

В.А. Нидюлин, Б.В. Эрдниева
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ПЕРВИЧНОГО РАКА ПЕЧЕНИ В КАЛМЫКИИ
«Калмыцкий государственный университет», г. Элиста

Гепатоцеллюлярный рак печени занимает 6 место в структуре всех злокачественных новообразований в мире.

Первичный рак печени в Калмыкии является одним из распространенных онкологических заболеваний и имеет выраженную географическую распространенность. Помимо вирусного гепатита и влияния экологических факторов на развитие первичного рака печени на возникновение данного заболевания влияют национальные особенности питания и употребление алкоголя.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярный рак печени, эпидемиология, экология, канцерогенные факторы, экологические зоны, этнические и национальные особенности питания.

V.A. Nidyulin, B.V.Erdnyeva
EPIDEMIOLOGY OF PRIMARY CANCER OF LIVER IN KALMYKIA

Hepatocellular cancer of liver takes the 6 place in the structure of all malignant neoplasms in the world.

Primary cancer of liver in Kalmykia is one of the widespread oncological diseases and has marked geographical prevalence. National features of nutrition and use of alcohol have influence on the beginning of this disease beside acute viral hepatitis and influence of ecological factors on the development of primary cancer of liver.

Key words: hepatocellular cancer of liver, epidemiology, ecology, carcinogen, ecological zones, ethnic and national features of nutrition.

В понятие первичный рак печени включают преимущественно гепатоцеллюлярную карциному (ГКЦ) и холангиокарциому, а также другие редко встречающиеся морфологические формы (ангиосаркома). По данным литературных сообщений, гепатоцеллюлярный рак представляет самую распространенную форму рака печени и диагностируется примерно в 90% случаев всех первичных злокачественных опухолей печени у взрослых [1].

ГКЦ занимает 6 место в структуре злокачественных новообразований в мире и является третьей основной причиной смертности от онкологических заболеваний. Каждый год в мире регистрируется более 600000 новых случаев ГКЦ (54000 - в Европе, 15000 - в США и 400000 - в Китае, Южной Корее и Японии), при этом заболеваемость раком печени и смертность от него увеличивается. В 2002 г. от рака печени умерло почти 600000 человек, из них 57000 в Европе, 13000 в США и около 370000 в Китае, Южной Корее и Японии. В настоящее время в Европе 5-летняя выживаемость больных раком печени не превышает 8%. В США этот показатель составляет 11%, а в Азии - менее 10% от всех больных с неоперабельными опухолями. В России ежегодно регистрируется порядка 600000 пациентов с диагнозом гепатоцеллюлярный рак, 90% из них неоперабельны, что связано с отсутствием четкого алгоритма диагностики [2].

В эпидемиологических исследованиях было установлено зеркальное совпадение зон, эндемичных по гепатиту В и первичному раку

печени. Beasley et. al. осуществили проспективное наблюдение за группой из 22700 человек, из них 15% были вирусоносителями гепатита В. Среди вирусоносителей первичный рак печени развивался в 100 раз чаще, чем в контрольной группе. Авторы считают, что риск возникновения гепатоцеллюлярного рака печени у вирусоносителей более чем в 250 раз выше, чем у не инфицированных вирусом людей [3]. В 1994 году Международное Агентство по изучению рака в Лионе официально зарегистрировало вирус гепатита В как канцерогенный фактор [4].

В 1989 году охарактеризован вирус гепатита С (HCV). Оказалось, что носительство этого вируса более распространено среди взрослого населения [5]. Антитела к HCV обнаруживаются от 20 до 75% у больных с первичным раком печени в разных странах. Более чем в 12 раз повышен риск развития первичного рака печени у лиц, инфицированных вирусом гепатита С. Связь между HCV и заболеваемостью первичным раком печени подтверждена во многих работах [6,7,8]. В Японии заболеваемость гепатитом В снижается, а частота первичного рака печени увеличивается. Это объясняется ростом инфицированности HCV [9,10]. Известно, что инфицированность населения вирусом гепатита С более выражена в зонах, где редко регистрируется гепатит В. Вирус гепатита С экспериментами Международного агентства по изучению рака в Лионе обозначен как канцерогенный фактор 1 класса. Еще в в 30-х годах прошлого столетия было обращено внимание на связь цирро-

за печени и первичного рака печени. Сейчас большинство исследователей склоняются к значимости макронодулярного цирротического фона в патогенезе этой формы рака. Получил распространение опухолево-цирротический индекс в серии морфологических исследований. Mac Sween отмечает, что у мужчин с первичным раком печени этот индекс равнялся 77%. А среди больных макронодулярным циррозом печени от 15 до 20% пациентов заболевают первичным раком печени [11,12,13,14]. Связь между макронодулярным циррозом и вирусами гепатита более выражена при HCV. После развития цирроза противоопухолевое лечение не способно задерживать малигнизацию [15].

