

УДК: 616.33-006.6:579.835.12:312.959(477.75)

Инфицированность *Helicobacter pylori* и заболеваемость раком желудка в различных этнических группах населения Крыма

Б.Д. Сеферов, В.М. Соркин, И.Л. Кляритская, А.А. Амдиев, В.В. Кривой

Кафедра онкологии (зав. кафедрой проф. В.М. Соркин), кафедра терапии и семейной медицины ФПО (зав. кафедрой проф. И.Л. Кляритская) Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, рак желудка, уровень заболеваемости, этнические группы

Актуальность темы

Рак желудка (РЖ) остается одним из самых распространенных заболеваний в мире. Ежегодно регистрируется почти 800 тысяч новых случаев и 628 тысяч смертей от этого заболевания. Странами-«лидерами» являются Япония, Россия, Чили, Корея, Китай (40% всех случаев), Коста-Рика, Филиппины. Странами с низкой заболеваемостью являются США, Австралия, Новая Зеландия. В США ежегодно регистрируется 24 тысячи новых больных. В Японии, численность населения которой составляет 126 млн. и вполне сопоставима с населением России, заболеваемость у мужчин составляет 77,9 и у женщин 33,3 на 100000 населения [3].

Самая высокая выживаемость в мире зарегистрирована в Японии – 53%, в других странах она не выше 15–20% [6,17,18]. Доля раннего РЖ в Японии также наивысшая и составляет половину всех случаев, тогда как в Европе, США и других странах – не более 20%. Указанные факты позволили предположить некоему исследователям, что РЖ у японцев является принципиально отличным от РЖ у европейцев, однако дальнейшие исследования в молекулярной биологии (Табл. 1)

показали, что это не так, а успехам в улучшении выживаемости Японии обязана массовому скринингу населения и принятым национальным программам по борьбе с раком [23]. В последнее десятилетие отмечен удельный рост заболеваемости раком кардиоэзофагеальной зоны и снижение заболеваемости раком антрального отдела желудка, и эта тенденция наиболее отчетлива в странах Европы, в то время как в Японии доминирующим остается рак антрального отдела желудка [5,21]. Предполагается, что РЖ дистальных отделов ассоциирован с инфекцией *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), а эрадикационные схемы лечения вызывают миграцию *H. pylori* в проксимальном направлении, оказывая канцерогенный эффект в кардиоэзофагеальной зоне.

В Украине ежегодно РЖ впервые диагностируется примерно у 13 тыс. пациентов, причем у 61,8% из них – в III и IV стадиях; в течение года умирает 58,1% больных с впервые диагностированным РЖ. Всего в Украине на учет находится около 34 тыс. больных РЖ (данные 2005 г.).

Прогноз при РЖ крайне неблагоприятен: в наиболее развитых странах 5-летняя выживаемость составляет около 10%

Основные усилия в области снижения смертности от РЖ следует сконцентрировать на профилактических мероприятиях, скрининге и ранней диагностике РЖ.

Имеются данные, что персистенция инфекции *H. pylori* увеличивает риск развития рака желудка в 4-9 раз, особенно в случаях инфицирования в детском возрасте [9,67,23,31,39]; в целом до 80% аденокарцином желудка связаны с *H. pylori*-ассоциированным хроническим атрофическим пангастритом [4,26,37]. В 1994 г. Международное агентство по изучению рака (IARC) классифицировало *H. pylori* в качестве канцерогена I класса у человека, что свидетельствует о наличии достаточно надежных доказательств [66,20,27,34, 56].

H. pylori вызывает индукцию апоптоза клеток желудочного эпителия, что в последующем приводит к компенсаторному усилению пролиферативной активности в герминативных зонах слизистой оболочки [63]. Причем пролиферация стимулируется главным образом *CagA*-позитивными штаммами, а ее темпы коррелируют с выраженностью воспаления [48]. Это и объясняет высокую частоту нарушений клеточного обновления - атрофии и кишечной метаплазии при геликобактерном гастрите (рис.2). По данным Л.И. Аруина и соавт. [3], ассоциация кишечной метаплазии и *H. pylori* выявляется с частотой до 50%, атрофии *H. pylori* - более чем в 80%, атрофии и кишечной метаплазии - до 100% случаев. Таким образом, в последние годы принято считать, что кишечная метаплазия - один из признаков геликобактерного гастрита. Этот тезис базируется на ряде фактов - при геликобактерном гастрите регистрируется

Табл. 1

5-летняя выживаемость (%) больных РЖ после радикальной операции в зависимости от глубины инвазии [11].

Поражение только слизистой	84-94%
Поражение слизистого и подслизистого слоев	74-91%
Поражение 3-х слоев желудка (слизистого, подслизистого и мышечного)	56-82%
Поражение стенки желудка, включая субсерозный слой	40-65%
Тотальное поражение всех слоев желудка	23-34%
Поражение всей стенки желудка и вовлечение соседних органов	5-25%

Табл. 2

Предраковые изменения и заболевания желудка, риск малигнизации (по Е.К. Баранской, В.Т. Ивашкину с изменениями [4])

Предраковые состояния и заболевания желудка	Риск	Величина риска, %
Дисплазия слизистой оболочки желудка Синдром Гарднера (семейный аденоматозный полипоз) Аденоматозные полипы желудка Пищевод Барретта	Абсолютный	70-90
Синдром Линча II (наследственный неполипозный колоректальный рак) Хронический H. pylori-ассоциированный атрофический гастрит с кишечной метаплазией	Безусловный	20-70
Резецированный желудок (по Бильрот II) Аутоиммунный атрофический гастрит	Определенный	10-20
Синдром Пейтца-Джигерса Болезнь Менетрие	Вероятный	5-10
Гиперпластические полипы Доброкачественные язвы желудка	Возможный	Менее 5

высокая частота выявления кишечной метаплазии [32], установлена корреляционная взаимосвязь между степенью геликобактерного гастрита и выраженностью кишечной метаплазии [29], обратимость кишечной метаплазии возможна после успешной эрадикационной терапии [39].

