

Статья поступила в редакцию 8.06.2019 г.

Красильникова П.Л., Филимонов С.Н., Плотникова Е.Ю.

Медицинский клинический центр «Гранд Медика»,  
ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний,  
г. Новокузнецк, Россия  
Кемеровский государственный медицинский университет,  
г. Кемерово, Россия

## РОЛЬ ЭТИОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В РАЗВИТИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРИТА И РАКА ЖЕЛУДКА У ЖИТЕЛЕЙ КРУПНОГО ПРОМЫШЛЕННОГО ЦЕНТРА ЗАПАДНОЙ СИБИРИ

**Предмет исследования.** Социальные и фенотипические факторы, влияющие на степень выраженности воспалительных и онкопролиферативных изменений слизистой оболочки желудка (СОЖ) у жителей крупного промышленного центра Западной Сибири.

**Цель исследования** – изучить состояние слизистой оболочки желудка (СОЖ) практически здоровых, больных гастритом и раком желудка людей в зависимости от гендерных, антропометрических показателей, возраста, пищевого поведения, приверженности вредным привычкам, инфицирования *Helicobacter pylori*.

**Материал и методы.** Обследован 201 человек с хроническим гастритом, раком желудка и здоровые. В рамках исследования изучены пол, возраст, рассчитан индекс массы тела. Использовались опросники: AUDIT по злоупотреблению алкоголем и пищевого поведения на основе европейского образца EPIC, при помощи которого установлены пищевые приверженности. Изучались зависимость от табакокурения, инфицирование *Helicobacter pylori*. Всем пациентам проведена фиброгастроуденоскопия с забором витальной биопсии и последующей гистологической верификацией.

**Основные результаты.** Среди изучаемых этиологических факторов определен ряд предикторов злокачественной трансформации в слизистой оболочке желудка как у практически здоровых жителей области, так и у пациентов с уже развившимся воспалением. Установлена прямая связь риска малигнизации от возраста пациента, злоупотребления алкоголем и приверженности в рационе к жареному мясу. Не найдено статистически значимых факторов, приводящих к развитию воспалительного процесса в СОЖ в данном исследовании.

**Заключение.** Развитие онкопролиферативного процесса в СОЖ у жителей крупного промышленного центра Западной Сибири напрямую связано с особенностями питания, приверженностью к употреблению алкоголя и возрастом обследованных.

**Ключевые слова:** хронический гастрит; *Helicobacter pylori*; рак желудка; этиологические факторы.

Krasilnikova P.L., Filimonov S.N., Plotnikova E.Yu.

Medical Clinical Center «Grand Medica»,  
Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia,  
Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

### ROLE OF ETIOLOGICAL FACTORS IN THE DEVELOPMENT OF CHRONIC GASTRITIS AND STOMACH CANCER IN RESIDENTS OF A LARGE INDUSTRIAL CENTER OF WESTERN SIBERIA

**Subject of the study.** Social and phenotypic factors affecting the severity of inflammatory and oncologic proliferative changes of the gastric mucosa (GM) in the residents of a large industrial center of Western Siberia.

**Objective** – the purpose was studying the state of the gastric mucosa in practically healthy people, the subjects with gastritis and stomach cancer depending on gender, anthropometric indices, age, eating behavior, adherence to bad habits, *Helicobacter pylori* infection.

**Material and methods.** 201 individuals with chronic gastritis, stomach cancer and healthy subjects were examined. Gender and age were studied, body mass index was calculated. The following questionnaires were used: AUDIT on alcohol abuse and eating behavior based on the European sample EPIC, which revealed food adherence. We studied the dependence on tobacco smoking, *Helicobacter pylori* infection. All patients underwent fibrogastroduodenoscopy with vital biopsy sampling and the subsequent histological verification.

**Main results.** Among the etiological factors studied, a number of predictors of malignant transformation in the gastric mucosa was determined both in practically healthy residents of the region and in the patients with already developed inflammation. A direct relationship has been established between the risk of malignancy and the patient's age, alcohol abuse and adherence in the diet to roasted meat. No statistically significant factors leading to the development of the inflammatory GM process were found in this study.

**Conclusion.** The development of the oncologic proliferative process in GM in the residents of a large industrial center in Western Siberia is directly related to the peculiarities of nutrition, adherence to alcohol, and age of the subjects surveyed.