Для рака печени характерна отчетливо выраженная избирательность его географического распространения. Первичный рак печени, как отмечено выше, является одним из наиболее частых онкологических заболеваний в Калмыкии. Прежде чем приступить к анализу причин высокой заболеваемости первичным раком печени в республике, необходимо убедиться в достоверности данных о заболеваемости раком данного органа, поскольку он является одной из наиболее частых локализаций метастазов рака из других органов. Для его верификации применялись следующие методы: ультразвуковая диагностика, чрескожная пункция печени с цитологическим исследованием пунктата, определение альфа-фетапротеина. За 1991-2000гг. было проведено 1780 исследований, и только у 26 больных диагноз подтвердился, что составило 1,46% от

всех больных. В целом у 92,7% больных был подтвержден диагноз. Значительная часть случаев заболевания первичным раком была подтверждена на вскрытии. В связи с отсутствием в республике данных по заболеваемости раком печени в 1970 году нами вычислены среднегодовые показатели за 3-х летний период (1988-1990). Был исследован анализ на альфа-фетапротеин у 764 больных, у 10 из них диагноз был подтвержден, что составила 1,3 % от всех обследованных. За этот период у 42,6 % больных патологический процесс был подтвержден на вскрытии, у 34,4% - при цитологическом исследовании пунктата из печени и у 16,4 - с помощью определения альфа-фетапротеина.

В целом с помощью чрескожной пункции печени, путем определения альфа-фетапротеина и на вскрытии диагноз первичного рака печени был доказан у 93,4 % больных, что свидетельствует о высокой степени достоверности полученных показателей заболеваемости раком. Распространенность первичного рака печени на территории Калмыкии очень неравномерная (табл. 1). В Ставропольской зоне за этот период практически не было зарегистрировано ни одного случая заболевания как у мужчин, так и у женщин. В то же время в зоне Черных земель частота этого заболевания в 1,5-2 раза выше, чем в среднем по республике, и занимает третье место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у мужчин (после рака легкого и желудка) и женщин (после рака желудка и кожи).

Таблица 1.

Особенности распространения первичного рака печени в экологических зонах Калмыкии в 1990 г.

Территория	Уд. вес в структуре заболеваемости, %		Заболеваемость на 100 тыс. населения	
	мужчины	женщины	мужчины	женщины
Республика Калмыкия	6,5	5,4	18,5	7,3
г. Элиста	6,6	5,5	21,6	9,1
Ергенинская зона	5,0	10,6	14,2	13,0
Каспийская »	5Д	10,6	14,3	13,6
Манычская »	6,3	8,5	15,3	11,9
Черноземельская »	13,1	10,7	36,3	11,2
Сарпинская »	5,5	4,7	17,1	6,2
Ставропольская »	0	0	0	0

Полученные данные свидетельствуют о том, что на большей части территории республики вследствие неблагоприятной экологической ситуации сложились условия, способствующие возникновению первичного рака печени.

В целом по республике в 1990 г. заболеваемость раком печени у мужчин была значительно выше, чем у женщин (18,5 и 7,3 на 100 тыс. соответственно). Такая ситуация характерна для г. Элисты (соответственно 21,6 и 9,1), Черноземельской (36,3 и 11,2) и Сарпин-

ской (17,1 и 6,2) зон. Однако в Ергенинской и Каспийской зонах эти различия практически не существенны. Незначительная разница показателей заболеваемости первичным раком печени мужского и женского населения установлена и в Манычской зоне.

Выявление возможных причин различий заболеваемости первичным раком печени между мужчинами и женщинами проведено на базе представлений о структуре системы канцерогенной ситуации, состоящей из таких подсистем, как природная среда и социально-

бытовые условия жизни населения. Поскольку природная среда для обеих групп населения (мужчин и женщин) в каждой зоне одинаковая, то выявленные различия заболеваемости могут прежде всего определяться социально-бытовыми условиями (контакт с профессиональными вредностями и загрязнителями окружающей среды, особенности питания, бытовые привычки) [16]. При анализе этнических особенностей заболеваемости раком печени обнаруживаются значительно выраженные ее различия между калмыками и русскими. По среднегодовым данным за 1990 год заболеваемость у мужчин-калмыков составляла 25,6 случая на 100 тыс., а у русских - 7,7; среди женщин соответственно 8,6 и 4,7. Эти данные свидетельствовали о том, что в бытовых привычках и традициях питания калмыков могли существовать такие особенности, которые и определяют выявленные