Следует сказать, что вышеуказанные факты справедливы лишь в отношении некардиального рака желудка; взаимоотношения H. pylori и кардиального рака остаются недостаточно изученными, существует даже предположение о том, что эрадикация возбудителя способствует повышению риска развития рака данной локализации [8]. Патогенез диффузного рака желудка, видимо, также не связан с инфицированием H. pylori, поскольку недавно была расшифрована генетическая основа этого заболевания (мутация гена E-кадгерина - CDH1 хромосомы 16q22.1) [10]. Поэтому классификация рака желудка Р. Lauren (1965 г.), включающая 3 различных варианта опухоли - карцинома

диффузного типа и неклассифицируемый рак, не потеряла своего значения и в настоящее время. В первую очередь, это обусловлено развитием подавляющего большинства случаев рака кишечника типа именно у H. pylori -позитивных больных.

Таким образом, H. pylori, хронический гастрит, кишечная метаплазия, атрофия и рак желудка - звенья одной цепи, в которой иницирующую роль играет микробиом; в ответ на инвазию у человека развивается хронический воспалительный процесс в слизистой оболочке, сопровождающийся дисрегуляторными изменениями эпителия, создающими, в свою очередь, фон для развития рака желудка кишечника типа.

Данный каскад патологических явлений в качестве модели развития рака желудка предложил в 1988 г. Р. Correa [21], Указанная последовательность патологических явлений в последние годы стала

широко известна и получила название парадигмы желудочного канцерогенеза (рис.1).

Развитие дистального рака желудка по времени может занять несколько десятилетий, в течение которых у большинства пациентов последовательно сменяют друг друга указанные нами стадии желудочного канцерогенеза, включающие заражение H. pylori, развитие хронического активного гастрита, возникновение атрофии слизистой и кишечной метаплазии, дисплазии эпителия с последующей трансформацией в рак (рис.2) [7,21,35,50].

Риск развития рака значительно повышается при сочетании предраковых состояний с предраковыми изменениями слизистой оболочки - в 26 и 132 раза при умеренной и тяжелой дисплазии желудочного эпителия соответственно (Табл. 2) [8].

Предраковые состояния

1.Аденоматозные полипы желудка (полипы, представляющие собой доброкачественные железистые опухоли - аденомы). Такие полипы озлокачиваются в 60-70% случаев. Другой вариант полипов желудка, так называемые гиперпластические полипы, напротив переходят в рак крайне редко - вероятность малигнизации этих полипов мала и обнаруживается в 0,5% случаев.

2.Хронический атрофический гастрит. 25-75% всех раков возникают на фоне гастрита. Примерно у 10% больных с атрофическим гастритом в течение 15 лет развивается рак желудка.

3.Инфицирование организма H. pylori. Риск возникновения рака желудка у инфицированных больных H. pylori. в 3,8 раза выше по сравнению с неинфицированными.

4.Пернициозная (B₁₂-дефицитная) анемия. У 1-10% больных с пернициозной анемией развивается рак желудка.

5.Рак оперированного желудка. Риск развития рака желудка у лиц, ранее перенесших операцию на желудке, повышается в 3 - 4 раза.

6.Болезнь Менетрие (гипертрофическая гастропатия). В 15% случаев болезнь Менетрие трансформируется в рак желудка.

7.Язвенная болезнь желудка. Согласно современным данным озлокачивание хронических язв наблюдается лишь в 0,6-1% случаев, однако это не должно "расхолаживать" врачей и больного - за такими пациентами необходим систематический контроль. Особо следует обратить внимание на группу больных с «за рубцевавшимися язвами» желудка. В последние годы увеличилось число больных, у которых морфологически выявлен рак в заэпителизовавшихся (заживших) «язвах». Явных эндоскопических призна-

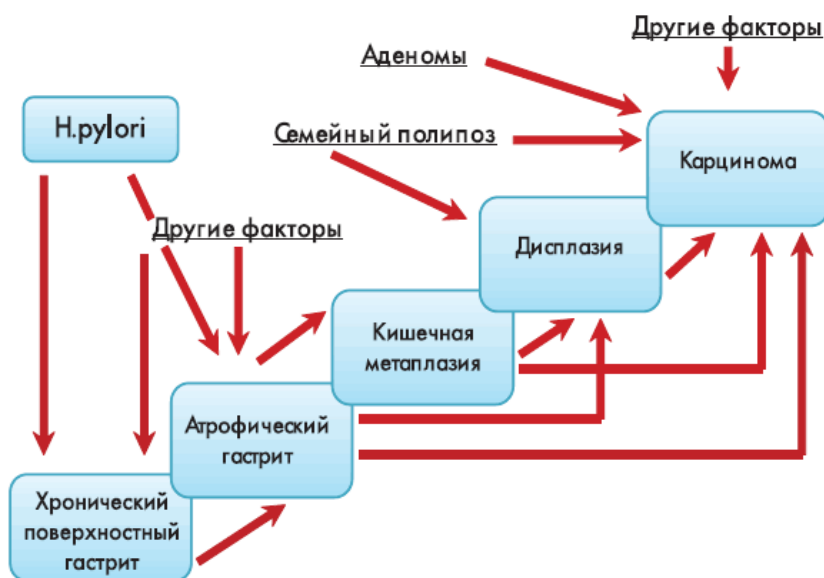


Рис. 1: Каскад желудочного канцерогенеза (по Р. Correa, 1988, 1990) [21,25,16].

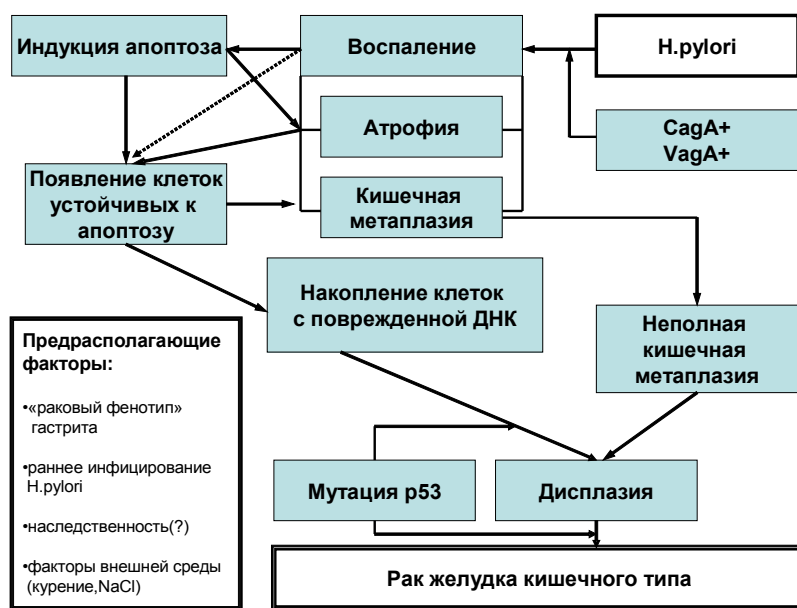


Рис. 2: Патогенез дистального рака желудка. Иницирующая роль *H. pylori*, взаимосвязь с генетическими изменениями и нарушениями клеточного обновления