**Key words:** chronic gastritis; *Helicobacter pylori*; stomach cancer; etiological factors.

Диагноз «хронический гастрит» является самым распространенным заболеванием желудочно-кишечного тракта и встречается более чем в 50 % у лиц до 60 лет. Зачастую данное заболевание

ошибочно выставляют только на основании клинических и эндоскопических признаков, хотя основой этой болезни являются исключительно морфологические признаки воспалительной инфильтрации, ко-

торые выявляются при проведении гистологического исследования биоптата слизистой оболочки желудка (СОЖ).

Долгое время данному заболеванию не уделялось должного внимания, хотя уже в 1928 году Г.Е. Коначный писал: «Язва и рак желудка могут развиваться на фоне немого воспаления СОЖ. Мы не можем различать гастрит, на фоне которого развиваются язвы, и гастрит, на фоне которого появляется рак желудка. Если мы сможем предупредить развитие гастрита или лечить его, мы сможем предупредить образование язв и развитие рака желудка».

В последние десятилетия, с учетом открытия инфекции *Helicobacter pylori*, оценка канцерогенеза в желудке с точки зрения постепенного этапного процесса следующая: воспаление – атрофия – метаплазия – дисплазия – рак (каскад Р. Correa, 1988); отношение к диагнозу «хронический гастрит» изменилось [1]. Атрофический гастрит на фоне персистирующей инфекции *Helicobacter pylori* считается предраковым состоянием и часто приводит к формированию аденокарциномы желудка. Так, гастрит перестал быть безобидным заболеванием, не требующим лечения и внимания специалистов. Исследования продолжались и в конце девяностых годов, впервые стали появляться данные о возможности обратного развития атрофии на фоне проведения эрадикационной терапии *Helicobacter pylori* [2]. С учетом всех работ последних десятилетий в Киото (Япония) в 2015 году произошел пересмотр ранее используемой Сиднейской классификации гастрита [3]. Новый Киотский консенсус дополнил ранее разработанную Сиднейскую классификацию, однако при внимательном рассмотрении нельзя не отметить, что такие факторы, как пищевые приверженности, наличие вредных привычек (курение), социально-экономические, географические и экологические особенности не позиционируются виновными в развитии воспаления в слизистой желудка. Среди этиологических факторов учтен только алкогольный генез поражения желудка. Тем не менее давно известно, что распространенность рака желудка значительно варьирует между разными регионами земного шара. Даже в пределах отдельной страны можно увидеть значительно отличающиеся статистические данные по распространенности столь грозного заболевания [4].

Социально-экономические факторы, экология, приверженность к табакокурению, избыточное потребление соли и ряда продуктов являются признанными канцерогенами для желудка [5]. Следовательно, если процесс канцерогенеза напрямую связан с течением хронического гастрита и осуществлением каскада Р. Correa, возникает вопрос о значимости роли не только инфекции *Helicobacter pylori* (HP), но и

других этиологических факторов в прогрессировании воспалительных изменений слизистой оболочки желудка, развитии атрофии и дисплазии СОЖ.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследован 201 пациент в возрасте от 21 до 85 лет (средний возраст составил 53 года), из них 109 (54,2 %) женщин и 92 (45,7 %) мужчины. Набор пациентов проведен в условиях амбулаторно-поликлинического звена и городского онкодиспансера города Новокузнецка. У всех участников исследования проведено антропометрическое обследование с оценкой индекса массы тела (ИМТ), анкетирование с помощью опросника AUDIT по злоупотреблению алкоголем [6] и пищевого дневника на основе европейского образца EPIC [7] для определения пищевых пристрастий, наличия зависимости от табакокурения. С учетом полученных данных, в работу взят следующий ряд предикторов, способных оказать влияние на воспалительный процесс в слизистой желудка: пол, возраст, ИМТ, инфицирование *Helicobacter pylori*, приверженность к табакокурению и алкоголю, избыточное потребление в рационе жареного мяса, продуктов копчения, соли и специй.

У каждого пациента проводился забор венозной крови для выявления суммарных антител класса IgA, M, G к Саg-антигену *Helicobacter pylori* методом иммуноферментного анализа.

Всем пациентам была проведена фиброгастродуоденоскопия (ФГДС) с забором витальной биопсии из наиболее измененных участков: 3 биоптата из тела желудка, 2 кусочка из антрального отдела. Морфологическая оценка выполнена с помощью световой микроскопии после окрашивания биоптатов гематоксилином и эозином. Методической основой оценки стали визуально-аналоговые шкалы Massimo Rugge и модифицированного варианта OLGA system, утвержденные Российским обществом патологоанатомов в Самаре в 2009 году [3].