различия в заболеваемости. Среди причинных факторов первичного рака печени, общих для мужчин и женщин, необходимо, в первую очередь рассматривать вирусный гепатит. Показатели заболеваемости вирусным гепатитом в Калмыкии были подвержены значительным колебаниям как в пространстве (по зонам), так и во времени. В 1970 г. в республике в расчете на 100 тыс. населения было зарегистрировано 162,3 случая этого заболевания. В 1990 г. произошел резкий подъем до 543,3, а в 2000 г. отмечается снижение до 132,9 (рис.). Для оценки влияния вирусного гепатита на заболеваемость первичным раком печени был проведен регрессионный анализ, в результате которого было установлено существование отчетливо выраженной связи этих патологических процессов со значительным отставанием канцерогенного эффекта.

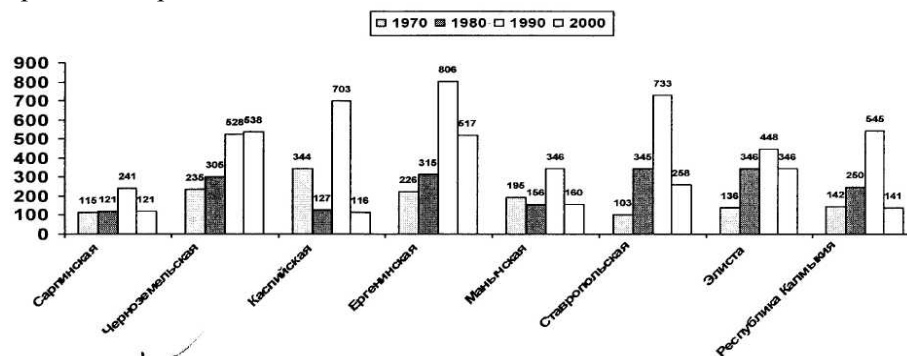


Рис. Заболеваемость острым вирусным гепатитом по зонам с 1970 по 2000 гг. (показ, на 100 тыс. нас.)

Проведено сопоставление заболеваемости первичным раком печени по зонам в среднем за 1988-2000 гг. с частотой вирусного гепатита (по годам, начиная с 1965 г.) и вычисление временного лага. Обнаружено нарастание корреляционной связи заболеваемости женщин в 1968-1970 гг. (коэффициент корреляции за 1968 г. равен +0,41; за 1969 г. +0,51; за 1970 г. +0,81). В последующие годы (с 1971 г.) такой связи не выявлено. В показателях заболеваемости мужчин обнаруживалась связь с данными за 1968 г. (коэффициент корреляции +0,54) и 1969 г. (+0,60). В дальнейшем (с 1970 г.) связи заболеваемости мужчин раком печени с распространением вирусного гепатита не выявлялось. Результаты вычисления временного лага позволяют сделать вывод о том, что канцерогенное влияние вирусного гепатита на печень проявляется через 20 лет, причем более выражено среди женского населения [3]. Более низкие показатели такой связи у мужчин позволяют предположить, что на частоту в данной популяции существенное влияние оказывают и другие неблагоприятные факторы: образ жизни и окружаю-

щая среда. Изучение и оценка их влияния на заболеваемость раком печени были проведены на дальнейших этапах исследования. На частоту первичного рака печени оказывает также влияние ряд факторов окружающей среды природного и антропогенного происхождения (табл. 2).

Частота первичного рака печени коррелирует с цинком почв, содержанием в почве стронция-90, гамма-фоном, а также с жесткостью, общей минерализацией, магнием и натрием воды (во всех этих случаях связь прямая). Установлена обратная связь заболеваемости раком печени с гумусом почв, кислотностью воды и содержанием в ней хлоридов. На основании данных о влиянии вредных бытовых привычек и национальных традиций питания на заболеваемость первичным раком печени было проведено сравнительное изучение данного вопроса по материалам анкетного опроса представителей разных этнических групп региона юга России. На подавляющем большинстве территорий юга России первичный рак печени встречается довольно редко. На его долю приходится от 1,3 до 4,1 % всех

злокачественных новообразований мужского населения и от 0,7 до 3,0 % - женского. Как отмечено ранее, исключение составляет Калмыкия, на территории которой данное заболевание входит в число наиболее распространенных, занимая в структуре заболеваемости мужчин 5-е место (6,5 %), а женщин 6-е (5,4 %). Среди различных этнических групп региона частота рака печени варьирует в весьма широких пределах.

