гастритом. Дисплазия регистрировалась только у пациентов с раком желудка. Интерес представляет то, что частота метаплазии у европеоидов с раком желудка была значительно более высокой, чем у хакасов, но частота дисплазии, напротив, превалировала у коренных жителей в сравнении с пришлыми (табл. 3). Эти факты позволяют считать, что, с одной стороны, каскад Соггеа логично описывает обнаруженные закономерности, но с другой стороны, существуют выраженные этнические различия в его реализации.

Следует считать, что основная идея каскада Соггеа заключается в наличии прямой линейной связи между частотой атрофии, метаплазии и дисплазии. У хакасов подобная прямая зависимость между частотой этих явлений была менее выражена, чем у европеоидов. Можно предполагать, что у монголоидов Хакасии развитие дисплазии в ряде случаев носит скачкообразный характер. Это позволяет считать, что, по всей видимости, каскад Соггеа в большей степени применим для описания последовательности изменений структуры слизистой оболочки у европеоидов. Среди хакасов каскад Соггеа в определенной степени не соответствует описанию взаимодействия полученных факторов.

Объяснением полученных нами различий в патогенезе рака желудка у монголоидов и европеоидов Хакасии может служить новая парадигма патогенеза эпителиального рака желудка, предложенная J. Houghton и T. Wang в 2006 г.: хроническое воспаление слизистой оболочки желудка стимулирует рекрутирование

Таблица 2

Распространенность атрофического гастрита, метаплазии и рака желудка у населения Восточной Сибири

Популяция	Атрофия, %	Метаплазия, %	Рак желудка, число случаев на 100 000 населения
1. Европеоиды (n = 566)	25,2	13,4	33,2
2. Хакасы (n = 533)	15,2	9,8	20,2
3. Эвенки (n = 493)	14,9	8,3	18,2
4. Тувинцы (n = 316)	25,8	23,5	50,7
p ₁₋₂	0,04	0,5	0,05
p ₁₋₃	0,05	0,4	0,04
p ₂₋₄	0,03	0,01	< 0,001
p ₃₋₄	0,001	< 0,001	< 0,001

Таблица 3

Структура слизистой оболочки антрального отдела у больных раком желудка в Хакасии

Пациенты		Атрофия	Метаплазия	Дисплазия
1. Европеоиды: гастрит, n = 127	Абс. %	35 27,6	17 13,4	0 0
2. Европеоиды: рак желудка, n = 51	Абс. %	43 84,3	28 54,9	21 41,2
3. Хакасы: гастрит, n = 132	Абс. %	20 15,2	11 8,3	0 0
4. Хакасы: рак желудка, n = 32	Абс. %	25 78,1	10 31,2	18 56,2
P ₁₋₂		< 0,001	< 0,001	< 0,001
P ₃₋₄		< 0,001	< 0,001	< 0,001
P ₂₋₄		>0,3	< 0,02	< 0,05

Примечание: Абс. — абсолютное количество случаев.

Таблица 4

Частота атрофического гастрита, метаплазии и рака желудка в различных странах мира [15]

Популяция	Атрофический гастрит, %	Кишечная метаплазия, %	Рак желудка, число случаев на 100 000 населения
Финляндия	44	33	14
Нидерланды	42	26	15
Гуанчжоу	60	12	32
Новый Орлеан	86	14	7
Колумбия	71	26	26
Шанхай	56	32	38
Таиланд	12	6	4
Германия	29	22	15
Ксиан	65	55	55
Португалия	38	34	24
Япония	80	44	91

из костного мозга в желудок популяций стволовых клеток. Костномозговые стволовые клетки встраиваются в зоны дефекта эпителия и значительно повышают вероятность патогенных мутаций и развития рака желудка [14]. Следует подчеркнуть, что речь ведется не об отрицании действия каскада Соргеа среди хакасов, а о его значительной модификации, которая может объяснить несоответствие между частотой метаплазии и дисплазии у лиц с раком желудка в этой популяции.

Для интерпретации и оценки степени новизны этих данных следует привести результаты работы Liu Y. и соавторов [15]. Данное исследование охватывало 1991 пациентов с хеликобактерной инфекцией из 11 различных геогра-

фических зон мира. Оценивались распространенность атрофического гастрита, кишечной метаплазии и рака желудка (табл. 4). Авторы обнаружили, что в большинстве обследованных популяций каскад Соргеа эффективно описывал полученные результаты. Это относилось к Китаю, Японии, Таиланду, Финляндии. Однако результаты обследования чернокожего населения США (частота атрофии — 86%, частота метаплазии — 14%, заболеваемость раком желудка — 7%) не укладывались в существование прямой связи между компонентами каскада Соргеа. Авторы логично сделали вывод о влиянии этнических факторов на его функционирование. В нашей работе мы получили аналогичную ситуацию.

Заключение

У монголоидов Восточной Сибири регистрируется ассоциация этнических различий распространенности атрофического гастрита с распространенностью CagA к *H. pylori* и заболеваемостью раком желудка.

