

Т.Г. Опенко, О.В. Решетников

ДИГЕСТИВНЫЕ РАКИ



НОВОСИБИРСК
ИЗДАТЕЛЬСТВО СО РАН
2021

УДК 616-006
ББК 55.6
О-60

Опенко Т.Г. Дигестивные раки / Т.Г. Опенко, О.В. Решетников. – Ново-О-60 сибирск : Издательство СО РАН, 2021. – 118 с.

Предлагаемая монография является результатом многолетних исследований авторов в области актуальной проблемы онкологии: злокачественных новообразований пищеварительной системы. Представлен уникальный эпидемиологический материал популяционного регистра рака, в который включены персонифицированные данные обо всех впервые выявленных случаях ЗНО на определённой (в течение всего срока наблюдения одной и той же) территории Новосибирска. С помощью популяционного регистра рака показана динамика заболеваемости ЗНО с необходимой стратификацией по полу, возрасту, месту проживания, морфологии опухоли, стадии процесса, исходов. Проведённое эпидемиологическое исследование позволило выявить закономерности распространения злокачественных опухолей пищеварительной системы в Новосибирске. Найдены закономерности распространения дигестивных раков, тенденции заболеваемости и смертности, описаны основные факторы риска. Полученные результаты могут служить основой для создания программ оценки индивидуального риска дигестивного рака на скрининге.

Монография предназначена для врачей-онкологов, эпидемиологов, гастроэнтерологов, профпатологов, а также всех интересующихся данной проблемой.

Рецензенты:

Ефремов Анатолий Васильевич,
д-р мед. наук, д-р социол. наук, профессор, академик РАН,
заслуженный деятель науки РФ,
директор АНО «Международная оздоровительная клиника», Новосибирск, Россия

Медведев Аркадий Спартакович,
д-р мед. наук, профессор, академик РАЕН
директор Научно-образовательного центра биотехнологий и реабилитационно-профилактической медицины Севастопольского государственного университета,
Севастополь, Россия

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	5
МЕТОДОЛОГИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ	11
СОВРЕМЕННЫЕ КОНЦЕПЦИИ КАНЦЕРОГЕНЕЗА	13
ДИНАМИКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ЗНО В НОВОСИБИРСКЕ	21
ДИГЕСТИВНЫЕ РАКИ	23
РАК ЖЕЛУДКА	28
РАК ЖЕЛУДКА И СЕРОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ АТРОФИЧЕСКОГО ГАСТРИТА	39
КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК	45
РАК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	59
РАК ПЕЧЕНИ	70
РАК ПИЩЕВОДА	79
ДРУГИЕ ДИГЕСТИВНЫЕ РАКИ	89
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	103
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	104

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АК	- аденокарцинома
АКСК	- анализ кала на скрытую кровь
ВГВ	- вирус гепатита В
ВГС	- вирус гепатита С
ВОЗ	- Всемирная организация здравоохранения
ГИ	- гиперинсулинемия
ГЦК	- гепатоцеллюлярная карцинома
ГЭРБ	- гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ДИ (CI)	- доверительный интервал (confidence interval)
ДЛП	- дислиппротеидемия
ЖКБ	- желчнокаменная болезнь
ЗНО	- злокачественные новообразования
ИАК	- иммунохимический анализ кала
ИАКСК	- иммунохимический анализ кала на скрытую кровь
ИР	- инсулинорезистентность
КРР	- колоректальный рак
МАИР	- Международное агентство по изучению рака
МКБ-10	- Международная классификация болезней 10-го пересмотра
МС	- метаболический синдром
ННКР	- наследственный неполипозный колоректальный рак
ОР	- относительный риск
ОШ (OR)	- отношение шансов
ПБ	- пищевод Барретта
ПГ	- пепсиноген
ПДК	- предельно допустимая концентрация
ПК	- плоскоклеточная карцинома
РВПЖП	- рак внепечёночных желчевыводящих протоков
РЖ	- рак желудка
РЖП	- рак желчного пузыря
РП	- рак печени
РПЖ	- рак поджелудочной железы
РПищ	- рак пищевода
РПК	- рак прямой кишки
РТК	- рак толстой кишки
РЭА	- раково-эмбриональный антиген
САП	- семейный аденоматозный полипоз
ТГ	- триглицериды
ТНМ (TNM)	- международная классификация злокачественных новообразований (T – tumor, N – nodulus, M – metastasis)
ФАП	- фельдшерско-акушерский пункт
ФР	- фактор риска
ХАГ	- хронический атрофический гастрит
ХНИЗ	- хронические неинфекционные заболевания
ХСЛВП	- холестерин липопротеидов высокой плотности
ХСЛНП	- холестерин липопротеидов низкой плотности

ВВЕДЕНИЕ

Большая часть болезней наших – это дело наших собственных рук; мы могли бы почти всех их избежать, если бы сохранили образ жизни простой, однообразный и уединённый, который предписан нам был природою.

Ж.-Ж. Руссо

Злокачественные новообразования (ЗНО) представляют проблему высокой социальной значимости, поскольку являются одной из основных причин смертности и инвалидизации населения развитых стран и ведут к значительной утрате трудоспособности. В России ЗНО органов пищеварения формируют самую большую по своему удельному весу группу. Среди мужчин ЗНО органов пищеварения находятся на первом месте в структуре заболеваемости раком (27 %) и смертности от него (35 %). Удельный вес ЗНО органов пищеварения у женщин занимает второе место по заболеваемости (22 %) после ЗНО органов репродуктивной системы, первое – по смертности от ЗНО (35 %) (ЗНО в России..., 2019).

По данным многолетних наблюдений, тенденции заболеваемости и смертности от дигестивных раков разных локализаций различаются и нередко разнонаправлены. Необходим подробный анализ динамики показателей, который можно выполнить, имея достоверные исходные данные.

Научно-исследовательский институт терапии СО РАМН г. Новосибирска (в настоящее время НИИТПМ – филиал ФИЦ ИЦиГ СО РАН) располагает экспериментальным образцом популяционного регистра рака, созданным усилиями сотрудников института в период с 1988 г. по настоящее время. Регистр включает записи обо всех впервые выявленных ЗНО, возникших на территории двух типичных административных районов Новосибирска (Кировского и Октябрьского) с населением около 375 000 жителей, и имеет более 30 тыс. записей.

Популяционный регистр рака НИИ терапии СО РАМН основан на данных о впервые выявленных на этой территории случаях ЗНО всех локализаций, полученных из учреждений практического здравоохранения. В разные годы сбором данных и формированием регистра рака занимались сотрудники этого института: д.м.н. Г.И. Симонова (1988 г.), И. Смердов, Я.Ю. Кремзер, к.м.н. О.В. Стефанова (1992–2002), Т.Г. Опенко (2004–2013), к.м.н. Т.М. Никитенко (2014 г. и далее), которые выполняли основную задачу регистра – систематический сбор данных по определённой схеме и их регистрацию. Ведение регистра – это кропотливая деятельность, требующая аккуратности, терпения,

упорства, трудолюбия и настойчивости. Сбор данных вёлся годами непрерывно. Ведущий специалист регистра рака, как правило, врач-онколог. Работа с первичной медицинской документацией требует понимания не только специальной терминологии, но и сути происходящих явлений, знания, как выглядит на практике всё то, что будет внесено в регистр в виде формализованных переменных. Это позволяет оценивать достоверность записей в регистре и избегать ошибок.

Данные для регистра создаются работниками практического здравоохранения, врачами, фельдшерами, медсёстрами, сотрудниками организационно-методических отделов, благодаря труду которых появляются и сохраняются в виде первичных учётных документов сведения о выявленных на изучаемой территории случаях рака. Без их повседневного труда никакой регистр невозможен. Эта организационная основа была заложена в советское время. У нас в стране впервые в мире по Постановлению Правительства об организации Государственной онкологической службы СССР в 1945 г. была начата обязательная регистрация онкологических больных. Также впервые в мире в Советском Союзе были созданы специализированные онкологические подразделения по принципу вертикальной подчинённости: смотровой кабинет (или фельдшерско-акушерский пункт (ФАП) в сельской местности) → онкологический кабинет (амбулаторная служба) → онкодиспансер (стационар для специализированного лечения) → онкологический институт (научные исследования на клинической базе) (Петерсон, 1980). Любой нуждающийся в консультации, диагностике или специальном лечении человек в минимальные сроки мог получить необходимую помощь. Реалии современного состояния медицины побуждают добавить – быстро и совершенно бесплатно. В 1954 г. введена в практику обязательная регистрация ЗНО на всей территории страны и пожизненный учёт выявленных случаев ЗНО на всех административных территориях страны (Приказ Минздрава № 270). Регистрация случаев ЗНО была начата в СССР тогда, когда ни в одной стране подобного опыта ещё не было. В Новосибирске одним из основателей первого в городе специализированного онкологического отделения, впоследствии ставшего Областным онкологическим диспансером, был Габриэль Людвигович Такач (1923–2001 гг.).

В настоящее время в вертикаль «онкокабинет–онкодиспансер–онкологический институт» параллельно стали включаться специализированные онкологические диагностические центры, которые оснащены современным оборудованием и предназначены для быстрого выполнения диагностических исследований пациентам с подозрением на злокачественную опухоль. Первый центр открыт в Волгограде, и есть надежда, что подобных центров станет достаточно. «Надежда» – такое название носит крупный, хорошо оснащённый Алтайский краевой онкологический диспансер в Барнауле, в котором организована онкологическая помощь пациентам на самом высоком уровне (главный врач д.м.н. А.Ф. Лазарев).

Повсеместная регистрация данных о впервые выявленных случаях ЗНО, накопление больших массивов информации на бумажных носителях, а также

появление и доступность цифровых технологий создали материальную основу для электронных регистров рака, которые сейчас повсеместно развиваются. Для них именно первичные учётные документы онкологического больного («Извещение о впервые выявленном случае злокачественного новообразования», «Регистрационная карта онкологического больного», «Выписка из стационара» и др.) являются главным источником информации (Приказ МЗ РФ от 23.12.96 № 420).

В работе над нашим регистром рака мы опирались только на эти данные, исходя из твёрдой убеждённости о добросовестности регистрации всех видов опухолей, их стадий, морфологических форм, сроков выявления, видов лечения, исходов и других данных в первичной документации медицинскими работниками практического здравоохранения. До 2012 г. ведения регистра рака одним из авторов (Т.Г. Опенко) даётся личная гарантия достоверности и аккуратности включения сведений в регистр, выверения записей прошлых лет и добавления новых данных.

Регистр является популяционным, поскольку в него включены персонафицированные данные обо всех впервые выявленных случаях ЗНО на определённой (одной и той же в течение всего срока наблюдения) территории Новосибирска (два района).

Для ведения популяционного регистра рака НИИ терапии СО РАМН были использованы самые простые и доступные информационные системы. Начало регистра НИИ терапии велось в программе MS-DOS, продолжение – в Excel for Windows. Статистическая обработка данных могла осуществляться в любых распространённых операторах. Нами успешно использована программа SPSS, версия 11.5. Данные формализованы в виде 34 основных переменных, из которых 28 цифровые и могут быть математически обработаны в программе, 6 – текстовые, поддаются сортировке и обрабатываются путём введения дополнительных условий. Заметных материальных вложений в техническое оснащение регистра рака никогда не было, практически во все периоды времени над ним работал один человек (перечисленные выше сотрудники), а в итоге получен уникальный научный материал. Его уникальность заключается в том, что собран и систематизирован массив информации обо всех случаях ЗНО на значительной территории за длительное время, и эти данные использованы для эпидемиологических исследований.

Анализ данных регистра рака – самый сложный этап в работе. Формальный машинный обсчёт данных не заменит аналитически мыслящего специалиста. Только творческое осмысление с учётом своих знаний и опыта позволяет улавливать закономерности, отыскивать связи, делать заключения, строить прогноз и предлагать пути профилактики. Поэтому необходимо, чтобы с регистром рака работал человек, имеющий опыт в практической онкологии.

В настоящее время в России публикуется много работ по дескриптивным исследованиям, но мало работ по аналитической эпидемиологии. О недостаточности описательных эпидемиологических исследований отечественные онкологи писали ещё полвека назад (Эпидемиология рака в странах СЭВ, 1979).

Появление регистров рака и их доступность для серьёзных заинтересованных исследователей, сопоставление данных регистров с результатами экологического мониторинга, демографическими данными, с особенностями профессионального и промышленного профиля территории, с природными факторами, пищевыми привычками населения и прочими условиями, а также с данными из других регистров и научно обоснованный анализ всей этой информации позволяют получить новые знания о злокачественных опухолях, часть из которых другим путём получить невозможно.

В регистр включаются все нозологические единицы II класса заболеваний по МКБ-10 (C00–C97), а не только социально значимые по определению МЗ РФ (Приказ МЗ № 281), целесообразность чего подтверждена нашим опытом. С появлением новых научных задач возникает потребность использовать имеющиеся в регистре данные прошлых лет. Однако если там нет информации о редких опухолях, то собрать отсутствующие сведения уже невозможно. Например, в последние годы отмечается рост заболеваемости злокачественной меланомой. Появилась потребность в эпидемиологическом анализе, но меланомы ранее не включались отдельной строкой в отчёты онкологических учреждений. Поэтому сравнительный анализ можно выполнить только за относительно короткий промежуток времени или на основании данных регистра, если в нём есть эта информация. Аналогичный пример – высокий интерес в последние годы к нейробластомам. В отчётах онкологических учреждений опухоли нервной системы включались в строку «прочие». Данные о них можно извлечь только из регистров. В нашем исследовании (в частности) проанализированы заболеваемость и смертность от рака желчного пузыря и рака внепечёночных желчных протоков, которые являются относительно редкими опухолями и в официальной статистике детально не анализируются. Регистр рака позволил провести подробный анализ. Анализ ЗНО любых локализаций возможен за весь период ведения регистра, с 1988 г. по настоящее время (здесь: по 2012 г. включительно).

Существование регистров на разных территориях позволяет проводить сравнительные исследования заболеваемости, даже если формат ведения баз данных не совпадает. Благодаря наличию общих формальных признаков можно сопоставлять базы данных. К совместным исследованиям призывает также Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), которая предлагает использовать специально разработанные программы CanReg5 для ведения регистров рака и IARCcrgTools для проверки данных, свободно распространяемые МАИР, и Международную классификацию болезней по онкологии третьего пересмотра (МКБ-О-3) для кодирования ЗНО согласно Астанинским рекомендациям 2014 г. (Astana recommendations, 2014). Безусловно, создание унифицированных баз данных необходимо. Это позволит поднять исследования эпидемиологии рака на новый уровень.

Сейчас пересматриваются традиционные классификации стадий рака (система ТНМ) и предлагаются новые, учитывающие современные достижения молекулярной биологии и лабораторной диагностики, основанные не

только на анатомической распространённости опухоли, но и на определении биомаркеров. Планируется ввести понятие «прогностической» стадии (New US Cancer Staging System Debuts, 2017).

На территории США в 2018 г. уже вводится ТНМ 8-го пересмотра (Портал «Медвестник», <https://medvestnik.ru/content/news/html>). В связи с этим могут возникнуть сложности сопоставления уже имеющихся регистров рака с новыми.

В настоящее время возникла острая необходимость в урегулировании правового статуса регистров рака. Сведения, необходимые для внесения в регистр, становятся труднодоступными. Ограничение доступа регламентируется законом РФ «О персональных данных». Необходимо инициировать внесение поправок, в которых будет оговариваться возможность получения данных из разных источников для проведения научных исследований, учитывая научную значимость и практическую пользу таких исследований для всего общества.

Указом Президента РФ № 598 «О совершенствовании государственной политики в сфере здравоохранения» от 7 мая 2012 г. Правительство России обязывалось обеспечить снижение смертности от новообразований до 192,8 случая на 100 тыс. населения к 2018 г. По официальным данным (ЗНО в России..., 2019), в РФ в 2018 г. от ЗНО умерло 293 704 человека (в 2017 г. – 290 662 человека), а смертность составила 200/100 000 (232/100 000 у мужчин и 172/100 000 у женщин), не снизившись до директивных показателей. Этот факт наглядно демонстрирует, что проблема не так проста, как кажется с высоты административного олимпа. Кроме того, даже поверхностный анализ показателей последних лет ставит под сомнение их достоверность. Представляется очевидным, что повлиять на онкологическую ситуацию в стране можно, только понимая суть и детали происходящих процессов, причины появления злокачественных опухолей, и важно видеть дефекты организации онкологической помощи. В этой аналитической работе очень помогают популяционные раковые регистры, поэтому их надо развивать интенсивно, используя современные цифровые технологии и возможности.

С помощью популяционного регистра рака изучается динамика заболеваемости ЗНО с необходимой стратификацией по полу, возрасту, месту проживания, морфологии опухоли, стадии процесса, исходов. Данные сопоставляются с информацией из других источников, что позволяет делать заключения о влиянии факторов риска. Сотрудниками НИИ терапии СО РАМН совместно с Институтом вычислительной математики и математической геофизики СО РАН (гл. науч. сотрудник ИВМиМГ СО РАН д.м.н. В.Ф. Рапута) проведены исследования связи между загрязнением окружающей среды Новосибирским оловомкомбинатом и заболеваемостью жителей прилегающих к нему территорий хроническими неинфекционными заболеваниями (ХНИЗ) и раком (Рапута и др., 2010а), между заболеваемостью ЗНО и проживанием вблизи промышленных предприятий в г. Искитиме и Искитимском районе Новосибирской области (Рапута и др., 2010б; Опенко и др., 2011б–г), а также сравнительное исследование заболеваемости ЗНО и другими ХНИЗ жителей вблизи крупной

автомагистрали в Новосибирске (Опенко, Рапута, 2012, 2015; Опенко и др., 2013а). Появление в последние годы спутниковых данных по загрязнению окружающей среды выбросами промышленных предприятий (информация ИВМиМГ СО РАН) открывает перед исследователями дополнительные возможности. Такие работы проводятся с участием специалистов из разных областей знания – математиков, физиков, химиков, экологов и других учёных немедицинских специальностей.

Следует особо отметить, что в регистрах рака не должно происходить накопления гигантских объёмов данных, чтобы не захлебнуться в море информации, которая не может полноценно использоваться, как это наблюдается, например, в некоторых промышленных отраслях (Хапров, 2013). Сбор данных должен быть ограничен рациональным объёмом, переменные – закодированы простейшим способом, а сам процесс сбора данных – унифицирован. В России канцер-регистры должны использовать и совершенствовать исторически накопленный опыт сбора и обработки данных в онкологической практике.

Авторы выражают искреннюю признательность сотрудникам НИИ терапии СО РАМН, оказавшим неоценимую поддержку при сборе и подготовке материала: д.м.н. профессору С.А. Курилович, д.м.н. Г.И. Симоновой, д.м.н. профессору С.К. Малютиной, чл.-кор. РАН, профессору Ю.И. Рагино, к.м.н. И.О. Светловой.

МЕТОДОЛОГИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данные для исследования получены из популяционного регистра рака ФГБУ НИИ терапии СО РАМН за период с 1988 по 2012 г. Территория регистра – это два типичных района г. Новосибирска (Октябрьский и Кировский), имеющие население около 375 000 человек, или приблизительно четвертая часть всех жителей города. В разные годы формированием регистра занимались сотрудники института д.м.н. Г.И. Симонова, И. Смердов, Я.Ю. Кремзер, к.м.н. О.В. Стефанова, Т.Г. Опенко, к.м.н. Т.М. Никитенко. На 1 января 2013 г. в базе данных было 30 436 записей обо всех впервые выявленных случаях рака. Большой объём выборки (население района) и значительный период сбора информации (25 лет) позволяют экстраполировать полученные результаты на всю популяцию Новосибирска.

Целью регистра рака является мониторинг ЗНО на конкретной территории, который включает сбор, хранение и обработку информации обо всех выявленных случаях злокачественных опухолей любых локализаций, а также анализ заболеваемости, смертности, распространённости и эпидемиологический прогноз на основе базы данных всех впервые выявленных случаев рака. Информация о каждом впервые выявленном случае рака, независимо от вида медицинского учреждения, в обязательном порядке в форме извещения передаётся в головное учреждение – городской онкологический диспансер, а из областных медицинских учреждений Новосибирской области – в областной онкологический диспансер, где анализируется и обобщается в виде годовых отчётов.

Регистр рака формируется по официальным документам: извещениям о впервые выявленных случаях ЗНО (ф. № 281), контрольным картам диспансерного наблюдения (ф. № 030-6/у), записям в журналах учёта диспансерных больных, врачебным свидетельствам о смерти (ф. № 106/у-84). Проводится выкопировка сведений из первичных документов в поликлиниках города в течение года и контроль полученной информации в городском онкологическом диспансере один раз в год (после составления годового отчёта поликлиниками).

Регистр представлен картотекой, в которой на каждый случай ЗНО заведена отдельная карта, и компьютерной базой данных в виде единого файла в программе SPSS, версия 11.5.

Первичным документом регистра является индивидуальная карта, в которой содержатся следующие сведения:

– паспортные данные пациента (фамилия, имя, отчество, адрес, пол, число, год и месяц рождения, смерти, возраст);

- дата установления диагноза (число, месяц, год);
- диагноз (клинический диагноз, код по МКБ-10, клиническая стадия, морфологический диагноз, клинические и лабораторные методы верификации);
- основной метод лечения (оперативное, лучевое, химиотерапевтическое, гормональное, комбинированное, симптоматическое, другое);
- причина смерти (код по МКБ-10).

Критерии включения в регистр: все впервые выявленные случаи ЗНО у лиц, прописанных на данной территории. Не включаются ранее выявленные ЗНО, *cancer in situ*, доброкачественные опухоли, предраковые заболевания. Все случаи рака кодируются по МКБ-10, II класс, кодами C00–C97. Опухоли доброкачественные и неопределённого характера в регистр рака и в настоящее исследование не включены.

Уровень морфологической верификации диагнозов составил 85–92 % (2000–2012 гг.).

Переменные ($n = 34$): текстовые переменные ($n = 8$) кодируются дополнительно и численные ($n = 26$), все подлежат статистической обработке в программах Excel for Windows, SPSS 11.5. Обработка данных проведена с использованием стандартных статистических методов (Бююль, Цёфель, 2005).

Расчёт стандартизованных показателей проводится с учётом актуальных данных переписи населения Государственного комитета статистики Новосибирска.

В целом популяционный регистр рака содержит персонифицированные данные обо всех впервые зарегистрированных с 1 января 1988 г. по 31 декабря 2012 г. случаях ЗНО на территории двух крупных типичных районов г. Новосибирска.

Данные о смерти от рака или других причин уточняются по регистру общей смертности (работает с 1985 г. по настоящее время), который содержит (на конец декабря 2012 г.) более 60 тыс. записей; ответственный за ведение – вед. науч. сотр. к.м.н. С.Н. Богатырёв. Базу данных регистра общей смертности пополняют на основании врачебных свидетельств о смерти (форма № 106/у) и по дополнительным источникам информации (выписки из историй болезни, журналы вскрытий судебно-медицинской экспертизы). В неё включают все случаи смерти от любых причин на территории двух районов у лиц, постоянно в них проживающих. Регистр общей смертности представляет собой дублирующие друг друга электронную базу данных и бумажную картотеку, где указаны паспортные данные и причины смерти, код присваивается по МКБ-10. Данные регистра общей смертности используются для уточнения причин и сроков смерти пациентов, включённых в регистр рака. Анализ данных проводится, есть публикации (Симонова и др., 2011).

СОВРЕМЕННЫЕ КОНЦЕПЦИИ КАНЦЕРОГЕНЕЗА

Канцерогенез – это многостадийный процесс с участием экзогенных (окружающая среда, образ жизни) и эндогенных (генетических, гормональных, иммунологических) факторов и их сочетаний, сопровождающийся изменением генетического материала клеток организма и нарушениями в системе иммунитета. Идея о полиэтиологической природе рака была высказана ещё в XIX веке профессором В.В. Подвысоцким: «...не может быть одной, единой причины различных опухолей, так как избыточный рост тканей может быть вызван различными способами», придававшим главное значение влиянию экзогенных факторов (Петерсон, 1980). Однако строгое научное подтверждение эта теория получает только сейчас, благодаря современным открытиям в молекулярной биологии. Характер и интенсивность факторов риска (ФР) способствуют переходу из одной стадии в другую, ускорению или замедлению процесса канцерогенеза. Канцерогенез представляет собой реакцию ковалентного связывания метаболитов канцерогенных веществ с ДНК и белками клетки и образованием аддуктов канцероген-ДНК и канцероген-белок, которые обуславливают возникновение в клеточных генах точковых мутаций и других повреждений, приводящих к активации онкогенов и инактивации генов-супрессоров (Weinstein et al., 1995; Perera, 1996; Заридзе, 2002, 2004).

Канцерогенез принято рассматривать как последовательную цепь событий: воздействие канцерогена извне (зависит от уровня канцерогенов в окружающей среде) → накопление определённого уровня канцерогенных веществ или их метаболитов в организме → накопление биологически эффективной дозы (аддукты канцероген-ДНК, канцероген-белок) → ранние биологические эффекты (хромосомные aberrации, микроядра в клетках) → генетические мутации (активация онкогенов, инактивация генов-супрессоров) → деление клетки и увеличение опухолевой массы → клинические проявления злокачественной опухоли. На всех этапах канцерогенеза генетическая предрасположенность, особенности питания и состояние системы иммунитета играют роль предрасполагающих факторов (Заридзе, 2002). В настоящее время изучены онкогены и гены-супрессоры, получены данные о видоспецифичности генетических изменений и спектра мутаций в клеточных онкогенах и генах-супрессорах.

Относительный риск развития рака в связи с неблагоприятным фенотипом не превышает 5–10 % (Онкология, 2008). Суммарный вклад факторов окружающей среды (ультрафиолетовое излучение, качество атмосферного воздуха и воды), образа жизни (курение, питание, профессиональная деятельность, репродуктивное поведение, низкая физическая активность и алкоголь)

и инфекций в развитие злокачественных новообразований гораздо выше. Воздействие факторов риска приводит к нарушениям различного характера. При воспалительных и репаративных процессах возрастает пул делящихся клеток и увеличивается риск их злокачественной трансформации. При метаболических и дисгормональных – ухудшается элиминация канцерогенов и снижается иммунитет. Например, длительная дислиппротеидемия (гипертриглицеридемия) является одним из этиологических факторов хронического панкреатита (Горгун, 2003), а хронический панкреатит, в свою очередь, – это факультативный предрак поджелудочной железы. При дислиппротеидемии (ДЛП) происходит системное поражение органов (облитерирующий атеросклероз, хроническая ишемическая болезнь сердца и органов пищеварения, неалкогольная жировая болезнь печени, холестероз желчного пузыря, липогенный панкреатит и др.), что патогенетически связано с нарушениями липидного гомеостаза и входит в понятие липидного дистресс-синдрома (Савельев и др., 2002).

В научных публикациях последних лет высказывается гипотеза об общих ФР злокачественных опухолей и других хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ). Этот вопрос обсуждается с того времени, когда начало формироваться представление о связи между некоторыми физиологическими нарушениями или привычками и увеличением риска развития ряда заболеваний, в том числе рака (Reaven, 1988, 2003, 2004; Rett, Wicklmayr, 1994; Бутрова, 2001; Чибисов и др., 2008). Сама концепция факторов риска появилась в 80-х годах прошлого века и нашла широкое применение в исследованиях причинно-следственных отношений здоровья и болезни. Так, Bjorntorp P. (1990) предположил, что «западный» стиль жизни, включающий нерациональное питание, употребление алкоголя, курение, стресс и низкую физическую нагрузку, приводит к нарушениям липидного обмена, избыточному накоплению жира в организме и развитию каскада метаболических сдвигов. В настоящее время это уже не вызывает сомнения.

Представления о связи возраста, липидно-метаболических и иммунологических процессов с развитием рака были сформулированы В.М. Дильманом в 70-е годы XX столетия. Он предположил, что между болезнями, связанными с нормальным механизмом развития и старения, должны существовать общие патогенетические признаки (Дильман, 1983).

В настоящее время неоспоримыми ФР ХНИЗ считаются дислиппротеинемии, артериальная гипертензия, нарушение толерантности к углеводам, избыточное потребление калорийной пищи, абдоминальное ожирение и низкий уровень физической активности; и есть научные доказательства того, что эти же ФР повышают риск развития ЗНО (Michaud et al., 2001, 2005). Распространённость липидно-метаболических и гемодинамических факторов риска в современных популяциях чрезвычайно высока (Reaven, 1988, 2004; Шляхто и др., 2009), а риск развития ЗНО многократно увеличивается с возрастом. В отношении рака это может упрощённо объясняться увеличением времени экспозиции канцерогенами и накоплением повреждений ДНК. С позиции нейроэндокринологической теории старения формирование возрастной патологии осуществляется через генетически запрограммированное нарушение чувстви-

тельности гипоталамуса к регуляторным гомеостатическим сигналам. Следствием возрастных изменений в системе метаболической регуляции аппетита и энергетического обмена является нарастание массы висцерального жира, снижение чувствительности тканей к инсулину и развитие атеросклероза (Анисимов, 2008). Ожирение как результат нарушений в системе гомеостаза приводит к снижению иммунитета и развитию феномена метаболической иммунодепрессии. При метаболической иммунодепрессии возникает комплекс: снижение толерантности к углеводам, повышение концентрации жирных кислот в крови, ХСЛНП, гиперинсулинемия и т. д. Иммунодепрессия повышает риск развития рака. К основным кандидатам на роль метаболических иммунодепрессантов относят холестерин, β -липопротеиды, жирные кислоты, инсулин и кортизол (Дильман, 1983).

В современных исследованиях доказано, что инсулин играет важную роль в патогенезе рака толстой кишки, простаты, поджелудочной железы и молочной железы. Хроническое воспаление и нарушения в системе цитокинов увеличивают темп опухолевой прогрессии, а инсулин и инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1) способствуют ускоренному делению клеток опухоли. К развитию инсулинорезистентности (ИР) и гиперинсулинемии (ГИ) приводят увеличение массы тела, снижение физической активности и обусловленные стрессом изменения в нейроэндокринной регуляции метаболических процессов (Boyd, 2003; Pischon et al., 2006, 2008; Renehan et al., 2008; Percik, Stumvoll, 2009). Ожирение является важным фактором риска развития колоректального рака (КРР). Риск его развития у мужчин с ожирением в 1,5–2 раза выше по сравнению с мужчинами с нормальной массой тела (Giovannucci, 2007). У женщин с высокими значениями окружности талии (прямая корреляция с количеством висцерального жира) найден высокий риск КРР (Otake et al., 2005, 2010). Малоактивный образ жизни, сахарный диабет второго типа, гипергликемия и гиперинсулинемия признаны ФР развития КРР (Giovannucci, Michaud, 2007). Изучается механизм влияния ожирения на развитие рака поджелудочной железы. Систематическое употребление большого количества жирной пищи приводит к повышению концентрации холецистокинина-панкреозимина и липолитических ферментов в её секрете. В результате происходит преципитация белка с образованием «белковых пробок» в просвете ацинусов и мелких протоков железы, отток секрета нарушается, его застой способствует развитию панкреатита. Гиперлипидемия сопряжена с повышением уровня эстрогенов, перенасыщением желчи холестерином и образованием микролитов в желчном пузыре. Выделение микролитов в холедох приводит к развитию пупиллита и пупиллярного стеноза, повышению давления в протоках поджелудочной железы и появлению эпизодов панкреатита, во время которых повреждается экзо- и эндокринный аппарат железы. Затем развивается хронический обструктивный панкреатит, а в дальнейшем происходит деструкция островков Лангерганса и развивается сахарный диабет (Michaud et al., 2001). На сегодняшний день установлено, что ГИ, возникающая при ожирении, играет важную роль и в панкреатическом канцерогенезе. Она приводит к повышению уровня инсулиноподобного фактора роста-1 и гипергликемии, провоцирует

оксидативный стресс, повреждение и пролиферативный рост в клетках поджелудочной железы (Michaud et al., 2001; Patel et al., 2004).

В крупном когортном исследовании (более 10 000 случаев рака поджелудочной железы) показано, что риск развития РПЖ увеличивается от 1,2 до 3 раз при ожирении (ИМТ ≥ 30) по сравнению с лицами, имеющими ИМТ ≤ 25 (Berrington de Gonzalez et al., 2003; Giovannucci, 2007).

В крупных проспективных когортных исследованиях Nurses' Health Study (начато в 1976 г., $n = 117$ тыс. женщин, 30–55 лет) и Health Professionals Follow-up Study (начато в 1986 г., $n = 46$ тыс. мужчин, 40–75 лет), продолжавшихся в течение 20 лет, показано, что ГИ повышает риск развития КРР среди лиц с избыточной массой тела и низкой физической активностью. Связь более сильная у мужчин с ИМТ > 25 кг/м² (Michaud et al., 2005). Лица с ИМТ ≥ 30 кг/м² имеют относительный риск (ОР) развития РПЖ в 1,7 раза выше, чем лица с ИМТ < 23 кг/м². У рослых испытуемых ОР составил 1,8 по сравнению с низкорослыми. Физическая активность снижает риск РПЖ у тучных (Michaud et al., 2001). У мужчин с высокой общей гликемической нагрузкой ОР КРР составил 1,3, а с нагрузкой сахарозой или фруктозой – 1,4; у мужчин с ИМТ ≥ 25 кг/м² риск ещё выше (Graham et al., 1988; Michaud et al., 2005). Найдена ассоциация между увеличением риска развития РПЖ и сахарным диабетом второго типа или высоким уровнем глюкозы сыворотки крови после нагрузки (Michaud et al., 2001; Berrington de Gonzalez et al., 2003). В других исследованиях найден ещё более высокий риск развития КРР при повышенной гликемической нагрузке: ОР 1,7–2,9 по сравнению с нижним квартилем потребления в сочетании с низким уровнем физической активности и высоким показателем ИМТ (Higginbotham et al., 2004). Инсулинорезистентность ассоциирована с высоким риском развития КРР (Sato et al., 2011), а высокий уровень глюкозы – с раком печени, поджелудочной железы, яичников, толстой кишки, лёгких, мочевого пузыря и молочной железы (Seshasai et al., 2011).