ков малигнизации (озлокачествления) не определяется. На месте такой язвы может образоваться нормальная грануляционная ткань и слизистая оболочка, в которую вновь прорастает опухоль, что создает имитацию обострения язвенной болезни. По сути, речь идет о первичном язвенном раке и склонности в ранних стадиях к эпителизации (заживлению).

Однако приведенные выше факты не отвечают на ряд важнейших вопросов: почему *H. pylori* вызывает и другие заболевания (язвенную болезнь двенадцатиперстной кишки, MALT-лимфому), крайне редко сочетающиеся с раком желудка [12-64,19,28,42-46,57], почему только у небольшого числа больных (1-2%) с *H. pylori*-ассоциированным гастритом развивается дистальный рак желудка [1,2,47,49], а также почему кишечная метаплазия (дифференцированный эпителий, не способный к делению) является фоном для возникновения рака желудка.

Динамическое наблюдение за больными, инфицированными *H. pylori*, позволило выделить две формы хронического гастрита - хронический поверхностный и хронический атрофический, являющиеся, по сути, последовательными этапами развития хронического геликобактерного гастрита. С другой стороны, большинством специалистов, занимающихся вопросами геликобактериоза, выделяются два фенотипа геликобактерного гастрита - классический антральный и фундальный (мультифокальный). Именно топографические особенности гастрита, а не выраженность воспаления определяют клинические последствия инфицирования *H. pylori* [2]. Установлено, например, что у 1% больных антральным хроническим гастритом ежегодно возникают дуоде-

нальные язвы, но у них не развивается рак желудка; при фундальном и мультифокальном гастритах у 1% пациентов ежегодно развивается рак желудка и практически не встречаются дуоденальные язвы ("язвенный" и "раковый" фенотипы хронического гастрита по P. Sipponen). Возможное объяснение этому кроется в том, что фенотип *H. pylori*-ассоциированного гастрита влияет на секрецию соляной кислоты. Если ее уровень низкий, *H. pylori* может колонизировать любой отдел желудка, при сохранной (повышенной) кислотности единственным местом, где может выжить микроорганизм, является антральный отдел, для которого характерны более высокие значения pH. В этом случае ведущую роль в развитии конкретного фенотипа будет играть возраст, в котором произошло заражение, поскольку для детей более характерно состояние гипоацидности, а для взрослых - нормоацидности [12].

Вместе с тем антральный *H. pylori*-ассоциированный гастрит не предрасполагает к развитию кишечной метаплазии, а соответственно к дисплазии и раку желудка. Поверхностный гастрит с фундальной или мультифокальной локализацией приводит к потере желудочных желез с замещением их фиброзной тканью или (что более типично) метаплазированным эпителием. Именно этот вариант гастрита создаст фон для карциномы кишечного типа [10].

В соответствии с изложенным неопластическая трансформация представляет собой многоступенчатый процесс, ассоциированный с прогрессирующим накоплением повреждений в генах-репарантах ДНК, супрессорах опухолей, онкогенах, факторах роста, рецепторах клеточной поверхности, молекулах клеточной адге-

зии. Генетическая нестабильность, инактивация генов-онкосупрессоров, гиперэкспрессия теломеразы предрасполагают к раннему канцерогенезу, в то время как активация онкогенов, экспрессия факторов роста, цитокинов и ангиогенных факторов - к поздней опухолевой прогрессии и инвазии [8]. Необходимо отметить, что именно Cag-A-позитивные штаммы *H. pylori* инициируют более высокий уровень пролиферации эпителиоцитов. При этом уровень апоптоза не соответствует ускоренной пролиферативной активности эпителия, возникает дисбаланс между гибелью клеток и их размножением, что увеличивает возможность "выживания" мутаций, имеющих канцерогенный потенциал. Отчасти это объясняется более активной экспрессией IL-8 Cag-A-позитивными штаммами *H. pylori*, а следовательно, и более выраженным воспалением [10] (рис.4).

В последнее время стало известно, что в развитии рака желудка могут играть роль и другие генетические факторы, определяющие выраженность воспалительной реакции (HLA, полиморфизм гена фактора некроза опухоли и IL-10) [65,41,62], а также факторы внешней среды - избыточное употребление соли, дефицит в рационе свежих фруктов и овощей, курение, алкоголь [2].

Распространенность *H. pylori* в популяции развивающихся стран оценивается в 74%, развитых - 58% [15,13]

Возможно ли обратное развитие атрофии и кишечной метаплазии?

Имеются данные, что эрадикация *H. pylori* способна не только предотвращать развитие, но и прогрессирование атрофии эпителия [51]. При успешной эрадикации возможно обратное развитие атрофии слизистой оболочки, однако уменьшение степени атрофии отмечается не у всех пациентов и лишь через несколько лет после антигеликобактерной терапии [30,33,36,39,47,49,52].