Таким образом, на основании сбора жалоб, анамнеза, физикального осмотра и лабораторно-инструментальных данных обследованные были разделены на три группы согласно поставленному диагнозу: I – контроль – практически здоровые люди с воспалительными изменениями слизистой оболочки желудка, соответствующие 0-1 степени согласно OLGA System – 71 человек (35,3 %); II – группа больных хроническим гастритом, интенсивность воспаления которых по шкале OLGA System соответствовала второй, третьей и четвертой степени – 30 (14,4 %); III – группа онкобольных – 100 человек (49,9 %).

Статистическая обработка проводилась с помощью программ Statistica 6.0, RStudio, SPSS Statistics 17.0. Для выявления факторов, ассоциированных с прогрессированием воспалительных и неопролиферативных изменений слизистой оболочки желудка, применялась логистическая регрессия, Квази-Ньютоновский метод оценивания с пошаговым исключением предикторов. Показателем адекватности построенной модели выступали  $\chi^2$  Пирсона и уровень критической

### Корреспонденцию адресовать:

КРАСИЛЬНИКОВА Полина Леонидовна,  
654007, г. Новокузнецк, пр. Кузнецкстроевский, д. 11,  
МКЦ «Гранд Медика».  
Тел.: +7-913-334-50-42.  
E-mail: aergos0203@mail.ru

значимости  $p < 0,05$ . В случае значимости логистической регрессии определялись исходные параметры эффективности (специфичность и чувствительность), отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Далее проводился ROC-анализ с построением графика ROC-кривой и определением AUC (AreaUnderCurve – площадь под кривой). Сравнительные действия предикторов проводилось попарно.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Методом механического перебора были построены три модели зависимости воспалительного и онкопролиферативного процессов слизистой оболочки желудка от действия факторов риска. Статистически достоверными оказались модели сравнения групп I (практически здоровые) – III (онкологичес-

кие больные) и II (хронический гастрит) – III (рак желудка).

В риски злокачественной трансформации у больных с уже установленным диагнозом хронического гастрита включены суммарные факторы: возраст, ИМТ, избыточное употребление жареного мяса и зависимость от табакокурения (табл. 1). Несмотря на то, что фактор курения оказался статистически незначимым, полученная модель в целом оказалась более эффективной ( $\chi^2$  Пирсона равен 38,4 при уровне значимости  $p = 0,0001$ ) по сравнению с моделью без учета фактора курения. Риск малигнизации напрямую зависел от возраста пациента (ОШ = 1,10;  $p = 0,0002$ ): среди больных с хроническим гастритом средний возраст составил 54,5 года, у лиц с раком желудка – 62,0 года. Употребление жареного мяса среди пациентов с уже развившимся гастритом чаще

**Таблица 1**  
Предикторы, влияющие на риск развития онкопролиферативного процесса для построения модели сравнения II – хронический гастрит, III – рак желудка

**Table 1**  
Predictors affecting the risk of developing the oncologic proliferative process for building a comparison model II (chronic gastritis), a comparison model III (stomach cancer)

Показатель	Коэффициент В	Стандартная ошибка	р-уровень	ОШ	ДИ-	ДИ+	$\chi^2$ Пирсона
Возраст, лет	0,098	0,02	0,0002	1,1	1,05	1,16	14,7
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	0,08	0,05	0,15	1,08	0,97	1,21	2,03
Жар. мясо, нет / да	1,26	0,53	0,02	3,52	1,23	10,1	5,62
Курение, нет / да	0,59	0,53	0,3	1,81	0,63	5,16	1,25
Константа	-7,17	1,97	0,0004	0,0008	0,00001	0,04	13,3

Примечания:  $p = 0,0001$ ,  $\chi^2$  Пирсона = 38,4. Коэффициент В - коэффициент регрессии; ОШ - отношение шансов; ДИ- - нижняя граница 95% доверительного интервала ОШ; ДИ+ - верхняя граница 95% доверительного интервала ОШ.  
Notes:  $p = 0,0001$ , Pearson  $\chi^2 = 38,4$ . Coefficient B is a regression coefficient; OR is odds ratio; CI- denotes the lower limit of the 95% confidence interval of OR; CI+ is the upper limit of the 95% confidence interval of OR.