У излеченных от КРР пациентов ($n = 14\ 181$) пациенты с ИМТ ≥ 25 кг/м² имели высокий риск развития второй опухоли в толстой кишке (ОР = 3,5) и злокачественной опухоли мочеполовой системы (ОР = 3,6) относительно пациентов с нормальным уровнем ИМТ. Гипергликемия натощак ≥ 7 ммоль/л ассоциирована с высоким риском ЗНО гепатобилиарной системы (ОР = 3,3) относительно пациентов с нормогликемией (Sang Min Park et al., 2007).

Найдены связи между дислипидемиями и риском развития ЗНО. Уровень ХСЛВП обратно коррелирует с уровнем лептина, инсулина и дегидроандростендиона в сыворотке крови ($p < 0,001$, $p < 0,01$, $p < 0,05$ соответственно) (Furberg et al., 2005). В другом исследовании найдена связь между риском развития аденокарциномы желудка у женщин и высоким уровнем триглицеридов (ТГ) (ОР = 1,6) и глюкозы сыворотки крови (ОР = 1,2) (Lindkvist et al., 2012).

В крупном европейском проспективном исследовании European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC), охватившем более полумиллиона человек в десяти европейских странах в период 1992–2002 гг., в числе других вопросов была изучена связь липидных показателей и риска рака раз-

личных локализаций. Показано, что уровень ХСЛВП обратно коррелирует с риском рака толстой кишки, а ассоциации с раком прямой кишки нет. Стандартизация по биомаркерам системного воспаления, инсулинорезистентности и окислительного стресса и исключение из исследования первых возникших за два года раков не влияли на связь между ХСЛВП и риском рака толстой кишки. Исследователи считают, что высокие концентрации ХСЛВП в сыворотке связаны с более низким риском рака толстой кишки (McGrowder et al., 2011; Van Duijnhoven et al., 2011). В исследовании Copenhagen City Heart Study была показана ассоциация между низким уровнем ХСЛВП и раком различных локализаций (Benn et al., 2011). У лиц, имеющих сочетание липидно-метаболических и гемодинамических ФР, входящих в кластер метаболического синдрома (МС), риск ЗНО выше (Furberg et al., 2004; Giovannucci, 2007).

В эпидемиологическом исследовании Metabolic syndrome and Cancer project (Me-Can) в проспективных когортах (жители Австрии, Норвегии и Швеции, $n = 578\ 700$, 1974–2005 гг.) изучена связь между АД, липидами, глюкозой крови, ИМТ, МС и риском рака. Найдено, что риск развития любого рака в верхнем квартиле ТГ по сравнению с нижним составил 1,2 у лиц обоего пола, а риск некоторых отдельных видов рака (толстой кишки, дыхательных путей) – ещё выше (Borena et al., 2011). Риск КРР при наличии МС у мужчин составляет $OR = 1,3$ и у женщин $OR = 1,1$. У мужчин есть связь с ИМТ ($OR = 1,1$), АД ($OR = 1,1$) и ТГ ($OR = 1,2$), у женщин – с ИМТ ($OR = 1,1$). При сочетании метаболических факторов риск увеличивается (Stocks et al., 2008, 2010; Ulmer et al., 2012).

Жировая ткань – это эндокринный орган, секретирующий провоспалительные и иммунные медиаторы, известные как адипокины. Нарушение секреции адипокинов, высвобождение свободных жирных кислот, абдоминальное отложение жира являются причинными факторами развития инсулинорезистентности, диабета второго типа и сердечно-сосудистых заболеваний (Phillips, Prins, 2008), а также играют роль в повышении риска развития ЗНО некоторых локализаций (Nakajima et al., 2010; Nagel et al., 2011, 2012; Nakamura et al., 2011). Адипокины (лептин, адипонектин и фактор роста гепатоцитов HGF), секретируемые жировой тканью, регулируют метаболические процессы. Дисбаланс адипокинов приводит к ожирению и повышению риска ХНИЗ и рака. Так, лептин стимулирует рост опухолевых клеток путём активации рецепторов эстрогенов, причём влияет как на эстроген-зависимые, так и на эстроген-независимые типы клеток опухоли. HGF способствует клеточной инвазии и усиливает рост опухоли, стимулируя ангиогенез. Адипонектин оказывает ингибирующий эффект на опухолевые клетки, подавляет клеточную пролиферацию, усиливает апоптоз и блокирует опухолевый неоангиогенез (Vona-Davis, Rose, 2007). При ожирении, повышении уровней инсулина и глюкозы в крови антиканцерогенный эффект адипонектина снижается. В исследованиях на высококалорийных линиях мышей показано, что высокое содержание в рационе жира, углеводов или холестерина потенцирует повышение уровня лептина и снижение адипонектина в крови, что способствует ускорению роста и метастазирования опухолей по сравнению с мышами, получавшими низкожировую и низкоуглеводную диету (Kimura, Sumiyoshi, 2007).

У пациентов с раком толстой кишки, молочной железы, эндометрия и простаты находят низкие уровни циркулирующего в крови адипонектина, что позволяет предположить его влияние на процесс злокачественной трансформации. У тучных уровень адипонектина тоже ниже, а риск развития рака выше. Низкий уровень адипонектина рассматривается как новый фактор риска ЗНО. Предполагается, что происходит прямое влияние адипонектина на опухолевые клетки и опосредованное – на развитие инсулинорезистентности. Доказательством взаимодействия раковых клеток с адипонектином является экспрессия ими специфических рецепторов (Barb et al., 2007). Так, экспрессия рецепторов адипонектина AdipoR1 в клетках при колоректальном раке составляет 95 % и AdipoR2 – 88 %, тогда как в нормальных тканях – 8 и 0 % соответственно. В физиологических концентрациях адипонектин активирует патологические внутриклеточные сигналы *in vitro* в трёх клеточных линиях, экспрессирующих AdipoR1 и AdipoR2 (Williams et al., 2007).

Важнейшим фактором риска для абсолютного большинства злокачественных опухолей является возраст. Считается доказанным, что ослабление иммунного контроля и увеличение частоты генных мутаций по мере старения организма сопряжены с повышением риска возникновения ЗНО (Петров, 1983; Онкология, 2008). По данным регистра рака НИИ терапии СО РАМН, средний возраст выявления ЗНО в Новосибирске (2007 г.) составляет у мужчин 65 лет, у женщин – 63,5 года, средний возраст смерти от рака – соответственно 66,7 и 67,9 года; средний возраст смерти от всех причин (регистр общей смертности) – 61,9 и 73,7 года, т. е. средний возраст смерти от ЗНО у мужчин выше, чем от всех причин (на 4,8 года), а у женщин, наоборот, ниже (на 5,8 года). Следовательно, равнодействующие в популяции общие факторы риска развития рака в совокупности с индивидуальными факторами (в первую очередь курение (Peto et al., 1994) и алкоголь (Scherübl, 2020)) приводят мужчин к ЗНО и смерти в более раннем возрасте, чем женщин, если эти и другие факторы не успевают привести их (мужчин) к смерти от других причин (в основном от ССЗ и внешних причин) ещё раньше.

Несколько десятилетий назад Blumberg E.M. (1954), Kowal S.J. (1955) и другие исследователи высказали предположение, что некоторые психопатологические факторы, такие как депрессивные расстройства, повышают риск развития ЗНО (Kroenke et al., 2005). Депрессия вызывает нарушения в регуляции иммунитета за счет увеличения экспрессии сывороточного медиатора воспаления интерлейкина-6 (Glaser et al., 2003; Miller et al., 2003) и С-реактивного белка (Ford, Erlinger, 2004), увеличения уровня иммуносупрессора простагландина E₂ (Lieb et al., 1983), а каждый из них может влиять на увеличение риска развития КРП (Kinoshita et al., 1999; Erlinger et al., 2004). Влияние депрессии реализуется через неблагоприятное воздействие избыточной продукции кортизола на метаболические процессы, приводящее к развитию ГИ (Okamura F. et al., 2000), центрального ожирения (Raikkonen et al., 2001, 2002; Weber-Hamann et al., 2002) и других признаков метаболической дисфункции (Davidson et al., 2000; Jonas, Lando, 2000; Raikkonen et al., 2001).

Катамнестически депрессивные состояния определяются не менее чем за 3–5 лет до выявления рака. Сознательные и бессознательные конфликты подавляют активность иммунной системы согласно механизмам психонейроиммуномодуляции (Девойно, Ильюченко, 1993), что приводит к снижению иммунного надзора и нарушению элиминации потенциально злокачественных клеток (Куприянова и др., 2005). Найдена определённая зависимость между положительными и отрицательными эмоциями, тревожностью, стрессом, ситуационным контролем у пациента, наличием у него признаков депрессии и долговременной выживаемостью (Holland, 2002; Brown et al., 2003). В клинических исследованиях показана сопряжённость патогенетических механизмов депрессии и опухолевого роста (Чухрова и др., 2005, 2007а–в, 2010, 2012; Опенко и др., 2006, 2007).

В исследовании связи между метаболическими факторами ХНИЗ и риском развития злокачественных опухолей в популяции Новосибирска, проведённом по данным популяционного регистра рака и данным многоцентрового международного исследования по изучению связей между различными внешними и внутренними факторами и риском развития сердечно-сосудистых заболеваний MONICA (Multinational Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease), получены результаты, подтверждающие гипотезу об общих факторах риска ЗНО и ХНИЗ (Опенко и др., 2009, 2011а; Опенко, 2010а, б; Никитин и др., 2012). Выполнена оценка средних уровней липидов, гемодинамических параметров, глюкозы после нагрузки и ИМТ у лиц, у которых в дальнейшем (в период от 1 года до 25 лет) были выявлены ЗНО различных локализаций, и в контрольной группе (никаких опухолей не выявлено). Проведён дисперсионный анализ (General Linear Model, GLM) в программе SPSS 11.5, выполнена корректировка по Бонферрони по переменной «возраст», поскольку средний возраст в группах по локализациям ЗНО различался. Значимых различий в средних уровнях переменных липидного профиля между группами по локализациям ЗНО и в контрольной группе не найдено, кроме уровней ТГ. Средние уровни ТГ в группе «рак поджелудочной железы» оказались статистически значимо выше, а в группах «рак лёгкого» и «рак молочной железы» – ниже, чем в контроле (табл. 1).

Таблица 1

Средние уровни ТГ в группах по отдельным локализациям ЗНО

ЗНО	n	Среднее, ммоль/л	Ошибка среднего	95 % доверительный интервал	
				Нижняя граница	Верхняя граница
Контроль	1055	1,299	0,022	1,256	1,342
Рак поджелудочной железы, С25	16	1,926*,**	0,178	1,577	2,274
Рак лёгкого, С34	103	1,163*	0,070	1,026	1,301
Рак молочной железы, С50	40	1,148**	0,112	0,927	1,368

* $p = 0,019$ между группами С34 и С25.

** $p = 0,062$ между группами С50 и С25.

**Относительный риск ЗНО всех локализаций и ЗНО ЖКТ
в зонах 1 и 2, 1988–2009 гг.**

Зоны*	Пол	ЗНО всех локализаций			ЗНО ЖКТ		
		ОР	ДИ	<i>p</i>	ОР	ДИ	<i>p</i>
1-я относительно 3-й	Мужчины	1,53	1,24–1,90	0,000	1,65	1,10–2,46	0,014
	Женщины	1,55	1,25–1,93	0,000	1,56	1,03–2,37	0,035
	Оба пола	1,60	1,37–1,86	0,000	1,61	1,20–2,15	0,001
2-я относительно 3-й	Мужчины	1,38	1,11–1,71	0,004	1,56	1,04–2,34	0,029
	Женщины	1,68	1,35–2,09	0,000	1,12	0,71–1,75	0,635
	Оба пола	1,52	1,30–1,78	0,000	1,34	1,00–1,81	0,052

* Зоны: 1-я – меньше 50 м, 2-я – 50–99 м, 3-я – 100–200 м от края проезжей части.

Найдено, что высокий уровень ТГ в сыворотке крови, являющийся признанным фактором риска развития ХНИЗ, значимо более высок у лиц с выявленным в дальнейшем раком поджелудочной железы, а у лиц с выявленными в дальнейшем ЗНО лёгкого или молочной железы – ниже, чем в контроле. Те люди, у которых развился рак лёгкого или молочной железы, имели более низкие уровни ТГ, чем те, у которых впоследствии найден рак поджелудочной железы (см. табл. 1).

В другом исследовании (Опенко и др., 2011б–г, 2013а; Опенко, Рапуга, 2012, 2015) доказано, что люди, живущие в местах, где имеется высокий уровень загрязнения выхлопными газами автомобилей (вдоль автомагистрали), имеют высокий риск заболеть раком (табл. 2).

Как видно из табл. 2, риск развития различных ЗНО у лиц, живущих вдоль оживлённой магистрали, в 1,4–1,7 раза выше, чем у живущих в некотором отдалении от неё (более 100 м от края дороги). При этом риск развития ЗНО органов пищеварения тоже высок.

Используя данные регистров рака вместе с данными об уровнях здоровья, образе жизни, распространённости других заболеваний, природных и промышленных воздействиях и др., можно делать заключения о факторах риска ЗНО в конкретных популяциях.

ДИНАМИКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ЗНО В НОВОСИБИРСКЕ

В регистре рака содержится всего 30 436 записей (1988–2012 гг.), из них 14 119 мужчин (46,4 %), 16 317 женщин (53,6 %). Жители Октябрьского района – 47 %, Кировского – 53 %.

Ежегодно база данных пополняется 1000–1400 записями, с годами по возрастающей, или 3,3–4,7 % ежегодно от настоящего количества.

По локализациям ЗНО: рак лёгкого – 4322 случая (14,3 %), рак молочной железы – 3243 (10,8 %), желудка – 2876 (9,4 %), ободочной кишки – 2037 (6,7 %). Группа «рак кожи», в которой подавляющее большинство – это условно-злокачественные базалиомы (до 9/10), составляет 2996 случаев (9,9 %).

По возрастной структуре: выявленные в возрасте 0–44,9 года ЗНО представлены 3024 записями (9,9 %), 45–59,9 года – 8595 (28,2 %), 60–74,9 года – 13 208 (43,4 %), 75 лет и старше – 5371 записью (17,6 %). Не состояли при жизни на учёте – 238 случаев (0,8 %).

Количество постоянно проживающих на территории двух районов уточнялось по переписям населения, начиная с 1987 г. (316,5 тыс. жителей) до 2012 г. (375 тыс. жителей), и по ежегодным данным Городского комитета Государственной статистики. Эти данные требуются для расчёта грубых относительных показателей по формуле:

$$\text{Заболеваемость} = \frac{\text{количество случаев ЗНО в год} \cdot 100\,000}{\text{количество жителей}}.$$

Расчёт стандартизованных показателей проведён по общепринятым методикам (Флетчер и др., 1998), с учётом существующей половозрастной демографической структуры двух районов Новосибирска и российского и мирового демографических стандартов.

Абсолютные, грубые и стандартизованные показатели заболеваемости ЗНО по пятилетним интервалам приведены в табл. 3. Грубые экстенсивные показатели заболеваемости ЗНО за период наблюдения показали тенденцию к стабилизации у мужчин и к некоторому увеличению у женщин, стандартизованные – отчётливое снижение у мужчин (см. табл. 3). Графически динамика показателей заболеваемости ЗНО по годам показана на рис. 1.

Высокие показатели заболеваемости мужчин злокачественными опухолями в последние несколько лет имеют тенденцию к снижению (линия тренда направлена вниз), но в течение всего периода наблюдения частота ЗНО у муж-

Таблица 3

**Показатели заболеваемости всеми ЗНО, Новосибирск, 1988–2012 гг.,
на 100 000 жителей**

Пол	Показатель	1988–1992	1993–1997	1998–2002	2003–2007	2008–2012	Всего
Мужчины	<i>n</i>	2608	2670	2793	2982	2942	13 995*
	Грубый	363,6	360,5	365,8	380,0	353,8	
	Мировой стандарт	379,2	354,0	341,8	334,5	302,0	
	Российский стандарт	572,8	529,6	532,3	526,4	474,8	
Женщины	<i>n</i>	2754	2738	3306	3624	3781	16 203*
	Грубый	317,7	308,3	359,6	383,4	381,9	
	Мировой стандарт	232,0	220,0	238,8	240,1	226,6	
	Российский стандарт	342,9	319,0	356,6	352,5	335,3	
Оба пола	<i>n</i>	5362	5408	6099	6606	6723	30 198*
	Грубый	338,5	331,9	362,4	381,8	369,1	
	Мировой стандарт	282,6	266,7	273,1	268,9	249,1	
	Российский стандарт	417,0	389,0	412,5	403,7	376,0	

* Без случаев, не взятых на учёт при жизни.

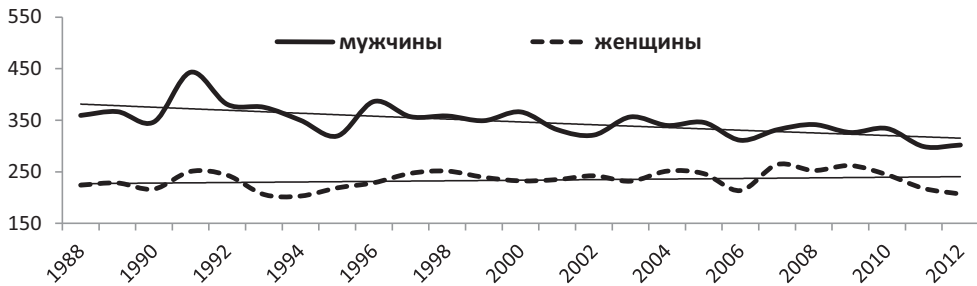


Рис. 1. Динамика показателей заболеваемости всеми ЗНО, Новосибирск, 1988–2012 гг., на 100 000 жителей, мировой стандарт; тренд – экспоненциальный.

чин выше, чем у женщин. Показатели у женщин несколько увеличиваются (линия тренда направлена вверх) (см. рис. 1). Есть основания предполагать, что в обозримом будущем показатели заболеваемости станут одинаковыми.

ДИГЕСТИВНЫЕ РАКИ

Понятие «дигестивные раки» включает злокачественные опухоли, локализующиеся в органах пищеварения и происходящие из местных тканей. Основную массу составляют ЗНО пищевода, желудка, толстой и прямой кишки, печени, поджелудочной железы. Исключены те опухоли, для которых важнее не принадлежность к органу, а гистологическая структура (это лимфомы, меланомы и др.), и метастатические опухоли, происходящие не из органов пищеварения. Дигестивные раки объединены в МКБ-10 во II классе с кодами С15–С26. Злокачественные опухоли языка, полости рта, глотки в наше исследование не включены.

База данных регистра рака содержит 8717 записей о ЗНО органов пищеварения (28,6 % от всех ЗНО), из них у мужчин – 4298, женщин – 4419 (49,3 и 50,7 % соответственно). Жители Октябрьского района – 48 %, Кировского – 52 %.

Распределение ЗНО по возрастной структуре: выявлены до 45 лет – 444 (5,2 %), 45–59,9 года – 2171 (25,6 %), 60–74,9 года – 4049 (47,8 %), 75 лет и старше – 1815 (21,4 %).

В табл. 4 детализированы локализации ЗНО органов пищеварения.

Доля дигестивных раков в структуре других злокачественных опухолей существенна и составляет 1/3, соответственно велик их вклад в заболеваемость, инвалидизацию и смертность от ЗНО, а также экономическая нагрузка на общество в результате затрат на лечение и социальных и трудовых потерь.

Из ЗНО органов пищеварения более половины приходится на рак желудка и рак ободочной кишки, около четвертой части от общего количества – на рак пищевода, печени, поджелудочной железы. Наименьший вклад вносят опухоли тонкой кишки, желчного пузыря и внепечёночных желчных протоков, ректосигмоидного соединения и ануса (см. табл. 4).

Доля дигестивных раков среди прочих ЗНО за период 1988–2012 гг. представлена на рис. 2.

Найден устойчивый тренд к уменьшению вклада ЗНО органов пищеварения у лиц обоего пола в структуру всех ЗНО на протяжении периода наблюдения. У мужчин доля дигестивных раков уменьшилась на 7,2 %, у женщин – на 9,8 % от общего количества ЗНО (см. рис. 2). Вероятно, это произошло как в результате снижения заболеваемости дигестивными раками, так и вследствие увеличения заболеваемости другими ЗНО. В перспективе можно ожидать дальнейшего снижения доли ЗНО органов пищеварения или выхода на плато.

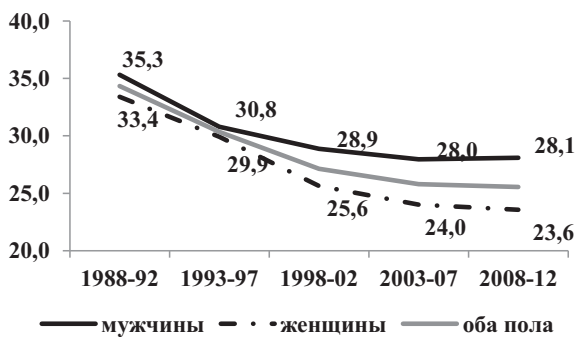
Таблица 4

**Злокачественные новообразования органов пищеварения (дигестивные раки)
по данным регистра рака, Новосибирск, 1988–2012 гг.**

Код по МКБ-10	ЗНО	n			%		
		Мужчины	Женщины	Всего	Мужчины	Женщины	Всего
C15	пищевода	342	84	426	8,0	1,9	4,9
C16	желудка	1567	1309	2876	36,5	29,6	33,0
C17	тонкой кишки	24	33	57	0,6	0,7	0,7
C18	ободочной кишки	817	1220	2037	19,0	27,6	23,4
C19	ректосигмоидного соединения	63	72	135	1,5	1,6	1,5
C20	прямой кишки	631	715	1346	14,7	16,2	15,4
C21	заднего прохода и анального канала	2	15	17	0,0	0,3	0,2
C22	печени и внутрипечёночных желчных протоков	265	238	503	6,2	5,4	5,8
C23	желчного пузыря	21	113	134	0,5	2,6	1,5
C24	других и неуточнённых частей желчевыводящих путей	33	42	75	0,8	1,0	0,9
C25	поджелудочной железы	526	575	1101	12,2	13,0	12,6
C26	кишечного тракта неуточнённой части	7	3	10	0,2	0,1	0,1
C15–C26	Всего дигестивных раков	4298	4419	8717	100	100	100
	Другие ЗНО	9821	11 898	21 719	–	–	–
	Всего ЗНО	14 119	16 317	30 436	–	–	–

Структура заболеваемости по отдельным локализациям злокачественных опухолей органов пищеварения по полу в начале и в конце периода наблюдения приведена на рис. 3 и 4.

Как видим, за период исследования произошли заметные изменения структуры заболеваемости ЗНО органов пищеварения. У лиц обоего пола значительно уменьшился вклад рака желудка и рака печени и существенно увеличился вклад рака толстой кишки и поджелудочной железы. У мужчин увеличилась доля рака прямой кишки, а рака пищевода осталась на уровне



1988–1990 гг. У женщин вклад рака пищевода уменьшился (см. рис. 3 и 4). Эти различия статистически значимы.

Рис. 2. Вклад дигестивных раков (%) в структуру ЗНО, по данным регистра рака, Новосибирск, оба пола.

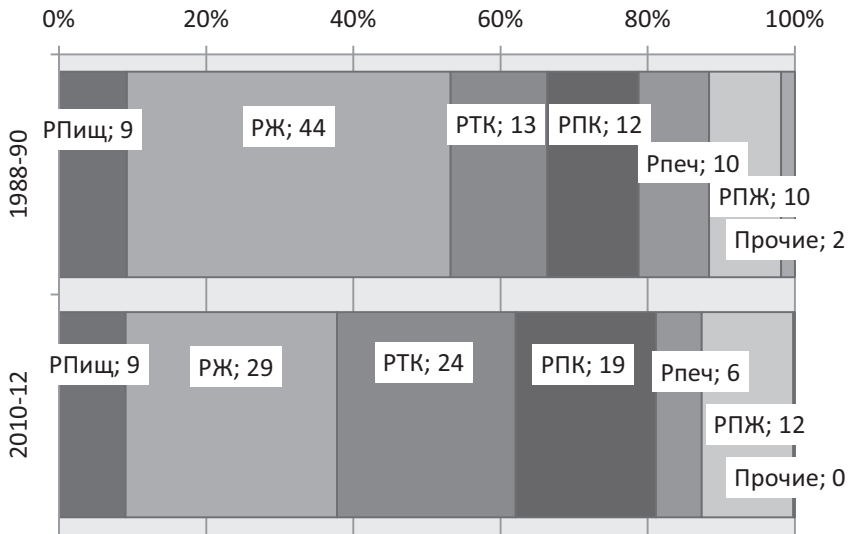


Рис. 3. Структура заболеваемости ЗНО органов пищеварения, мужчины, Новосибирск, 1988-1990 и 2010-2012 гг.

Здесь и далее: РПищ – рак пищевода, РЖ – рак желудка, РТК – толстой кишки, РПК – прямой, Рпеч – печени, РПЖ – поджелудочной железы.

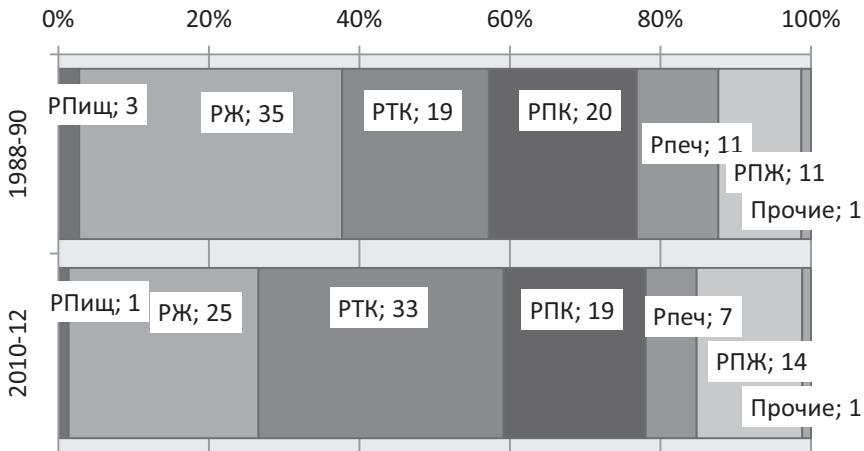


Рис. 4. Структура заболеваемости ЗНО органов пищеварения, женщины, Новосибирск, 1988-1990 и 2010-2012 гг.

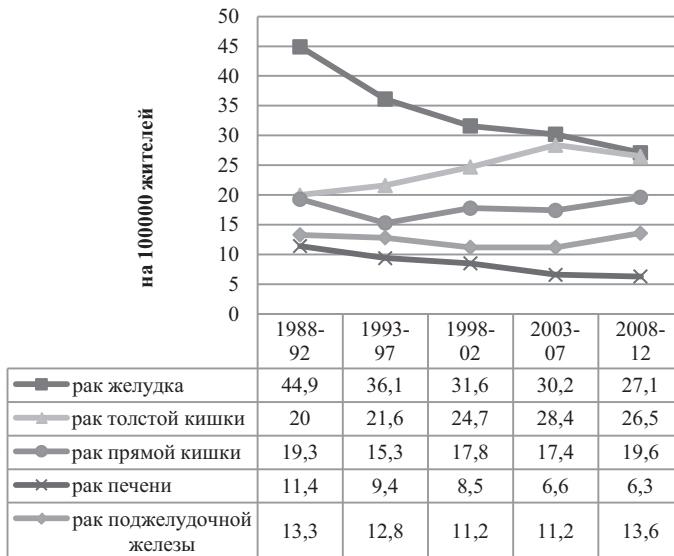
Рассчитаны относительные показатели заболеваемости дигестивными раками в целом. Для удобства сравнения с другими источниками данных по заболеваемости, кроме грубых показателей приводятся также стандартизованные по мировому и российскому демографическому стандарту показатели (табл. 5).

Таблица 5

Дигестивные раки, заболеваемость на 100 000 жителей

Пол	Показатель	1988–1992	1993–1997	1998–2002	2003–2007	2008–2012	Всего
Мужчины	<i>n</i>	913	813	800	826	822	4174*
	Грубый	128,7	111,8	106,4	107,0	99,6	
	Мировой стандарт	136,3	110,1	99,1	93,7	83,2	
	Российский стандарт	213,1	169,1	159,1	150,4	133,0	
Женщины	<i>n</i>	910	802	841	864	888	4305*
	Грубый	106,5	92,8	92,7	92,5	90,2	
	Мировой стандарт	73,2	62,5	56,6	53,3	48,8	
	Российский стандарт	115,4	96,2	90,7	83,9	77,0	
Оба пола	<i>n</i>	1823	1615	1641	1690	1710	8479*
	Грубый	116,5	101,4	98,9	99,1	94,5	
	Мировой стандарт	95,6	79,8	72,2	67,6	61,0	
	Российский стандарт	147,9	121,5	114,8	106,2	96,0	

* Без не состоявших на учёте при жизни.

Заболеваемость ЗНО органов пищеварения**Рис. 5.** Заболеваемость ЗНО органов пищеварения на 100 000 жителей, грубый экстенсивный показатель, оба пола, Новосибирск, регистр рака (*n* = 8479 случаев).

Общее количество регистрируемых случаев рака органов пищеварения у лиц обоего пола на протяжении почти всего периода уменьшается. Относительные показатели заболеваемости снижаются, но у мужчин они на всём протяжении выше, чем у женщин (см. табл. 5).

Тенденции заболеваемости по отдельным локализациям рака показаны на рис. 5. Снижается заболеваемость раком желудка и раком печени, растёт – колоректальным и раком поджелудочной железы (см. рис. 5). Детальный анализ по отдельным локализациям приведён в следующих разделах.

Поскольку дигестивные раки различных локализаций имеют некоторые общие факторы риска, их совместный анализ целесообразен. Воздействуя на один фактор риска, можно снизить риск заболевания опухолями разных локализаций. Кроме того, эти ЗНО имеют некоторые общие патогенетические механизмы развития, что также даёт возможность воздействия сразу на группу заболеваний в целом.

РАК ЖЕЛУДКА

Эпидемиология рака желудка

Рак желудка (РЖ) – одно из наиболее частых злокачественных новообразований. Заболеваемость и смертность от РЖ в России на протяжении ряда лет снижаются, однако по их уровню наша страна занимает одно из ведущих мест в мире, несмотря на то что абсолютное количество выявленных случаев РЖ уменьшается. В 1994 г. в России зарегистрирован 53 371 новый случай РЖ (оба пола), в 2008 г. в РФ зарегистрировано 40 615 случаев (на 24 % меньше), а в 2018 г. – 36 941 (на 9 % меньше). Умерло от РЖ в 1994 г. 50 534 человека (Двойрин и др., 1995), в 2008 г. – 36 045 человек, в 2018 г. – 28 026 человек, т. е. на 22 % меньше. Нестандартизованный (грубый) показатель заболеваемости составил у лиц обоего пола в 1994 г. 44,2/100 000, в 2008 г. 28,6/100 000, а в 2018 г. 25,2/100 000. Показатель смертности в 1994 г. составил 37,9/100 000, в 2008 г. – 25,4/100 000, в 2018 г. – 19/100 000 (Двойрин и др., 1995; ЗНО в России..., 2019).

Диагноз РЖ во многих случаях устанавливается слишком поздно, и ситуация не меняется на протяжении многих лет, о чём убедительно свидетельствуют данные статистики. Это хорошо иллюстрирует сравнение показателей 80–90-х годов XX века с современными. Так, в 1985 г. РЖ в IV клинической стадии регистрировали в 34,7 % случаев, в 1990 г. – в 37,4 %, в 1994 – в 40,9 % (Двойрин и др., 1995), в 2006 г. – в 41,7 %, а в 2016 г. – в 40,4 % (ЗНО в России..., 2018), т. е. за три десятилетия этот показатель **нисколько не улучшился**. Показатель смертности от РЖ в течение первого года после установления диагноза, имеющий высокую корреляцию с показателем запущенности рака, в 1990–1994 гг. составлял в среднем 55 % (Двойрин и др., 1995), а в 2016 г. – 48,5 % (ЗНО в России..., 2018) – различия на уровне погрешности.

Другой показатель, позволяющий оценить ситуацию, – доля пациентов, получивших специальное лечение РЖ. В 1990–1994 гг. этот показатель составил 30,7–31,5 %, в 2016 г. – 36,6 % случаев (Двойрин и др., 1995; ЗНО в России..., 2018), т. е. лишь треть от всех выявленных случаев. Соответственно, две трети пациентов, 64–70 %, либо вообще не получают лечения, либо только симптоматическое, поскольку половина из них выявляется с запущенным РЖ.

Таким образом, статистические показатели очевидно демонстрируют, что ситуация с ранним выявлением и лечением от РЖ весьма сложная и драматичная. Поэтому разработка и внедрение в практику работы медицинских учреждений программ скрининга для выявления факторов риска и формирования групп риска, для раннего выявления РЖ являются исключительно актуальной задачей.

В развитых странах на протяжении последних 20–25 лет наблюдается снижение заболеваемости раком дистальных отделов желудка. В Западной Европе показатель заболеваемости РЖ (мировой стандарт) снизился у мужчин с 36,8/100 000 в 1995 г. до 15,1/100 000 в 2008 г. и 11,4/100 000 в 2018 г., у женщин – соответственно с 17/100 000 (1995) до 7,3/100 000 (2008) и 5,4/100 000 (2018). Смертность от РЖ составила у мужчин 26,5/100 000 (1995), 11,9/100 000 (2008), 8,4/100 000 (2018), у женщин – 12,3/100 000 (1995), 5,7/100 000 (2008), 3,9/100 000 (2018) (Bray et al., 2002, 2014; GLOBOCAN, 2008, 2020).