Обратное развитие кишечной метаплазии у *H. pylori*-позитивных больных после эрадикации инфекции продемонстрировано в ряде исследований [33,38,58], в том числе рандомизированных [24,53]. При этом существенная роль в них отводилась как собственно антигеликобактерному лечению, так и длительному приему антиоксидантных витаминно-минеральных комплексов [24,58]. В крупном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, включавшем 587 инфицированных *H. pylori* пациентов, было показано, что отсутствие эрадикации инфекции, особенно у мужчин старше 45 лет и лиц, злоупотребляющих алкоголем, служило фактором, способствовавшим прогрессированию кишечной метаплазии. В то же время успешная эрадикация снижала темпы прогрессирования кишечной метаплазии, но не при-

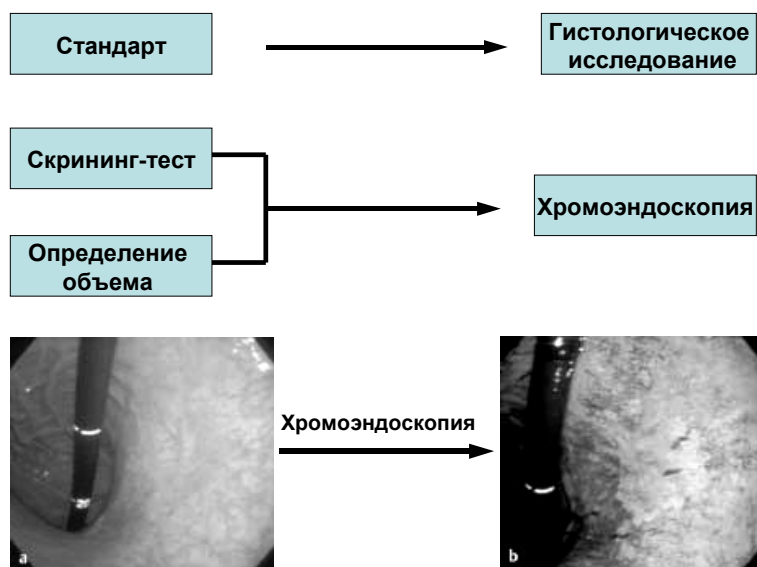


Рис. 3: Диагностика кишечной метаплазии

водила к ее обратному развитию [40].

Диагностика и лечение

Как видно на рис. 3, стандартом диагностики кишечной метаплазии является гистологическое исследование. В качестве скрининг-теста и для определения объема поражения желудка целесообразно использовать хромоэндоскопию. При комбинации данных методов точность диагностики значительно повышается. Высокая частота ассоциации с инфекцией *H. pylori* определяет необходимость выявления этого микроорганизма у больных с кишечной метаплазией.

В Маастрихтском консенсусе-3 (2005) вопросам предупреждения РЖ путем эрадикации *H. pylori* посвящен целый раздел. Отмечается, что *H. pylori* – это наиболее доказанный фактор риска некардиального РЖ (уровень доказательности А). Некардиальная аденокарцинома ассоциирована с *H. pylori* в среднем в 71% случаев, а эрадикация этого микроорганизма предупреждает развитие пре-неопластических изменений в слизистой желудка, если она произошла до гипотетической «точки невозврата», в качестве которой, по-видимому, выступает дисплазия (уровень доказательности А). Эрадикация *H. pylori* с целью превенции РЖ экономически может быть выгодна (уровень доказательности В), однако требуются дальнейшие глобальные исследования в этом направлении. Безусловно, стратегия screen & treat, которая заключается в скрининговом обследовании больших популяций людей (обычно с помощью серологической диагностики *H. pylori*) могла бы дать наибольшие преимущества для всего челове-

чества [54,55,15,68].

В настоящее время общепризнанной и наиболее распространенной среди неинвазивных стратегий является test & treat, рекомендуемая Маастрихтским консенсусом-3, которая основывается на неинвазивном обследовании (с помощью ¹³С-моновидного дыхательного теста или определения фекального антигена *H. pylori*) только пациентов с диспепсическими жалобами в возрасте до 45-50 лет при отсутствии тревожных симптомов и злокачественных новообразований в семейном анамнезе. Эта стратегия применяется как первая линия обследования лиц с неинследованной диспепсией. *H. pylori*-инфицированные пациенты получают стандартную антигеликобактерную терапию, а *H. pylori*-негативные пациенты – эмпирическую симптоматическую терапию ингибиторами протонной помпы или прокинетиками. Эта стратегия существенно уменьшает количество необходимых эндоскопических исследований (примерно на 30%) и является эффективной в популяциях с фоновым уровнем распространения инфекции *H. pylori* более 20% [59-61,15].

Первичная профилактика рака желудка.

Исходя из наличия эффективных схем лечения *H. pylori*-ассоциированного гастрита, приемлемой профилактической стратегией является скрининговое обследование популяции для выявления инфекции и лечение ее носителей [14,15,13].

В результате таких исследований опубликованы данные финских и японских ученых. За последние 10 лет среди населения Финляндии, которая раньше находилась на 1-2-м местах в Западной Евро-

пе по распространенности РЖ, отмечено почти двукратное его снижение. В Японии смертность от РЖ с 1965 по 1995 год снизилась более чем в 2 раза, *H. pylori*-инфицированность – с 54,7 до 28,6%, количество атрофических гастритов – с 34,7 до 14,3%, кишечной метаплазии – с 6,7 до 1% [15,13].

Эрадикация *H. pylori* может рассматриваться как преимущественная превентивная стратегия в странах с высокой распространенностью РЖ [13].

Рак желудка (РЖ) является второй по частоте локализацией злокачественных новообразований. Ежегодно в мире регистрируется 798 тыс. новых случаев, и 628 тыс. смертей от РЖ. В последние десятилетия заболеваемость РЖ в мире снижается. Так в Украине заболеваемость РЖ с 1993 года по 2003 год уменьшилась с 35,6 до 29,1 случаев заболевания на 100 тысяч населения [1].

Однако, несмотря на снижение заболеваемости и применение современных методов диагностики и новых схем комбинированного лечения, результаты лечения РЖ в Украине продолжают ухудшаться. Так, в 1993 году летальность до года больных с впервые установленным диагнозом составляла 59,4 %, а в 2003 году – 65,9 %. Анализ отдаленных результатов лечения показывает, что в 80-85% случаев РЖ диагностируют в местно-распространенных стадиях (T3-4N1-3M0), 5-летняя выживаемость при которых не превышает 20-25% [2].

В этих условиях для улучшения результатов лечения единственно эффективным и основным направлением является разработка достаточных мер профилактики РЖ. Для этого в свою очередь совершенно необходимо знание механизмов этиологии и патогенеза рака желудка, что позволит предпринять реальные меры по предотвращению данного заболевания [1].