Таблица 2
Связь заболеваемости первичным раком печени с факторами окружающей среды

Факторы, с которыми выявлена существенная и достоверная связь	Коэффициенты корреляции
Гумус почв	-0,61
Кислотность почв (pH)	-
Сумма поглощенных оснований	-0,54
Кальций поглощенных »	-0,55
Магний поглощенных »	-0,54
Хлориды поглощенных »	-0,59
Карбонаты поглощенных »	-0,42
Сульфаты поглощенных »	-0,59
Гамма-фон почв	+0,41
Стронций-90	+0,30
Медь почв (подвижные формы)	-
Цинк почв (подвижные формы)	+0,52
Кислотность воды (pH)	-0,64
Жесткость воды	+0,51
Общая минерализация воды	+0,47
Магний воды	+0,52
Хлориды »	-0,30
Карбонаты »	-0,30
Нитраты »	+0,31

Таблица 3.
Заболеваемость первичным раком печени среди различных этнических групп населения за 1988-1990 гг. (среднегодовые показатели)

Этнические группы	Мужчины		Женщины	
	Заб-ть на 100 тыс.	% в структуре	Заб-ть на 100 тыс.	% в структуре
Адыгейцы	7,3	4,1	5,6	5,9
Кабардинцы	2,6	1,2	1,5	1,5
Черкесы	18,8	8,1	3,4	2,5
Абазыны	4,9	2,6	4,8	3,4
Балкарцы	1,3	0,6	0,6	4
Карачаевцы	9,4	4,4	5,3	3,2
Ногайцы	9,1	3,0	0,0	0,0
Калмыки	25,6	9,2	8,6	6,1
Ингуши	7,5	3,8	11,1	7,8
Осетины	3,6	1,6	2,2	1,5
Чеченцы	8,5	4,6	3,0	3,1
Русские в Адыгее	11,5	4,1	3,8	2,0
Русские в Кабардино-Балкарии	4,0	1,4	1,7	0,7
Русские в Карачаево-Черкесии	9,9	3,6	5,6	2,8
Русские в Северной Осетии	5,6	2,0	2,0	1,1
Русские в Чечено-Ингушетии	5,4	1,7	4,7	2,2
Русские в Калмыкии	7,7	2,8	4,7	3,1

По среднегодовым данным за 1990-е гг. наиболее высокие показатели заболеваемости раком печени у мужчин помимо калмыков были также у черкесов (18,8). Напротив, наиболее низкий уровень заболеваемости отмечен у балкарцев (1,3) и кабардинцев (2,6). Между самым высоким и низким показателя-

ми наблюдалась почти 20-кратная разница. В широком диапазоне варьирует и заболеваемость женщин: от 11,5 у ингушек и 8,6 у калмычек до 0,6 у балкарцев и полного отсутствия у ногайских женщин (табл. 3).

На основании данных анкетного опроса мужского и женского населения 17 этнических групп региона удалось установить, что алкогольные напитки действительно оказывают существенное влияние на возникновение первичного рака печени. Причем играет роль не столько частота приема алкоголя, сколько его крепость и количество напитков, принимаемое одноразово. Так, коэффициент корреляции для обычного и частого употребления алкогольных напитков существенно не отличается (+0,31 и +0,30). Значительно выше связь заболеваемости раком печени с приемом водки (+0,43) и алкогольных напитков в больших количествах, то есть 200 г и более за прием (+0,40). Среди многочисленных элементов, характеризующих питание, установлена прямая, но слабо выраженная связь с употреблением сливочного масла (+0,24) и умеренная связь с привычкой употреблять жирную пищу (+0,31). Благоприятное (антиканцерогенное) действие оказывает употребление овощей (-0,60). Влияния других факторов питания на заболеваемость первичным раком печени не отмечено. Распространение первичного рака печени в экологических зонах Калмыкии в 2001-2003 гг. неравномерное. Так, в Каспийской зоне самый высокий показатель заболеваемости среди калмыцкого населения (36,28 и 11,46 у мужчин и женщин соответственно), а у русских мужчин в этой же зоне он составил 20,85, в Манычской зоне - 11,82; у русских женщин в этих зонах не было зарегистрировано ни одного случая рака данной локализации. Высоки показатели заболеваемости первичным раком печени у мужчин-калмыков Сарпинской зоне (20,09), г.Элисте (15,33) и Черноземельской зоне (9,28).