Вклад РЖ в заболеваемость ЗНО в Европе в 1990 г. составил 7 % у мужчин и 5 % у женщин, в 2008 – 5,5 и 5,1 %, в 2018 г. – 3,6 и 2,6 % соответственно. Доля РЖ в смертности населения Европы составляет в настоящее время у мужчин 5,7 %, у женщин 4,7 % (Black et al., 1997; GLOBOCAN, 2008, 2020).

Самые низкие показатели заболеваемости и смертности от РЖ отмечены в странах Северной Америки. У мужчин заболеваемость РЖ составляет 5,6/100 000, у женщин – 2,8/100 000, смертность – 2,4/100 000 и 1,3/100 000 соответственно. Самые высокие показатели заболеваемости и смертности от РЖ установлены в странах Азии. Средняя по континенту заболеваемость составляет у мужчин 20,3/100 000, у женщин 8,6/100 000, смертность от РЖ – 15,3/100 000 и 6,5/100 000. В странах Латинской Америки уровень заболеваемости и смертности близок к европейскому: заболеваемость – 11,3/100 000 и 6,6/100 000, смертность – 8,8/100 000 и 4,8/100 000 у мужчин и женщин. Регистрируемые показатели заболеваемости в странах Африки низкие и близки к показателям смертности. Заболеваемость РЖ – 4,9/100 000 и 3,5/100 000, смертность от РЖ – 4,6/100 000 и 3,3/100 000 у мужчин и женщин. Все данные за 2018 г. (GLOBOCAN, 2020).

В России наблюдаются те же тенденции снижения заболеваемости РЖ. В 2008 г. показатель заболеваемости РЖ составил у мужчин 26,7/100 000, у женщин 11,6/100 000, в 2018 г. – 20,9/100 000 и 9/100 000, смертности – соответственно 23,7/100 000 и 9,8/100 000 (2008) и 16/100 000 и 6,2/100 000 (2018). Произошло снижение абсолютных показателей заболеваемости у мужчин на 7 % и у женщин на 12 %, смертности – на 19 и 26 %. Относительные стандартизованные показатели заболеваемости РЖ (мировой стандарт) снизились у мужчин и женщин на 23 %, смертности – у мужчин на 34 %, у женщин на 37 % (ЗНО в России..., 2019).

Факторы риска

По данным мировой литературы, в распространённости некоторых модифицируемых факторов риска рака за последние десятилетия произошли положительные изменения. Это касается питания, физической активности, повышения интереса к здоровому образу жизни, уменьшения курения среди заинтересованных групп населения, улучшения диагностики и лечения хронических заболеваний, являющихся предраковыми, введения более строгих нормативов оценки продуктов питания и окружающей среды.

В России наблюдаются как положительные тенденции в распространённости факторов риска рака органов пищеварения, так и отрицательные. Положительные – изменение характера питания, улучшение возможностей диагностики и лечения хронических болезней. Отрицательные – высокое распространение курения и употребления алкоголя среди молодых лиц, высокая частота избыточной массы тела и ожирения, плохое качество атмосферного воздуха в населённых пунктах, недоступность квалифицированного лечения предраковых заболеваний для части населения в силу социально-экономических причин, а также слабая тенденция снижения *Helicobacter pylori*-инфицированности населения (Решетников и др., 2008).

Табакокурение является самым распространённым модифицируемым фактором риска заболеваемости и смертности от большинства хронических неинфекционных заболеваний. Высокое распространение курения среди подростков, увеличение его интенсивности, более раннее начало курения, рост курения среди девочек отмечены в исследовании Д.В. Денисовой, проведённом в Новосибирске в 1989–2003 гг. (Денисова и др., 2009). Высокое распространение курения в РФ среди молодых лиц подтверждается.

Загрязнение окружающей среды, по данным институтов Росгидромета, остаётся неудовлетворительно высоким. В 46 % городов РФ среднегодовой уровень бенз(а)пирена в воздухе превышает предельно допустимые концентрации (ПДК), в 24 % городов наблюдается высокий и очень высокий уровень комплексного загрязнения воздуха, а 18,5 млн человек живут в населённых пунктах с превышением уровней загрязнения воздуха, с уровнем 10 ПДК и более. В целом в местах проживания основной части городского населения РФ качество окружающей среды неблагоприятное. Это касается не только атмосферного воздуха, но и поверхностных вод и почв, особенно вокруг крупных промышленных предприятий Урала и Сибири (Тенденции и динамика загрязнения..., 2007; Обзор тенденций..., 2020).

Ведущим предраковым состоянием желудка и морфологическим предшественником РЖ считается хронический атрофический гастрит (ХАГ). Как показали детальные исследования Р. Correa, формирование интестинального типа РЖ закономерно протекает через ряд последовательных дискретных морфологических стадий: поверхностный гастрит, атрофический гастрит, метаплазия кишечного типа, прогрессирующая дисплазия и рак *in situ*, завершающийся инвазивным раком. Указанный процесс охватывает обычно период в 20–30 лет (Correa, Piazuelo, 2012).

Данные о связи РЖ и *H. pylori*, микроорганизма, вызывающего хронический гастрит у большинства инфицированных, многочисленны и хорошо известны, а в 2005 г. это открытие было отмечено Нобелевской премией в области медицины и биологии. Убедительно доказано, что у инфицированных лиц значительно повышен риск развития предраковых заболеваний желудка и РЖ. Показано также, что устранение *H. pylori* со слизистой (эрадикация) приводит к снижению риска РЖ (Peek, Crabtree, 2006).

Современные исследования показывают существенную зависимость прогноза развития РЖ не только от факта инфицированности *H. pylori*, но в значительной степени от бактериальных факторов вирулентности (присутствие онкопротеина CagA) и специфических факторов тканей желудка инфицированного хозяина (Palrasu et al., 2020). Поэтому не случайно своевременный скрининг атрофического гастрита, особенно на неметапластической стадии, с последующей эрадикацией *H. pylori* признаётся перспективной стратегией профилактики РЖ, а на метапластической стадии замедляет прогрессирование болезни (Malferteiner et al., 2012). Обнаруженные предраковые изменения могут быть излечены неинвазивными или малоинвазивными способами, вследствие чего возможно снижение заболеваемости РЖ.

Неинвазивные методы выявления изменений, предшествующих РЖ, язвенной болезни и ХАГ, известны и широко применяются в развитых странах. Например, с целью ранней диагностики ХАГ два десятилетия назад была разработана «ГастроПанель» (Biohit, Финляндия) для определения маркеров атрофии слизистой оболочки разных отделов желудка – пепсиногена I (ПГИ), пепсиногена II (ПГИI) и гастрин-17 (Г-17), а также антител к *H. pylori* (<http://www.biohit.com>).

Для оценки разрешающей способности метода ранней неинвазивной диагностики предраковых заболеваний желудка с использованием «ГастроПанели» и формирования групп риска РЖ проведено следующее ретроспективное исследование типа «случай-контроль».

У лиц, обследованных в НИИ терапии СО РАМН по программе НАРИЕЕ (2003–2005 гг.), с помощью регистра рака идентифицированы выявленные в дальнейшем случаи РЖ. Проведено тестирование хранившихся в условиях глубокой заморозки сывороток крови этих людей на серологические маркеры РЖ с помощью диагностических наборов «ГастроПанель». В качестве контрольной группы использовали образцы сыворотки крови лиц, сходных по возрасту и полу, но без указаний на развитие РЖ в период до 2012 г.

Для оценки биомаркеров ХАГ использовали критерии, принятые для «ГастроПанели», а именно уровень пепсиногенов (ПГИ < 30 мкг/л, ПГИI < 3 мкг/л, соотношение ПГИ/ПГИI < 3) и наличие антител к *H. pylori* (<http://www.biohit.com>). Использовали недавно предложенную классификацию предраковых состояний желудка ABCD, учитывающую определение в сыворотке титра антител к *H. pylori* (наличие или отсутствие инфекции) и концентрации пепсиногенов ПГИ/ПГИI (Miki, 2011).

В соответствии с этой классификацией при тестировании сыворотки крови для определения концентрации пепсиногенов и наличия антител к *H. pylori* выделяются четыре группы: А – нормальный уровень ПГ, отсутствие антител к *H. pylori* (здоровые); В – нормальный уровень ПГ, наличие антител к *H. pylori* (ХАГ лёгкой формы или отсутствует); С – сниженный уровень ПГ, наличие антител к *H. pylori* (ХАГ выраженный); D – сниженный уровень ПГ, отсутствие антител к *H. pylori* (тяжёлый ХАГ с распространённой кишечной метаплазией).

По данным популяционного регистра рака и регистра общей смертности выполнены расчёты заболеваемости и смертности от РЖ в Новосибирске в 1988–2012 гг. Все случаи РЖ на территории двух районов Новосибирска идентифицированы. Рассчитаны показатели заболеваемости и смертности в 5-летних интервалах, скользящие средние у лиц в возрастных группах моложе 45 лет, 45–59 лет, 60–74 лет и 75 лет и старше, средний возраст выявления и смерти от РЖ, вклад РЖ в структуру заболеваемости ЗНО, распределение по стадиям РЖ (в 1998–2012 гг.).

Результаты исследования

В регистре рака с учётом данных регистра общей смертности найдено 2876 записей о впервые выявленных случаях РЖ, из них 1567 мужчин (54,5 %) и 1309 женщин (45,5 %). Средний возраст выявления РЖ составил 64,4 года, в том числе у мужчин – 62,7 года, у женщин – 66,4 года ($p < 0,01$). Средний возраст смерти составил 66 лет, у мужчин – 64,1 года, у женщин – 68,3 года ($p < 0,01$).

Морфологическая верификация за весь период в среднем составила около 40 %. В 2000–2012 гг. выявлено 1309 случаев РЖ и из них морфологически верифицировано 77 %. Из них, в соответствии с морфологической классификацией Японской ассоциации по раку желудка (1998), выделено дифференцированных аденокарцином – 493 (49 %), низкодифференцированных аденокарцином – 342 (34 %), прочих типов опухолей – 30 (3 %). Верифицированы как РЖ, но не уточнены морфологически 141 (14 %).

Возраст выявления РЖ: у лиц с дифференцированными аденокарциномами – 65,7 года, низкодифференцированными – 63,6 года ($p = 0,020$), у лиц с прочими типами опухолей – 60,5 года, значимость различий с дифференцированными аденокарциномами $p = 0,035$, с низкодифференцированными различия незначимы ($p = 0,25$). Соотношение между морфологическими типами опухолей желудка на протяжении 2000–2012 гг. существенно не менялось, за исключением того, что уменьшился вклад опухолей с неточно обозначенной морфологической принадлежностью (с 18 % в 2000 г. до 8 % в 2012 г.), что свидетельствует об улучшении патоморфологической идентификации ЗНО в Новосибирске за последнее десятилетие.

Вклад РЖ в структуру заболеваемости ЗНО изменился. За период 1988–2012 гг. вклад РЖ уменьшился в 2 раза: у мужчин с 16,4 % в 1988–1990 гг. до 8,1 % в 2010–2012 гг., у женщин – с 12,7 до 6,1 %, $p < 0,05$. Учитывая большой период наблюдения, можно обоснованно предположить, что уменьшение доли РЖ в структуре ЗНО носит неслучайный характер. Вероятно, это связано со снижением заболеваемости РЖ, ростом заболеваемости другими ЗНО или той и другой причинами одновременно.

Возрастная структура РЖ за этот период тоже изменилась (рис. 6). Увеличилась доля лиц в возрасте старше 75 лет (с 19 % в 1988–1990 гг. до 28 % в 2010–2012 гг.) и уменьшилась – 45–59 лет (с 32 до 26 %) и 60–74 лет (с 50 до 40 %). Лица моложе 45 лет на всем протяжении наблюдения составляют 5–7 %

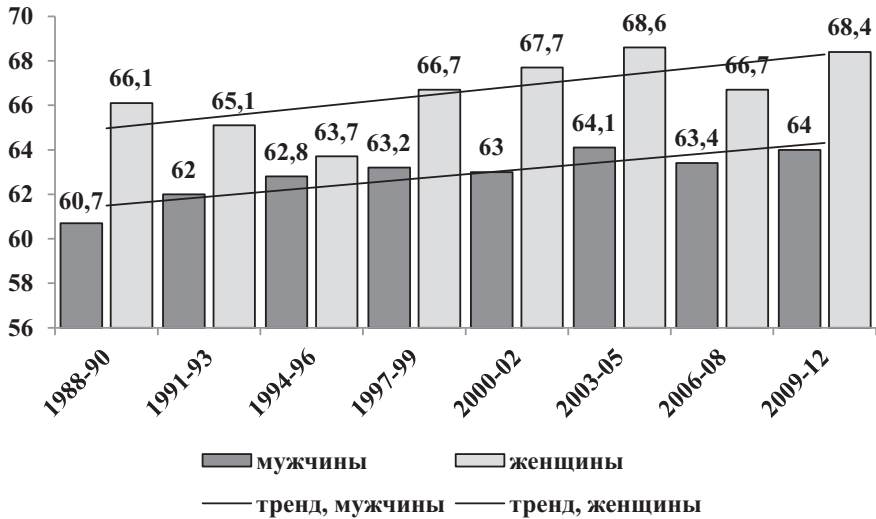


Рис. 6. Динамика изменения среднего возраста выявления РЖ, 1988–2012 гг., Новосибирск.

от общего количества РЖ. Средний возраст выявления РЖ увеличился у лиц обоего пола: у мужчин с 60,7 года в 1988–1990 гг. до 64 лет в 2010–2012 гг. ($p = 0,006$), у женщин – с 66,1 до 68,4 года ($p = 0,093$) (см. рис. 6).

Проанализирован доленой вклад стадий РЖ по четырёхстадийной клинической классификации (рис. 7). Период с 1998 г. обозначен нижней границей, поскольку в предыдущие годы данные о стадийности в регистре не полны.

Динамика в целом выглядит следующим образом: при сохранении доли запущенных случаев IV клинической стадии на уровне 60 % произошло неко-

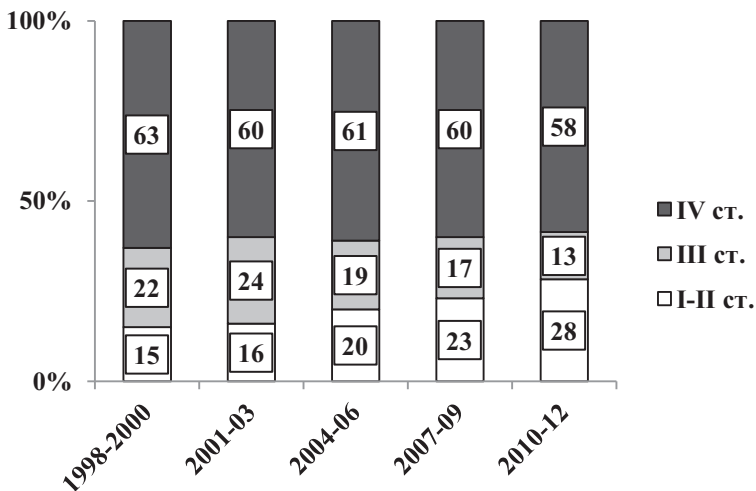


Рис. 7. Стадии рака желудка в Новосибирске, 1998–2012 гг., оба пола, в %.

Таблица 6

**Абсолютные и относительные показатели заболеваемости РЖ (С16),
Новосибирск, 1988–2012 гг., на 100 000 жителей**

Пол	Показатель	1988–1992	1993–1997	1998–2002	2003–2007	2008–2012	Всего
Мужчины	<i>n</i> (Σ за 5 лет)	379	307	281	277	246	1490*
	Грубый	52,7	41,6	36,9	35,4	29,6	
	Мировой стандарт	55,4	41,3	34,2	30,8	24,6	
	Российский стандарт	84,1	63,8	53,1	49,3	39,4	
Женщины	<i>n</i> (Σ за 5 лет)	309	248	232	225	219	1233*
	Грубый	35,6	27,8	25,3	23,9	22,2	
	Мировой стандарт	24,4	18,7	15,3	13,3	11,9	
	Российский стандарт	38,0	29,1	24,5	21,6	18,8	
Оба пола	<i>n</i> (Σ за 5 лет)	688	555	513	502	465	2723*
	Грубый	43,3	34,0	30,6	29,1	25,6	
	Мировой стандарт	35,7	26,8	22,4	19,7	16,4	
	Российский стандарт	54,0	40,9	34,8	31,2	25,8	

* Без не состоявших на учёте при жизни.

Таблица 7

**Абсолютные и относительные показатели смертности от РЖ (С16),
Новосибирск, 1988–2012 гг., на 100 000 жителей**

Пол	Показатель	1988–1992	1993–1997	1998–2002	2003–2007	2008–2012	Всего
Мужчины	<i>n</i> (Σ за 5 лет)	285	274	254	239	172	1224
	Грубый	39,6	37,1	33,4	30,5	20,7	
	Мировой стандарт	42,0	37,4	31,2	26,6	17,3	
	Российский стандарт	65,2	57,8	50,1	43,9	28,8	
Женщины	<i>n</i> (Σ за 5 лет)	217	218	212	194	140	981
	Грубый	25,0	24,5	23,1	20,6	14,2	
	Мировой стандарт	16,4	16,1	13,5	11,0	7,1	
	Российский стандарт	26,3	25,4	22,2	18,4	11,8	
Оба пола	<i>n</i> (Σ за 5 лет)	502	492	466	433	312	2205
	Грубый	31,6	30,2	27,8	25,1	17,1	
	Мировой стандарт	25,6	23,8	20,0	16,5	10,7	
	Российский стандарт	39,5	36,6	32,0	26,9	17,6	

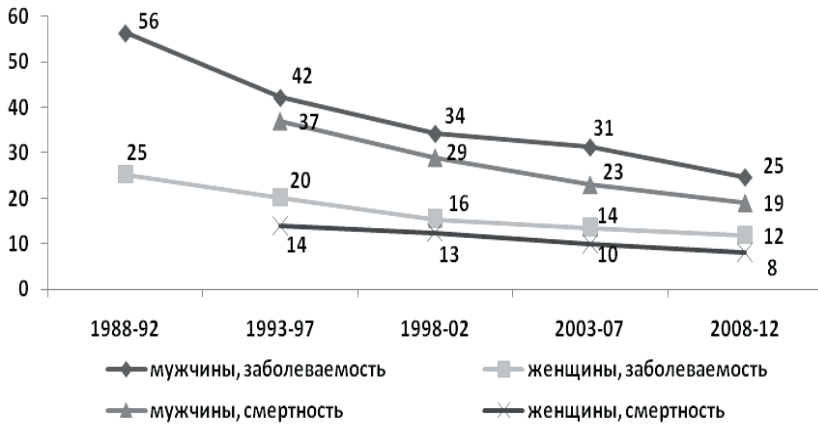


Рис. 8. Заболеваемость и смертность от РЖ в Новосибирске в 1988–2011 гг. (на 100 000 жителей, мировой стандарт).

торое перераспределение между III стадией и I–II стадиями в пользу последних, что можно рассматривать как небольшую положительную тенденцию (см. рис. 7). Показатели заболеваемости РЖ приведены в табл. 6. Видно, что за период наблюдения показатели заболеваемости РЖ последовательно снижались (см. табл. 6).

При этом последовательно снижались и показатели смертности (табл. 7). На рис. 8 это изображено графически.

Заболеваемость РЖ уменьшилась более чем в 2 раза, смертность от РЖ у мужчин – в 2 раза, у женщин – в 1,8 раза (см. рис. 8). При сравнительном анализе половозрастной структуры заболеваемости РЖ нами обнаружена определённая закономерность (рис. 9).

Об увеличении частоты возникновения рака желудка с возрастом и о более высокой заболеваемости у мужчин известно давно. Нарастание градиента заболеваемости между мужчинами и женщинами описано нами впервые: если в возрастной группе до 45 лет (преимущественно наследственно обусловлен-

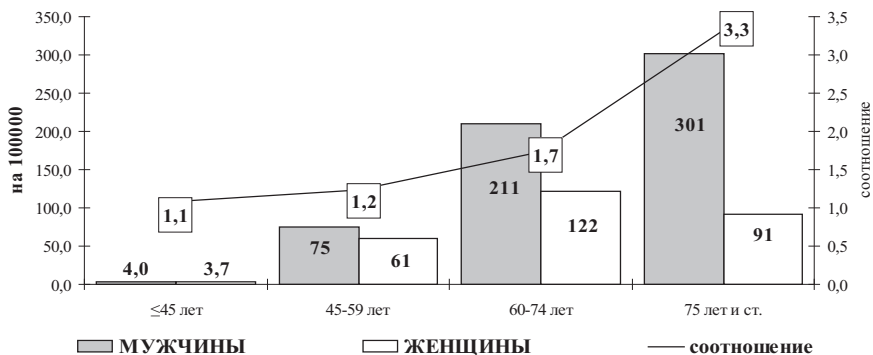


Рис. 9. Заболеваемость РЖ в разных половозрастных группах (на 100 000 жителей, мировой стандарт). Числа над столбиками – отношение заболеваемости мужчины/женщины.

ные раки) заболеваемость у мужчин и женщин одинаковая (градиент 1,1), то в 45–59 лет относительный стандартизованный показатель заболеваемости у мужчин выше в 1,2 раза, в 60–74 года – в 1,7 раза, а в возрасте 75 лет и старше – в 3,3 раза (см. рис. 9). Различия статистически значимы. В динамике по 5-летним интервалам это отношение выглядит, как показано в табл. 8.

Значимо изменилось в пользу мужчин отношение заболеваемости РЖ в возрастной группе 75 лет и старше: у женщин в 1988–1992 гг. заболеваемость была в 3,6 раза ниже, чем у мужчин, а в 2008–2012 гг. – уже лишь в 3,1 раза. По данным популяционного регистра общей смертности, у мужчин средняя продолжительность жизни в 2010 г. составила 63,2 года (в 1993 г. – 57,4 года), у женщин – 73,3 года (в 1993 г. – 69,8 года), т. е. у мужчин, переживших среднюю продолжительность жизни, в 3,6–3,1 раза чаще выявляется РЖ, чем у женщин (см. табл. 8).

Выше обсуждались убедительные данные о зависимости заболеваемости РЖ от уровня инфицированности населения *H. pylori* и повышении риска РЖ (Peek, Crabtree, 2006). Однако в популяции Новосибирска инфицированность среди лиц обоего пола одинакова (Reshetnikov et al., 2001), а разница в частоте возникновения РЖ у мужчин и женщин существенна.

Причины такой «половой дискриминации» на первый взгляд очевидны: представители сильного пола меньше следят за своим здоровьем, чаще неправильно питаются, злоупотребляют алкоголем, курят, работают на вредных производствах и т. д. Установлено, что курение удваивает риск развития РЖ. Известно, что никотин вызывает сужение сосудов слизистой желудка, усиливает секрецию желудочных желез, приводит к ускорению эвакуации пищи из желудка, угнетает секрецию поджелудочной железы. Все эти нарушения, особенно в условиях *H. pylori*-инфицирования, потенцируют скорость проканцерогенных изменений и развитие РЖ. Некоторые исследования подтверждают, что курение и употребление алкоголя как факторы риска РЖ имеют большее значение для мужчин, чем для женщин (Ассесорова, 2012). Это подтверждается и тем, что в молодом возрасте, когда заболевают преимущественно наследственно обусловленным раком, заболеваемость одинакова у мужчин и женщин. При сходной генетической предрасположенности мужчин и женщин и примерно одинаковой инфицированности *H. pylori*, у мужчин экспозиция сре-

Таблица 8

**Динамика отношения заболеваемости РЖ мужчины/женщины
в период 1988–2012 гг., Новосибирск, регистр рака**

Возрастная группа, лет	1988–1992	1993–1997	1998–2002	2003–2007	2008–2012	Δ
0–44	1,10	1,08	1,06	1,04	1,04	–0,06
45–59	1,19	1,23	1,27	1,31	1,32	+0,13
60–74	1,74	1,73	1,72	1,72	1,71	–0,03
75 и старше	3,60	3,41	3,25	3,13	3,08	–0,54
Все группы	1,21	1,21	1,21	1,20	1,20	–0,01

довых и поведенческих факторов риска больше, и их эффекты с годами кумулируются. Однако в последние годы общая заболеваемость ЗНО у женщин проявляет тенденцию к увеличению. Можно предположить, что распространение в женской среде мужских поведенческих стереотипов (курение, употребление крепких спиртных напитков, приобретение «мужских» профессий с присущими им факторами риска и др.) приводит к снижению нормального уровня иммунной защиты и, в результате, к более частому развитию злокачественных опухолей.

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

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

Установлено, что определение уровня ПГ в крови является надёжным маркером атрофических и метапластических изменений в слизистой желудка (Agréus et al., 2012). Более того, в последние годы подтверждено, что низкий уровень пепсиногенов может быть предиктором РЖ в разных популяциях Европы и Азии. Проспективные исследования продемонстрировали, что так называемая серологическая биопсия показывает надёжные результаты в выявлении не только предраковых состояний, но и РЖ (Mizuno et al., 2010).

При сопоставлении серологических маркеров ХАГ и частоты выявления РЖ в новосибирской взрослой популяции риск РЖ был существенно выше при наличии низкого уровня ПГ (табл. 9).

При этом у лиц с нормальным уровнем ПГ риск РЖ был в 3 раза выше среди инфициро-

Таблица 9

Классификация ABCD и риск РЖ

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

Примечание. χ^2 -квадрат Пирсона = 8,86, $p = 0,031$.

ванных *H. pylori* по сравнению с неинфицированными. Однако частота выявления РЖ была примерно одинакова независимо от наличия или отсутствия антител к *H. pylori* в группах С и D, т. е. у лиц с выраженным атрофическим гастритом.

Различия в риске РЖ между группами А и В (с нормальным уровнем пепсиногенов, но с разными показателями инфицирования *H. pylori*) существенны: наличие *H. pylori* увеличивает риск втрое (см. табл. 9).

Группа С, по всей видимости, была инфицирована *H. pylori* в детстве, поэтому многолетний воспалительный процесс в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки привёл к цепной реакции, описываемой как каскад Корреа; а у лиц группы D отсутствие признаков хеликобактерной инфекции лишь подтверждает данные об исчезновении микроорганизма из атрофически-метапластической слизистой (Kokkola et al., 2003).

Таким образом, в проведённом исследовании найдено, что заболеваемость и смертность от РЖ на протяжении почти четверти века снижаются, однако доля IV клинической стадии остаётся очень высокой и составляет почти 60 %. У мужчин старше 45 лет заболеваемость РЖ выше, чем у женщин, и этот разрыв увеличивается с возрастом. Первичная профилактика РЖ, которая включает диагностику и лечение предраковых заболеваний, в частности ХАГ, по-прежнему актуальна. В этой связи крайне важным представляется раннее выявление ХАГ, проводимое с использованием новых отечественных иммуноферментных систем.

Поэтому мы предлагаем включить в перечень обязательных обследований в рамках профилактических осмотров серологическую диагностику предраковых заболеваний желудка, начиная с возраста 40 лет, один раз в 3–5 лет, и на основании полученных результатов формировать группы риска РЖ.

РАК ЖЕЛУДКА И СЕРОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ АТРОФИЧЕСКОГО ГАСТРИТА

Хронический атрофический гастрит считается одним из наиболее важных факторов риска РЖ (Sirponen et al., 1985). С целью неинвазивной диагностики ХАГ два десятилетия назад была разработана «ГастроПанель» (Biohit, Финляндия) для определения маркеров атрофии слизистой разных отделов желудка – пепсиногена I (ПГИ), пепсиногена II (ПГИI) и гастрин-17 (Г-17), а также антител к *Helicobacter pylori*, микроорганизму, вызывающему хронический гастрит у большинства инфицированных (Watabe et al., 2005; Yanaoka et al., 2008; Yamaji et al., 2009; <http://www.biohit.com>).

ПГИ синтезируется в главных клетках слизистой оболочки тела желудка, его концентрация в крови уменьшается пропорционально степени атрофии тела желудка. ПГИI вырабатывается главными и щеечными клетками слизистой оболочки желудка, пилорическими железами антральной части желудка и бруннеровыми железами проксимальной части двенадцатиперстной кишки. Исследование уровня ПГИ даёт информацию о состоянии желез тела и фундального отдела желудка, ПГИI – о состоянии всех отделов желудка, а их соотношение отражает функциональный статус разных отделов желудка.

Гастрин – гастроинтестинальный пептид, основной физиологической функцией которого является стимуляция секреции соляной кислоты обкладочными клетками. Наиболее активной формой является Г-17, который синтезируется в антральном отделе желудка. Уровень Г-17 в крови обратно пропорционален степени атрофии антральной слизистой.

«ГастроПанель» позволяет выявлять ХАГ с высокой чувствительностью и специфичностью по сравнению с морфологическим методом (91–100 %) и является неинвазивным методом. Однако, согласно инструкции производителя, «ГастроПанель» не предназначена для тестирования на РЖ. Более того, тест используется только для оценки индивидуального риска ХАГ с возможной экстраполяцией на риск РЖ (<http://www.biohit.com>).

Попытки оценить риск развития РЖ в зависимости от уровня пепсиногенов и *H. pylori* были предприняты в Японии. Опубликованы результаты нескольких многолетних проспективных исследований, в которых были использованы три из четырёх маркеров, включённых в «ГастроПанель». Установлено, что риск РЖ для лиц с низким уровнем пепсиногенов изменялся примерно от 3 до 8 с крайне неоднозначной оценкой влияния на этот риск *H. pylori* (Watabe et al., 2005; Yanaoka et al., 2008; Yamaji et al., 2009; Mizuno et al., 2010).

Однако существующие в Японии тест-системы для определения концентрации пепсиногенов отличаются от европейских и демонстрируют результаты

с разбросом в 1,5–2 раза (Iijima et al., 2009; Miki, Fujishiro, 2009). При сравнении японских тестов с «ГастроПанелью» показатели последней для ПГ1, ПГ2 и ПГ1/ПГ2 оказались соответственно на 40 % выше, на 20 % ниже и в 2 раза выше, чем японские, что не позволяет проводить корректное сопоставление разных тестов (Miki, Fujishiro, 2009). Более того, критерии атрофии существенно различаются: разные группы японских исследователей для диагностики атрофии используют уровень ПГ1 <30 нг/мл либо <70 нг/мл.

В Европе и России подобные исследования риска РЖ в популяции с использованием всех четырёх маркеров «ГастроПанели» (ПГ1, ПГ2, Г-17, *Helicobacter pylori*) пока не проводились.

Значимость серологических маркеров атрофического гастрита для раннего выявления РЖ оценена по данным эпидемиологического когортного исследования с использованием «ГастроПанели».

Первый этап исследования проведён в 2003–2005 гг. в рамках многоцентровой программы НАРПЕЕ, представляющей собой кросс-секционное эпидемиологическое исследование среди представительной выборки 45–69 лет, оба пола, в двух районах г. Новосибирска ($n = 9360$). На этом этапе проводились профилактический осмотр, опрос на наличие в анамнезе онкологических заболеваний и взятие образцов крови из локтевой вены для последующего тестирования сывороток с помощью диагностикума «ГастроПанель». Сыворотку замораживали и хранили при $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. Из общего числа обследованных на первичном скрининге была сформирована когорта лиц для проспективного наблюдения в отношении онкологических заболеваний, у которых по данным опроса не были зарегистрированы в анамнезе злокачественные опухоли.

На втором этапе в 2008 г. база данных скрининга была сопоставлена с популяционным регистром рака. При перекрёстном анализе баз данных определены все случаи РЖ, диагностированные в 2003–2009 гг. у обследованных на скрининге лиц ($n = 31$). Все они включены в дальнейший анализ.

На третьем этапе (2009–2010 гг.) исследование имело дизайн «гнездовой случай-контроль». Методом случайных чисел из базы данных когорты НАРПЕЕ к каждому случаю РЖ в соотношении 1:2 был подобран контроль, соответствующий по району жительства, полу и возрасту и не попавший в «Регистр рака» (нет никакого злокачественного новообразования). Из общего количества – 93 человека (31 – РЖ, 62 – нет РЖ), доступных для анализа образцов сыворотки крови было 74 (25 – основная группа, 49 – контрольная группа). Мужчины в этих группах составили соответственно 64,5 и 62 %. Таким образом, пропуск данных не превышал 20 %. Из 25 случаев РЖ 93,5 %, по данным регистра рака, были гистологически подтверждены. Аденокарциномы среди них наблюдались в 93,6 % случаев, перстневидно-клеточный рак – в 6,4 %. В 58 % случаев ($n = 14$) были низкодифференцированные аденокарциномы, в 13 % ($n = 4$) – умеренно- или высокодифференцированные, в 29 % ($n = 7$) – с неустановленной степенью дифференцировки.

Таблица 10

Средние показатели «ГастроПанели» у лиц с РЖ и в контрольной группе

Группа	ПГІ, мкг/л	ПГІІ, мкг/л	ПГІ/ПГІІ	Г-17, пмоль/л
РЖ (25)	48,8	11,2	2,9	14,3
Контроль (49)	66,0	15,3	4,8	9,3
<i>p</i>	0,22	0,074	0,007	0,24

Примечание. *p* – статистическая значимость различий по *t*-критерию Стьюдента.

Проведено тестирование этих сывороток на серологические маркеры РЖ с помощью набора диагностикумов «ГастроПанель» (Biohit, Финляндия).