**Таблица 2**  
Предикторы, влияющие на риск развития онкопролиферативного процесса для построения модели сравнения I – практически здоровая группа контроля, III – рак желудка

**Table 2**  
Predictors affecting the risk of developing the oncologic proliferative process for building a comparison model I (a practically healthy control group), a comparison model III (stomach cancer)

Показатель	Коэффициент В	Стандартная ошибка	р-уровень	ОШ	ДИ-	ДИ+	$\chi^2$ Пирсона
Алкоголь, нет / да	1,44	0,58	0,01	4,22	1,34	13,3	6,16
Соль, нет / да	0,75	0,49	0,12	2,12	0,81	5,53	2,38
Жар. мясо, нет / да	1,14	0,46	0,01	3,13	1,26	7,73	6,18
Носительство НР, нет / да	0,68	0,48	0,2	1,97	0,76	5,15	1,96
Возраст, лет	0,16	0,03	< 0,0001	1,18	1,11	1,24	33,1
Константа	-10,1	1,85	< 0,0001	0,00004	0,000001	0,001	29,9

Примечания:  $P = 0,0001$ ,  $\chi^2$  Пирсона = 95,8. Коэффициент В - коэффициент регрессии; ОШ - отношение шансов; ДИ- - нижняя граница 95% доверительного интервала ОШ; ДИ+ - верхняя граница 95% доверительного интервала ОШ.  
Notes:  $p = 0,0001$ , Pearson  $\chi^2 = 95,8$ . Coefficient B is a regression coefficient; OR is odds ratio; CI- denotes the lower limit of the 95% confidence interval of OR; CI+ is the upper limit of the 95% confidence interval of OR.

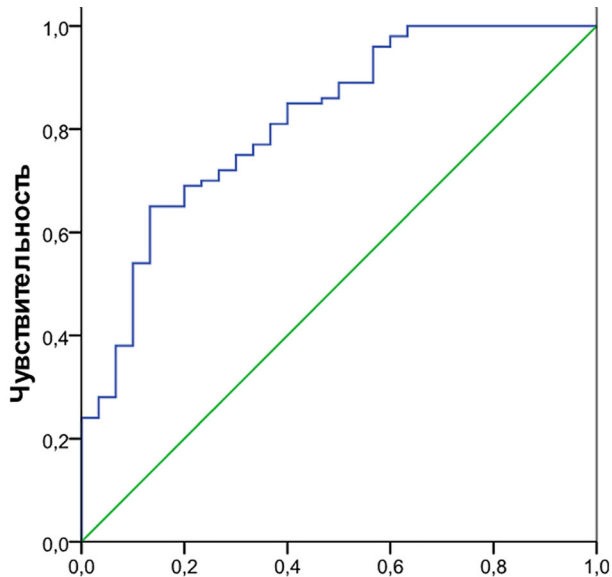
### Сведения об авторах:

КРАСИЛЬНИКОВА Полина Леонидовна, врач-гастроэнтеролог, Медицинский Клинический центр «Гранд Медика», Новокузнецк, Россия. E-mail: aergos0203@mail.ru

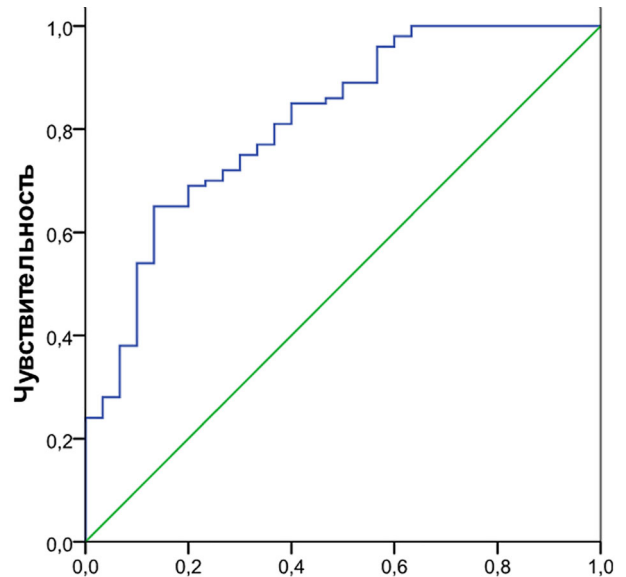
ФИЛИМОНОВ Сергей Николаевич, доктор мед. наук, профессор, директор, ФГБНУ НИИ КППГЗ, г. Новокузнецк, Россия.