Известные к настоящему времени причины возникновения РЖ условно можно разделить на 4 группы [1]:

✓ факторы питания (недостаточное употребление витаминов группы А и С, повышенное содержание нитратов и нитритов в пище, употребление копченых продуктов, пряностей и консервированной пищи);

✓ факторы окружающей среды (недоброкачественное приготовление пищи, недостаточное использование холодильников для ее хранения, низкое качество питьевой воды, курение, профессиональные особенности);

✓ социальные факторы (низкий уровень жизни);

✓ медицинские факторы (хирургические операции на желудке, хронический гастрит и атрофия слизистой желудка,

Табл. 3

Динамика заболеваемости раком желудка в Автономной республике Крым в период с 2001 по 2006 гг. (на 100 тыс. населения)

Показатель заболеваемости	2001 г.	2002 г.	2003 г.	2004 г.	2005 г.	2006 г.
Украина	29,1	29,1	28,9	28,3	28,0	26,3
Крым	28,7	31,6	27,1	26,4	25,9	26,6

инфицированность *H. pylori*, генетическая предрасположенность к РЖ).

Цель работы

Целью данной работы явилось изучение различий в степени инфицированности *H. pylori* в зависимости от уровня заболеваемости РЖ между различными этническими группами (славянами и крымскими татарами), имеющими различный генотип, однако оседло проживающими в идентичных природно-климатических условиях на территории Автономной Республики Крым.

Материал и методы исследования

Интенсивные показатели заболеваемости рассчитывали на 100 тыс. населения, исходя из общего числа впервые выявленных за год случаев заболевания РЖ и среднегодовой численности населения в Автономной республике Крым. Данные о числе заболевших получали из Украинского канцер-регистра и канцер-регистра Крымского клинического онкологического диспансера за период с 2001 по 2006 гг. Данные о среднегодовой численности населения были получены из Крымского республиканского статистического управления.

Инфицированность *H. pylori* устанавливали с помощью 13С-мочевинного дыхательного теста.

Для определения взаимосвязи между изучаемыми явлениями определяли коэффициент корреляции. Значения коэффициента в диапазоне до 0,3 указывают на отсутствие корреляции, от 0,3 до 0,5 –

на слабую, от 0,51 до 0,7 – на умеренную, а от 0,71 до 1,0 – на сильную корреляцию между сравниваемыми явлениями [8].

Для оценки статистической значимости различий в заболеваемости были применены критерии Стьюдента и χ^2 . Достоверной считали тенденцию к повышению значений критерия, находящегося выше его минимального табличного значения ($\chi^2 > 3,84$; $P < 0,05$).

Результаты и обсуждение

За период с 2001 г. по 2006 г. в Автономной республике Крым было выявлено 2670 первичных больных РЖ. Анализ годового показателя заболеваемости показал, что заболеваемость РЖ в Крыму

Значительно меньшее число больных за изученный период наблюдали в крымско-татарской этнической группе – 222 человека (8,3%).

При этом оказалось, что и среднегодовая заболеваемость РЖ в славянской этнической группе почти вдвое превышает этот показатель (рис.4.) в крымско-татарской группе (28,77 против 18,25 на 100 тыс. населения соответствующей этнической группы; $p < 0,01$).

За последние 10 лет в Украине и в Крыму наблюдается тенденция к снижению заболеваемости РЖ. Причины повсеместного уменьшения заболеваемости раком желудка в настоящее время еще окончательно не выяснены. Однако мы полагаем, что снижение заболеваемости в Крыму связано также и с активной репатриацией крымско-татарского населения, что привело к возрастанию доли крымско-татарской популяции, для которой характерна достоверно более низкая заболеваемость РЖ (рис. 5.).

¹³С-МДТ тест был проведен у 251 пациентов, среди которых славян – 223 че-

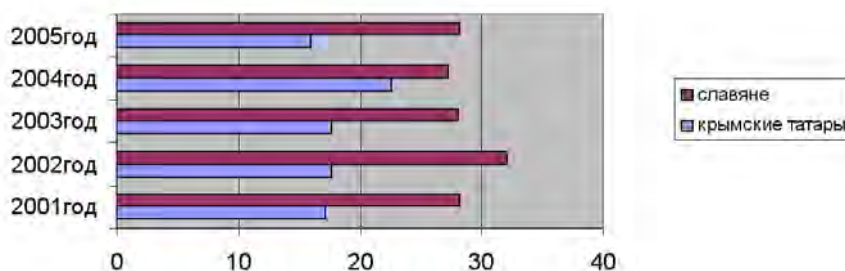


Рис. 5: Заболеваемость раком желудка за период 2001-2005 гг. в славянской и крымско-татарской этнической группах (на 100 тыс. населения)

была ниже чем в Украине (Табл. 3).

Причем подавляющее абсолютное число заболевших (2448 из 2670 больных первичным РЖ; 91,7%) было выявлено среди населения славянской этнической группы (русские, украинцы, белорусы).

ловека, крымских татар – 28 человек. В славянской этнической группе число положительных реакций на *H. pylori* составило – 60,9%, в крымско-татарской группе – 35,7% ($p < 0,01$)(рис. 6.).

Выводы

✓ Заболеваемость раком желудка в славянской этнической группе (28,77 на 100 тыс. населения) является достоверно более высокой, чем в крымско-татарской популяции (18,25 на 100 тыс. населения; $p < 0,01$).

✓ Уровень инфицированности *H. pylori* в славянской этнической группе достоверно выше, чем в крымско-татарской группе (60,9%, против 35,7% ($p < 0,01$) соответственно). При этом подобное соотношение наблюдается и в заболеваемости РЖ, что позволяет выделить инфицированность *H. pylori*, как один из причинно-следственных факторов риска.

✓ Дальнейшее изучение различий РЖ в славянской и крымско-татарской этниче-

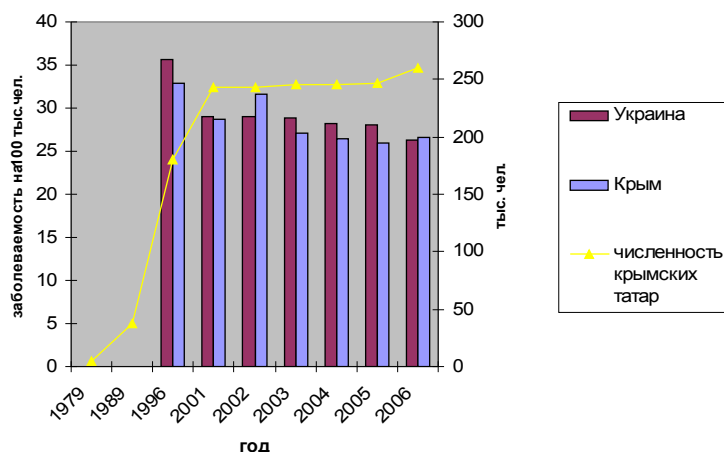


Рис. 4: Заболеваемость РЖ на Украине и в Крыму за период 1996-2006 гг.