Для оценки риска РЖ использовали критерии, принятые для «ГастроПанели» в диагностике ХАГ, а именно: уровень ПГІ < 30 мкг/л, ПГІІ < 3 мкг/л, соотношение ПГІ/ПГІІ < 3, уровень базального Г-17 < 1 пмоль/л и наличие антител к *H. pylori* (<http://www.biohit.com>).

Каждому критерию присвоены баллы. Значениям в диапазоне, указывающим на повышение риска развития РЖ, был присвоен 1 балл, вне риска – 0 баллов. Общая сумма баллов («индекс тяжести атрофии») могла принимать значения от 0 (риск развития РЖ по данным «ГастроПанели» не определяется) до 4 баллов (максимальный риск развития РЖ по данным «ГастроПанели»).

Средние уровни биомаркеров «ГастроПанели» существенно не различались между лицами с РЖ и без РЖ, за исключением индекса ПГІ/ПГІІ, который был значимо ниже в группе РЖ (табл. 10).

Выполнена оценка риска РЖ по критериям ХАГ, принятым для «ГастроПанели» (<http://www.biohit.com>) (табл. 11).

Таблица 11

Частота атрофии желудка (%) при использовании диагностических критериев разных маркеров «ГастроПанели» у лиц с РЖ и в контрольной группе

Показатель	ПГІ < 30 мкг/л	ПГІІ < 3 мкг/л	ПГІ/ПГІІ < 3	Г-17 < 1 пмоль/л	<i>H. pylori</i> (наличие антител), %
РЖ (25)	60,0	25,0	62,5	37,5	80,0
Контроль (49)	28,6	4,7	27,9	26,7	69,4
<i>p</i>	0,009	0,021	0,009	0,25	0,25
OR (95 % CI)	3,75 (1,36–10,32)	6,83 (1,26–37,16)	4,31 (1,49–12,45)	1,65 (0,57–4,75)	1,76 (0,56–5,59)
OR (95 % CI) (стандартизованный показатель, учитывающий пол, возраст и гистологический тип опухоли)	4,82 (1,61–14,48)	Нз	Нз	Нз	Нз

Примечание. *p* – статистическая значимость по критерию χ^2 ; нз – незначимые различия; OR – отношение шансов; CI – доверительный интервал.

В однофакторном анализе все три показателя уровня пепсиногенов оказались ассоциированными с развитием РЖ. При проведении многофакторного регрессионного анализа (с учётом пола, возраста и морфологического типа РЖ) значимым показателем в модели оказался только низкий уровень ПГИ (см. табл. 11).

Разница в частоте биомаркеров ХАГ при разных морфологических типах РЖ оказалась незначимой, что естественно при небольшом количестве наблюдений.

Мы использовали предложенный нами на основании четырёх компонентов «ГастроПанели» индекс тяжести атрофии для оценки частоты РЖ. Распределение частоты случаев РЖ в зависимости от количества баллов показано на рис. 10. Исследование показало, что частота выявления РЖ при дальнейшем наблюдении тем выше, чем выше индекс тяжести атрофии.

При анализе соотношения маркеров атрофии и наличия антител к *H. pylori* оказалось, что у инфицированных лиц средняя концентрация ПГИ выше, чем у неинфицированных (15,3 и 9,8 мкг/л, $p = 0,03$).

Итак, в настоящем исследовании установлен существенный прогностический риск возникновения РЖ в течение последующего наблюдения у лиц 45–69 лет с низким уровнем ПГИ и, в меньшей мере, других показателей метаболизма системы пепсиногенов в российской популяции.

Все предыдущие проспективные исследования в мире по этой проблеме были проведены в Японии. Так, в 10-тысячной когорте риск развития РЖ при низком уровне пепсиногенов составил в течение 10 лет 8,2 у неинфицированных *H. pylori* и 6 – у инфицированных (Watabe et al., 2005; Yamaji et al., 2009).

В другом проспективном исследовании у 5209 мужчин среднего возраста 10-летний риск развития РЖ был выше при наличии антител к *H. pylori* (OR = 3,48), при низком уровне ПГИ (OR = 3,54) и при снижении отношения ПГИ/ПГII (OR = 4,25). Кроме того, риск рака диффузного типа возрастал с увеличением уровня ПГII (OR = 3,81) (Yanoaka et al., 2008). В когортном исследовании в сельских поселках в префектуре Киото обследовано 2859 мужчин и женщин, которым определяли антитела к *H. pylori*, ПГИ и ПГII в сыворотке крови. С помощью

пропорциональной модели Кокса (поправка на пол и возраст) рассчитан 10-лет-

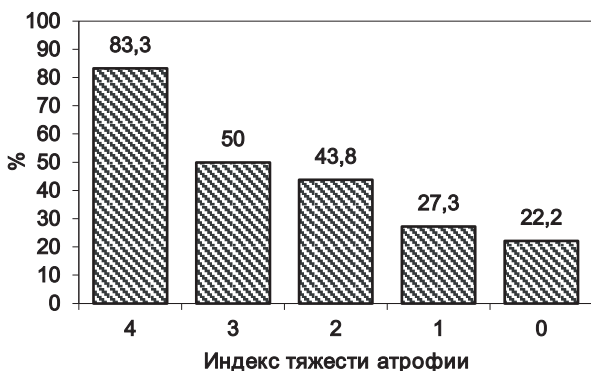


Рис. 10. Частота случаев РЖ (%) среди всех обследованных в зависимости от четырёх показателей атрофии желудка по результатам «ГастроПанели».

ПГИ < 30 мкг/л, ПГII < 3 мкг/л, ПГИ/ПГII < 3, уровень базального Г-17 < 1 пмоль/л.

ний риск РЖ, который составил 4,2 для серологически позитивных на *H. pylori* лиц без атрофии. При наличии антител к *H. pylori* и атрофии слизистой желудка риск был 11,2. У лиц с атрофией, но без антител к *H. pylori* наблюдался наиболее высокий риск – 14,8 (Mizuno et al., 2010).

По результатам этих исследований, снижение уровня пепсиногенов является предиктором последующего развития РЖ. Относительно хеликобактерной инфекции в представленных публикациях получены неоднозначные результаты. В нашем исследовании инфицированность *H. pylori* существенно не влияла на частоту выявления РЖ, однако была ассоциирована с повышенным уровнем ПГII. Сложность интерпретации значения *H. pylori* в развитии РЖ в подобных исследованиях заключается, прежде всего, в высокой распространённости инфекции во многих странах, в том числе России и Японии. Кроме того, установлено, что с прогрессированием атрофических изменений в слизистой оболочке желудка создаётся неблагоприятная среда для *H. pylori* и происходит его естественная элиминация. Таким образом, при длительно текущей выраженной атрофии интенсивность обсеменённости этим микроорганизмом значительно снижается, параллельно из кровотока исчезают антитела (Kokkola et al., 2003). С другой стороны, снижение риска РЖ у пациентов с ХАГ после элиминации *H. pylori* свидетельствует о важном вкладе *H. pylori* в развитие атрофического гастрита и РЖ. Так, в недавнем исследовании, включавшем 26 тыс. пациентов в Финляндии, через 6 лет после успешной эрадикации *H. pylori* риск последующего развития РЖ уменьшился на 87 % (Kosunen et al., 2011).

В нашей работе средняя концентрация Г-17 и критерий его низкого уровня не влияли на уровень риска РЖ. Недавнее клиническое исследование, проведённое при помощи «ГастроПанели» у 241 пациента с диспепсией в возрасте старше 54 лет, включало лиц европейского и азиатского происхождения (125 из Латвии, 76 из Литвы, и 40 из Тайваня). Оказалось, что уменьшение соотношения ПГI/ПГII является надёжным маркером атрофии в теле желудка и может быть рекомендовано для идентификации лиц с этим типом атрофии. Использование же Г-17 для обнаружения атрофии антрального отдела ещё нуждается в дальнейшей оценке в связи с низкой чувствительностью этого биомаркера (Leja et al., 2009).

В подобных межнациональных и межкультуральных сопоставлениях необходимо ориентироваться на существующие в мире и в отдельно взятой стране стандарты диагностики РЖ и особенности этиологии, течения и прогрессирования РЖ.

Оригинальную классификацию РЖ в 1965 г. предложил P. Laugen. Он подразделил аденокарциномы желудка на два основных гистологических типа: 1) хорошо дифференцированные, или интестинального (кишечного) типа; 2) недифференцированные, или диффузного типа. Интестинальный рак связан преимущественно с гастритом тела желудка с атрофией и кишечной метаплазией, в то время как рак диффузного типа обычно развивается при пангастрите без атрофии (Laugen, 1965).

Кишечный тип чаще встречается у мужчин и в старших возрастных группах, тогда как рак диффузного типа равномерно распространён среди мужчин и женщин и чаще выявляется в более молодом возрасте. Опухоли кишечного типа преобладают в географических регионах высокого риска РЖ, таких как Юго-Восточная Азия, Восточная Европа, Центральная и Южная Америка, и обуславливают значительные международные различия в эпидемиологии РЖ. Аденокарциномы диффузного типа имеют более равномерное географическое распределение. Снижение заболеваемости опухолями кишечного типа в теле желудка объясняет происходящее в последние десятилетия уменьшение частоты РЖ в странах Северной Америки и Западной Европы. Напротив, распространённость диффузного типа рака желудка, в частности перстневидно-клеточного, в этих странах увеличивается (Crew, Neugut, 2006). Российские исследования подтверждают эту тенденцию. Так, в крупном, корректно выполненном 40-летнем анализе более чем 1100 больных раком желудка, которым в 1970–2007 гг. были выполнены радикальные оперативные вмешательства, показаны существенные изменения в структуре гистологических форм рака желудка, и прежде всего рост доли перстневидно-клеточного и недифференцированного рака, которые в последние годы в целом достигли 30 % (Скоโรปад, Бердов, 2009).

По данным нашего исследования, в популяции Новосибирска у больных отмечается в большей степени «европейский» тип РЖ, т. е. диффузный, невзирая на высокий уровень влияния экзогенных факторов, включая инфицирование *H. pylori*. Возможно, это связано с небольшим объемом выборки. Тем не менее полученные результаты позволяют считать низкий уровень ПГ I и ПГ II факторами, ассоциированными с РЖ в новосибирской популяции. Раннее выявление ХАГ как известного предиктора РЖ позволяет определить группы риска для дальнейшего более пристального наблюдения за ними и профилактического лечения, включающего антихеликобактерную терапию.

Таким образом, в проспективном когортном популяционном исследовании «случай-контроль» установлено, что определённые с использованием комплекса серологических тестов низкие уровни ПГ I, ПГ I/ПГ II и, в большей степени, ПГ I существенно связаны с риском развития рака желудка. Полученные данные можно использовать при формировании групп риска рака желудка. Уровень Г-17 в нашем исследовании оказался диагностически малозначимым в предположении возможных случаев РЖ. Наличие антител к *H. pylori* связано с повышением уровня ПГ II, однако не влияет на риск развития РЖ, учитывая его разные типы. Тем не менее тестирование на *H. pylori* важно для установления этиологии гастрита и дальнейшей эрадикации микроорганизма.

КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК

В настоящее время рак толстой кишки (ободочной и прямой) часто рассматривается совместно, и практически всегда в этом случае применяют термин «колоректальный рак».

Колоректальный рак (КРР) является патологией с высоким уровнем заболеваемости, поражающей огромное количество людей в мире. Так, в 2008 г. было выявлено приблизительно 1,2 млн новых случаев КРР, а в 2018 г. – 1,85 млн, или более 10 % от всех (18 млн) случаев рака, из них у мужчин – 1,026 млн, у женщин – 0,82 млн. В 2018 г. в мире от КРР умерла 881 тыс. человек, в том числе 484 тыс. мужчин и 397 тыс. женщин (Ferlay et al., 2010; Ferlay, 2019; GLOBOCAN, 2020).

Болезнь чаще встречается у лиц в возрасте 55–85 лет; эта возрастная группа составляет примерно 80 % пациентов. Общие факторы риска включают избыточную массу тела, малоподвижный образ жизни, а также наличие родственников первой степени родства с КРР (Kuipers et al., 2013).

Большинство sporadических случаев КРР, как полагают, возникает из колоректальной аденомы, некоторые могут прогрессировать от ранней аденомы к метаплазированной и далее – в инвазивный рак. По данным эпидемиологических исследований, примерно 2,6–5,6 % аденом за год прогрессируют в инвазивный КРР.

В мире КРР является одним из самых распространённых видов рака. По частоте выявления это третья локализация (после рака лёгкого и рака молочной железы) и четвёртая наиболее распространённая причина онкологической смертности. По данным 2018 г., доля КРР в структуре заболеваемости раком у мужчин составила 9,6 % (больше только рак лёгкого 14,5 % и рак простаты 13,5 %), смертности – 8,7 % (рак лёгкого 22 %, печени 10,2 %, желудка 9,5 %), заболеваемости у женщин – 9,2 % (рак молочной железы 24,2 %) и смертности – 6,3 % (молочной железы 15 %, лёгкого 13,8 %, шейки матки 7,5 %, желудка 6,5 %) (GLOBOCAN, 2020). Заболеваемость КРР резко увеличивается с возрастом, что характерно для многих других хронических заболеваний. В связи со старением населения доля пожилых больных раком увеличивается. Возникают новые задачи в лечении этих пациентов, такие как необходимость терапии сопутствующих заболеваний, физиологическая и функциональная некомпетентность у стареющих пациентов, что может создать значительные проблемы для здравоохранения в будущем (Ferlay, 2019).

Согласно базе данных GLOBOCAN Международного агентства по изучению рака (IARC), в 2002 г. заболеваемость КРР в мире составила 550 000, а смертность – 278 000 случаев среди мужчин и соответственно 473 000 и

255 000 случаев среди женщин. В 2002 г. частота КРР составила 9,4 % от всех случаев рака в мире у лиц обоего пола. Чаще всего он регистрируется в Северной Америке, Австралии, Новой Зеландии и в различных частях Европы. Вследствие этого КРР рассматривается как болезнь западного образа жизни (WGO Practice Guidelines, 2008). У японцев, эмигрировавших в США, риск КРР в 3–4 раза выше, чем у их братьев и сестёр, живущих в Японии (Boyle, Leon, 2002). Заболеваемость КРР также существенно различается в группах различной расовой и этнической принадлежности в многонациональных странах.

Наблюдаются разительные различия в заболеваемости КРР в разных регионах мира: стандартизованные по возрасту показатели на 100 тыс. у мужчин составили 48–51 в США, Канаде, Франции, Италии и Японии и 3–7 в Алжире, Индии, Таиланде и Бразилии (Boyle, Leon, 2002). Однако нельзя исключить, что система учёта случаев рака в развитых странах позволяет выявить большее количество заболевших, чем в странах с меньшим уровнем социально-экономического развития.

В Европе стандартизованный по возрасту уровень смертности от КРР уменьшается в большинстве стран Северной и Центральной Европы, но увеличивается в восточных и южных регионах. В последние годы тенденции смертности от КРР систематически оказываются более благоприятными для женщин, чем для мужчин (WGO Practice Guidelines, 2008).

В России у мужчин ежегодно выявляется от 24,7 тыс. (2008 г.), 27,2 тыс. (2012) до 34,4 тыс. (2018) новых случаев КРР, у женщин – от 31 тыс. (2008), 33,5 тыс. (2012) до 39,9 тыс. (2018). Умирает ежегодно: мужчин – 16,8 тыс. (2008), 13,1 тыс. (2012), 18,6 тыс. (2018), женщин – 21,1 тыс. (2008), 21,4 тыс. (2012), 21,2 тыс. (2018) (ЗНО в России..., 2019).

Колоректальный рак характеризуется достаточно долгой предклинической стадией, в течение которой происходит прогрессирование аденомы в инвазивный рак. Переход от ранней стадии к развёрнутой картине болезни занимает много времени. Всё это делает КРР подходящим объектом для популяционного скрининга. Для скрининга используются различные методы – от неинвазивного анализа экскрементов и крови до различных способов визуализации. Скрининговая колоноскопия позволяет определить в семь раз больше пациентов с доклиническими формами КРР, чем диагностика по обращаемости с жалобами (Kuipers et al., 2013).

Факторы риска

Классическая концепция факторов риска КРР, основанная на идее вреда увеличенного потребления жиров, белков и мяса и сниженного потребления фруктов и овощей, в настоящее время является спорной. Существует предположение, что особенности диеты и другие возможные этиологические факторы реализуются через изменения содержания триглицеридов и(или) глюкозы в плазме и инсулинорезистентность. В недавних исследованиях показано, что у женщин с метаболическим синдромом риск КРР увеличен, ОР = 2,2, а высокий уровень триглицеридов ассоциирован с ОР = 2,1. Но не было обнаружено

достоверной связи у мужчин (Kim et al., 2020). Однако в другом исследовании показано, что мужской пол, зрелый возраст (45–49 лет), положительный результат серологической пробы на *H. pylori*, высокий уровень ТГ и низкий уровень ХСЛПВ являются независимыми факторами риска развития КРР (Park Y.M. et al., 2017). С риском КРР коррелирует интегральный показатель – триглицеридно-глюкозный индекс ТyG, являющийся маркером инсулинорезистентности. Повышенный уровень ТyG может служить предиктором КРР за несколько лет до его развития (Okamura T. et al., 2020a). Более того, у лиц, получивших радикальное лечение по поводу КРР, высокий уровень индекса висцерального ожирения (рассчитывается как производное от окружности талии, индекса массы тела (ИМТ), уровня ТГ и ХСЛВП) ассоциирован с высоким риском развития рецидива опухоли (Okamura T. et al., 2020b), а уровни ТГ и АПО-В могут служить хорошими независимыми прогностическими биомаркерами после радикальной операции, и коррекция этих параметров до умеренных уровней может быть полезной (Chen et al., 2020).

Это дополнительные доказательства того, что ухудшение метаболического профиля повышает риск развития КРР. Таким образом, возникают перспективы для первичной профилактики, хотя трудно понять, как успешно добиться подобных масштабных изменений в рационе питания у больших групп населения.

Красное или обработанное мясо, особенно приготовленное при высоких температурах, должно быть ограничено и может быть заменено белым мясом и рыбой. Диеты с высоким содержанием омега-3 жирных кислот, пищевых волокон, фолатов, витамина D, кальция и полифенолов могут защитить от рака прямой кишки и формирования колоректальной аденомы. В отношении таких ингредиентов пищи, как селен, цинк, кофе, необходим дальнейший поиск доказательств их профилактического влияния. Роль пробиотиков и пребиотиков не совсем ясна, но в исследованиях *in vitro* и *in vivo* подтверждается возможная защитная функция микрофлоры кишечника в колоректальном канцерогенезе (Pericleous et al., 2013). Некоторые данные убедительно указывают на существование ассоциации между курением сигарет и повышенным риском как аденоматозных полипов, так и рака прямой кишки (Boyle, Leon, 2002). Активно обсуждается роль алкоголя в канцерогенезе гастроинтестинальных опухолей (Scherübl, 2020).

Доказано, что физическая активность, соответствующая ходьбе 4 часа в неделю, уменьшает риск рака толстой кишки (РТК) у женщин в 1,6 раза, а проксимальной части толстой кишки – в 2 раза. В возрасте старше 45 лет это справедливо и для мужчин. У женщин с индексом массы тела более 29 кг/м² относительный риск РТК составляет 1,45 по сравнению с более худыми женщинами. Это позволяет считать увеличение физической активности и хорошее состояние мышечной массы профилактическими факторами снижения риска (Boyle, Leon, 2002).

Обычно КРР требует интенсивного лечения, что создаёт значительные проблемы для пациента, повышает риск осложнений и стоимость медицин-

ской помощи. И несмотря на успехи в лечении, 40–50 % пациентов с КРР в конце концов умирают от метастатического процесса.

К сожалению, данные описательных эпидемиологических исследований не позволяют выявить факторы риска большинства случаев КРР. Во многом такая ситуация связана с трудностями методологического характера: научные данные свидетельствуют о принципиально разных механизмах канцерогенеза в разных отделах толстой кишки.

Необходимо выделение в независимую нозологическую группу новообразований прямой кишки, однако трудности диагностики и регистрации КРР приводят к тому, что большинство медицинских организаций не ведут раздельного учёта заболеваемости для разных отделов толстой кишки. Неудивительно, что подобный «смешанный» характер статистики является серьёзным препятствием при поиске факторов риска развития КРР (Имянитов, 2005; Boyle, Leon, 2002).

Заболеваемость КРР в Новосибирске изучена нами по данным популяционного регистра рака за 1988–2012 гг. Дана оценка возможностей ранней диагностики КРР и предраковых заболеваний.

Данные о КРР получены из популяционного регистра рака НИИ терапии и профилактической медицины СО РАМН (1988–2012 гг). На момент проведения исследования в регистре рака содержалось 30 436 записей за 25 лет наблюдений. В базу данных включены все ЗНО с кодами по МКБ-10 C00–C96. Выполнен расчёт структуры онкологической заболеваемости по 5-летним интервалам (без случаев базальноклеточного рака), определён вклад КРР, рака толстой кишки и рака прямой кишки (РПК), рассчитан средний возраст и стадии выявления этих опухолей, их динамика, рассчитаны относительные показатели заболеваемости, смертности.

В регистре рака найдено 3535 записей о впервые выявленных случаях КРР (11,6 % в структуре всех ЗНО), из них РТК составил 2037 случаев (6,7 %) и РПК – 1498 случаев (4,9 %). Из них мужчин – 43 %, женщин – 57 %. Морфологическая верификация диагноза КРР проведена в 58 % случаев (период 2000–2012 гг.), тогда как для всех ЗНО в целом показатель составил 82,3 %.

Вклад КРР в заболеваемость ЗНО за изучаемый период изменился. В 1988–1992 гг. у мужчин доля КРР составила 10,7 %, а в 2008–2012 гг. она увеличилась до 13,8 % ($p = 0,002$), у женщин не изменилась – 13,9 и 14,9 % ($p = 0,261$). В то же время доля РТК значительно увеличилась: у мужчин с 5,3 до 7,2 % ($p = 0,006$), у женщин с 7,2 до 9,2 % ($p = 0,006$), а доля РПК менялась незначительно: у мужчин – 5,4 и 6,6 % ($p = 0,070$, тенденция к увеличению), у женщин – 6,7 и 5,8 % ($p = 0,140$).

В РФ и в Европе происходило то же: увеличился вклад РТК (оба пола) и РПК у мужчин в 1999–2009 гг., уменьшился вклад РПК у женщин (ЗНО в России..., 2014; Cancer Incidence in Five Continents, 2013).

Средний возраст выявления КРР у мужчин составил 65 лет, у женщин – 66,5 года, в том числе РТК – 65 и 67 лет соответственно, РПК – 65 и 65,6 года. За два с половиной десятилетия наметилась тенденция к увеличению возраста

выявления КРР почти на 2 года: у мужчин – с 64,7 в 1988–1992 гг. до 66,5 года в 2008–2012 гг. ($p = 0,000$), у женщин – с 65,4 до 67,2 года ($p = 0,029$). При этом возраст выявления РТК увеличился более существенно: у мужчин на 3,6 года – с 64,3 до 67,9 ($p = 0,007$), у женщин на 2,4 года – с 65,8 до 68,2 ($p = 0,029$); а возраст выявления РПК не изменился: у мужчин – 65,0 и 64,9 года ($p = 0,972$), у женщин – 66,5 и 65,6 года ($p = 0,499$).

Увеличение возраста может быть связано как с более поздним выявлением КРР (качество диагностики), так и с тем, что спонтанные опухоли объективно стали развиваться в более позднем возрасте (качество жизни). Вероятнее всего, имеет место комплекс причин.

Выполнен анализ запущенности по клиническим стадиям опухолевого процесса на момент его выявления (I–IV стадии). Эти данные в регистре в 1988–1997 гг. неполные, поэтому переменная проанализирована только за 1998–2012 гг., по 3-летним интервалам, I и II стадии вместе. На рис. 11 показана динамика распределения за указанный период.

Частота выявления КРР в I–II стадии значительно увеличилась, а в III и IV – уменьшилась, $p < 0,05$ (см. рис. 11). Выполненный для проверки достоверности данных регистра расчёт среднего возраста выявления КРР (а также РТК и РПК по отдельности) по стадиям показал, что на более запущенных стадиях процесса и средний возраст выявления рака выше. Можно предположить, что в случае увеличения вклада лиц с I и II стадией КРР, т. е. при более раннем выявлении рака, средний возраст будет ниже на тот промежуток времени, который требуется для роста опухоли от начала до развёрнутого процесса. Однако наблюдается увеличение среднего возраста выявления рака (см. выше).

Это можно рассматривать как доказательство того, что КРР действительно в среднем стал возникать позже в нашей популяции. К этому могли привести произошедшие за четверть века изменения в образе жизни населения, в частности изменение рациона питания, окружающей среды, профессиональной деятельности. Вопрос о причине позитивной динамики остаётся откры-

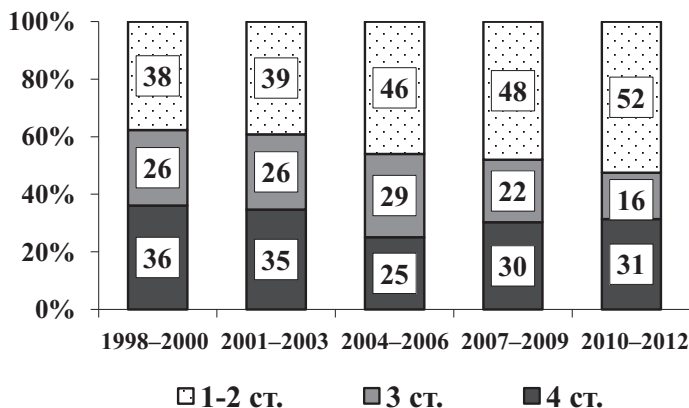


Рис. 11. Распределение случаев КРР по клиническим стадиям, 1998–2012 гг., оба пола.

тым, однако факт более позднего возникновения КРР в нашей популяции имеет место. По нашим расчётам, в 2012 г. относительный риск (ОР) выявления КРР в III–IV клинической стадии в 1,6 раза ниже, чем в I–II стадиях ($p = 0,002$).

Выполнен расчёт относительных показателей заболеваемости РТК, РПК, КРР (сумма РТК и РПК) (табл. 12–14) и смертности (табл. 15–17).

Наблюдается рост показателей заболеваемости РТК, оба пола, больше выраженный у женщин (см. табл. 12). У мужчин отмечен некоторый рост показателей заболеваемости РПК, у женщин – снижение (см. табл. 13). У лиц обоего пола найдено увеличение количества случаев и грубого показателя заболеваемости КРР (см. табл. 14).

В целом у мужчин есть тенденция к снижению заболеваемости РПК и к росту РТК, т. е. противоположно направленные тенденции (см. табл. 12–14). Учитывая протяжённость периода наблюдения и большой массив данных, эти изменения можно назвать убедительными. На фоне заметного снижения общей заболеваемости ЗНО (расчёты выполнены без учёта базальноклеточного рака кожи) рост частоты РТК у мужчин в совокупности с увеличением среднего возраста его выявления и снижением запущенности происходит, может быть, из-за увеличения средней продолжительности жизни и улучшения диагностики.

У женщин заболеваемость КРР увеличилась. Если в 1988–1992 гг. заболеваемость РТК у женщин была близка к заболеваемости у мужчин, то в 2008–2012 гг. разрыв увеличился. Заболеваемость РПК у женщин незначительно

Таблица 12

**Абсолютные и относительные показатели заболеваемости РТК (С18),
Новосибирск, 1988–2012 гг., на 100 000 жителей**

Пол	Показатель	1988–1992	1993–1997	1998–2002	2003–2007	2008–2012	Всего
Мужчины	n (Σ за 5 лет)	133	156	152	195	181	817
	Грубый	18,5	21,1	20,0	24,9	21,8	
	Мировой стандарт	19,6	20,5	19,0	21,6	18,1	
	Российский стандарт	32,8	31,4	31,8	35,1	30,7	
Женщины	n (Σ за 5 лет)	185	196	262	295	282	1220
	Грубый	21,3	22,0	28,6	31,3	28,5	
	Мировой стандарт	14,7	14,8	17,5	18,5	15,4	
	Российский стандарт	23,0	23,1	28,0	28,3	24,3	
Оба пола	n (Σ за 5 лет)	318	352	414	490	463	2037
	Грубый	20,0	21,6	24,7	28,4	25,4	
	Мировой стандарт	16,1	17,1	17,8	19,4	16,0	
	Российский стандарт	25,6	26,2	29,0	30,2	25,8	

Таблица 13

**Абсолютные и относительные показатели заболеваемости РПК (С19–С21),
Новосибирск, 1988–2012 гг, на 100 000 жителей**

Пол	Показатель	1988–1992	1993–1997	1998–2002	2003–2007	2008–2012	Всего
Мужчины	<i>n</i> (Σ за 5 лет)	134	107	142	148	165	696
	Грубый	18,6	14,5	18,7	18,9	19,8	
	Мировой стандарт	20,9	14,6	17,5	16,9	16,7	
	Российский стандарт	34,5	23,5	29,3	27,6	26,2	
Женщины	<i>n</i> (Σ за 5 лет)	173	142	157	153	177	802
	Грубый	19,9	15,9	17,1	16,2	17,9	
	Мировой стандарт	13,6	11,1	11,2	9,6	10,1	
	Российский стандарт	21,6	16,6	17,2	14,9	15,2	
Оба пола	<i>n</i> (Σ за 5 лет)	307	249	299	301	342	1498
	Грубый	19,3	15,3	17,8	17,4	18,8	
	Мировой стандарт	15,6	12,0	13,2	12,0	12,4	
	Российский стандарт	24,9	18,5	20,9	18,9	18,8	

Таблица 14

**Абсолютные и относительные показатели заболеваемости КРР (С18–С21),
Новосибирск, 1988–2012 гг, на 100 000 жителей**

Пол	Показатель	1988–1992	1993–1997	1998–2002	2003–2007	2008–2012	Всего
Мужчины	<i>n</i> (Σ за 5 лет)	267	263	294	343	346	1513
	Грубый	37,1	35,6	38,7	43,8	41,6	
	Мировой стандарт	40,5	35,1	36,5	38,5	34,8	
	Российский стандарт	67,2	55,0	61,0	62,8	56,9	
Женщины	<i>n</i> (Σ за 5 лет)	358	338	419	448	459	2022
	Грубый	41,2	37,9	45,7	47,5	46,4	
	Мировой стандарт	28,3	25,9	28,7	28,1	25,5	
	Российский стандарт	44,6	39,7	45,1	43,1	39,5	
Оба пола	<i>n</i> (Σ за 5 лет)	625	601	713	791	805	3535
	Грубый	39,3	36,9	42,5	45,9	44,2	
	Мировой стандарт	31,7	29,1	31,0	31,4	28,4	
	Российский стандарт	50,6	44,7	49,9	49,1	44,7	

Таблица 15

**Абсолютные и относительные показатели смертности от РТК (С18),
Новосибирск, 1988–2010 гг, на 100 000 жителей**

Пол	Показатель	1988–1992	1993–1997	1998–2002	2003–2007	2008–2010*	Всего
Мужчины	<i>n</i> (Σ за 5 лет)	113	128	124	146	74	585
	Грубый	15,7	17,3	16,3	18,7	14,8	
	Мировой стандарт	18,2	17,0	15,2	16,7	12,7	
	Российский стандарт	30,6	26,3	23,7	27,3	21,7	
Женщины	<i>n</i> (Σ за 5 лет)	115	139	180	156	155	745
	Грубый	13,2	15,6	19,6	16,5	26,1	
	Мировой стандарт	9,0	10,4	11,6	9,6	13,8	
	Российский стандарт	14,3	16,3	18,8	15,0	22,2	
Оба пола	<i>n</i> (Σ за 5 лет)	228	267	304	302	229	1330
	Грубый	14,4	16,4	18,1	17,5	21,0	
	Мировой стандарт	12,0	12,9	13,0	12,1	13,2	
	Российский стандарт	19,1	19,8	20,7	19,1	21,8	

* Здесь и в табл. 16 и 17 – за три года, 2008–2010.

Таблица 16

**Абсолютные и относительные показатели смертности от РПК (С19–С21),
Новосибирск, 1988–2010 гг, на 100 000 жителей**

Пол	Показатель	1988–1992	1993–1997	1998–2002	2003–2007	2008–2010*	Всего
Мужчины	<i>n</i> (Σ за 5 лет)	80	74	99	97	69	419
	Грубый	11,1	10,0	13,0	12,4	16,6	
	Мировой стандарт	11,7	10,0	12,2	10,7	14,2	
	Российский стандарт	19,0	16,4	19,6	18,6	24,9	
Женщины	<i>n</i> (Σ за 5 лет)	86	99	100	68	81	434
	Грубый	9,9	11,1	10,9	7,2	14,5	
	Мировой стандарт	6,4	7,5	6,9	4,2	7,7	
	Российский стандарт	10,8	11,7	10,8	6,6	12,2	
Оба пола	<i>n</i> (Σ за 5 лет)	166	173	199	165	150	853
	Грубый	10,5	10,6	11,9	9,6	15,5	
	Мировой стандарт	8,3	8,2	8,8	6,4	9,7	
	Российский стандарт	13,4	12,9	13,8	10,5	16,0	

Таблица 17

**Абсолютные и относительные показатели смертности от КРР (С18–С21),
Новосибирск, 1988–2010 гг, на 100 000 жителей**

Пол	Показатель	1988–1992	1993–1997	1998–2002	2003–2007	2008–2010*	Всего
Мужчины	<i>n</i> (Σ за 5 лет)	167	183	203	211	143	907
	Грубый	23,2	24,8	26,7	27,0	31,5	
	Мировой стандарт	24,8	24,5	25,3	23,6	26,9	
	Российский стандарт	41,5	39,5	41,4	39,8	46,6	
Женщины	<i>n</i> (Σ за 5 лет)	201	238	280	224	236	1179
	Грубый	23,1	26,7	30,5	23,8	40,6	
	Мировой стандарт	15,4	17,9	18,4	13,8	21,5	
	Российский стандарт	25,1	27,9	29,6	21,6	34,4	
Оба пола	<i>n</i> (Σ за 5 лет)	368	421	483	435	379	2086
	Грубый	23,2	25,8	28,8	25,2	36,5	
	Мировой стандарт	18,5	20,0	20,8	17,0	22,9	
	Российский стандарт	30,0	31,4	33,6	27,5	37,7	

увеличилась; её уровень остаётся более низким, чем у мужчин. Однако у мужчин наблюдается тенденция к снижению РПК, а у женщин – к росту. Как и заболеваемость ЗНО в целом: у мужчин снижается, у женщин растёт. Если в 1988–1992 гг. заболеваемость у женщин составила 61 % от заболеваемости у мужчин, то в 2008–2012 гг. – 89 %. При сохранении темпов прироста заболеваемости в 2022 г. у женщин станет больше, чем у мужчин.