ПЛОТНИКОВА Екатерина Юрьевна, доктор мед. наук, профессор, кафедра подготовки врачей первичного звена здравоохранения, руководитель курса клинической гастроэнтерологии, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия.

**Рисунок 1**  
**ROC-кривая классификационной**  
**эффективности модели**  
**«хронический гастрит – рак желудка»**  
**Figure 1**  
**ROC-curve of the classification**  
**efficiency of the model**  
**«chronic gastritis – stomach cancer»**



**Рисунок 2**  
**ROC-кривая классификационной**  
**эффективности модели «контроль**  
**(практически здоровые) – рак желудка»**  
**Figure 2**  
**ROC-curve of the classification**  
**efficiency of the model "control**  
**(practically healthy) – stomach cancer"**



трех раз в неделю также оказало влияние на формирование рака желудка (ОШ = 3,52;  $p = 0,02$ ). Результаты проведения ROC-анализа с построением графика ROC-кривой дали площадь AUC, равную 0,81, что в сопоставлении с экспертной шкалой соответствует высокому качеству классификатора (рис. 1).

При построении модели для групп I-III с пошаговым исключением предикторов прямая зависимость злокачественной трансформации установлена для следующих суммированных факторов: возраст, избыточное употребление жареного мяса, алкоголя и соленой пищи, инфицирование *Helicobacter pylori* (табл. 2). Построенная модель эффективна, так как  $\chi^2$  Пирсона равен 95,8 при уровне значимости  $p = 0,0001$ . Наиболее значимыми стали возраст (ОШ = 1,18;  $p = 0,0001$ ): среди здоровых обследованных средний возраст составил 46,0 лет, у онкологических больных – 62,0 года; избыток жареного мяса в рационе (ОШ = 3,13;  $p = 0,01$ ); злоупотребление алкоголем (ОШ = 4,22;  $p = 0,01$ ). При проведении ROC-анализа площадь AUC равна 0,89, что соответствует высокому качеству классификатора (рис. 2).

В ходе выполненного ROC-анализа найден оптимальный порог отсечения, равный 0,60, с помощью которого рассчитаны возрастные границы в сравни-

ваемых группах при наличии суммарных факторов риска. Полученные результаты свидетельствовали о том, что суммарное действие исследованных предикторов (злоупотребление алкоголем, избыточное потребление жареного мяса и соли (более 4 грамм в сутки) и инфицирование *Helicobacter pylori*) может провоцировать развитие онкологического заболевания в более раннем возрасте (табл. 3).

Сравнение I и II групп участников не дало статистически достоверных результатов. Модель не содержала ни одного значимого фактора риска, хотя в целом и тяготела к достоверной:  $\chi^2$  Пирсона = 6,68 при уровне значимости  $p = 0,08$ . Таким образом, предикторов, способствующих развитию воспалительной инфильтрации слизистой оболочки желудка у жителей Новокузнецка, в данном исследовании не найдено.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что среди жителей крупного промышленного центра Западной Сибири вероятность развития онкологического заболевания желудка выше среди людей, злоупотребляющих алкоголем и приверженных к употреблению

### Information about authors:

KRASILNIKOVA Polina Leonidovna, gastroenterologist, Medical Clinical Center «Grand Medica», Novokuznetsk, Russia. E-mail: aergos0203@mail.ru  
 FILIMONOV Sergey Nikolaevich, doctor of medical sciences, professor, director, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia.

PLOTNIKOVA Ekaterina Yuryevna, doctor of medical sciences, professor, the chair for doctor training of primary health care, the head of clinical gastroenterology course, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia.

Таблица 3

**Зависимость возраста перехода в онкологическое заболевание желудка от суммарного действия предикторов, рассчитанная на основе ROC-анализа модели сравнения I-III групп исследованных, при пороговом отсечении, равном 0,6**

Table 3

**The dependence of the age of transition to stomach cancer on the total action of predictors calculated on the basis of ROC-analysis of the comparison model of I-III groups studied at a threshold cut-off of 0.6**