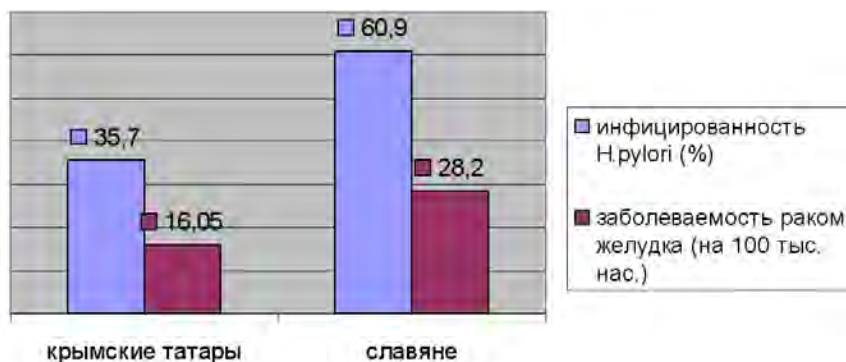


Рис. 6: Взаимосвязь инфицированности *H. pylori* и уровня заболеваемости раком желудка в исследуемых этнических группах АР Крым

ской группах позволит более детально выяснить факторы риска, обуславливающие повышенную заболеваемость этой локализацией рака, что необходимо для разработки мероприятий первичной профилактики заболевания.

Таким образом, АР Крым и Украина в целом относятся к странам с высокой *H. pylori*-инфицированностью населения и распространенностью РЖ. Достаточно перспективным следует считать неэндоскопическую скрининговую диагностику *H. pylori*-инфицированности и атрофического гастрита с последующим проведением эрадикации *H. pylori* в соответствии с рекомендациями последних Маастрихтских консенсусов. Внедрять неинвазивные диагностические методики для выявления атрофии СОЖ, например, тест-панель (Gastro Panel), включающая одновременное иммуноферментное определение таких маркеров атрофического гастрита, как сывороточный пепсиноген-I (ПГ-I), сывороточный гастрин-17 (Г-17) и анти-*H. pylori* IgG. Следует также улучшать качество проводимых гастроскопий, чему должно способствовать повышение квалификации эндоскопистов и внедрение новых эндоскопических методик [15].

Литература

1. Аруин Л.П. *Helicobacter pylori*: каким образом один возбудитель вызывает разные болезни // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. - 2004. - № 1. - С. 36-41.
2. Аруин Л.П. Из 100 инфицированных *Helicobacter pylori* рак желудка возникает у двоих. Кто они? // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. - 2004. - № 1 (внеочередной вып.). - С. 12-18.
3. Аруин Л.П., Капуллер А.А., Писаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. - М.: Трида-Х. 1998. - С. 80-85, 272.
4. Баранская Е.К., Пивакин В.Т. Клинический спектр предраковой патологии желудка // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. - 2002. - Т. 12, № 3. - С. 7-14.
5. Денисов А.Е., Минусикин О.Н., Бурдина Е.Г. и др. Формирование групп риска по раку желудка // Кремлвская мед. - 1999. - № 1. - С. 13-17.
6. Писаков В.А., Амарайский П.В. Хеликобактериоз. - М.: Медицина-М. 2003. - 412 с.
7. Мозговой С.П., Яковлева Э.В., Лининг А.А., Кононов А.В. Кишечная метаплазия слизистой оболочки желудка: классификация, методика детекции и

сложности гистопатологической интерпретации с позиции современной практической гистохимии // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. - 2004. - № 1 (внеочередной вып.). - С. 114-125.