Исходя из этого на нашем примере – в популяции Новосибирска, можно заключить, что устойчивое мнение о постоянном росте заболеваемости ЗНО устарело в отношении лиц мужского пола и подлежит пересмотру, но остаётся более чем справедливым в отношении женщин.

По имеющимся в НИИ терапии и профилактической медицины СО РАМН данным регистра рака была выполнена оценка показателей смертности от РТК, РПК и КРР (см. табл. 15–17).

У мужчин наблюдается снижение показателей смертности от РТК, у женщин – рост (см. табл. 15). Отмечен рост показателей смертности от РПК, оба пола (см. табл. 16). В период наблюдения наблюдалось некоторое увеличение показателей смертности от КРР у мужчин и значительный рост – у женщин (см. табл. 17).

Рассчитаны показатели заболеваемости КРР по четырём возрастным группам (до 45 лет, 45–59 лет, 60–74 лет, 75 лет и старше) и их отношение (рис. 12).

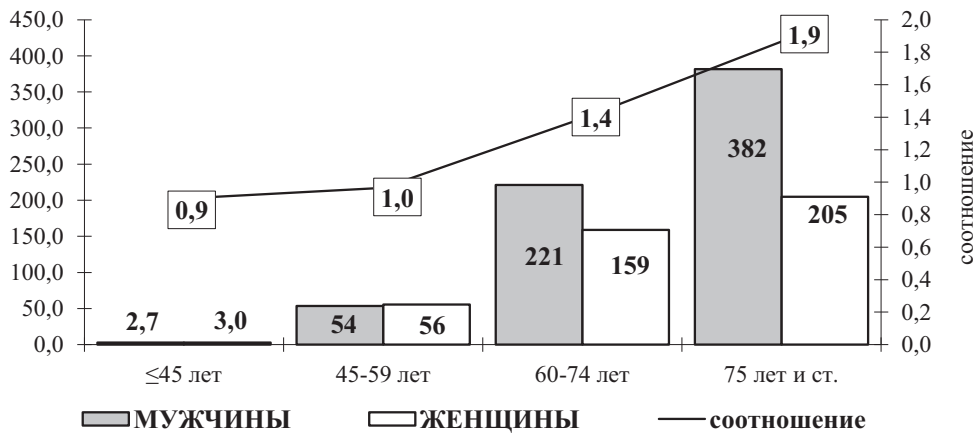


Рис. 12. Показатели заболеваемости КРП по возрастным группам (на 100 000 жителей, мировой стандарт) и их соотношение у мужчин и женщин.

В возрасте моложе 45 лет, когда выявляются преимущественно наследственно обусловленные раки, показатели заболеваемости КРП у женщин несколько выше, чем у мужчин (на 11 %), в 45–59 лет показатели практически одинаковые (у женщин +3,5 %). Однако с увеличением возраста картина меняется на противоположную. Заболеваемость становится выше у мужчин, в 60–74 года – в 1,4 раза, после 75 лет – в 1,9 раза (см. рис. 12), в то время как для всех возрастов в целом таких больших различий нет (см. табл. 14). Это наблюдение одинаково справедливо для РТК и РПК.

Таким образом, изучение тенденций заболеваемости КРП в Новосибирске за 25 лет по данным популяционного регистра рака показало, что вклад рака толстой кишки в структуру онкологической заболеваемости увеличился (у женщин в большей степени, чем у мужчин), а вклад рака прямой кишки почти не изменился. Показано, что РТК в новосибирской городской популяции в 2008–2012 гг. стал возникать в более позднем возрасте у лиц обоего пола, выявляется на более ранних стадиях и частота его у женщин, по сравнению с началом периода наблюдения, увеличилась в такой степени, что показатели заболеваемости у них приближаются к показателям у мужчин и могут превысить их в ближайшие годы. Найдены существенные различия в уровнях заболеваемости мужчин и женщин в разных возрастных группах. Выявлены разнонаправленные тенденции в заболеваемости РТК и РПК у мужчин и женщин.

Скрининг

Текущие скрининговые тесты КРП используются в качестве инструментов раннего выявления или инструментов профилактики рака. Ранние способы обнаружения неоплазий кишечника включают тесты на скрытую кровь (FOBТ) и фекальные иммунохимические тесты (FIT) – неинвазивные и недорогие аналитические системы для обнаружения микроскопического количества крови в фекалиях, появление которой характерно для значительной части продвинутых аденом и большинства видов рака. Эти тесты предназна-

ны для выявления компонентов молекулы гемоглобина: гема (FOBT) или человеческого глобина (FIT) (Burch et al., 2007). Пациенты с положительными результатами тестов на скрытую кровь в кале, как правило, направляются на эндоскопическое исследование, которое классифицируется как инструмент профилактики рака. Ректороманоскопия и колоноскопия являются инвазивными и дорогостоящими процедурами, но способствуют раннему выявлению аденом и КРР (Kuipers et al., 2013).

Для выявления скрытой крови в кале наиболее часто используют гваяковую пробу Вебера. Гваяковая смола меняет свой цвет в присутствии пероксидазы гема, однако это свойство смолы приводит к тому, что она вступает в реакцию и с другими пероксидазами, которые могут присутствовать в каловых массах, такими как пероксидазы овощей, фруктов и красного мяса. Вследствие этого необходимо соблюдение определённой диеты перед тестированием во избежание ложно-положительных результатов.

Существует ряд проблем, связанных с проведением анализа кала на скрытую кровь (АКСК) при скрининге колоректального рака. Чувствительность этого теста достигает всего 50–60 % при однократном его проведении, в то же время она может достичь 90 %, если исследование проводится каждые один-два года в течение длительного периода. Хотя чувствительность теста можно увеличить за счёт регидратации, это приводит к столь значительной вариативности результатов анализа, что делает его неприемлемым для проведения скрининга. Из-за низкой чувствительности метода многие результаты оказываются ложно-отрицательными, и появляется эффект «ложного благополучия». Большое количество случаев «выявления» скрытой крови в каловых массах оказываются ложно-положительными, что ведёт к последующему направлению пациентов на ненужные им обследования, обычно – колоноскопию. Трудоёмкость подготовки и необходимость повторных проб ограничивают использование АКСК в скрининге, поскольку требуется регулярное активное участие обследуемого лица в течение многих лет (Davies et al., 2005).

Анализ кала на скрытую кровь с использованием гваяковой пробы Вебера в настоящее время во многих странах заменяется иммунохимическими анализами кала (ИАК или ИАКСК), при проведении которых для определения гемоглобина используются чувствительные и специфичные методы. Такие исследования позволяют устранить необходимость соблюдения диеты. Удобство проведения этих анализов для обследуемых различно, большая часть из них вполне комфортна, и пациенты легко соглашались на их выполнение. Приемлемый минимальный уровень чувствительности для иммунохимических анализов кала, при котором их можно будет широко использовать, ещё изучается.

При сравнении «стоимость–эффективность» преимущества демонстрирует гибридный скрининг, когда в возрасте 50–65 лет ежегодно выполняется FIT, а в 66 лет – колоноскопия. Считается, что такая стратегия улучшает комплаентность для молодого возраста и уменьшает число осложнений при колоноскопии в пожилом возрасте. За 30-летний период в Калифорнии с использованием гибридного скрининга достигнуто снижение КРР на 72 % ! (Dinh et al., 2013).

Молекулярные маркеры. Детекция изменённых молекул нуклеиновых кислот и детекция белковых биомаркеров в образцах кала были широко изучены в качестве инструментов скрининга КРР и предраковых состояний. В отличие от FOBТ скрининга, выявляющего прерывистую утечку крови, эти молекулярные маркеры непосредственно отражают процессы отшелушивания опухолевых клеток и секрецию аномальных гликопротеинов слизи при КРР. Например, ДНК-тесты основаны на анализе метилирования и мутаций и микросателлитной нестабильности. Отдельные тесты могут использовать один или несколько ДНК-маркеров для оптимизации эффективности. Так, в серии «случай-контроль», включившей 252 пациента с КРР, 133 с аденомой ≥ 1 см в диаметре и 293 лица с нормальной колоноскопией, при использовании наиболее эффективных тестов с акцентом на четыре метилированных гена (*NDRG4*, *BMP3*, *VIM* и *TFPI2*), мутантной формы *KRAS* и α -актина гена *ACTA1* в качестве эталона чувствительность и специфичность оказались для обнаружения рака $>85\%$ и чувствительность $>50\%$ для крупных аденом (Ahlquist et al., 2012).

В настоящее время проводятся многоцентровые скрининговые исследования с использованием нескольких методов. Так, РНК-маркеры, в том числе MMP7 (кодирующий матричную металлопротеиназу 7, известную также как матрилизин) и PTGS2 (кодирующий простагландин G/H синтазу 2), были оценены в исследованиях «случай-контроль» отдельно или в сочетании друг с другом на основе предположения, что экспрессия этих маркеров различается в клетках опухоли и в нормальной слизистой. Белковые маркеры, такие как кальпротектин (кальций- и цинк-связанный нейтрофильный цитозольный белок) и карциноэмбриональный антиген, оказались недостаточно чувствительны для адекватного обнаружения КРР по сравнению с фекальным иммунохимическим тестом (FIT). Однако раковоэмбриональный антиген используется для мониторинга пациентов с КРР во время лечения и дальнейшего наблюдения.

Сывороточные маркеры тоже могут быть использованы для неинвазивного обнаружения КРР. В этих тестах акцент делается на выявлении метилированной ДНК. Например, метилированный septin-9 (*SEPT9*) привлёк особое внимание, поскольку степень метилирования этого гена существенно различается в нормальных и раковых тканях. Для измерения уровня SEPT9 в сыворотке, должны быть выполнены отбор проб плазмы, выделение ДНК и ПЦР-анализ. До сих пор сывороточные тесты демонстрировали ограниченную чувствительность для обнаружения подозрительной аденомы.

В основе наследственных форм КРР лежат нарушения гена *APC* с изменением последовательности нуклеотидов и экспрессии гена. В результате этих изменений возникают опухоли с хромосомной нестабильностью, потерей аллелей и, как следствие, патогенетическими нарушениями. Частично те же изменения происходят и у пациентов со спорадическими формами КРР.

В случае ННКР задействованы несколько генов (*hMLH1*, *hMSH2*, *hMSH3*, *hMSH6*, *hPMS2*). Все они отвечают за «мисматч»-репарацию ДНК, а их инактивация проявляется микросателлитной нестабильностью.

Около половины случаев КРР сопровождаются мутациями в гене *KRAS*, приводящими к инициации митогенного сигнала, с последующим бесконтрольным делением стволовых клеток кишечного эпителия.

К супрессорным генам, вовлечённым в развитие КРР, относится ген *p53*, занимающий 20 Кб геномной ДНК, локализованный на коротком плече хромосомы 17, содержащий 11 экзонов и кодирующий белок, который играет критическую роль в транскрипции ДНК, регуляции клеточного цикла, при сильном стрессовом сигнале – в запуске апоптоза, а также в подавлении опухолевого роста (Wynford et al., 1998).

Функция *p53* гена чаще всего страдает из-за потери гетерозиготности и мутации. Такого рода изменения ведут к потере белком *p53* функции супрессора опухоли, что приводит к развитию и прогрессированию опухолей разных локализаций у человека, в том числе КРР.

В основе чаще встречаемого в популяции спорадического КРР лежат молекулярные механизмы, сходные с изменениями, свойственными для редких наследственных синдромов. Множественные генетические и эпигенетические изменения в онкогенах, генах супрессорах опухолей, регуляторах клеточного цикла, адгезивных молекулах, генах репарации ДНК, а также генетическая нестабильность и активация теломераз вовлечены в многоступенчатый процесс канцерогенеза. Нестабильность генома является ключевым механизмом возникновения большинства случаев КРР с частым обнаружением хромосомной нестабильности или нестабильности микросателлитов.

Важно отметить, что эти экспериментальные методы подвергаются оценке в исследованиях «случай-контроль». Хотя этот дизайн достаточен для установления доказательства концепции и выбора наиболее перспективных сочетаний маркеров, эффективность молекулярных маркеров по-прежнему требует дальнейшей оценки в популяционном скрининге. Такие исследования ведутся для некоторых тестов, например SEPT9. Только крупные проспективные исследования на основе больших групп населения могут обеспечить достоверную информацию о надёжности теста (забор крови или образцов кала влияют на полезность теста) (Kuipers et al., 2013).

Практическое руководство Всемирного гастроэнтерологического общества и Международного союза по профилактике рака пищеварительной системы (WGO Practice Guidelines, 2008) декларирует следующее.

Рекомендации по проведению скрининга у лиц с повышенным риском КРР:

- лицам с семейным анамнезом колоректального рака или аденоматозными полипами;
- лицам, у которых имеются родственники первой степени (родители, братья или сестры, дети) с раком толстой кишки или аденоматозными полипами, выявленными до 60 лет, или лицам с двумя родственниками первой степени, у которых колоректальный рак был выявлен в любом возрасте, должно быть рекомендовано проведение колоноскопии начиная с 40 лет или же в возрасте, на 10 лет меньшем того возраста, в котором было установлено наличие КРР у первого родственника в их семье, что бы ни наступило первым, и повторение этого исследования каждые 5 лет;

- лицам с родственником первой степени родства, у которого КРР или аденоматозные полипы были выявлены, когда он или она были старше 60 лет, или с двумя родственниками второй степени родства с КРР необходимо рекомендовать проведение скрининга по такой же методике, как и лицам со средним риском, но начиная с 40-летнего возраста;

- лицам, имеющим одного родственника второй степени родства (бабушка или дедушка, тетя или дядя) или третьей степени (прадедушка или прабабушка, двоюродный брат или сестра) с КРР, должно быть рекомендовано проведение скрининга как лицам со средней степенью риска.

Семейный аденоматозный полипоз (САП):

- лицам, имеющим генетически диагностированный семейный аденоматозный полипоз, либо у которых имеется риск развития САП, но которым генетическое тестирование не было выполнено или же проведение тестирования не представляется возможным, необходимо ежегодно проводить сигмоскопию с возраста 10–12 лет для того, чтобы вовремя установить возможное проявление генетической патологии. Результаты генетического тестирования должны быть особенно внимательно проанализированы у тех лиц, которые имеют родственников из группы риска. Генетическая консультация должна руководить процессом генетического обследования и обсуждением необходимости колоστοмии.

Наследственный неполипозный колоректальный рак (ННКР):

- лицам с генетически или клинически диагностированным наследственным неполипозным колоректальным раком или тем, у кого имеется повышенный риск развития ННКР, необходимо проводить колоноскопию каждые 1–2 года, начиная с возраста 20–25 лет или же на 10 лет раньше самого молодого возраста, в котором был выявлен рак толстой кишки у любого члена семьи, что бы ни наступило раньше. Генетическое обследование для выявления ННКР должно быть проведено родственникам первой степени лиц с установленной наследственной дефектной репарацией генных мутаций. Это исследование также должно быть проведено и в тех случаях, когда характер семейной мутации ещё неизвестен, но имеет место один из трёх первых модифицированных критериев Bethesda.

Лица, в анамнезе у которых имеются воспалительные заболевания кишечника, аденоматозный полипоз или колоректальный рак, в большей степени являются кандидатами для последующего врачебного наблюдения, чем для скрининга. В литературе опубликованы соответствующие руководства по методике проведения такого наблюдения.

Значительное снижение заболеваемости КРР (на 7,2 % за 2008–2010 гг.) у лиц старше 65 лет достигнуто в США благодаря увеличению до 64 % вовлечённости лиц этого возраста в скрининг с использованием колоноскопии (Siegel et al., 2014). Этот опыт достоин подражания и внедрения в нашей стране.

Таким образом, профилактика КРР целесообразна и должна проводиться на популяционном уровне методами скрининга, включающего неинвазивный анализ фекальных образцов и колоноскопию, позволяющие своевременно диагностировать предраковые состояния толстой кишки и ранний рак.

РАК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Рак поджелудочной железы (РПЖ) является одним из наиболее фатальных видов рака в мире, крайне агрессивной опухолью с неблагоприятным прогнозом, при которой заболеваемость практически равна смертности. В последние десятилетия наблюдается снижение частоты некоторых ЗНО, но РПЖ, по данным ВОЗ, демонстрирует рост показателей и заболеваемости, и смертности (WHO Mortality Database, 2012). Согласно статистическим данным GLOBOCAN (2020), в мире в 2018 г. диагностировано около 458 918 новых случаев РПЖ, а умерло 432 242 человека (Wormann, Algul, 2013; GLOBOCAN, 2020), или 94,2 % от количества впервые выявленных.

Стандартизованные показатели заболеваемости в мире в среднем составляют у мужчин 5,5/100 000, у женщин 4/100 000, смертности – 5,1/100 000 и 3,8/100 000 соответственно (GLOBOCAN, 2020).

В Западной Европе стандартизованные показатели смертности от РПЖ в среднем выше: у мужчин в пределах от 6,6/100 000 (Испания, Великобритания) до 8,2/100 000 (Франция), у женщин – от 4/100 000 (Испания) до 5,7/100 000 (Германия). За несколько лет (2007–2012) отмечен прирост этого показателя на 2 % у мужчин и на 3 % у женщин. В некоторых странах Центральной и Восточной Европы, в странах Балтии (1980–2007) зарегистрированы более высокие показатели смертности от РПЖ (>9,5/100 000 у мужчин и 6/100 000 у женщин). Наиболее низкие показатели отмечены в Латинской Америке и Гонконге (<5/100 000 мужчин и 3/100 000 женщин). В Японии и США отмечается достаточно высокий уровень (7–9/100 000 мужчин и 5–6/100 000 женщин). В Скандинавских странах и Великобритании наблюдается отчётливая тенденция к росту в последние годы (Bosetti et al., 2012). Самые низкие показатели заболеваемости в странах Африки: у мужчин 2,6/100 000, у женщин 1,9/100 000, однако и показатели смертности такие же – 2,6/100 000 и 1,9/100 000. Есть различия в зависимости от уровня жизни: среди населения с высокими показателями по критериям Human Development Index (HDI) заболеваемость и смертность от РПЖ выше, чем с низким HDI. У мужчин с высоким HDI заболеваемость и смертность составляют 5,6/100 000 и 5,2/100 000, с низким HDI – 5,1/100 000 и 5/100 000, у женщин – 4/100 000 и 3,8/100 000 и 3,9/100 000 и 3,7/100 000 соответственно (GLOBOCAN, 2020).

В России среди других локализаций РПЖ занимает у мужчин одиннадцатое место по частоте, у женщин – четырнадцатое (2018 г.), среди причин смерти от рака – пятое, оба пола. В 2018 г. выявлено 19 165 случаев РПЖ (в 2013 г. – 15 342 случая), умерло 18 619 человек (в 2013 г. – 16 117 человек) (ЗНО в России..., 2019). Это 97,2 % от количества впервые выявленных заболеваний, что

отражает почти полное отсутствие накопления контингента лиц, излеченных от РПЖ. По официальным данным МНИОИ им. П.А. Герцена, в некоторые годы количество умерших от РПЖ, согласно расчётам, на 3–7 % превышает количество впервые зарегистрированных в этом году, так как высока доля учтённых посмертно (ЗНО в России..., 2013, 2015).

Показатели заболеваемости РПЖ в России составляют у мужчин 9,3/100 000, у женщин – 5,5/100 000. Прирост заболеваемости за 2008–2018 гг. у мужчин составил 11,5 %, у женщин – 22,3 %, показатели смертности у мужчин – 9/100 000, у женщин – 4,9/100 000 (ЗНО в России..., 2019).

Таким образом, РПЖ представляет собой существенную проблему мирового масштаба.

По данным популяционного регистра рака нами проведено эпидемиологическое исследование РПЖ в Новосибирске, оценены возможности его профилактики.

В регистре рака найдено 1016 записей о впервые выявленных случаях РПЖ (1988–2012), а с учётом данных популяционного регистра смертности – 1101 запись. Из них 526 мужчин (48 %) и 575 женщин (52 %). Из этого количества 885 умерших от РПЖ, в том числе 429 мужчин и 456 женщин. Заболеваемость РПЖ составляет 3,4 % в структуре всех ЗНО и 12 % среди ЗНО органов пищеварения, четвёртое ранговое место после рака желудка, рака толстой и прямой кишки у лиц обоего пола. По официальным данным, в России вклад РПЖ в структуру заболеваемости ЗНО органов пищеварения составил у мужчин 12 % и у женщин 13,4 % (ЗНО в России..., 2019).

Рак поджелудочной железы развивается из экзокринных или эндокринных клеток паренхимы железы. В большинстве случаев (75–90 %) он представляет собой эпителиальную протоковую аденокарциному, реже встречаются плоскоклеточные раки, саркомы и лимфомы. Редкие гистологические типы – железисто-плоскоклеточный, светлоклеточный, гигантоклеточный, перстневидноклеточный, муцинозный, анапластический и онкоцитомы. По официальным данным, уровень морфологической верификации РПЖ в России в 2018 г. составил 65,8 % (2013 г. – 48,8 %) (Состояние онкологической помощи населению России в 2013 году, 2014; ЗНО в России..., 2019). По данным регистра рака, с 2001 г. морфологическая структура указана в 119 случаях от всех выявленных. Из них 86,6 % приходится на аденокарциномы разной степени дифференцировки, по 2,5 % – на анапластический и светлоклеточный рак, по 1,8 % – на железисто-тубулярный, гигантоклеточный, мелкоклеточный.

Клиническая стадия процесса на момент выявления злокачественной опухоли, которая является важным прогностическим критерием, по данным официальной статистики в РФ установлена в I–II стадии в среднем в 13,3 % случаев, в III стадии – в 27,3 %, в IV стадии – в 59,4 % случаев. По нашим данным за 2001–2012 гг., РПЖ в I стадии выявлен в 0,7 % случаев, во II – в 6,2 % (в сумме 7 % против официальных 13 %), в III стадии – в 11,7 %, в IV – в 81,3 % случаев, что заметно отличается от распределения в среднем по РФ. В 636 слу-

чаях (61 %) стадия РПЖ не указана. Одногодичная летальность при РПЖ, по нашим данным, составила 66 %, данные по России – 69,4 % (Состояние онкологической помощи..., 2014, 2017), что различается в меньшей степени, чем распределение по стадиям, и вызывает больше доверия.

Средний возраст выявления опухоли – параметр, важный для определения оптимальных возрастных периодов проведения массовых скринингов. По данным нашего регистра, средний возраст выявления РПЖ составил 65,4 года, в том числе у мужчин – 62 года, у женщин – 68,4. За период ведения регистра отмечена определённая динамика среднего возраста: он увеличился в 2008–2012 гг. по отношению к 1988–1992 гг. у мужчин на 2 года, до 61,8 года (было 59,8), у женщин – на 3,7 года, до 70,4 года (было 66,7). В среднем по России средний возраст выявления РПЖ составил 67,1 года (64,4 у мужчин, 69,9 у женщин) и также увеличился за последние годы (2003 г. – 66 лет, оба пола; 63,2 – мужчины, 69,1 – женщины) (ЗНО в России..., 2013, 2015).

Средняя продолжительность жизни от выявления РПЖ до смерти, по нашим данным, составляет 0,59 года, у мужчин – 0,64 года, у женщин – 0,56 года.

Рассчитаны относительные показатели заболеваемости и смертности от РПЖ (табл. 18).

Наблюдается некоторое снижение показателей заболеваемости, оба пола. У мужчин средневозрастные показатели выше, чем у женщин. По официальным данным, заболеваемость РПЖ у мужчин в РФ составила 8,5/100 000

Таблица 18

**Абсолютные и относительные показатели заболеваемости РПЖ (С25),
Новосибирск, 1988–2012 гг., на 100 000 жителей**

Пол	Показатель	1988–1992	1993–1997	1998–2002	2003–2007	2008–2012	Всего
Мужчины	<i>n</i> (Σ за 5 лет)	96	90	87	100	106	479
	Грубый	13,3	12,2	11,4	12,8	12,8	
	Мировой стандарт	13,8	11,9	10,6	11,5	10,5	
	Российский стандарт	20,6	17,7	16,1	17,6	15,9	
Женщины	<i>n</i> (Σ за 5 лет)	113	109	97	89	129	537
	Грубый	13,0	12,2	10,6	9,4	13,1	
	Мировой стандарт	9,0	7,8	6,1	5,2	6,7	
	Российский стандарт	14,4	12,3	10,2	8,4	11,2	
Оба пола	<i>n</i> (Σ за 5 лет)	209	199	184	189	235	1016
	Грубый	13,2	12,2	11,0	11,0	12,9	
	Мировой стандарт	11,0	9,5	8,0	7,5	8,4	
	Российский стандарт	17,0	14,5	12,7	11,7	13,3	

Таблица 19

**Абсолютные и относительные показатели смертности от РПЖ (С25),
Новосибирск, 1988–2012 гг., на 100 000 жителей**

Пол	Показатель	1988–1992	1993–1997	1998–2002	2003–2007	2008–2012	Всего
Мужчины	<i>n</i> (Σ за 5 лет)	77	90	82	96	84	429
	Грубый	10,7	12,2	10,8	12,3	10,1	
	Мировой стандарт	11,5	11,9	9,9	11,0	8,4	
	Российский стандарт	17,6	17,8	15,4	17,1	13,1	
Женщины	<i>n</i> (Σ за 5 лет)	93	99	90	72	102	456
	Грубый	10,7	11,1	9,8	7,6	10,3	
	Мировой стандарт	7,2	7,0	5,6	4,3	5,2	
	Российский стандарт	11,7	11,2	9,4	6,9	8,9	
Оба пола	<i>n</i> (Σ за 5 лет)	170	189	172	168	186	885
	Грубый	10,7	11,6	10,3	9,7	10,2	
	Мировой стандарт	8,9	8,9	7,4	6,7	6,6	
	Российский стандарт	14,0	13,8	11,8	10,4	10,7	

(2003 г.) и 8,4/100 000 (2013 г.), у женщин – 4,3/100 000 и 4,7/100 000 (ЗНО в России..., 2015), т. е. показатели в Новосибирске выше средних по стране. В табл. 19 приведены показатели смертности от РПЖ.

Наблюдается снижение показателей смертности, оба пола, однако они тоже выше, чем средние по России. По официальным данным, смертность от РПЖ у мужчин составила 8,8/100 000 (2003, 2013 гг.), у женщин – 4,1/100 000 и 4,6/100 000 соответственно (ЗНО в России..., 2015). Индекс злокачественности, рассчитываемый как отношение смертности к заболеваемости, показывает, насколько серьезный прогноз имеет заболевание. Индексы злокачественности по пятилетним интервалам наблюдения приведены в табл. 20.

Как видно, индекс находится в интервале 0,8–1,0, среднее значение 0,87, однако в 2008–2012 гг. его значение становится 0,79, что, возможно, является тенденцией к улучшению ситуации с прогнозом для жизни при РПЖ (см. табл. 20).

Таблица 20

Индексы злокачественности для РПЖ, регистр рака

Пол	1988–1992	1993–1997	1998–2002	2003–2007	2008–2012
Мужчины	0,80	1,00	0,95	0,96	0,79
Женщины	0,82	0,91	0,92	0,81	0,79
Оба пола	0,81	0,95	0,94	0,88	0,79



Рис. 13. Распределение средних половозрастных показателей заболеваемости РПЖ на 100 000 жителей, 1988–2012 гг., регистр рака.

Показатели заболеваемости и смертности от РПЖ у мужчин за весь период наблюдения выше, чем у женщин, поэтому проанализировано распределение средней по годам заболеваемости РПЖ по возрастным группам (рис. 13).

Наблюдается быстрое увеличение заболеваемости с возрастом у мужчин и более плавное у женщин (см. рис. 13). Расчёт показателей заболеваемости РПЖ в четырёх возрастных группах (до 45 лет, 45–59, 60–74 и 75 лет и старше) выполнен для количественной оценки различий в уровнях заболеваемости (рис. 14).

Значительное увеличение заболеваемости РПЖ по сравнению с предыдущей возрастной группой отмечено в группе 45–59 лет, заболеваемость у мужчин в 2,3 раза выше, чем у женщин, в 60–74 года – в 1,5 раза. До 75 лет заболеваемость РПЖ у мужчин выше, чем у женщин, а в самой старшей группе выше

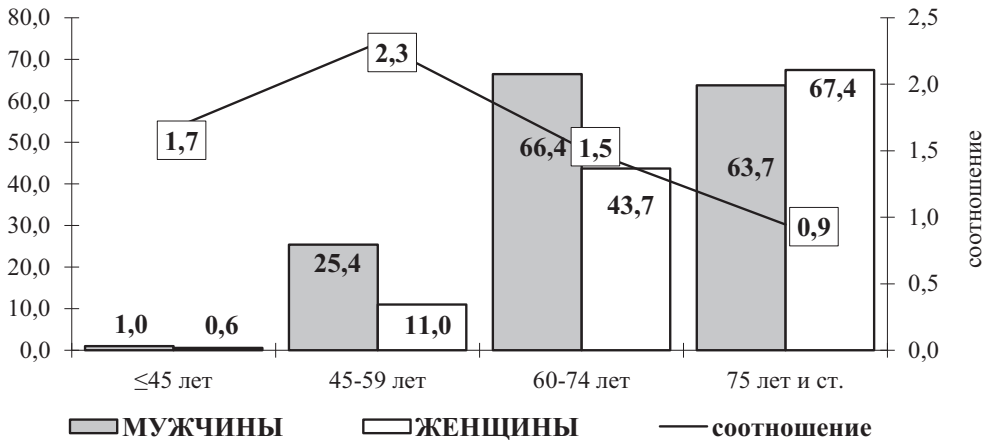


Рис. 14. Соотношение заболеваемости РПЖ у мужчин и женщин в разных возрастных группах, на 100 000 жителей.

уже у женщин, чем у мужчин. Минимальное отношение показателей заболеваемости отмечено в возрасте до 45 лет, а максимальное – в 45–59 лет (см. рис. 14).

Таким образом, за изучаемый период не выявлено снижения заболеваемости и смертности от РПЖ, в отличие от, например, рака желудка. Значительная частота РПЖ среди населения, особенно среди мужчин среднего возраста, в совокупности с плохим прогнозом для жизни требует анализа факторов риска заболевания и разработки мер профилактики.

Факторы риска

Для РПЖ не выявлено преимущественных факторов риска, доказанно влияющих на его возникновение и прогноз, в отличие от некоторых других типов и локализаций рака, как, например, *Helicobacter pylori* для рака желудка или вирус папилломы человека для рака шейки матки (за что были получены Нобелевские премии в 2005 и 2008 гг.).

В многочисленных исследованиях изучались самые разнообразные факторы, ассоциированные с РПЖ (табл. 21).

Как видно, отчётливое влияние на возникновение РПЖ имеют лишь отдельные состояния. Часть факторов может быть опосредована другими (например, у чёрного населения ниже социально-экономический статус и выше частота курения). Большинство исследований не обнаружило прямой связи между употреблением алкоголя и РПЖ. Однако злоупотребление алкоголем может привести к развитию диабета, хронического панкреатита или цирроза печени, которые, в свою очередь, являются факторами риска развития РПЖ. Диабет может быть симптомом РПЖ, или оба заболевания могут иметь общие причины.

Примерно у 5 % пациентов с РПЖ первично ставится диагноз хронического панкреатита, а диагноз рака – позднее чем через 2 месяца. Поэтому рекомендуется исключение РПЖ у лиц старше 40 лет с предполагаемым хроническим панкреатитом, особенно у злостных курильщиков и злоупотребляющих алкоголем (Munigala et al., 2014).

Курение. Среди факторов, способствующих развитию РПЖ, на первое место ставят курение. Предполагается, что треть всех случаев этого заболевания спровоцирована злоупотреблением табаком. Это связано с тем, что полициклические ароматические углеводороды, которыми насыщен табачный дым, являются мощными стимуляторами опухолевого роста. На вскрытии у курильщиков находят гиперпластические изменения в протоках поджелудочной железы.

Половые различия в эпидемиологических показателях РПЖ частично могут быть объяснены большей распространённостью курения среди мужчин, чем среди женщин. Это различие в риске РПЖ было более заметно в прошлом (когда курение гораздо значительнее было распространено среди мужчин, чем среди женщин), однако в последние годы эта разница сократилась (Wormann, Algul, 2013).

Таблица 21

Клинические факторы риска РПЖ (Пальцев, 2003; Wolfgang et al., 2013; Wormann, Algul, 2013; Chang M.C. et al., 2014; и др.)