Литература

1. Parkin D.M., Pisani P., Ferlay J. Global cancer statistics // CA Cancer J. Clin. 1999. 49. (1). 33-64.
2. Correa P. *Helicobacter pylori* and gastric carcinogenesis // Am. J. Surg. Pathol. 1995. 19. (1). 37-43.
3. El-Zimaity H.M., Ota H., Graham D.Y. et al. Patterns of gastric atrophy in intestinal type gastric carcinoma // Cancer. 2002. 94. (4). 1428-1436.
4. Holcombe C. *Helicobacter pylori*: the African enigma // Gut. 1992. 33. (1). 429-431.
5. Miwa H., Go H.F., Sato N. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: the Asian enigma // Am. J. Gastroenterol. 2002. 97. (5). 1106-1112.
6. Haruma K., Okamoto S., Kawaguchi H. Reduced incidence of *Helicobacter pylori* infection in young Japanese persons between the 1970s and the 1990s // J. Clin. Gastroenterol. 1997. 25. (4). 583-586.
7. Лануна Т.Л. Главные принципы диагностики *Helicobacter pylori* инфекции // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 1999. (2). 41-45.
8. Lapina T.L. The main principles of *Helicobacter pylori* diagnostics // Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 1999. (2). 41-45.
9. EUROGAST Study Group: An international association between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer // Lancet. 1993. 341. (3). 1359-1362.
10. The EUROGAST Study group: Epidemiology of and risk factors for HP infection among 3194 asymptomatic subjects in 17 populations // Gut. 1994. 35. (8). 1153-1154.
11. Parsonnet J., Replogle M., Yang S., Hiatt R. Seroprevalence of CagA-positive strains among *Helicobacter pylori*-infected, healthy young adults // J. Infect. Dis. 1997. 175. (5). 1240-1242.
12. Haruma K., Okamoto S., Kawaguchi H. Reduced incidence of *Helicobacter pylori* infection in young Japanese persons between the 1970s and the 1990s // J. Clin. Gastroenterol. 1997. 25. (4). 583-586.
13. Malaty H.M., Kim J.G., Kim S.D., Graham D.Y. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in Korean children: inverse relation to socioeconomic status despite a uniformly high prevalence in adults // Am. J. Epidemiol. 1996. 143. (3). 257-262.
14. Naylor G.M., Gotoda T., Dixon M. et al. Why does Japan have a high incidence of gastric cancer? Comparison of gastritis between UK and Japanese patients // Gut. 2006. 55. (11). 1545-1552.
15. Houghton J., Wang T.C. *Helicobacter pylori* and genetic cancer: a new paradigm for inflammation-associated epithelial cancers // Gastroenterology. 2005. 128. (5). 1567-1578.
16. Liu Y., Ponsioen I.J., Waverling G.J. et al. *Helicobacter pylori* gastritis — a global view // *Helicobacter pylori*. 2000. 1. 213-220.

ASSOCIATION OF ANTRUM ATROPHIC GASTRITIS PREVALENCE AND GASTRIC CANCER IN MONGOLOIDS AND EUROPOIDS OF EASTERN SIBERIA

Vladislav Vladimirovich TSUKANOV¹, Nikolay Nikolaevich BUTORIN², Ajas Sergeevich MAADY³, Olga Sergeevna AMELCHUGOVA¹

¹State Scientific Medical Research Institute for Northern Problems SD RAMS
3G, Partizana Zheleznyaka st., Krasnoyarsk, 630022

²Remishevsky Hospital of the Republic of Khakasia
23, Lenina st., Abakhan, 655012

³Tuva Republic hospital
163, Ouna Kursedi st., Kyzyl, 667003

To study association of atrophic gastritis and gastric cancer in Mongoloids and Europoids of Eastern Siberia, the cross-section research of atrophic gastritis in Evenkia, in Khakassia, and Tuva was carried out. 566 Europoids, 533 Khakasians, 493 Evenks and 316 Tuvinsians underwent gastrointestinal endoscopy and biopsy specimens were taken. Morphological research included microscopic examination after staining by hematoxylin and eosine with the description of results using visual-analog scale and definition of *H. pylori* dissemination after Gimsa staining. In all persons Ig G *H. pylori* and Ig G CagA *H. pylori* was determined in blood serum by ELISA method. Gastric cancer rate incidence was estimated on the basis of materials of regional oncological hospitals and pathoanatomical papers. The prevalence of atrophic gastritis in gastric antrum was 25,2% in Europoids, 14,9% in Evenks, 15,2% in Khakasians, 25,8% in Tuvins ($p_{1-2} = 0,04$, $p_{1-3} = 0,05$, $p_{2-4} = 0,03$). Gastric cancer incidence was 33,2 per 100 000 in Europoids, 20,2 in Khakasians, 50,7 in Tuvins ($p_{2-3} < 0,001$). The rate of *H. pylori* among Europoids and Mongoloids was equally high and varied about 90%. CagA *H. pylori* was registered in 61,2% Europoids, in 44,0% Evenks, 36,4% Khakasians, 60,0% Tuvins ($p_{2-4} < 0,001$, $p_{3-4} < 0,001$). Thus, in Mongoloids of Eastern Siberia was registered ethnic differences of atrophic gastritis prevalence, which correspond to variations of CagA *H. pylori* prevalence and gastric cancer incidence.

Key words: atrophic antral gastritis, gastric cancer, prevalence, *H. pylori*, Cag A-positive strains.

Tsukanov V.V. — PhD, full professor, chief of gastroenterological department, e-mail: rsimprn@scn.ru

Butorin N.N. — MD, endoscopist, e-mail: hbutor@mail.ru

Maady A.S. — MD, head, e-mail: mayas@rambler.ru

Amelchugova O.S. — Postgraduate student, e-mail: rsimprn@scn.ru