Количество факторов	Фактор риска	Возраст, лет	
		Практически здоровые	Рак желудка
0	Алкоголь - Соль - Жареное мясо - Носительство НР -	21-65	66 и старше
1	Алкоголь + Соль - Жареное мясо - Носительство НР -	21-54	55 и старше
	Алкоголь - Соль + Жареное мясо - Носительство НР -	21-63	64 и старше
	Алкоголь - Соль - Жареное мясо + Носительство НР -	21-57	58 и старше
	Алкоголь - Соль - Жареное мясо - Носительство НР +	21-62	63 и старше
2	Алкоголь + Соль + Жареное мясо - Носительство НР -	21-52	53 и старше
	Алкоголь + Соль - Жареное мясо + Носительство НР -	21-45	46 и старше
	Алкоголь + Соль - Жареное мясо - Носительство НР +	21-49	50 и старше
2	Алкоголь - Соль + Жареное мясо + Носительство НР -	21-55	56 и старше
	Алкоголь - Соль + Жареное мясо - Носительство НР +	21-59	60 и старше
	Алкоголь - Соль - Жареное мясо + Носительство НР +	21-52	53 и старше
	Алкоголь - Соль + Жареное мясо + Носительство НР +	21-51	52 и старше
3	Алкоголь + Соль - Жареное мясо + Носительство НР +	21-41	42 и старше
	Алкоголь + Соль + Жареное мясо - Носительство НР +	21-48	49 и старше
	Алкоголь + Соль + Жареное мясо + Носительство НР -	21-43	44 и старше
4	Алкоголь + Соль + Жареное мясо + Носительство НР +	21-39	40 и старше

жареного мяса, причем злоупотребление алкоголем играет отрицательную роль вне зависимости от наличия у пациента воспалительных изменений в слизистой оболочке желудка. Таким образом, проведенное исследование подтвердило литературные данные о роли пищевых пристрастий, вредных привычек и возраста в риске развития рака желудка. Но, учитывая отсутствие влияния этих факторов на формирование воспалительной инфильтрации СОЖ, механизм канцерогенеза не связан с течением каскада P. Correa. Хотелось бы отметить, что, несмотря на доказанную роль инфекции *Helicobacter pylori* в процессе малигнизации СОЖ, в данном исследовании эта инфекция не стала

статистически значимым предиктором и проявила себя лишь в суммарном воздействии с другими исследованными факторами. Этот результат соответствует ряду работ европейских и азиатских исследователей, также не нашедших связи между инфицированием *Helicobacter pylori* и процессом канцерогенеза в СОЖ.

#### Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

- Correa P, Piazeulo MB. The gastric precancerous cascade. *J. Dig. Dis.* 2012; 13: 2-9. <https://doi.org/10.1111/j.1751-2980.2011.00550.x>
- Aruin LI, Kononov AV, Mozgovoy SI. New classification of chronic gastritis. In: *Topical issues of pathological anatomy: the materials of the congress of the Russian society of pathologists. Vol. 1.* Samara, 2009. P. 5-8. Russian (Аруин Л.И., Кононов А.В., Мозговой С.И. Новая классифи-

- кация хронического гастрита //Актуальные вопросы патологической анатомии: матер. съезда Рос. общ-ва патологоанатомов. Т. 1. Самара, 2009. С. 5-8.)
3. Tsimmerman YaS, Zakharova YuA. Kyoto consensus – the new etiological classification of chronic gastritis and its discussion. *Clinical Medicine*. 2017; 95(2): 181-188. Russian (Циммерман Я.С., Захарова Ю.А. Киотский консенсус – новая этиологическая классификация гастрита и ее обсуждение //Клиническая медицина. 2017. Т. 95, № 2. С. 181-188.)
  4. Vishnyakov AA. Modern aspects of the clinic, diagnosis and treatment of gastric cancer. *Russian Medical Journal*. 1998; 6(10): 651-657. Russian (Вишняков А.А. Современные аспекты клиники, диагностики и лечения рака желудка //Русский медицинский журнал. 1998. Т. 6, № 10. С. 651-657.)
  5. Imyaninov EN. Epidemiology and biology of gastric cancer. *Practical Oncology*. 2009; 10(1): 1-7. Russian (Имянитов Е.Н. Эпидемиология и биология рака желудка //Практическая онкология. 2009. Т. 10, № 1. С. 1-7.)
  6. Nenasteva AYu. Psychometric scales used in modern clinical addiction medicine. *Narcology Issues*. 2018; (7): 46-71. Russian (Ненастьева А.Ю. Психометрические шкалы в современной клинической наркологии //Вопросы наркологии. 2018. № 7. С. 46-71.)
  7. Bradbury KE, Appleby PN, Key TJ. Fruit, vegetable, and fiber intake in relation to cancer risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Am. J. Clin. Nutr.* 2014; 100 Suppl. 1: 394S-398S. DOI: 10.3945/ajcn.113.071357.