Группы факторов	Фактор	Риск РПЖ
Немодифицируемые	Пол	У мужчин встречается на 30 % чаще, чем у женщин
	Возраст	Заболеваемость и смертность увеличиваются с возрастом. 80 % заболевают в возрасте старше 60 лет
	Раса	Чёрное население в США поражено больше, чем белое
	Группа крови	Лица с I группой крови болеют реже, чем с другими группами; III группа повышает риск на 72 %
Модифицируемые	Курение	Отвечает за 20–30 % случаев РПЖ. У курящих лиц риск увеличен на 74 %. Риск снижается в 2 раза у бросивших курить пять лет назад и более
	Алкоголь	Несмотря на многочисленные исследования, роль алкоголя не доказана. Риск повышен лишь при чрезмерном употреблении
	Кофе	Риск предполагался, но не доказан
	Питание	Отмечен некоторый риск при потреблении красного и обработанного мяса; снижение риска при потреблении овощей и фруктов
	Нутриенты	Уровень ликопина и селена снижен при РПЖ. Фолаты и витамин D предположительно обладают протективным эффектом
	Ожирение	Риск повышен в 1,2–3 раза
	Социально-экономический статус	Низкий уровень коррелирует с 80 % повышением риска РПЖ у белых и 170 % у чёрных мужчин в США
	Профессиональные вредности	Мощное воздействие определённых химикатов (пестициды, формальдегиды, хлорированные углеводороды, бензидин, продукты бензина) может повысить риск развития РПЖ
Аспирин	При многолетнем применении уменьшает риск на 48 %	
Другие заболевания	Хронический панкреатит	Риск повышен в 2,7–6 раз
	Сахарный диабет	Диабет второго типа увеличивает риск на 50 %
	Инфекции	Роль вирусов гепатитов В и С и <i>Helicobacter pylori</i> обсуждается, но не доказана

Избыточная масса тела и ожирение. Ожирение как результат нарушений в системе гомеостаза приводит к снижению иммунитета и развитию феномена метаболической иммунодепрессии. При этом возникает комплекс отклонений: снижается толерантность к углеводам, повышается концентрация жирных кислот в крови, липопротеидов низкой плотности, формируется гиперинсулинемия, инсулинорезистентность и т. д. Патогенетический механизм не является специфическим, он включает снижение уровней адипонектина и лептина в сыворотке крови и повышение уровня циркулирующего С-пептида

(Григорьева и др., 2014). Инсулин играет важную роль в патогенезе рака толстой кишки, простаты, поджелудочной железы и молочной железы. Хроническое воспаление и нарушения в системе цитокинов увеличивают темп опухолевой прогрессии, а инсулин и инсулиноподобный фактор роста-1 способствуют ускоренному делению клеток опухоли. Гиперинсулинемия провоцирует повышение уровня инсулиноподобного фактора роста-1, гипергликемия вызывает оксидативный стресс, повреждение и пролиферативный рост в клетках поджелудочной железы (Никитин и др., 2012). Адипоциты влияют на уровень циркулирующих гормонов и провоцируют хроническое воспаление, создавая локальные условия для канцерогенеза и прогрессии рака. По мнению некоторых авторов, важно, что жировая ткань часто накапливается преимущественно в брюшной области, в непосредственной близости от поджелудочной железы (Jansen et al., 2015).

Предполагают, что при ожирении включаются механизмы обратной связи: выработка провоспалительных факторов интерлейкина-6 (ИЛ-6) и фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) приводит к состоянию хронического асептического воспаления, развитию стресс-ответа эндоплазматического ретикулума, нарушению процессов аутофагии, апоптоза и к митохондриальной дисфункции (Gukovsky et al., 2013).

Хотя большинство случаев РПЖ возникают спорадически, около 10 % из них имеют наследственную природу. Выделяют три основные группы генетических предрасполагающих состояний: накопление случаев РПЖ в семье – так называемый семейный РПЖ; наследственные неопластические и не-неопластические синдромы, при которых РПЖ является одним из фенотипических проявлений (табл. 22).

На основании данных мониторинга более 3 тыс. больных РПЖ и такого же количества лиц контрольной группы, в США разработана модель относи-

Таблица 22

Наиболее важные генетические синдромы, связанные с повышенным риском РПЖ (Wormann, Algul, 2013; Del Chiaro et al., 2014)

Синдром	Ген	ОР	Риск в 70 лет, %
Семейный рак:	Неизвестен		
один близкий родственник		4,5	2,0
два близких родственника		6,4	3
три и более близких родственника		32	16
Синдром Пейтца–Егерса	<i>LKB1/STK11</i>	132	30–60
Наследственный панкреатит	<i>PRSS1</i>	50–70	40
Семейная множественная атипичная меланома	<i>CDKN2A/p16</i>	34–39	17
Синдром рака молочной железы или яичников	<i>BRCA1/BRCA2</i>	2,3–10	1–5
Муковисцидоз	<i>CFTR</i>	5,3	<5
Семейный неполипозный рак кишечника	<i>MSH2, MLH1, MSH6, PMS, PMS2</i>	4,7	<5
Семейный аденоматозный полипоз	<i>APC</i>	4,5	2

тельных рисков для негенетических и генетических факторов риска РПЖ. Модель включила курение в настоящее время (риск с учётом других факторов равен 2,20), употребление алкоголя >54 мл/день (3 drinks) (риск 1,45), ожирение (индекс массы тела >30 кг/м²) (риск 1,26), сахарный диабет более 3 лет (риск 1,80), семейный анамнез РПЖ (риск 1,60), не-О АВО генотип (ВВ против ОО генотипа) (риск 1,58), rs3790844 (chr1q32.1) (риск 1,29), rs401681 (5p15.33) (риск 1,18) и rs9543325 (13q22.1) (риск 1,27). Специфичность этой модели составила 58, 57 и 61 % для негенетических факторов, генетических и обоих соответственно (Klein et al., 2013).

В последнее время проведены исследования, позволившие сопоставить клинические ФР с конкретными генами, отвечающими за реализацию этих ФР. Так, курение взаимодействует с генами, которые играют роль в метаболизме канцерогенов, репарации ДНК, никотиновой зависимости, оксидативном стрессе, метаболизме гормонов, воспалении, секреции инсулина и хроматин-ремоделировании. Компоненты пищевых продуктов сопряжены с генами, ответственными за метаболизм, антиоксидантную защиту и репарацию ДНК. Ожирение ассоциировано с генами, которые отвечают за регуляцию энергетического баланса и возникновение и прогрессирование новообразований. Полагают, что влияние алкоголя опосредуется генами, регулирующими функцию Т-клеток, а также клеточную дифференцировку, пролиферацию и апоптоз (Janzen et al., 2015).

Скрининг

Единственным используемым сывороточным биомаркером является СА19-9, углеводный раково-ассоциированный антиген, который чаще всего выделяется в сыворотке крови пациентов с РПЖ. Однако использование СА19-9 как инструмента скрининга РПЖ в общей популяции неприемлемо в силу его низкой чувствительности и специфичности. В последние годы предприняты попытки повышения достоверности путём использования панелей из нескольких тестов, включая СА19-9, раково-эмбриональный антиген, ингибитор металлопептидазы-1, гаптоглобин и сывороточный амилоид А (Poruk et al., 2013).

Сегодня признаётся, что некоторые из предшественников опухолевого поражения, такие как внутрипротоковая папиллярно-муцинозная опухоль (IPMN) или панкреатическая интраэпителиальная неоплазия (PanIN), могут быть обнаружены на ранней стадии с помощью имеющихся методов визуализации.

Классическая модель прогрессии РПЖ от PanIN к инвазивной карциноме предполагает генетические изменения в некоторых онкогенах и генах-супрессорах. Так, показаны особенности малигнизированных клеток: поддержание пролиферативного сигнала (например, активация мутации K-ras), уклонение от роста супрессоров (делеции или мутации CDKN2A/p16I), активации инвазии и метастазирования (например, экспрессия CXCL12/CXCR4). Это способствует репликативному бессмертию опухолевой клетки. Механизм может осу-

ществляться, например, через активацию теломеразы после потери *ATRX* клетками нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы, посредством индукции ангиогенеза (выработка опухолевыми клетками сосудистого эндотелиального фактора роста *VEGF*), а также сопротивлением клеточному апоптозу (избыточная экспрессия гена антиапоптоза *Bcl-2*) (Neureiter et al., 2014).

Многие из этих изменений были исследованы в качестве мишеней для новых видов лечения, например антиангиогенеза с использованием анти-*VEGF* антитела бевацизумаба или воздействия на антирецептор эпидермального фактора роста с использованием эрлотиниба или цетуксимаба, однако пока достигнуто лишь незначительное улучшение выживаемости у больных РПЖ по сравнению со стандартной терапией (Neureiter et al., 2014). Тем не менее эпигенетические средства, такие как ДНК-метилтрансферазы или ингибиторы гистон деацетилазы, в комбинации с цитостатиками имеют будущее для улучшения прогноза и выживаемости у пациентов с РПЖ.

Профилактика

К сожалению, первичная профилактика в популяции для лиц группы риска РПЖ в настоящее время не представляется возможной из-за отсутствия доказанных поведенческих предикторов РПЖ. Резекция поджелудочной железы, основываясь исключительно на статистическом риске, не рекомендуется. В целом может быть полезно соблюдение так называемого здорового образа жизни: прекращение курения и злоупотребления алкоголем; диета, богатая фруктами и овощами; регулярные физические упражнения; снижение веса; при необходимости повышенное потребление витамина D (>600 МЕ) (Del Chia-ro et al., 2014).

Вторичная профилактика включает раннее выявление и ликвидацию предраковых изменений или выявление ранней стадии рака путём скрининга. Соматические мутации *K-ras*-онкогена, вероятно инициального события в патогенезе ПК, были всесторонне исследованы, и конкретные *K-ras*-мутации были выявлены в панкреатическом секрете, периферической крови и фекалиях пациентов с РПЖ. Впрочем, подобные мутации также могут быть обнаружены у пациентов с хроническим панкреатитом, что ограничивает чувствительность и специфичность теста в качестве первичного скрининга (Jansen et al., 2015).

Помимо скрининга с использованием молекулярных маркеров, для визуализации поджелудочной железы могут применяться такие методы, как мультиспиральная компьютерная томография и магнитно-резонансная томография. Однако инвазивные проявления РПЖ нередко завуалированы вторичной паренхиматозной патологией (например, при хроническом панкреатите), что исключает использование этих методов в качестве скрининговых исследований. Свою роль в диагностических исследованиях могут играть эндоскопическое ультразвуковое интралюминальное исследование и более радикальное вмешательство – эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография, но при наличии фоновой патологии эффективность этих способов раннего об-

наружения неоплазии поджелудочной железы остаётся невысокой (Jansen et al., 2015).

Химиопрофилактика РПЖ представляет собой использование природных, синтетических или биологических химических агентов с целью подвергнуть обратному развитию или предотвратить прогрессию предраковых изменений в инвазивный рак. Исследовано несколько природных биологически активных соединений, преимущественно компонентов пищи, которые могут служить в качестве средств химиопрофилактики РПЖ. Перспективно использование для профилактики РПЖ существующих химиопрепаратов, таких как метформин (антидиабетический препарат) и ацетилсалициловая кислота, эффективность которых в последние годы интенсивно изучается. Например, при 5-летнем исследовании «случай-контроль» в одной из клиник США использование метформина у пациентов с сахарным диабетом в 3 раза снижало риск РПЖ в сравнении с другими антидиабетическими препаратами (Li D. et al., 2009).

* * *

Таким образом, заболеваемость и смертность от РПЖ за последние десятилетия в России остаются высокими, без существенной тенденции к снижению. Факторы риска РПЖ весьма неопределённые (за исключением генетических), что пока не позволяет проводить эффективную первичную профилактику на популяционном уровне. На индивидуальном уровне определены меры вторичной профилактики, например исключение РПЖ у лиц старше 40 лет с предполагаемым диагнозом хронического панкреатита, особенно у злостных курильщиков и интенсивных потребителей алкоголя. Установленные генетические маркеры дают возможность проводить адресную профилактику заболевания в некоторых группах. Новые возможности генетики, эпигенетики и химиопревенции, а также инструментальные технологии представляют основания для разработки эффективных методов воздействия на РПЖ в ближайшие годы.

РАК ПЕЧЕНИ

Заболеваемость первичным раком печени (РП) в России занимает всего лишь 1,25 % в структуре злокачественных новообразований (ЗНО в России..., 2013), однако в ряде стран это одна из распространённых опухолей и весьма частая причина смерти. Число новых случаев РП в мире составляет 564 000 в год, мужчин среди них больше (до 70 %). Наиболее частый гистологический тип – гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК), на долю которой приходится 85–90 % от всех РП (Lafaro et al., 2015).

Рак печени редко встречается у лиц моложе 50 лет, но в странах с высоким уровнем заболеваемости может возникать в любом возрасте, и у мужчин в 2–4 раза чаще, чем у женщин (Bosch et al., 2004). Наибольшая заболеваемость РП наблюдается в Восточной и Юго-Восточной Азии и в Африке, средняя – в Южной Европе, низкая – в большинстве стран с высоким уровнем доходов. В некоторых странах (США) заболеваемость РП увеличивается, в других – снижается. Это связывают с воздействием факторов риска, из которых признанными являются диетические факторы (попадание в организм с пищей афлатоксина), хроническое инфицирование вирусом гепатита В и С (ВГВ и ВГС), злоупотребление алкоголем, табакокурение, избыточная масса тела и ожирение, диабет, некоторые семейные и генетические факторы (Bosetti et al., 2014). С распространением вирусов гепатита В и С географическая вариабельность заболеваемости ГЦК связана определённо. Так, увеличение заболеваемости РП в США исследователи объясняют ростом инфицированности вирусами гепатита В и С в 1950–1980-е годы (Bosch et al., 2004), а снижение в отдельных регионах с традиционно высокой заболеваемостью – вакцинацией против вируса гепатита В. Атрибутивный риск ГЦК при комбинированном воздействии этих инфекций оценивается в мире в более чем 80 % (Bosch et al., 2004). По прогнозам, эпидемия жировой болезни печени (от 10 до 20 млн человек в одной только Германии) приведёт к дальнейшему значительному увеличению числа больных РП (Starley et al., 2010).

В последние годы отмечены также новые долговременные тенденции роста смертности от ГЦК в Европе, США, Японии и Австралии (Bosetti et al., 2014). Это увеличение связывают с инфицированностью ВГВ и ВГС в сочетании с ростом связанной с употреблением алкоголя заболеваемости (Ferlay et al., 2010). Например, пациенты с циррозом печени имеют высокий риск развития ГЦК и поэтому представляют собой группу риска (Malek et al., 2014).

Лица с РП имеют в большинстве случаев крайне плохой прогноз. По мнению В.М. Мерабишвили с соавторами (2015), уровень наблюдаемой и относительной 5-летней выживаемости больных раком печени обоего пола в Санкт-

Петербурге близок к средневропейскому, однако уровень медианы выживаемости крайне низок – 3,3 месяца после установления диагноза (Мерабишвили и др., 2015). Актуальность эпидемиологических исследований в этой области не вызывает сомнения.

Нами изучены 25-летние тренды заболеваемости и смертности от первичного РП (МКБ-10: С22) в Новосибирске по данным популяционного регистра рака и регистра общей смертности. Результаты сопоставлены с динамикой инфицированности вирусами гепатитов В и С.

Данные об инфицированности населения Новосибирской области (НСО) вирусами гепатита В и С были получены из протоколов Роспотребнадзора по НСО. Регистрация ВГВ проводится с 1995 г., регистрация ВГС – с 2002 г.

Результаты исследования

За период 1988–2012 гг. в регистре рака найдено 503 записи о впервые выявленных случаях РП (53 % мужчин и 47 % женщин), что составило 1,7 % от всех ЗНО и 5,9 % от общего количества дигестивных раков, или пятое ранговое место. За 1988–2012 гг. вклад РП среди ЗНО снизился с 2,5 % (1988–1992) до 1,1 % (2008–2012). В РФ в целом тоже произошло снижение: с 1,6 % в 2001 г. до 1,1 % в 2018 г. (ЗНО в России..., 2019).

Уровень морфологической верификации РП составил 29 % (147 случаев), что ниже среднего уровня в РФ в 2012 г. – 46,6 % (ЗНО в России..., 2014). Из существующих основных гистологических типов РП большая часть приходится на ГЦК – 85,7 % (126 случаев). Холангиокарциномы, ангиосаркомы, аденокарциномы, фибросаркомы и недифференцированные опухоли печени встречались редко.

В Новосибирске наблюдается тенденция увеличения возраста выявления ЗНО с 61,2 до 63,7 года в среднем ($p = 0,000$), оба пола. При РП средний возраст у мужчин увеличился на 3,1 года: с 62,2 года в 1988–1992 гг. до 65,3 года в 2008–2012 гг. ($p = 0,136$); у женщин – на 5,3 года: с 67,2 до 72,5 года ($p = 0,030$). Отмечен более высокий средний возраст выявления РП у женщин во все годы наблюдения ($p < 0,01$).

Абсолютные и относительные показатели заболеваемости РП приведены в табл. 23. За весь период наблюдения произошло снижение относительных показателей заболеваемости РП в Новосибирске в 2,5 раза, однако они остаются более высокими, чем в среднем по РФ. Заболеваемость РП в РФ в 2012 г. составила у мужчин 3,9/100 000, у женщин 1,8/100 000, оба пола 2,6/100 000, в Новосибирской области – у мужчин 5,7/100 000, у женщин 2,9/100 000, оба пола 4/100 000 (мировой стандарт) (ЗНО в России..., 2014). По нашим данным, заболеваемость РП в Новосибирске выше, чем в среднем по России, но ниже, чем по Новосибирской области в целом (см. табл. 23).

Как одна из причин снижения выявления первичного РП рассматривается расширение диагностических возможностей в последние десятилетия. Априори предполагалось, что с появлением новых методов визуализации доля

**Абсолютные и относительные показатели заболеваемости РП (С22),
Новосибирск, 1988–2012 гг, на 100 000 жителей**

Пол	Показатель	1988–1992	1993–1997	1998–2002	2003–2007	2008–2012	Всего
Мужчины	<i>n</i> (Σ за 5 лет)	76	63	60	26	40	265
	Грубый	10,6	8,5	7,9	3,3	4,8	
	Мировой стандарт	11,1	8,0	7,4	2,9	4,1	
	Российский стандарт	17,5	11,4	12,3	5,3	6,5	
Женщины	<i>n</i> (Σ за 5 лет)	62	54	39	46	37	238
	Грубый	7,1	6,1	4,3	4,9	3,7	
	Мировой стандарт	5,1	4,3	2,5	2,9	1,9	
	Российский стандарт	8,2	6,2	4,2	4,5	3,2	
Оба пола	<i>n</i> (Σ за 5 лет)	138	117	99	72	77	503
	Грубый	8,7	7,2	5,9	4,2	4,2	
	Мировой стандарт	7,3	5,8	4,2	2,8	2,8	
	Российский стандарт	11,5	8,2	6,9	4,5	4,4	

ЗНО неточно обозначенных, вторичных и неуточнённых локализаций (МКБ-10: С76–С80) должна уменьшиться. Однако, по нашим данным, доля ЗНО С76–С80, напротив, увеличилась с 0,83 % (1993–1997) до 2,12 % (2008–2012), а среди них вклад вторичных ЗНО печени в те же годы – с 6,0 до 31,5 %. То есть можно с уверенностью говорить об истинном снижении заболеваемости РП.

Далее приводим показатели смертности от РП (табл. 24). За период наблюдения смертность от РП в Новосибирске снизилась в 2 раза, и относительные показатели у мужчин и у женщин стали ниже, чем по России в среднем и по НСО. По официальным данным, смертность от РП у мужчин в РФ в 2012 г. составила 5,3/100 000, у женщин – 2,3/100 000, оба пола – 3,5/100 000, по НСО – у мужчин 6,5/100 000, у женщин 2,7/100 000, оба пола 4,2/100 000 (ЗНО в России..., 2014).

Вклад РП в структуру смертности от ЗНО за изученный период составил 3,0 %, так же как в среднем по РФ – 2,9 % (ЗНО в России..., 2019). Из 503 записей о РП в регистре рака данные о смерти от него отмечены в 417 случаях (83 %).

Средняя продолжительность жизни с момента установления диагноза при РП составила 0,23 года у мужчин и 0,26 года у женщин. Одногодичная летальность составила 92,1 % за период наблюдения, а пятилетняя выживаемость – лишь 0,2 % (1 случай).

Динамика показателей заболеваемости и смертности от РП для лиц обоего пола почти совпадала, а индекс злокачественности (отношение смертности к заболеваемости, по определению ВОЗ) в среднем составил 0,94.

Таблица 24

**Абсолютные и относительные показатели смертности от РП (С22),
Новосибирск, 1988–2012 гг, на 100 000 жителей**

Пол	Показатель	1988–1992	1993–1997	1998–2002	2003–2007	2008–2012	Всего
Мужчины	<i>n</i> (Σ за 5 лет)	62	62	59	19	32	234
	Грубый	8,6	8,4	7,8	2,4	3,8	
	Мировой стандарт	9,2	7,9	7,3	2,1	3,3	
	Российский стандарт	14,4	11,6	11,8	3,6	5,4	
Женщины	<i>n</i> (Σ за 5 лет)	43	47	35	32	26	183
	Грубый	4,9	5,3	3,8	3,4	2,6	
	Мировой стандарт	3,3	3,8	2,3	1,8	1,2	
	Российский стандарт	5,4	5,5	3,7	3,0	2,2	
Оба пола	<i>n</i> (Σ за 5 лет)	105	109	94	51	58	417
	Грубый	6,6	6,7	5,6	3,0	3,2	
	Мировой стандарт	5,5	5,4	4,0	1,9	2,0	
	Российский стандарт	8,6	7,8	6,5	3,2	3,3	

Клиническая стадия при РП указана в регистре рака в 159 случаях (31,6 % от всех РП), из них IV стадия – в 129 (81 % от случаев с указанной клинической стадией), III – в 14 (8,8 %). Ранние стадии РП выявляются редко, случайно; чаще всего регистрируется IV клиническая стадия. Есть сообщения, что случаи посмертной диагностики наиболее часты при РП и составляют 33,9 % (Писарева и др., 2013). Есть все основания говорить о высокой запущенности РП.

Рассчитаны показатели заболеваемости в возрастных группах (рис. 15). При анализе по возрастным группам найдено, что показатели заболеваемости в возрасте до 45 лет у мужчин и женщин низкие и не различаются, а в 45–59 лет заболеваемость РП у мужчин становится в 2 раза и больше, а в более старшем возрасте – в 1,5 раза выше, чем у женщин (см. рис. 15).

Таким образом, в последние десятилетия показатели заболеваемости и смертности от РП в Новосибирске значительно снизились (в 2,5 и 2,1 раза соответственно). Сравнение с аналогичными показателями в европейских странах показывает сходство тенденций с заболеваемостью и смертностью от РП в Польше и Чехии – снижение показателей. В других странах Европы наблюдаются разнонаправленные тенденции: за период 1980–2009 гг. в Великобритании, Франции, Австрии произошло существенное увеличение смертности мужчин от РП, в Германии и Португалии даже в 3–4 раза, в то время как в южноевропейских странах, где эти показатели традиционно были высоки, их уровень снизился. В большинстве европейских стран тенденции смертности

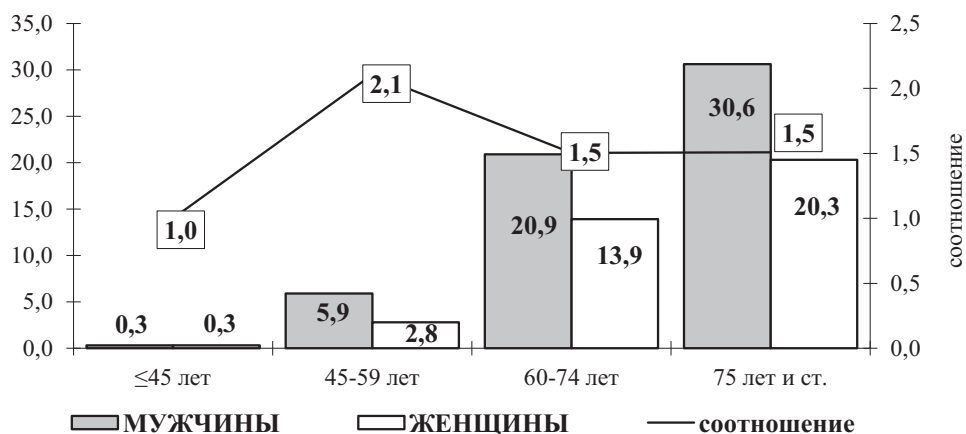


Рис. 15. Половозрастные показатели заболеваемости РП (на 100 000 жителей, грубый относительный показатель).

от ГЦК у женщин были более благоприятными, чем у мужчин (Bosetti et al., 2014; Zhang H. et al., 2016).

Факторы риска

Основным признанным фактором риска развития РП в мире является инфицирование вирусами гепатита В и С (табл. 25).

На рис. 16 показана инфицированность ВГВ и ВГС населения Новосибирской области в 2002–2013 гг. Распространённость ВГВ после 2002 г. значительно снизилась. Вероятно, это объясняется значительным уменьшением частоты случаев заражения ВГВ при переливаниях крови и при проведении процедур в медицинских учреждениях, использованием более чувствительных методов выявления HBsAg в донорской крови, широким применением одноразовых инструментов, а также активной вакцинацией против гепатита В, проводимой с 2000 г. Показатели инфицированности населения ВГС, напротив, увеличились, особенно в последнее время, и стали значительно выше средних по РФ. Возникает так называемый феномен ножниц между ВГВ и ВГС.

Таблица 25

Частота факторов риска ГЦК в разных регионах мира, % (Malek et al., 2014)

Регион	Фактор риска			
	ВГС*	ВГВ**	Алкоголь	Другие
Европа	60–70	10–15	20	10
Северная Америка	50–60	20	20	10 (НАСГ***)
Азия и Африка	20	70	10	10 (афлатоксины)
Япония	70	10–20	10	10
Мировые данные	31	54	15	–

* ВГС – вирус гепатита С; ** ВГВ – вирус гепатита В; *** НАСГ – неалкогольный стеатогепатит.

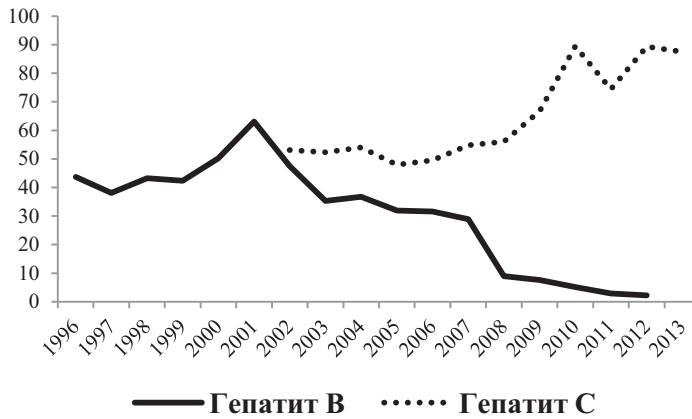


Рис. 16. Динамика выявляемости ВГВ и ВГС в Новосибирской области (оба пола) на 100 000 жителей.

В отношении канцерогенных свойств вирусов гепатитов В и С в развитии ГЦК, предполагаются два различных пути онкогенеза. При инфицировании ВГВ в дополнение к хроническому воспалению, интеграция ДНК ВГВ в ДНК гепатоцитов человека и экспрессия вирусных белков, которые транзактивируют онкогены организма, могут играть роль в гепатоканцерогенезе, а при инфекции ВГС главную роль в онкогенезе имеет хроническое воспаление. Таким образом, цирроз почти всегда ассоциирован с ВГС-связанной ГЦК, но не сопровождается ВГВ-связанную ГЦК. В эндемичных по ВГВ районах инфицирование происходит, как правило, в перинатальном периоде, когда иммунный статус еще несовершенен. В противоположность этому инфицирование ВГС происходит чаще у взрослых с полностью созревшей иммунной системой (Sinn et al., 2014).

Таким образом, ВГВ, в отличие от других факторов, увеличивает риск ГЦК как при сопутствующем циррозе печени, так и при его отсутствии. При циррозе печени инфекция ВГВ вызывает хронический некротически-воспалительный процесс с фиброзом и пролиферацией гепатоцитов, так же как и при воздействии других факторов риска. Независимо от наличия цирроза печени, ВГВ способен провоцировать гепатоканцерогенез, вторичный по отношению к вирус-специфическим факторам. ВГВ обладает ДНК с циркулярным геномом, который кодирует структурные и репликативные белки, а также содержит ДНК-регуляторные элементы. Вирус попадает в гепатоциты, вирусные мессенджеры РНК транскрипции и трансляции – в вирусные белки, в результате чего синтезируется вирусная ДНК, которая затем интегрируется в геном хозяина в инфицированных гепатоцитах. Этот процесс может способствовать канцерогенезу несколькими способами, в том числе при помощи быстрого размножения гепатоцитов и интеграции вирусной ДНК в геном, вызывая нестабильность, и он может быть вставлен в гены, кодирующие белки, необходимые для канцерогенеза (Lafaro et al., 2015).

По последним данным, прямой онкогенный эффект ВГВ включает интеграцию в геном хозяина, что приводит как к делециям, цис/транс-активации, транслокациям, продукции фузионных транскриптов и генерализованной геномной нестабильности, так и к плейотропным эффектам вирусных транскриптов (HBsAg и HBx) (Ringelhan et al., 2015).

Считают, что затраты систем здравоохранения западных стран на лечение ГЦК увеличатся в ближайшие годы в результате роста заболеваемости среди ВГС-положительных лиц и за счёт 20–40-летнего временного лага между инфицированием и развитием ГЦК. Из-за высокой инфицированности гепатитами предполагается, что в Соединенных Штатах к 2020 г. частота как компенсированного цирроза печени, так и ГЦК увеличится более чем на 80 % по сравнению с 2000 г. (Lafaro et al., 2015).

Самым важным аспектом проблемы вирусных гепатитов является то, что пока невозможно достоверно прогнозировать риск развития цирроза печени и РП. Знание факторов риска и наличие их у пациента не даёт гарантии развития цирроза печени и, опосредованно, ГЦК. Имеются лишь единичные исследования, касающиеся проспективного многолетнего наблюдения за риском в отношении развития ГЦК у лиц с вирусными гепатитами.

В Южной Корее выполнено 10-летнее исследование пациентов с ГЦК, попавших в Центральный регистр рака. Показатели заболеваемости ГЦК, инициированной ВГВ или ВГС, составили 20,8/100 000 и 4,9/100 000 человек соответственно. Самый высокий показатель заболеваемости ВГВ-ассоциированной ГЦК (46,5/100 000 человек) отмечен в возрастной группе 50–59 лет, а максимум ВГС-ассоциированной ГЦК (13,2/100 000 человек) – в группе 60–69 лет. Большие опухоли (>5 см) и инвазирование воротной вены на момент установления диагноза чаще наблюдались в ВГВ-инициированных ГЦК, а множественные опухоли – при ВГС-инициированных ГЦК. При ВГВ-связанных ГЦК выживаемость составила 1,3 года, при ВГС – 2,2 года при прочих равных условиях (Sinn et al., 2014).

По данным отечественных исследователей, в Республике Саха (Якутия) стандартизованный показатель заболеваемости ГЦК за период с 1996 по 2005 г. составил 17/100 000 населения. Из 118 обследованных с ГЦК ВГВ выявлен в 35,6 % случаев, ВГС – в 28,8 %, а их сочетание – в 13,6 % (Бугаева и др., 2007), т. е. почти в 80 % случаев карцинома печени ассоциирована с инфицированием вирусом гепатита В или С, и только у 20 % заболевших такой связи не найдено. При изучении эпидемиологического анамнеза тех же пациентов обнаружено, что длительность болезни от момента инфицирования до формирования ГЦК составила в среднем 15,7 года (Бугаева и др., 2007).

В метаанализе, проведённом на материале 57 исследований, доказано, что после инфицирования ВГС риск развития цирроза печени в течение 25–30 лет составляет 22 %. Факторами, ускоряющими прогрессирование, являются более зрелый возраст, мужской пол и высокий уровень потребления алкоголя (Freeman et al., 2001).

В другом исследовании, проведённом в США, найдено, что среди лиц 1945–1965 года рождения количество инфицированных ВГС более чем в 3 раза выше, чем в других возрастных когортах. Поэтому указанная возрастная когорта планируется в качестве объекта массового скрининга на предмет ВГС с последующим противовирусным лечением с целью снижения продвинутой стадии хронического ВГС и ГЦК (Smith et al., 2014).

Успехи в лечении вирусных гепатитов, достигнутые в последние годы благодаря использованию аналогов нуклеозидов и нуклеотидов при хроническом ВГВ и безинтерфероновых схем при ВГС, позволяют надеяться на более благоприятный долгосрочный прогноз в отношении ГЦК. Однако достижение стойкого вирусостатического ответа при продвинутой стадии фиброза (F3–4) не ликвидирует полностью риск ГЦК, поэтому пациентам рекомендуется продолжать активно наблюдаться и после проведения успешной противовирусной терапии (Chang R.T. et al., 2015).

Таким образом, приведённые данные позволяют оценить текущие тенденции в заболеваемости ГЦК и динамику её факторов риска. Естественно, имеется значительный временной промежуток между инициацией процесса (в случае инфицирования вирусами гепатитов) и развитием цирроза печени и последующей ГЦК. Тем не менее можно предполагать, что происходящее в последнее десятилетие увеличение заражённости ВГС, по крайней мере в отдельных регионах РФ, может привести в будущем к росту числа лиц с циррозом печени и, как следствие, к ГЦК.

Скрининг и профилактика

Заболеваемость гепатоцеллюлярной карциномой возможно снизить более чем на треть путём вакцинирования против гепатита В (Бугаева и др., 2007). Скрининг крови и её продуктов для выявления вируса гепатита В или С позволяет определять группы риска (Bosch et al., 2004).

Скрининг населения на ГЦК проводится в группах риска среди вирусоносителей гепатитов В и С и больных циррозом печени, а также в эпидемических по ГЦК регионах. Используются два подхода: определение альфа-фетопротеина (АФП) и ультразвуковое исследование печени каждые 6 месяцев.