В целом по республике заболеваемость первичным раком печени среди мужчин-калмыков значительно выше (13,97), чем среди русских мужчин (9,85), женщины-калмычки также болеют чаще, чем русские (3,81 и 1,96 случая на 100 тыс. соответственно). Таким образом, для рака печени характерна отчетливо выраженная избирательность географического распространения. Помимо вирусного гепатита и неблагоприятных экологических факторов в генезе первичного рака печени, несомненно, играют роль особенности питания и употреблением алкоголя.

Сведения об авторах статьи

Нидюллин Виктор Алексеевич, к.м.н., доцент, зав.кафедрой «Физического воспитания и биологических дисциплин» КГУ.
Эрдниева Баира Викторовна - врач-онколог Адрес: 358011 Элиста, Калмыкия 5 мик-он, д. 6, кв.103 Тел. ел.: 3-90-40 Тел. дом.: 3-59-39 Моб.тел.: 8-917-686-86-35.

ЛИТЕРАТУРА

1. International Agency for Research on Cancer. Cancer Incidens in five continents. JARC 1992; Publ. N.120.
2. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России 2005 году. (Заболеваемость и смертность). - М., 2007.
3. Besley R.P. Hepatitis B virus, major etiology of hepatocellular carcinoma. Cane. 1988; 61: 1942-1956.
4. International Agency for Reserch on Cancer. Hepatitis viruses. IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risk. Chem. Hum. 1994.
5. Choo Q.L., Kuo G., Weingen A.J. et.al. Isolation of a cDNA clone derived for a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. Sci. 1989; 244: 359-362.
6. Dienstag J.L. Non-A, non-B hepatitis: recognition, epidemiology and clinical features. Gastroenterol. 1983; 85: 439-462.
7. Balsano C, Tagger A., Levrero M. et.al. Prevalens of anti-HCV antibodies in patient with hepatocellular carcinom. Int. Symp. Vir. Hepat. Liv Dis. 1990; 636.
8. Verbaan H., Widell H., Lindgren S. et.al. Hepatitis C in chronic liver disease: an epidemiologic study based on 566 consecutive cases undergoing liver biopsy during 10 years period. J. Int. Med. 1992; 232: 38-42.
9. Miyamura T., Saito I., et.al. Role of hepatit. C virus in hepatocellular carcinoma. In "Viral hepatitis and liver disease". Eds. Hollinger F.B. et.al., 1991; 559-562.
10. Oda F. Non-A, non-B hepatitis virus as the cause of hepatocellular carcinoma. Proc. II Intern. Symp. On vir. Hepatitis, Taiwan. 1988; 38.
11. Гарин А.М. Факты, достижения и неудачи современ. онкол. - Алма-Ата, 1980. – С 11.
12. MacSween R.N. A clinicopathological review of 100 cases of primary malignant tumours of the liver. J. Clin. Path. 1974; 27: 669-682.
13. Bruix J., Sherman M., Liovet J.M. et.al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclus. of the Barselona-2000 EASI Confer. J. Hep. 2001, 35:421.
14. Shikata F. Primary liver carcinoma and liver cirrosis. In "Hepatocellular carcinoma". Eds. Okuda K., Peters R., 1976; 51-71.
15. Gamma C, Giunta M, et.al. Interferon and prevention of hepatocellular carcinoma in viral cirrhosis: An evidence-based approach. J. Hepat. 2001, 34:513- 602.
16. Теврюкова Н.Е., Райхман Я.Г. Эпидемиология первичного рака печени в Калмыкии: Тезисы докладов IV всероссийского съезда онкологов. - Ростов на Дону, 1995.

УДК 616-053.2-07:575

© Н.Ф. Хисамова, Л.Р. Кальметьева, З.Р. Хаматдинова, 2009

Н.Ф. Хисамова, Л.Р. Кальметьева, З.Р. Хаматдинова
ОБЛАСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ДНК-ЦИТОМЕТРИИ
В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

ГУЗ Республиканская детская клиническая больница, г. Уфа

Статья посвящена обсуждению результатов исследования показателей системы иммунитета и ДНК-цитометрии клеток периферической крови у детей с хроническим гломерулонефритом, получающих комплексную иммуносупрессивную терапию. Анализ полученных данных позволил выявить особенности иммунологической реактивности, плоидности клеток и кинетики клеточного цикла, которые позволяют оценить активность процесса и эффективность иммуносупрессивной терапии.

Ключевые слова: ДНК-цитометрия периферической крови, хронический гломерулонефрит, дети, иммуносупрессивная терапия.