8. Пасечников В.А., Чуков С.З. Ранний рак верхних отделов пищеварительного тракта // Consilium medicum. - 2002. - Прил. "Диспепсия". - С. 13-18.
9. Потрохова В.А., Кононов А.В. Эволюция воспаления слизистой оболочки желудка у детей с *H. pylori*-ассоциированным гастритом в условиях эрадикации инфекции // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. - 2004. - № 1 (внеочередной вып.). - С. 153-159.
10. Складская О.А., Лапина Т.А. Атрофический гастрит, вызванный *Helicobacter pylori*, как предраковое заболевание // Арх. патол. - 2004. - № 6. - С. 57-60.
11. Базин И.С., Гарин А.М. Рак желудка: значение проблемы и современные возможности лечения. Российский медицинский журнал 2002 г, том 10, № 14 65-69.12. Alsolaiman M.M., Bakis G., Nazeer T. et. al. Five years of complete remission of gastric diffuse large B cell lymphoma after eradication of *Helicobacter pylori* infection // Gut. - 2003. - Vol. 52. - P. 507-509.
13. Передерий В.Г., Ткач С.М., Марусанич Б.Н., Местулова М.В., Среда М.П. Эрадикация *Helicobacter Pylori* как профилактическая стратегия при раке желудка. Сучасна гастроентерологія 2006; №5(25): 15-21.
14. Маев И.В., Зайратьянц О.В., Кучерявый Ю.А. Кишечная метаплазия слизистой оболочки желудка в практике гастроэнтеролога: современный взгляд на проблему. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2006, №4, с. 38-48.
15. Передерий В.Г., Ткач С.М., Подфее А.Ю., Кузнецов Ю.Г., Местулова М.В., Швец О.В. Скрининг, ранняя диагностика и стратегии предупреждения рака желудка. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2007, №20(1), с. 60-61.
16. Родоненская Е.В. Хронический гастрит: применение ферментных препаратов в лечебных комплексах. Здоровье Украины 2007, № 20/1, стр. 60-61.
17. Шенютин И. Б., Эванс С. Р. Т. Рак желудка: практическое руководство по профилактике, диагностике и лечению. - К.: Книга Плюс, 2000.
18. Бондарь Г.В., Думанский Ю.В., Попович А.Ю., Бондарь В.Г. Рак желудка: профилактика, диагностика и лечение на современном этапе. Онкология 2006; т. 8 (№2): 171-175.
19. Carruso M.L., Fucci L. Histological identification of *Helicobacter pylori* in early and advanced gastric cancer // J. Clin. Gastroenterol. - 1990. - Vol. 2. - P. 601-602.
20. Cloud M.L., Enas N., Humphries T.J., Basson S. and the Rabeprazole Study Group. Results of three placebo-controlled dose-response clinical trials in duodenal ulcer, gastric ulcer and gastroesophageal reflux disease // Dig. Dis. Sci. - 1998. - Vol.43. - P. 993-1000.
21. Correa P. A human model of gastric carcinogenesis // Cancer Res. - 1998. - Vol. 48. - P. 3554-3560.
22. Correa P. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: state of the art // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. - 1996. - Vol. 5. - P. 477-481.
23. Correa P. The biological model of gastric carcinogenesis // JARC Sci. Publ. - 2004. - Vol. 157. - P. 301-310.
24. Correa P., Fontham E.T.H., Bravo J.C. et al. Chemoprevention of gastric dysplasia: randomised trial of antioxidant supplements and anti-*Helicobacter pylori* therapy // J. Natl. Cancer Inst. - 2000. - Vol. 92. - P. 1881-1888.
25. Correa P., Haenszel W., Cuello C. et al. Gastric, precancerous process in a high-risk, population: cohort follow-up // Cancer Res. - 1990. - Vol. 50. - P. 4737-4740.
26. Danesh J. *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer: systematic review of the epidemiological studies // Aliment. Pharmacol. Ther. - 1999. - Vol. 13. - P. 851-856.
27. Dekkers C.P.M., Better J.A., Thiodleifsson B. et al. Comparison of rabeprazole 20 mg vs. omeprazole 20 mg in treatment of active duodenal ulcer; a European multicentre study // Aliment. Pharmacol. Ther. - 1999. - Vol. 13. - P. 179-186.
28. Dixon M.F., Genta R.M., Yardley J.H., Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney system. International Workshop on the Histopathology of gastritis, Houston 1994 // Am. J. Surg. Pathol. - 1996. - Vol. 20. - P. 1161-1181.
29. Eidi S., Stolte M. Prevalence of intestinal metaplasia in *Helicobacter pylori* gastritis // Scand. J. Gastroenterol. - 1991. - Vol. 29. - P. 607-610.
30. Fichman S., Nir Y. Histological changes in the gastric mucosa after *Helicobacter pylori* eradication // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. - 2004. - Vol. 16, № 11. - P. 1183-1188.
31. Forman D., Newell D.G., Fullerton F. et al. Association between infection with *Helicobacter pylori* and risk of gastric cancer: Evidence from a prospective investigation // BMJ. - 1991. - Vol. 302. - P. 1302-1305.
32. Genta R.M. Can atrophic gastritis be diagnosed in the presence of *Helicobacter pylori* infection? // *Helicobacter pylori*. Basic Mechanisms to Clinical Cure 2000 // Eds. R.H. Hunt, G.N.J. Tytgat. - Dordrecht, Boston, London: Kluwer Academic Publishers, 2000. - P. 229-237.
33. Hojo M., Miwa H., Ohkusa T. et. al. Alteration of histological gastritis after cure of *Helicobacter pylori* infection // Aliment. Pharmacol. Ther. - 2002. - Vol. 16. - P. 1923-1932.
34. International Agency for Research on Cancer. Anonymous live flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, France: IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 1994. - Vol. 61. - P. 1-241.
35. Israel D.A., Peek R.M. Pathogenesis of *Helicobacter pylori*-induced gastric inflammation // Aliment. Pharmacol. Ther. - 2001. - Vol. 15. - P. 1271-1290.
36. Ito M., Haruma K., Kamada T. et al. *Helicobacter pylori* eradication therapy improves atrophic gastritis and intestinal metaplasia: a 5-year prospective study of patients with atrophic gastritis // Aliment. Pharmacol. Ther. - 2002. - Vol. 16. - P. 1449-1456.
37. Johnson D., Riff R., Perdomo C. et al. Rabeprazole: safety profile of a new proton pump inhibitor // Gastroenterology - 1999. - Vol. 16. - P. 209.
38. Kim N., Lim S.H., Lee K.H. et al. Long-term effects of *Helicobacter pylori* eradication on intestinal metaplasia in patients with duodenal and benign gastric ulcers // Dig. Dis. Sci. - 2000. - Vol. 45. - P. 1754-1762.
39. Kokkela A., Sipponen P., Pautelin. H. et al. The effect of *Helicobacter pylori* eradication on the natural course of atrophic gastritis with dysplasia // Aliment. Pharmacol. Ther. - 2002. - Vol. 16. - P. 515-520.
40. Leung W.K., Lin S.R., Chung J.Y. et al. Factors predicting progression of gastric intestinal metaplasia: results of a randomised trial on *Helicobacter pylori* eradication // Gut. - 2004. - Vol. 53. № 9. - P. 1244-1249.
41. Machado J.C., Figueiredo C., Canedo P. Proinflammatory genetic profile increases the risk for chronic atrophic gastritis and gastric adenocarcinoma // Gastroenterology. - 2003. - Vol. 125. - P. 364-371.
42. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection - the Maastricht 2-2000 consensus report // Aliment. Pharmacol. Ther. - 2002. - Vol. 16. - P. 167-180.
43. Morii M., Takata H., Fujisaki H., Takeguchi N. The potency of substituted benzimidazoles such as