АФП – белок, продуцируемый эмбриональными клетками печени и клетками желточного мешка. В норме определяется у мужчин и небеременных женщин не выше 20 нг/мл. У взрослых с ГЦК в 50 % случаев уровень АФП выше 800 нг/мл. Выраженный и стойкий подъём концентрации АФП в сыворотке крови чаще всего встречается при гепатоцеллюлярном раке и тератокарциномах яичка и яичников, значительно реже – при метастатических поражениях печени. В зависимости от чувствительности используемого метода выявление АФП-положительных случаев ГЦК составляет у взрослых 65–80 %, а у детей 70–95 %.

В США было проведено исследование с целью оценки эффективности программы наблюдения с помощью ультразвукового исследования и АФП в клинической практике для выявления ранней ГЦК. В этом проспективном

исследовании, проведённом у 446 пациентов с циррозом печени (стадия Child A/B), чувствительность УЗИ и АФП составила 44 и 66 %, а специфичность – 92 и 91 % соответственно для обнаружения ГЦК. При использовании этих тестов в комбинации чувствительность улучшилась до 90 % с минимальной потерей в специфичности (83 %) (Singal et al., 2012).

Снижение вклада первичного РП в общие потери здоровья населения может быть эффективно достигнуто с помощью первичной профилактики, направленной на предотвращение или снижение воздействия факторов риска, а именно:

- всеобщей вакцинации против ВГВ новорождённых для предотвращения вертикальной трансмиссии от заражённых матерей, а также детей раннего возраста;
- профилактики новых случаев инфицирования (безопасность медицинских манипуляций, скрининг донорских продуктов крови, систематическая идентификация бессимптомных носителей ВГВ и ВГС путём скрининга).

Как и в РФ, в других эпидемических очагах осуществляется иммунизационная программа против ВГВ. Например, на Тайване в результате проведения программы в течение 20 лет заболеваемость первичным РП у лиц, вакцинированных в детстве, уменьшилась в 3 раза по сравнению с невакцинированными (Chang M. et al., 2009).

В районах, неблагополучных по гепатиту, продемонстрирован защитный эффект альфа-интерферона. Так, у пациентов с ВГС, которые в течение 3 месяцев и более получали лечение интерфероном альфа, а также пегилированными интерферонами альфа-2а и альфа-2в, на протяжении 8-летнего проспективного наблюдения риск ГЦК был вдвое ниже по сравнению с лицами, не подвергшимися интерферонотерапии (Hsu et al., 2013).

В целом в Новосибирске заболеваемость и смертность от первичного РП за четверть века существенно снизились. Также последние годы отмечена благоприятная тенденция значительного уменьшения в популяции числа лиц, инфицированных вирусом гепатита В. Однако наблюдается распространение заражённости вирусом гепатита С, что в отсутствие возможности вакцинирования представляет опасность в плане увеличения заболеваемости первичным РП в ближайшие десятилетия.

РАК ПИЩЕВОДА

Рак пищевода (РПищ) является одной из сложных для диагностики и лечения локализаций в онкологии. В РФ в 2018 г. эта относительно редкая опухоль выявлена у 6417 мужчин и 1849 женщин, что составляет 2,3 и 0,5 % в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями; и 5575 мужчин и 1518 женщин умерло от этого заболевания, или 3,5 и 1,1 % соответственно. Вклад РПищ в структуру ЗНО органов пищеварения – 7,2 % у мужчин и 2,3 % у женщин. Стандартизованные показатели заболеваемости РПищ – у мужчин 6,5/100 000, у женщин 1,0/100 000, смертности – 5,5/100 000 и 0,8/100 000 соответственно (ЗНО в России..., 2019).

В США выявляется за год более 18 тыс. случаев заболевания РПищ и 15,2 тыс. смертей, а в структуре смертности на РПищ у мужчин приходится 4 % (American Cancer Society..., 2013). Высокая заболеваемость установлена в Юго-Восточной Азии, Южной и Восточной Африке, в Южной Америке и Северной Европе. Из всех мировых случаев РПищ 80 % заболеваний регистрируются в экономически слаборазвитых регионах (Oesophageal Cancer Estimated Incidence..., 2012). Существует общемировая закономерность: отношение количества больных РПищ мужчин и женщин равно 4:1, что справедливо и для России.

В России за последние четверть века наблюдались неоднозначные тенденции в заболеваемости РПищ. Так, в некоторых преимущественно моноэтнических регионах в 1990–1992 гг. были зарегистрированы очень высокие стандартизованные показатели у мужчин: в Бурятии 19–21/100 000, Башкирии – 14–16/100 000, Коми, Карелии – 17–18/100 000, Калмыкии, Татарстане – 14–17/100 000, Туве – 49/100 000, в Якутии – 53/100 000 (Аксель и др., 1993). В 2017 г. эти показатели снизились: в Бурятии – до 9,8/100 000, Башкирии – до 10,3/100 000, Калмыкии, Татарстане – до 7–9/100 000, Туве – до 22/100 000, в Якутии – до 13,9/100 000.

На других территориях (Северо-Западный регион, Приволжский, Дальневосточный федеральные округа) показатели, будучи исходно высокими, такими и остались либо снизились незначительно (ЗНО в России..., 2019).

В Западной Сибири наблюдается средний по России уровень заболеваемости РПищ. В Новосибирской области за последние годы произошло некоторое снижение показателей: у мужчин в 1990 г. – 7,3/100 000, 2013 г. – 6,1/100 000, 2017 г. – 6,2/100 000, у женщин – 0,9/100 000, 1,1/100 000 и 0,8/100 000 соответственно. В Томской области уровень заболеваемости РПищ у мужчин выше, но снизился в последние годы: 1990–1991 гг. – 10,2–11,4/100 000, 2013 г. – 8,8/100 000, 2017 г. – 7,8/100 000 (Аксель и др., 1993; ЗНО в России..., 2015, 2019).

По сравнению с другими странами в России заболеваемость РПищ оценивается как невысокая, однако это 8,2 тыс. впервые выявленных заболеваний и 6,9 тыс. смертей от РПищ ежегодно (ЗНО в России..., 2019). Радикальное лечение РПищ редко осуществимо и, как и прежде, остаётся сложнейшей задачей, а паллиативное – лишь немного улучшает продолжительность и качество жизни больного по сравнению с симптоматическим. Так, по данным отечественных исследователей, смертность после проведённых радикальных операций при РПищ в ранние сроки составляет 30 %, а пятилетняя выживаемость – 11–12 %, тогда как после паллиативных вмешательств живут более года примерно 20 % больных, а трёхлетняя выживаемость близка к нулю (Роман и др., 2009).

По морфологической структуре различают две основные формы РПищ: плоскоклеточная карцинома (ПК), которая чаще локализуется в средней или верхней трети пищевода, и аденокарцинома (АК), которая чаще располагается в нижней трети пищевода или на границе пищевода и желудка. Эти два типа различаются по многим аспектам: по факторам риска (при ПК больше экзогенные, при АК чаще эндогенные), по генетической предрасположенности и патогенезу, по клиническим проявлениям, по заболеваемости, смертности. Заболеваемость ПК снижается на протяжении последних десятилетий, а заболеваемость АК растёт. В таких странах, как США, Австралия, Великобритания, Финляндия, Франция, Норвегия, примерно половина случаев РПищ приходится на АК, а в Азии, особенно в северной и центральной части Китая, в Турции, Иране, Казахстане и некоторых других регионах доминирует ПК (Pennathur et al., 2013; Zhang Y., 2013). Этот феномен называют «азиатский пояс рака пищевода».

По данным популяционного регистра рака и регистра общей смертности изучена динамика заболеваемости и смертности от РПищ в Новосибирске и проанализированы имеющиеся данные относительно возможных факторов риска АК и ПК.

При сопоставлении двух регистров найдены записи о впервые выявленных случаях заболевания ($n = 426$) или смерти ($n = 339$) от РПищ. Распределение по полу – 80 % мужчин и 20 % женщин (4 : 1). В структуре заболеваемости ЗНО РПищ у мужчин составил 2,6 %, у женщин 0,6 %, оба пола 1,6 %, что близко к средним показателям по России (ЗНО в России..., 2015, 2019). Вклад РПищ в структуру ЗНО органов пищеварения в Новосибирске составил у мужчин 8,2 %, у женщин 1,9 %, оба пола 5,0 %, и за 25 лет этот показатель не изменился. Наблюдалось некоторые его смещения, не выходявшие за пределы статистической значимости у мужчин, снижение вклада на уровне тенденции наблюдалось у женщин (2,7 % в 1988–1992 гг. и 1,5 % в 2008–2012 гг., $p = 0,064$).

В структуре общей смертности от всех причин доля РПищ составила у мужчин 0,6 %, у женщин 0,1 %, оба пола 0,4 %, в структуре смертности от ЗНО – 3,5, 0,8 и 2,2 % соответственно. Доля РПищ в структуре смертности от рака органов пищеварения составила у мужчин 9,8 %, у женщин 2,0 %, оба пола 6 %. Отношение количества умерших от РПищ мужчин и женщин составило 5,5:1.

Морфологическая верификация диагноза РПищ в период 2000–2012 гг. выполнена в 158 случаях (78,6 % от всех РПищ). Морфологически ПК идентифицирована в 76,5 %, АК – в 13,3 %, другие ЗНО пищевода – в 10,2 %. Отношение мужчины/женщины для ПК составило 5,7:1, для АК – 6:1.

Плоскоклеточная карцинома располагалась в верхней трети пищевода в 10 % случаев, в средней – в 29 %, в нижней – в 61 %; АК в 85 % случаев локализовалась в нижней трети. Таким образом, в нижней трети пищевода располагалось большинство РПищ.

У мужчин средний возраст выявления всех РПищ составил 62,8 года, у женщин – 70,1 года ($p < 0,001$), средний возраст смерти от РПищ – 63,7 и 71,2 года ($p < 0,001$). Отмечено, что ПК у мужчин развивается в более молодом возрасте, чем АК: средний возраст выявления ПК у мужчин составил 63 года и АК – 67,2 года ($p = 0,062$), у женщин – 66,9 и 65 лет соответственно.

Распределение по стадиям выглядит следующим образом (рис. 17). В большинстве случаев при РПищ диагноз ставится в IV клинической стадии. Запущенность высока для обеих форм РПищ – ПК и АК. Доля диагностированной в I–II стадиях ПК – 15,8 %, АК – 35 % ($p = 0,058$), что можно объяснить более ранней клинической манифестацией при АК.

Сведения о лечении в 2000–2012 гг. ($n = 185$): оперативное лечение проведено в 15 случаях (8,1 %), лучевое – в 31 (16,8 %), комбинированное или сочетанное – в 9 (4,9 %). У остальных пациентов проводилось паллиативное или симптоматическое лечение (70,2 %).

Выполнен расчёт относительных показателей заболеваемости и смертности от РПищ (табл. 26 и 27). За период наблюдения отмечается снижение показателей заболеваемости (см. табл. 26). Показатели у мужчин выше, чем в среднем по России. Показатель заболеваемости по РФ в 2012 г. (мировой стандарт) составил у мужчин 6,4/100 000, у женщин 0,9/100 000, оба пола 3,1/100 000 (ЗНО в России..., 2014).

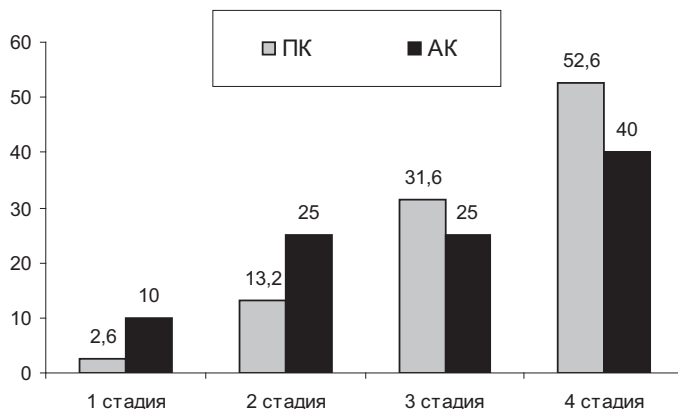


Рис. 17. Распределение разных морфологических типов РПищ по стадиям (%).

Таблица 26

**Абсолютные и относительные показатели заболеваемости РПищ (С15),
Новосибирск, 1988–2012 гг, на 100 000 жителей**

Пол	Показатель	1988–1992	1993–1997	1998–2002	2003–2007	2008–2012	Всего
Мужчины	<i>n</i> (Σ за 5 лет)	77	71	61	64	69	342
	Грубый	10,7	9,6	8,0	8,2	8,3	
	Мировой стандарт	11,0	9,4	7,4	7,2	7,2	
	Российский стандарт	17,0	14,2	11,3	10,7	11,0	
Женщины	<i>n</i> (Σ за 5 лет)	25	17	14	15	13	84
	Грубый	2,9	1,9	1,5	1,6	1,3	
	Мировой стандарт	1,8	1,2	0,9	0,8	0,9	
	Российский стандарт	3,0	2,1	1,5	1,4	1,2	
Оба пола	<i>n</i> (Σ за 5 лет)	102	88	75	79	82	426
	Грубый	6,4	5,4	4,5	4,6	4,5	
	Мировой стандарт	5,3	4,3	3,4	3,2	3,2	
	Российский стандарт	8,1	6,4	5,1	4,8	4,7	

Таблица 27

**Абсолютные и относительные показатели смертности от РПищ (С15),
Новосибирск, 1988–2012 гг, на 100 000 жителей**

Пол	Показатель	1988–1992	1993–1997	1998–2002	2003–2007	2008–2012	Всего
Мужчины	<i>n</i> (Σ за 5 лет)	63	70	56	48	39	276
	Грубый	8,8	9,5	7,4	6,1	4,7	
	Мировой стандарт	9,0	9,3	6,8	5,4	4,1	
	Российский стандарт	13,9	14,1	10,3	8,3	6,4	
Женщины	<i>n</i> (Σ за 5 лет)	20	14	12	10	7	63
	Грубый	2,3	1,6	1,3	1,1	0,7	
	Мировой стандарт	1,5	1,0	0,8	0,5	0,5	
	Российский стандарт	2,4	1,7	1,3	0,9	0,7	
Оба пола	<i>n</i> (Σ за 5 лет)	83	84	68	58	46	339
	Грубый	5,2	5,2	4,1	3,4	2,5	
	Мировой стандарт	4,3	4,1	3,1	2,4	1,8	
	Российский стандарт	6,6	6,2	4,6	3,5	2,7	

Таблица 28

**Заболеваемость РПищ в 1998–2012 гг.
в зависимости от морфологической структуры
опухоли, на 100 000 человек, оба пола**

Заболеваемость	1998–2002	2003–2007	2008–2012
ПК	3,2	4,2	3,8
АК	0,6	0,7	0,7
Другие РПищ	1,2	0,6	0,3
Всего	5,0	5,5	4,8

Наблюдается также снижение показателей смертности от РПищ у лиц обоего пола (см. табл. 27). Показатели у мужчин в 3,5–5,5 раза выше, чем у женщин. Заболеваемость в Новосибирске выше, чем в России в целом. Согласно официальным данным, смертность от РПищ в РФ составила у мужчин 5,6/100 000, у женщин 0,8/100 000, оба пола 2,7/100 000 (ЗНО в России..., 2014). За изучаемый период несколько увеличился в благоприятную сторону разрыв между заболеваемостью и смертностью у мужчин.

Анализ возрастного распределения показал, что заболеваемость РПищ увеличилась у мужчин в группе 55–59 лет (с 33/100 000 до 43/100 000) и 60–64 лет (с 45/100 000 до 54/100 000). У мужчин в других возрастных группах и у женщин происходило снижение относительных показателей заболеваемости.

Выполнена экстраполяция имеющихся патоморфологических данных на все случаи РПищ за три пятилетних периода, результаты которой позволяют оценить динамику заболеваемости в зависимости от морфологической структуры опухоли. Оказалось, что заболеваемость АК в течение этого времени не менялась, заболеваемость ПК увеличилась, а заболеваемость всеми другими формами РПищ уменьшилась (табл. 28).

Таким образом, по данным регистра рака, в 1988–2012 гг. показатели заболеваемости и смертности от РПищ в Новосибирске несколько снизились, в отличие от европейской части бывшего СССР. Например, в Белоруссии, по данным Национального регистра рака, в 1998–2007 гг. стандартизованный показатель заболеваемости у мужчин вырос с 5,8/100 000 до 6,8/100 000, а у женщин снизился с 0,5/100 000 до 0,4/100 000; отношение заболеваемости у мужчин и женщин составило 17:1. Стандартизованный показатель смертности у мужчин увеличился с 5/100 000 до 5,5/100 000, у женщин остался на уровне 0,3/100 000 (Малькевич, 2009).

Факторы риска

По данным научных публикаций, выделяют следующие факторы риска РПищ (табл. 29).

Кроме того, предполагается ряд факторов, которые увеличивают риск РПищ безотносительно морфологических вариантов: проживание в сельской местности (Статистика онкологических заболеваний в Республике Беларусь, 2013); низкое содержание молибдена в почве; высокое содержание солей в почве; профессиональный контакт с процессом вулканизации; загрязнение питьевой воды нефтепродуктами; пищевые токсины, продуцируемые плесне-

Факторы риска рака пищевода
(Corley et al., 2003; Enzinger, Mayer, 2003; Малькевич, 2009; Melhado et al., 2010; Xie et al., 2013; Zhang Y., 2013; Watanabe et al., 2014; Domper Arnal et al., 2015; Guo et al., 2016)

Факторы риска	ПК	АК
Демографические		
Мужской пол	+	+
Белая раса	-	+
Чёрная раса	+	-
Модифицируемые		
Курение	+	+
Систематическое употребление алкоголя	+	+
Употребление горячей пищи и напитков	+	-
Другие диетические факторы*	+	+
Синдром Пламмера–Винсона (дефицит железа и витаминов В ₂ и С)	+	-
Патология зубов, недостаточность жевательного аппарата	+	+
Абдоминальное ожирение	-	+
Профессиональные вредности (нитрозамины, асбест, бензол, кварцевая пыль, кремнезём)	+	-
Наследственные		
Тилоз**	+	-
Заболевания пищевода		
Ахалазия, рубцовые стриктуры, дивертикулы, полипы пищевода, лейкоплакия	+	-
Короткий пищевод, длительно существующая скользящая грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, рефлюкс-эзофагит, пищевод Барретта	-	+
Инфекции		
Вирус папилломы человека	+	-
Грибковая инфекция	+	-
Онкологический анамнез		
Применение лучевой терапии по поводу рака молочной железы или лимфомы	+	+
Наличие в анамнезе плоскоклеточного рака гортани или полости рта	+	-
Опухоли головы и шеи	+	-
Протективные факторы		
<i>Helicobacter pylori</i>	-	+
Приём аспирина и других нестероидных противовоспалительных препаратов	+	+

Примечание. «+» – влияние доказано; «-» – влияние не доказано либо отсутствует.

* Диетические факторы: недостаток в рационе свежих овощей и фруктов, растительных масел; избыток в пище животных и растительных белков, жиров, соли, пряностей и специй; употребление грубой, механически необработанной пищи, сухоедение, обильный приём пищи на ночь.

** Тилоз – редкое врождённое, генетически обусловленное заболевание. Основное его проявление – изменения кожи ладоней и стоп, повышенное образование поверхностного слоя кожи.

выми грибами *Fusarium* spp., *Aspergillus* spp.; потребление в пищу мидий; дефицит витаминов А, Е, В и С, никотиновой кислоты, цинка; спру; ионизирующая радиация; контакт с перхлорэтиленом (сухая химчистка) (Watanabe et al., 2014).

Этнические различия заболеваемости РПищ ярко проявляются в некоторых странах, например в США, где АК пищевода является преимущественно болезнью белых мужчин, которые страдают в 5 раз чаще, чем чернокожие (3,7/100 000 против 0,8/100 000) (Melhado et al., 2010).

Курение и чрезмерное употребление алкоголя влияют на оба типа РПищ, но механизмы повреждающего воздействия разные: для развития ПК важно непосредственное повреждение клеток слизистой, для АК – снижение тонуса нижнего пищеводного сфинктера. Прекращение курения и отказ от крепких спиртных напитков через 10 лет существенно снижают риск ПК. В противоположность этому, риск АК не уменьшается даже через 30 лет после прекращения курения (Enzinger, Mayer, 2003).

В метаанализе, проведённом для выявления связи между инфицированностью *H. pylori* и ПК (1991–2012 гг.), в странах Европы риска не найдено, а в странах Азии обнаружены негативные ассоциации с *H. pylori* (риск 0,66) и CagA-позитивностью (риск 0,77). Риск развития АК при инфицировании *H. pylori* и его наиболее вирулентными CagA-позитивными штаммами составляет 0,59 и 0,56. По мнению исследователей, механизм защитного действия хеликобактерной инфекции связан с развитием атрофического гастрита, снижением секреции соляной кислоты и уменьшением интенсивности её ретроградного заброса в пищевод. Кроме того, *H. pylori* уменьшает синтез гормона голода – грелина, индуцируя раннее насыщение и тем самым предотвращая ожирение и замедленное опорожнение желудка, что снижает вероятность желудочно-пищеводного рефлюкса (Xie et al., 2013).

В метаанализе девяти исследований установлено протективное влияние на развитие РПищ аспирина и, в несколько меньшей степени, других нестероидных противовоспалительных препаратов. Эффект имел дозозависимый характер по продолжительности приёма препаратов и касался обеих основных форм РПищ: уменьшение заболеваемости на 42 % для ПК и на 33 % для АК (Corley et al., 2003).

Причина девиаций в тенденциях заболеваемости РПищ в разных регионах России, странах бывшего СССР и в мире в течение последних двух десятилетий пока не понятна. Едва ли это связано с улучшением диагностических возможностей, в первую очередь эндоскопической и лучевой диагностики. Разные демографические паттерны, например увеличение продолжительности жизни (что принято называть постарением населения)? Или существенное изменение длительности и интенсивности экспозиции факторов риска? Например, уменьшение в популяции доли лиц с интенсивным потреблением алкоголя и табака, мероприятия по уменьшению воздействия производственных вредностей, привитие населению принципов здорового питания (больше овощей и фруктов, меньше сахара и жира). Тотальная эрадикационная терапия

Helicobacter pylori? Всеобщая эпидемия ожирения или, наоборот, стремление к снижению массы тела и занятия физкультурой? К сожалению, канцер-регистры далеко не всегда указывают, за счёт какого типа рака происходит рост. По данным В.Т. Малькевича, в Белоруссии ПК преобладала в последние пять лет, составляя 85–95 %. Причина увеличения заболеваемости РПищ в этих регионах не ясна. С точки зрения участия факторов риска, вероятно некоторое влияние увеличения потребления алкоголя и табака, снижения потребления так называемой здоровой пищи, обеднения населения, загрязнения пищи и атмосферы канцерогенами. Есть другое возможное объяснение – увеличение распространённости ожирения и снижение в популяции частоты инфицированности *H. pylori*. В таком случае можно ли полагать, что Россия и страны СНГ идут по «западному пути» и нас тоже ожидает рост заболеваемости АК пищевода?

Вероятно, нет. В опубликованных в последние годы работах в России и странах бывшего СССР показано подавляющее превалирование плоскоклеточного рака в структуре рака пищевода (76–96 %, в среднем 88 %). Так, исследована заболеваемость РПищ в Южно-Казахстанской области за 17 лет (1992–2009). Интенсивные показатели заболеваемости РПищ на 100 тыс. населения в 1992 г. составили 16,9, а в 2009 г. – 7,2, т. е. отмечена тенденция к снижению заболеваемости РПищ. Опухоль локализовалась в верхней трети пищевода у 6,0 % больных, в средней трети – у 56,7 % и в нижней трети – у 37,3 %. Гистологически у 96 % больных обнаружен плоскоклеточный рак, и только у 4 % – АК (Юсупов и др., 2011).

В Ташкенте у 378 больных, оперированных по поводу РПищ в 2001–2013 гг., среди гистологических вариантов также преобладала ПК – в 82,7 % случаев, тогда как АК диагностирована только у 11,2 % пациентов (Сабилов, 2014).

В Санкт-Петербурге, в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова за период 2012–2014 гг. 54 больным РПищ в возрасте 29–76 лет – 36 (66,6 %) мужчинам и 18 (33,4 %) женщинам – проведено лечение, завершающим этапом которого была минимально инвазивная эзофагэктомия. У 50 пациентов гистологическая картина опухоли соответствовала плоскоклеточному РПищ (92,6 %), у 4 пациентов – АК (7,4 %) (Левченко и др., 2015).

В другой клинике Санкт-Петербурга (Мариинская больница) проанализирован опыт хирургического лечения 122 больных, страдающих РПищ за период с 2000 по 2009 г. Первую группу составили 50 (41 %) пациентов в возрасте до 65 лет, вторую – 72 (59 %) пациента старше 65 лет. При патогистологическом исследовании чаще всего встречалась ПК (в 76 % в первой группе и в 84,3 % во второй), а АК различной степени дифференцировки – в 18 % в первой группе и 4,2 % во второй (Павелец и др., 2013).

Данные Национального института рака (Украина) с 1977 по 2013 г. показали, что у большинства из 1041 больного РПищ патоморфологически верифицирована ПК пищевода (95 %), хотя отмечена тенденция к увеличению случаев АК (Ганул и др., 2013).

Таким образом, подавляющее большинство случаев РПищ в России и соседних государствах представлено ПК пищевода, в отличие от США и некоторых стран Западной Европы, где в последние десятилетия превалирует АК.

Наиболее изученным предраковым состоянием АК считается пищевод Барретта (ПБ) – приобретённое заболевание, возникающее вследствие патологического длительного воздействия гастроэзофагеального или дуоденогастроэзофагеального рефлюкса, при котором многослойный плоский эпителий терминального отдела пищевода подвергается метаплазии в цилиндрический эпителий, напоминающий слизистую оболочку желудка или тонкой кишки с наличием бокаловидных клеток. ПБ развивается у 6–14 % пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ); у лиц с ПБ в 0,5–1 % случаев обнаруживается РПищ (Domper Arnal et al., 2015). Изжога рассматривается в качестве наиболее частого, типичного симптома ГЭРБ. Лица с длительной историей типичных симптомов гастроэзофагеального рефлюкса имеют восьмикратное повышение риска развития АК пищевода (Lagergren et al., 1999).

В реализации риска АК всё большее значение придаётся генетическим дефектам в эпителии пищевода. Так, в проспективном когортном исследовании с периодом проспекции в 20 425 персон-лет наблюдения за лицами с ПБ и быстрой прогрессией в АК ($n = 79$) и «непрогрессоров» ($n = 169$) показало, что при длительном благополучном течении ПБ соматические геномы остаются стабильными в пространстве (по всей длине ПБ) и времени, а у «прогрессоров» в АК значительно увеличиваются соматические хромосомные альтерации и их разнообразие уже в течение четырёх лет наблюдения за ПБ (Li X. et al., 2014).

Многолетние эпидемиологические исследования ГЭРБ, выполненные в НИИ терапии и профилактической медицины СО РАМН на неорганизованной популяции г. Новосибирска, свидетельствуют об отсутствии существенных изменений частоты изжоги (главного симптома ГЭРБ) как у подросткового, так и у взрослого населения. Так, изжога еженедельно отмечалась у 6,7 % подростков 14–17 лет в 1999 г. и у 6,1 % в 2009 г. Среди взрослых лиц о еженедельной изжоге сообщили 15,4 % (2003–2005 гг.) и 15,8 % (2013–2015 гг.).

Относительно низкая частота РПищ, отсутствие ранних проявлений заболевания, редкий характер наследственных форм этой патологии делают скрининговые программы неэффективными среди популяции в целом. Исключением являются регионы с высокой частотой РПищ, а также контингент людей с высоким риском развития этого заболевания (злостные курильщики, алкоголики, мужчины старше 50 лет).

Отдельным вопросом стоит профилактика РПищ при ПБ. Так, в мультицентровом исследовании в США, включившем 1204 пациента с ПБ, в течение года у 18 выявлен РПищ (0,27 % в год). Через 5 и 10 лет после выявления ПБ – у 98,6 и 97,1 % пациентов соответственно РПищ не возникло (Wani et al., 2011). Авторы полагают, что поскольку у большинства пациентов РПищ не развился, вероятно, нужно увеличивать интервал наблюдения, особенно у лиц с коротким сегментом ПБ.

В заключение, в Новосибирске за 25 лет наблюдения вклад РПищ в структуру заболеваемости и смертности от ЗНО органов пищеварения существенно не изменился. Показатели заболеваемости и смертности имеют некоторую тенденцию к снижению. В структуре РПищ преобладает плоскоклеточный рак (с преимущественной локализацией в нижней трети пищевода), а не аденокарцинома, что позволяет отнести Новосибирск к «азиатскому поясу рака пищевода». Роль пищевода Барретта как фактора риска РПищ в нашем регионе, возможно, переоценена.

ДРУГИЕ ДИГЕСТИВНЫЕ РАКИ

Холангиоцеллюлярный рак или рак желчного пузыря (С23) и рак внепечёночных желчевыводящих протоков (С24) практически не попадают в отечественную медицинскую статистику, так как эти опухоли в стандартных отчётах регистрируются в числе «прочих» ЗНО. Они не вносят большого вклада в общую онкологическую заболеваемость и имеют небольшую популяционную значимость. Редкость обнаружения этих раков приводит к отсутствию в их отношении онкологической настороженности и к позднему выявлению в практике первичного звена здравоохранения, что, естественно, ухудшает прогноз жизни и здоровья конкретного пациента.

Однако существующие регистры рака позволяют анализировать данные относительно любых редко встречающихся видов злокачественных опухолей, находить объективные закономерности их распространённости в популяции и делать обобщающие заключения. По данным популяционного регистра рака в Новосибирске проанализированы частота и динамика заболеваемости раком желчного пузыря (РЖП) и раком внепечёночных желчевыводящих протоков (РВПЖП).

РЖП и РВПЖП являются относительно редкими злокачественными опухолями, которые неравномерно распространены у разных этнических групп в разных географических регионах. В большинстве западных стран РЖП редко встречается, и средние показатели заболеваемости им в мире не превышают 2/100 000 (Sharma et al., 2017), однако в некоторых регионах это заболевание распространено намного чаще. Так, в Южной Америке частота РЖП у мужчин составляет 12,3/100 000, у женщин – 27,3/100 000, а смертность от РЖП у коренных жителей выше, чем смертность от таких самых распространённых во многих регионах мира опухолей, как рак шейки матки, яичников, молочной и поджелудочной железы (Hundal, Shaffer, 2014). Высокая частота РЖП наблюдается у жителей Индо-Гангского региона, особенно на севере Индии у женщин (21,5/100 000) и на юге Пакистана (13,8/100 000) (Randi et al., 2006). В некоторых странах Восточной Европы тоже отмечена высокая заболеваемость, например в Польше (14/100 000), Чехии и Словакии. Выше средних мировых показателей заболеваемость в Израиле (5/100 000) и Японии (7/100 000) (Randi et al., 2006). РЖП чаще регистрируется у женщин, в некоторых случаях в 3 раза чаще и даже более (Lazcano-Ponce et al., 2001), но в отдельных странах (Корея, Исландия, Коста-Рика) частота РЖП более высока среди мужчин (Hariharan et al., 2008).

Динамика заболеваемости РЖП по годам неоднозначна. Так, в США, по данным SEER (программа Национального института рака по надзору, эпиде-

миологии и конечным результатам), выявлено незначительное снижение заболеваемости РЖП за последние несколько десятилетий (<http://seer.cancer.gov/>). В большинстве развитых стран мира тоже отмечена тенденция к снижению частоты РЖП. А в Китае, напротив, зафиксировано увеличение заболеваемости более чем в 2 раза, это отмечено исследователями в период 1972–1994 гг. (Hsing et al., 2007).

В научных публикациях высказывается предположение о том, что заболеваемость РЖП в популяциях имеет обратную корреляцию с частотой хирургических вмешательств при воспалительных заболеваниях желчного пузыря. В странах с развитым здравоохранением в последние десятилетия массово выполняются превентивные эндоскопические холецистэктомии при желчнокаменной болезни (ЖКБ) и некалькулёзных холециститах. Благодаря устранению одного из факторов риска снижается заболеваемость РЖП, в отличие от стран с низким социально-экономическим уровнем, где доступ к медицинской помощи ограничен (Hundal, Shaffer, 2014). Другие авторы оспаривают это утверждение, мотивируя тем, что снижение заболеваемости РЖП отмечено до того, как стала распространяться эндоскопическая холецистэктомия. Однако роль ЖКБ в этиологии РЖП считается наиболее доказанной.

РВПЖП является ещё более редкой опухолью, чем РЖП. В мире заболеваемость РВПЖП в среднем в 2 раза ниже, чем для РЖП, и не превышает 1/100 000 (Онкология, 2008). В США, по данным SEER, средний уровень заболеваемости составляет 0,95/100 000 (Shaib et al., 2004), тогда как среди индейцев Северной Америки этот показатель достигает 6–7/100 000 (Онкология, 2008). Более высокая заболеваемость наблюдается и в некоторых других регионах мира (Япония, Израиль), а самый высокий показатель отмечен в Таиланде у мужчин – 96/100 000 (Khan et al., 2008).

Отмечается рост заболеваемости РВПЖП в разных регионах (Shaib et al., 2005). Мужчины и женщины болеют с одинаковой частотой (Онкология, 2008). По данным ряда авторов, заболеваемость холангиокарциномой внутрипечёночных протоков у мужчин несколько выше, чем у женщин (Shaib et al., 2004), что прямо противоположно тенденциям РЖП (Lazcano-Ponce et al., 2001; ЗНО в России..., 2019).