- E3810, omeprazole, Ro 18-5364 to inhibit gastric H^+ , K^+ -ATPase is in correlation with the rate of acid activation of the inhibitor // *Biochem. Pharmacol.* - 1990, - Vol. 39, - P. 661-667.
44. Niwa T., Ikebara Y., Nakanishi H. et al. Mixed gastric- and intestinal-type metaplasia is formed by cells with dual intestinal and gastric differentiation // *J. Histochem. Cytochem.* - 2005, - Vol. 53, № 1, - P. 75-85.
45. Ohning G.V., Walsh J.H., Pisegna J.R. et al. Rabeprazole is superior to omeprazole for the inhibition of peptone meal-stimulated gastric acid secretion in *Helicobacter pylori*-negative subjects // *Aliment. Pharmacol. Ther.* - 2003, - Vol. 17, № 9, - P. 1109-1114.
46. Ozasa K., Kurata J.H., Higashi A. et al. *Helicobacter pylori* infection and atrophic gastritis: A nested case-control study in a rural town in Japan // *Dig. Dis. Sci.* - 1999, - Vol. 44, - P. 253-256.
47. Pantoflickova D., Dorta G., Ravic M. et al. Acid inhibition on the first day of dosing: comparison of four proton pump inhibitors // *Aliment. Pharmacol. Ther.* - 2003, - Vol. 17, № 12, - P. 1507-1514.
48. Peek R.M. Jr., Moss S.F., Tham K.T. et al. *Helicobacter pylori* CagA+ strains and dissociation of gastric epithelial cell proliferation from apoptosis // *J. Natl. Cancer Inst.* - 1997, Vol. 89, № 42, - P. 863-868.
49. Preston-Martin S., Pike M.C., Ross U.K. et al. Increased cell division as a cause of human cancer // *Cancer Res.* - 1990, - Vol. 50, - P. 7415-7421.
50. Rozen P. Cancer of the gastrointestinal tract: Early detection or early prevention? // *Eur. J. Cancer Prev.* - 2004, - Vol. 13, - P. 71-75.
51. Sakaki N., Kozawa H., Egawa N. et al. Ten-year prospective follow-up study on the relationship between *Helicobacter pylori* infection and progression of atrophic gastritis, particularly assessed by endoscopic findings // *Aliment. Pharmacol. Ther.* - 2002, - Vol. 16, - P. 198-203.
52. Salva S., Filipe M. Intestinal metaplasia and its variants // *Hum. Pathol.* - 1986, - Vol. 17, - P. 988-995.
53. Satoh K. Does eradication of *Helicobacter pylori* reverse atrophic gastritis and intestinal metaplasia? Data from Japan // *Gastroenterol. Clin. North Am.* - 2000, - Vol. 29, - P. 829-835.
54. Shirai N., Furuta T., Miriyama Y. et al. Effects of CYP2C19 genotypic differences in the metabolism of omeprazole on intragastric pH // *Aliment. Pharmacol. Ther.* - 2001, - Vol. 15, - P. 1929-1937.
55. Stemmermann G.N. Intestinal metaplasia of the stomach. A status report // *Cancer.* - 1994, - Vol. 74, - P. 556-564.
56. Testino G. Gastric preneoplastic changes // *Recenti. Prog. Med.* - 2004, - Vol. 95, - P. 239-244.
57. Uemura N. The trend of the research on *H. pylori* eradication and gastric cancer prevention // *Nippon. Rinsho.* - 2004, - Vol. 62, - P. 571-576.
58. Walker M.M. Is intestinal metaplasia of the stomach reversible? // *Gut.* - 2003, - Vol. 52, - P. 1-4.
59. Warren J.R., Marshall B.J. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis // *Lancet.* - 1983, - Vol. 1, - P. 1273-1275.
60. Warrington S.J. et al. Rabeprazole is more potent than esomeprazole in control of gastric pH in healthy volunteers // *Gut.* - 2001, - Vol. 49 (suppl. 3), - P. 2800.
61. Wright N.A. Mechanisms involved in gastric atrophy // *Helicobacter pylori. Basic Mechanisms to Clinical Cure 2000* // Eds. R.H. Hunts G. N.J. Tytgat, - Dordrecht, Boston, London: Kluwer Academic Publishers, - 2000, - P. 239-247.
62. Wu M.S., Wu S.Y., Chen C.J. et al. Interleukin-10 genotypes associate with the risk of gastric carcinoma in Taiwanese // *Int. J. Cancer.* - 2003, - Vol. 104, - P. 617-623.
63. Xia H.H., Talley N.J. Apoptosis in gastric epithelium induced by *Helicobacter pylori* infection: implication in gastric carcinogenesis // *Am. J. Gastroenterol.* - 2001, - Vol. 96, № 1, - P. 16-26.
64. Asaka M., Kato M., Kudo M. et al. Relationship between *Helicobacter pylori* infection, atrophic gastritis and gastric carcinoma in a Japanese population // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* - 1995, - Vol. 7 (suppl.), - P. 7-10.
65. Azuma T., Ito S., Sato F. et al. The role of the HLA-DQA1 gene in resistance to atrophic gastritis and gastric adenocarcinoma, induced by *Helicobacter pylori* infection // *Cancer.* - 1998, - Vol. 82, - P. 1013-1018.
66. Bode C., Vergani G. *Helicobacter pylori* stimulates proliferation of Morris hepatoma (MH 1 Cl 7795) cells // *Acta Gastroenterol. Belg.* - 1993, - Vol. 56, - P. 69.
67. Camargo M.C., Yopez M.C., Ceron C. et al. Age at acquisition of *Helicobacter pylori* infection: Comparison of two areas with contrasting risk of gastric cancer // *Helicobacter.* - 2004, - Vol. 9, - P. 262-270.
68. Annibale B., Di Giulio E., Caruana P. et al. The long-term effects of cure of *Helicobacter pylori* infection on patients with atrophic body gastritis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* - 2002, - Vol. 16, - P. 1723-1731.

Інфікованість *Helicobacter pylori* і захворювання на рак шлунка у різних етнічних групах населення Криму

Б.Д. Сеферов, В.М. Соркін, І.Л. Кляритьська, А.А. Амдієв, В.В. Кривий

У статті проведений аналіз поширеності захворюваності раком шлунку в різних етнічних групах автономної республіки Крим, досліджений рівень інфікованості *Helicobacter pylori* в цих популяціях. Встановлено, що інфікованість *H. pylori* можна розглядати як один з причинно-наслідкових чинників ризику розвитку раки шлунку.

Contamination by *Helicobacter pylori* and cancer of stomach in various ethnic groups of the Crimea population

B.D. Seferov, V.M. Sorokin, I.L. Klyaryts'ka, A.A. Amdiev, V.V. Kryvyi

In article the analysis of prevalence a cancer of stomach in various Crimean ethnic groups is lead, the level of contamination *Helicobacter pylori* in these populations is investigated. It is established, that contamination *H. pylori* can be considered as one of cause and risk factors development of stomach cancer.