В России данные о заболеваемости доступны из ежегодных статистических отчётов НИИ онкологии им. П.А. Герцена и некоторых других немногочисленных источников. За год в нашей стране регистрируется РЖП суммарно с РВПЖП у мужчин от 1149 (2008 г.) до 1424 случаев (2018 г.), у женщин от 2125 до 2289 случаев соответственно. Показатель заболеваемости (2018) у мужчин 2,1/100 000, у женщин 2,9/100 000 (ЗНО в России..., 2019). Показатель не превышает среднего мирового уровня, у женщин он определённо выше, чем у мужчин, и имеется тенденция к его росту у лиц обоего пола. К сожалению, отдельно от рака внепечёночных протоков оценить РЖП по данным отечественных исследователей не представляется возможным.

Морфология

Рак желчного пузыря развивается из эпителия слизистой оболочки желчного пузыря и в 80 % случаев представлен аденокарциномами различной степени дифференцировки. Более редкие формы – аденоакантома, железисто-плоскоклеточный и недифференцированный рак (анапластический, полиморфный, саркоматоидный); иногда находят участки, подобные хориокарциноме и мелкоклеточному раку (Онкология, 2008).

Рак внепечёночных желчевыводящих протоков развивается из выстилающего эпителия внепечёночных желчных протоков и в большинстве случаев представляет собой холангиокарциному (аденокарциному), реже – анапластический или плоскоклеточный рак, цистаденокарциному и другие опухоли (Онкология, 2008). По локализации выделяют следующие типы РВПЖП: рак проксимальной трети, средней и нижней трети, рак пузырного протока и опухоль области бифуркации общего печёночного протока (опухоль Клацкина). Для рака проксимальных желчных протоков характерен выраженный фиброз, диффузная инфильтрация и сужение протоков, а опухоли пузырного и общего желчного протока чаще бывают солидными (Онкология, 2008).

Исследование патогенеза холангиокарциномы показывает, что хроническое воспаление и холестаз приводят к повышению уровней интерлейкина-6, фактора некроза опухоли- α , циклооксигеназы-2 и других провоспалительных цитокинов, а их воздействие на холангиоциты вызывает мутации в генах-супрессорах опухолей, протоонкогенах и в генах репарации ДНК. Накопление желчных кислот в результате холестаза способствует снижению pH, усилению апоптоза и активации путей ERK1/2, Akt и NF- κ B, что в свою очередь стимулирует клеточную пролиферацию, миграцию и жизнеспособность. Повышаются уровни трансформирующего фактора роста- β , сосудистого эндотелиального фактора роста, фактора роста гепатоцитов и некоторые микроРНК. Повышенная экспрессия поверхностного рецептора c-Met, транспортного белка глюкозы GLUT-1 и белка-переносчика йодида натрия стимулирует рост опухоли, ангиогенез и миграцию клеток. Наблюдаются изменения стромы, при которых меняется состав внеклеточного матрикса, происходит рекрутирование фибробластов и макрофагов и создаётся микроокружение, способствующее выживанию раковых клеток, их инвазии и метастазированию (Labib et al., 2019).

Развитие злокачественной опухоли в желчном пузыре продолжается от 5 до 15 лет. Проходят все стадии: от метаплазии, дисплазии, *cancer in situ* до инвазивного рака. Прогрессирование идёт бессимптомно, и это определяет позднее выявление и плохой прогноз. На этапе клинических проявлений появляются симптомы, подобные острому или хроническому холециститу, либо неспецифические симптомы опухолевого роста: интоксикация, потеря аппетита, механическая желтуха (Онкология, 2008).

Клинические проявления РВПЖП чаще всего манифестируют механической желтухой, а также болями в животе, потерей веса, лихорадкой и гепатомегалией (Онкология, 2008).

По мнению отечественных исследователей, диагностика РЖП затруднена не только до, но и во время операции (Гонтарь, 2001), и лишь гистологическое исследование удалённых тканей позволяет окончательно установить характер патологического процесса. При ранней диагностике РЖП и РВПЖП и своевременном хирургическом лечении возможен удовлетворительный исход, однако опухоли резектабельны менее чем в 10 % случаев и в половине случаев к моменту операции имеют метастазы в лимфоузлы. Поэтому средняя общая выживаемость низкая и составляет менее 6 месяцев, пятилетняя – 5 %. Быстрота развития РЖП связана ещё и с тем, что верхняя стенка желчного пузыря прилегает непосредственно к паренхиме печени и не имеет серозной оболочки, которая препятствовала бы распространению, поэтому прорастание опухоли идёт непосредственно в ткань печени с перспективой дальнейшего метастазирования (Hundal, Shaffer, 2014). Анализ отечественного опыта лечения РЖП даже в условиях специализированных хирургических стационаров показывает низкую продолжительность жизни после оперативного лечения. Это связано с трудностями дооперационной диагностики, распространённостью процесса, техническими сложностями радикальной операции (Гонтарь, 2001; Даравиш, 2006).

При плановых холецистэктомиях в 0,4 % случаев интраоперационно выявляется РЖП (Рахимов, Колесников, 2015).

Факторы риска

Развитие РЖП связывают с различными генетическими и экологическими факторами. Общим фактором риска почти всех ЗНО является возраст. Для РЖП это также справедливо. По данным американских исследователей, заболеваемость РЖП в 20–49 лет составила 0,16/100 000, в 50–64 года – 1,5/100 000, в 65–74 года – 4,9/100 000 и у лиц старше 75 лет – 8,7/100 000, а средний возраст выявления РЖП – 67 лет (Hundal, Shaffer, 2014).

Женщины страдают РЖП в несколько раз чаще, чем мужчины. В Северной Индии, Пакистане и среди американских индейцев женщины болеют РЖП в 2–6 раз чаще, чем мужчины (Hundal, Shaffer, 2014). В Германии пожизненный риск развития РЖП у женщин составляет 0,6 %, у мужчин – 0,5 % (Grundmann, Meuer, 2014). По данным отечественных исследователей, отношение выявленных случаев РЖП у мужчин/женщин составляет 1:(1,8–1,6) (ЗНО в России..., 2019).

В связи с этим высказано предположение о роли женских половых гормонов. Эстрогены участвуют в опосредованном патогенезе ЖКБ, так как способствуют повышению уровня билиарного холестерина, усиливают поглощение липопротеинов печенью и ингибируют синтез желчных кислот. Холестерин из пищи поступает в желчь, что повышает риск камнеобразования (Everson et al., 1991). Тем не менее степень вклада женских гормонов в развитие РЖП до сих пор не доказана.

Обнаружено, что ЖКБ, хроническая инфекция желчного пузыря, воздействие некоторых химических веществ, тяжелых металлов, диетических факто-

ров увеличивают риск заболевания (Stinton, Shaffer, 2012). В крупном эпидемиологическом исследовании (Шанхай) найден 21-кратный риск РЖП при наличии ЖКБ у пациента, а ЖКБ вместе с положительным семейным анамнезом увеличивали риск ещё в 2 раза (ОШ = 57) (Hsing et al., 2007). Изучение социально-экономических, поведенческих, репродуктивных, диетических и других факторов риска РЖП тоже показало наличие связей. По данным других исследователей, профессиональный контакт с различными химическими веществами увеличивает риск РЖП в 7 раз, семейный анамнез ЖКБ – в 5,3 раза, курение – в 4 раза, частое поедание жареной пищи – в 3 раза, общие семейные вредные пищевые привычки – в 3,2 раза, длительные промежутки между приёмами пищи – в 1,4 раза, проживание в Индо-Гангском регионе – в 3,3 раза. Риск РЖП при ЖКБ у лиц женского пола увеличивается в 2,4 раза (Jain et al., 2013).

По мнению некоторых исследователей, более активная хирургическая тактика при заболеваниях желчного пузыря предупреждает развитие РЖП и РВПЖП, т. е. может рассматриваться как фактор, смягчающий риск развития рака этих локализаций (Hundal, Shaffer, 2014). Согласно другим источникам, половина заболевших РВПЖП в анамнезе перенесли холецистэктомию (Онкология, 2008), продолжив подвергаться действию других факторов риска.

В целом, к основным независимым факторам риска РЖП, выявленным до настоящего времени, относятся возраст, женский пол, генетические факторы, холелитиаз (неоперированные симптоматические конкременты желчного пузыря), хронический холецистит, аномалии строения панкреатобилиарных протоков и полипы желчного пузыря, избыточная масса тела и ожирение. К зависимым факторам риска относят табакокурение, некоторые репродуктивные факторы (ранние беременности), приём оральных контрацептивов, пищевые привычки (горчичное масло, перец чили в большом количестве), воздействие тяжёлых металлов, бензола, продуктов свободнорадикального окисления и другие (Diehl, 1983; Yen et al., 1987; Darby et al., 1995; Miquel et al., 1998; Lazcano-Ponce et al., 2001; Koea et al., 2002; Baez et al., 2010; Mishra et al., 2012; Jain et al., 2013; Hundal, Shaffer, 2014; Park et al., 2014).

Факторы риска РВПЖП включают холестатические заболевания печени, холедохолитиаз, склерозирующий холангит, болезнь Кароли, фиброз и поликистоз печени, хронические бактериальные, вирусные и паразитарные болезни печени, такие как трематодоз. Риск развития опухоли увеличивают хронические токсические воздействия (алкоголь и табакокурение), метаболические нарушения (сахарный диабет, ожирение, неалкогольная жировая болезнь печени) и генетические факторы (Онкология, 2008; Labib et al., 2019). Наиболее сильными факторами риска РВПЖП являются наличие билиарных кист и конкрементов (ОР = 34,9, 95 % ДИ 24,4–50,1), а также цирроза печени, гепатита В и гепатита С, в то время как значимых связей с гипертонической болезнью и ожирением не обнаружено (Clements et al., 2020). Рост заболеваемости РВПЖП связывают с увеличением распространённости вирусного гепатита и невирусных хронических заболеваний печени (Shaib et al., 2005). Неалкогольная жировая

вая болезнь печени увеличивает риск развития внепечёночной холангиокарциномы в 2,93 раза, 95 % ДИ 2,42–3,55 (Petrick et al., 2017).

Общим фактором является возраст – РВПЖП не возникает у молодых, а регистрируется в возрасте от 50 до 75 лет (Shaib et al., 2004).

Интерес к проблеме связи между избыточной массой тела, ожирением и раком желчного пузыря и желчевыводящих путей вызван широким распространением ожирения в мире и ростом заболеваемости этими видами рака. Некоторые исследования подтверждают наличие такой связи. Отмечен более высокий риск развития РЖП и РВПЖП при ожирении: для РЖП – в 1,4 раза, для нераковых заболеваний желчевыводящих путей – в 2,8 раза, в том числе у мужчин в 2 раза, у женщин в 3,2 раза. Высказано предположение, что снижение массы тела до нормальной или хотя бы на 5–10 % может уменьшить количество случаев рака (Wienecke et al., 2018). Другие исследователи нашли повышение риска РЖП при избыточной массе тела в 1,2 раза, при ожирении – в 1,7 раза, причём у женщин при ожирении риск повышается в большей степени (в 1,9 раза), чем у мужчин (в 1,4 раза) (Larsson, Wolk, 2007).

Компоненты метаболического синдрома положительно коррелируют с риском развития холангиокарциномы. При дислиппротеинемии отношение шансов (ОШ) развития РВПЖП составляет 1,87, 95 % ДИ 1,27–2,77, при артериальной гипертензии ОШ = 3,09, 95 % ДИ = 2,09–4,58 (Xiong et al., 2018).

Связь риска развития РЖП с курением найдена очень давно (Yen et al., 1987), а в настоящее время продолжается изучение патогенетических механизмов. По последним данным, курение увеличивает риск развития внепечёночной холангиокарциномы на 77 % (Petrick et al., 2017).

У чилийских женщин выделены гены, ответственные за повышение риска развития РЖП в 5 раз (полиморфизм СЕТР rs708272 белка переноса эстрифицированного холестерина) и за его снижение (ген полиморфизма аполипопротеина rs693) (Baez et al., 2010).

В качестве промотора холангиокарцином рассматриваются ксенобиотические токсины – полихлорированные дифенилы. Эти антропогенные органические соединения были запрещены в 1970-х годах, однако они плохо поддаются биологическому разложению и поэтому сейчас повсеместно присутствуют в окружающей среде. В организме человека они накапливаются в жировой ткани и выделяются в основном через гепатобилиарную систему. При изучении содержания полихлордифенилов в организме человека найдено, что их фракция-28 присутствует в желчи пациентов с онкологическими заболеваниями желчевыводящих путей, и её концентрация выше в зависимости от возраста, что свидетельствует о хронической биоаккумуляции (Adenugba et al., 2009). Вероятно, это общий для РЖП и РВПЖП фактор риска.

Результаты исследования

В регистре рака найдено 209 записей о впервые выявленных случаях рака: РЖП – 134 случая, в том числе мужчин – 21 (16 %), женщин – 113 (84 %);

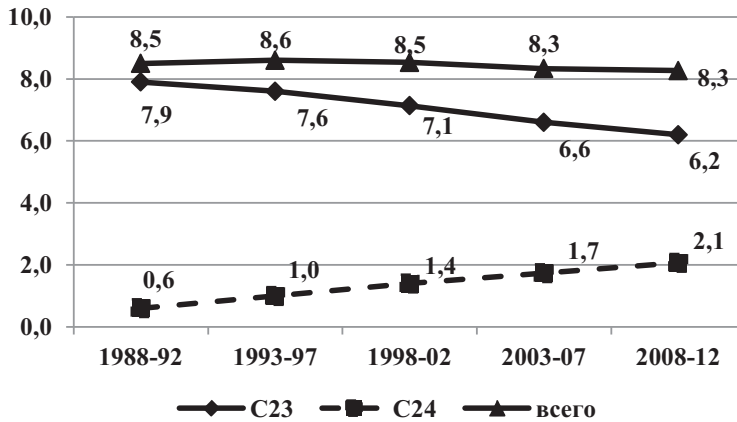


Рис. 18. Среднее количество выявляемых в год случаев РЖП (C23) и РВПЖП (C24), оба пола. Новосибирск, регистр рака (два района), 1988–2012 гг.

РВПЖП – 75 случаев, мужчин – 33 (44 %), женщин – 42 (56 %). Отношение мужчины/женщины при РЖП составило 1:5,4, при РВПЖП – 1:1,3. На рис. 18 показано, как изменялось среднее количество выявляемых в год случаев РЖП и РВПЖП.

Выявлена отчётливая закономерность распределения по годам. На протяжении всего периода произошло снижение среднего количества выявляемых в год случаев РЖП в 1,3 раза и рост количества случаев РВПЖП в 3,5 раза (см. рис. 18). В целом частота двух опухолей вместе незначимо снизилась. Это отличается от официальной статистики по РФ, согласно которой суммарное количество случаев C23+C24 за период с 2008 по 2018 г. увеличилось: у мужчин с 1149 до 1424 случаев, т. е. на 24 %, у женщин с 2125 до 2289 случаев, на 8 %, оба пола – на 13 % (ЗНО в России..., 2019), но находится в рамках мировых тенденций роста заболеваемости (<http://seer.cancer.gov/>; Shaib et al., 2005).

В регистре рака найдено 106 записей о смерти от РЖП, из них 16 мужчин (15 %), 90 женщин (85 %), и 55 записей о смерти от РВПЖП, из них 22 мужчины (40 %) и 33 женщины (60 %). Динамика среднего количества смертей в год от этих ЗНО в течение всего периода наблюдения показана на рис. 19.

Наблюдается снижение количества регистрируемых умерших от РЖП (C23) и увеличение – от РВПЖП (C24) (см. рис. 19), что не противоречит динамике частоты выявления этих опухолей (см. рис. 18).

Рассчитаны средние абсолютные и относительные показатели заболеваемости и смертности от РЖП по пятилетним интервалам (табл. 30). Приведены грубые и стандартизованные по мировому и российскому демографическому стандарту показатели. Заболеваемость РЖП имеет тенденцию к снижению у лиц обоего пола: у мужчин по мировому стандарту в 7,5 раза, у женщин в 3,2 раза (см. табл. 30). Динамика показана на рис. 20.

Снижение показателей заболеваемости РЖП у лиц обоего пола очевидно (см. рис. 20). Рассчитаны показатели заболеваемости РВПЖП (табл. 31).

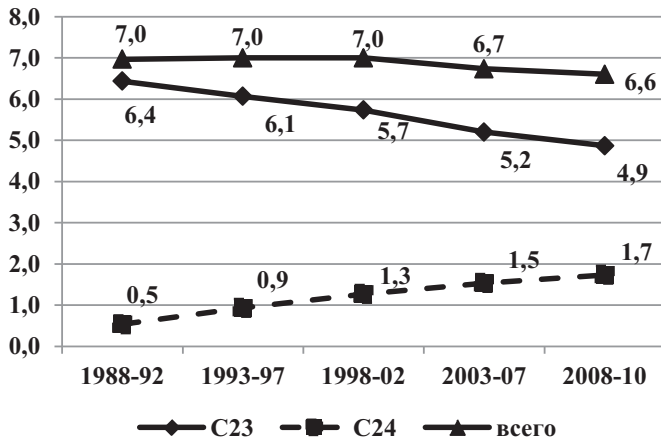


Рис. 19. Среднее количество случаев смерти от РЖП (С23) и РВПЖП (С24), оба пола. Новосибирск, регистр рака (два района), 1988–2010 гг.

Таблица 30

Абсолютные и средние относительные показатели заболеваемости РЖП (С23), Новосибирск, 1988–2012 гг., на 100 000 жителей

Пол	Показатель	1988–1992	1993–1997	1998–2002	2003–2007	2008–2012	Всего
Мужчины	<i>n</i> (Σ за 5 лет)	8	7	4	0	2	21
	Грубый	1,1	0,9	0,5	0,0	0,2	
	Мировой стандарт	1,5	1,0	0,5	0,0	0,2	
	Российский стандарт	2,7	1,5	0,8	0,0	0,4	
Женщины	<i>n</i> (Σ за 5 лет)	33	22	24	22	12	113
	Грубый	3,8	2,5	2,6	2,3	1,2	
	Мировой стандарт	2,6	1,6	1,5	1,4	0,7	
	Российский стандарт	4,1	2,5	2,6	2,2	1,1	
Оба пола	<i>n</i> (Σ за 5 лет)	41	29	28	22	14	134
	Грубый	2,6	1,8	1,7	1,3	0,8	
	Мировой стандарт	2,1	1,4	1,2	0,9	0,5	
	Российский стандарт	3,5	2,1	2,1	1,4	0,8	

Количество регистрируемых случаев РВПЖП имеет тенденцию к увеличению у мужчин и у женщин, соответственно изменяются относительные показатели (рис. 21, см. табл. 31). Есть общая тенденция к увеличению показателей заболеваемости РВПЖП у лиц обоего пола (см. рис. 21).

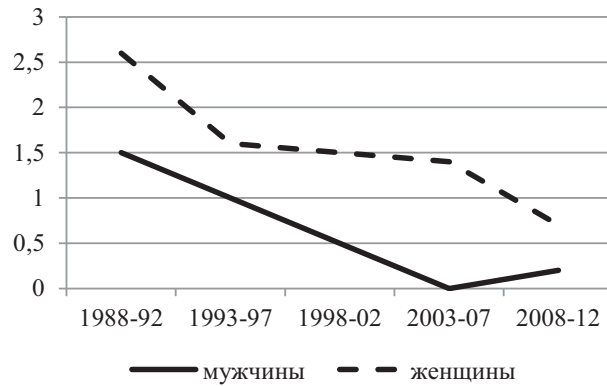


Рис. 20. Динамика показателей заболеваемости РЖП (мировой стандарт), на 100 000 жителей, 1988–2012 гг.

Таблица 31

Абсолютные и средние относительные показатели заболеваемости РВПЖП (С24), Новосибирск, 1988–2012 гг., на 100 000 жителей

Пол	Показатель	1988–1992	1993–1997	1998–2002	2003–2007	2008–2012	Всего
Мужчины	<i>n</i> (Σ за 5 лет)	0	6	8	10	9	33
	Грубый	0,0	0,8	1,1	1,3	1,1	
	Мировой стандарт	0,0	0,8	1,0	1,1	0,8	
	Российский стандарт	0,0	1,5	1,6	1,7	1,5	
Женщины	<i>n</i> (Σ за 5 лет)	2	7	10	13	10	42
	Грубый	0,2	0,8	1,1	1,4	1,0	
	Мировой стандарт	0,2	0,4	0,7	0,8	0,5	
	Российский стандарт	0,3	0,8	1,1	1,3	0,9	
Оба пола	<i>n</i> (Σ за 5 лет)	2	13	18	23	19	75
	Грубый	0,1	0,8	1,1	1,3	1,0	
	Мировой стандарт	0,1	0,6	0,8	0,9	0,6	
	Российский стандарт	0,2	1,0	1,3	1,4	1,1	

По официальным данным (ЗНО в России..., 2019), в РФ заболеваемость С23+С24 за 2008–2018 гг. у мужчин увеличилась на 6,2 %, с 1,3/100 000 до 1,4/100 000, у женщин уменьшилась на 2,7 %, с 1,3/100 000 до 1,2/100 000. По нашим данным, заболеваемость С23+С24 снизилась у мужчин с 1,5/100 000 до 1,2/100 000, у женщин с 2,8/100 000 до 1,1/100 000 (см. табл. 30 и 31).

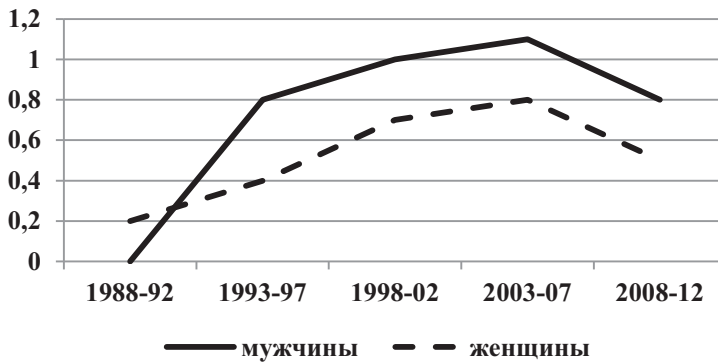


Рис. 21. Динамика показателей заболеваемости РВПЖП (мировой стандарт), на 100 000 жителей, 1988–2012 гг.

Таблица 32

Абсолютные и средние относительные показатели смертности от РЖП (С23), Новосибирск, 1988–2010 гг, на 100 000 жителей

Пол	Показатель	1988–1992	1993–1997	1998–2002	2003–2007	2008–2010*	Всего
Мужчины	<i>n</i> (Σ за 5 лет)	5	5	3	1	2	16
	Грубый	0,7	0,7	0,4	0,1	0,2	
	Мировой стандарт	0,9	0,7	0,4	0,1	0,2	
	Российский стандарт	1,6	1,2	0,6	0,2	0,4	
Женщины	<i>n</i> (Σ за 5 лет)	27	19	19	19	6	90
	Грубый	3,1	2,1	2,1	2,0	0,6	
	Мировой стандарт	2,1	1,3	1,2	1,2	0,3	
	Российский стандарт	3,4	2,1	2,0	1,8	0,5	
Оба пола	<i>n</i> (Σ за 5 лет)	32	24	22	20	8	106
	Грубый	2,0	1,5	1,3	1,2	0,4	
	Мировой стандарт	1,6	1,1	0,9	0,8	0,3	
	Российский стандарт	2,6	1,8	1,6	1,3	0,5	

* Здесь и в табл. 33 – за три года, 2008–2010.

Рассчитаны относительные показатели смертности от РЖП и РВПЖП (табл. 32 и 33).

Абсолютные и относительные показатели смертности от РЖП снижаются. У мужчин грубый показатель смертности от РЖП уменьшился в 3,5 раза, стандартизованный – в 4,5 раза, у женщин – в 5 и 7 раз соответственно (см. табл. 32).

Таблица 33

Абсолютные и относительные средние показатели смертности от РВПЖП (С24), Новосибирск, 1988–2010 гг, на 100 000 жителей

Пол	Показатель	1988–1992	1993–1997	1998–2002	2003–2007	2008–2010*	Всего
Мужчины	<i>n</i> (Σ за 5 лет)	0	5	6	7	4	22
	Грубый	0,0	0,7	0,8	0,9	0,5	
	Мировой стандарт	0,0	0,7	0,7	0,8	0,4	
	Российский стандарт	0,0	1,2	1,3	1,1	0,6	
Женщины	<i>n</i> (Σ за 5 лет)	2	6	8	12	5	33
	Грубый	0,2	0,7	0,9	1,3	0,5	
	Мировой стандарт	0,2	0,4	0,6	0,8	0,3	
	Российский стандарт	0,3	0,7	0,9	1,2	0,4	
Оба пола	<i>n</i> (Σ за 5 лет)	2	11	14	19	9	55
	Грубый	0,1	0,7	0,8	1,1	0,5	
	Мировой стандарт	0,1	0,5	0,6	0,8	0,3	
	Российский стандарт	0,2	0,9	1,0	1,2	0,5	

Отмечается общий тренд к увеличению показателей смертности от РВПЖП у мужчин и у женщин (см. табл. 33). В 2003–2007 гг. и далее показатели заболеваемости и смертности от РЖП (тенденция вниз) и РВПЖП (тенденция вверх) уравниваются.

По данным официальной статистики по РФ, смертность от РЖП+РВПЖП не регистрируется даже суммарно, входит в группу «прочие», так что наши результаты сравнить с официальной статистикой по РФ нельзя.

Клиническая стадия на момент выявления опухолевого процесса известна по регистру рака в 47 случаях РЖП (34 %) и в 32 случаях РВПЖП (53 %) (табл. 34). Данные по клиническим стадиям не являются полными, однако по ним можно видеть абсолютное преобладание IV клинической стадии для обеих опухолей (см. табл. 34).

Морфологическая принадлежность РЖП известна в 26 случаях. При этом в 20 случаях найдены аденокарциномы различной степени дифференцировки (77 %), в 3 случаях – плоскоклеточный неороговева-

Таблица 34

Распределение выявленных случаев РЖП и РВПЖП по клиническим стадиям

Стадия	РЖП, <i>n</i> = 134		РВПЖП, <i>n</i> = 75	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
I	2	4,3	2	6,3
II	2	4,3	7	21,9
III	7	14,9	3	9,4
IV	36	76,6	20	62,5
Всего	47	100	32	100

ющий рак (2,2 %), по 1 – анапластический, светлоклеточный рак и карциноид (по 0,7 %). Не определены морфологически, но визуализированы с помощью ультразвукового исследования как рак 11 случаев (8 % от 134 случаев). Нет данных – 97 случаев (72 %).

Морфологические формы РВПЖП определены в 26 случаях: из них в 19 случаях выявлены аденокарциномы (73 %), в 4 – низкодифференцированный рак (15 %), по 1 случаю – тубулярный, мелкоклеточный и темноклеточный (по 3,8 %). При ультразвуковом исследовании выявлено 6 случаев. Нет данных – 43 случая (57 %).

Наши данные согласуются с результатами других исследователей, которые показывают, что подавляющее большинство ЗНО желчного пузыря и внепечёночных протоков составляют аденокарциномы (Carriaga, Henson, 1995), среди них около 9 % папиллярных и 5 % муцинозных и муцинопродуцирующих.

Средний возраст выявления РЖП, по нашим данным, составил 68,4 года ($n = 137$), у мужчин – 68,8 года, у женщин – 68,3 года, различия незначимы ($p = 0,8$).

По возрастным группам РЖП распределён следующим образом (табл. 35). Более 80 % случаев РЖП у лиц обоего пола выявляется в возрасте старше 60 лет. Мужчин моложе 55 лет, а женщин моложе 45 лет не зарегистрировано (см. табл. 35). Минимальный возраст у мужчин – 58 лет, у женщин – 47,3 года, максимальный – соответственно 81 и 89,2 года, распределение нормальное (оба пола).

Средний возраст смерти от РЖП оставил 69,3 года ($n = 106$), у мужчин – 70,7 года, у женщин – 69,3 года, различия незначимы ($p = 0,5$). Минимальный возраст у мужчин – 58,4 года, у женщин – 49,4 года, максимальный – соответственно 81,5 и 89,2 года.

Средняя продолжительность жизни рассчитана по имеющимся данным о смерти на 2012 г. Она составила 0,6 года для лиц обоего пола, у мужчин ($n = 16$)

Таблица 35

Распределение РЖП по возрастным группам и полу, регистр рака, 1988–2012 гг.

Возрастные группы, лет	Мужчины		Женщины		Оба пола	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
45–49	0	0	2	1,7	2	1,5
50–54	0	0	9	7,8	9	6,6
55–59	4	19,0	8	6,9	12	8,8
60–64	1	4,8	19	16,4	20	14,6
65–69	6	28,6	28	24,1	34	24,8
70–74	6	28,6	24	20,7	30	21,9
75–110	4	19,0	26	22,4	30	21,9
В том числе 60 лет и старше	17	81,0	97	83,6	114	83,2
Всего	21	100	116	100	137	100

Таблица 36

**Распределение РВПЖП по возрастным группам и полу,
регистр рака, 1988–2012 гг.**

Возрастные группы, лет	Мужчины		Женщины		Оба пола	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
40–44	1	3,3	0	0	1	1,7
45–49	4	13,3	0	0	4	6,7
50–54	4	13,3	2	6,7	6	10,0
55–59	4	13,3	1	3,3	5	8,3
60–64	1	3,3	7	23,3	8	13,3
65–69	3	10,0	5	16,7	8	13,3
70–74	5	16,7	7	23,3	12	20,0
75–110	8	26,7	8	26,7	16	26,7
В том числе 60 лет и старше	17	56,7	27	90,0	44	73,3
Всего	30	100	30	100	60	100

в среднем 1,3 года, максимум 8,3 года, у женщин ($n = 90$) в среднем 0,5 года, максимум 3,5 года, различия статистически значимы.

Распределение РВПЖП по возрастным группам выглядит несколько иначе (табл. 36).

У мужчин в возрастной группе 40–44 лет выявлен один случай РВПЖП, у женщин моложе 50 лет РВПЖП не найден. Доля мужчин 60 лет и старше меньше, чем при РЖП, среди женщин лиц старше 60 лет больше (см. табл. 36). Распределение случаев РВПЖП (оба пола) по возрастным группам имело менее выраженный возрастной сдвиг вправо, чем для случаев РЖП. Это иллюстрирует диаграмма сравнения (рис. 22).

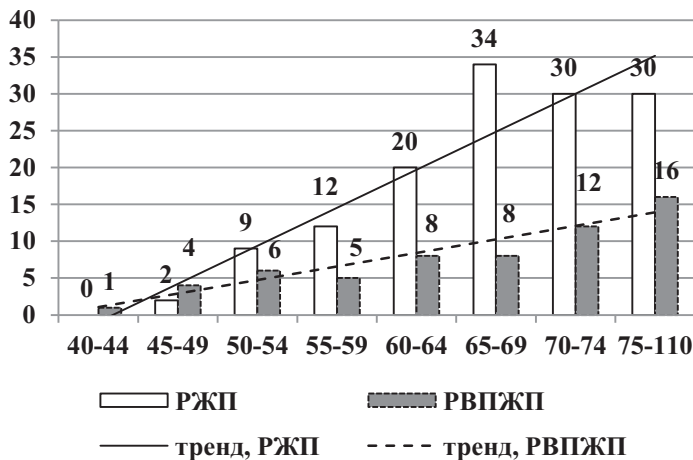


Рис. 22. Распределение РЖП и РВПЖП по возрастным группам, абсолютные показатели, оба пола. Новосибирск, регистр рака, 1988–2012 гг.

Линия тренда РЖП поднимается вверх под большим углом, чем линия тренда РВПЖП. Пиковое значение РЖП – 65–69 лет (см. рис. 22).

Средний возраст выявления РВПЖП составил 68 лет ($n = 75$), у мужчин 65,5 года ($n = 33$), у женщин 69,9 года ($n = 42$), значимость различий $p = 0,055$. Минимальный возраст у мужчин 41 год, у женщин 54,8, максимальный – соответственно 82 и 86,3 года. Распределение по возрастным группам РВПЖП близко к нормальному.

Средний возраст смерти от РВПЖП составил тоже 68 лет ($n = 55$), у мужчин 65,6 года ($n = 22$), у женщин 70 лет ($n = 33$).

Средняя продолжительность жизни составила 0,3 года, у мужчин 0,27 года, максимум 1,2 года, у женщин 0,29 года, максимум 1,9 года.

Проведён анализ продолжительности жизни по годам за 1988–2012. Не найдено тенденции к увеличению средней продолжительности жизни ни для РЖП, ни для РВПЖП на протяжении 25 лет.

Таким образом, нами изучена динамика заболеваемости и смертности от более редких злокачественных опухолей органов пищеварения – рака желчного пузыря и рака внепечёночных желчевыводящих протоков. Найдены как общие признаки, так и некоторые различия в эпидемиологии этих редких ЗНО.

Частота выявления случаев РЖП в популяции Новосибирска (на примере двух типичных районов) оказалась выше, чем РВПЖП, почти в 2 раза: в регистре рака выявлено 134 записи РЖП и 75 – РВПЖП.

Отношение мужчины/женщины для РЖП составило 1:5,4, а для РВПЖП – 1:1,3, что, во-первых, соответствует мировым тенденциям большинства развитых стран, во-вторых, подчёркивает роль принадлежности к женскому полу в качестве независимого фактора риска развития РЖП.

Найдена тенденция к снижению абсолютного количества выявляемых случаев РЖП, а также относительных показателей заболеваемости и смертности от РЖП на протяжении периода наблюдения, в то время как общее количество, заболеваемость и смертность от РВПЖП увеличиваются. Показатели заболеваемости и смертности близки по величине, а продолжительность жизни после выявления РЖП или РВПЖП мала и составила 0,6 и 0,3 года соответственно. Тенденции к её увеличению за период 1988–2012 гг. не найдено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённое эпидемиологическое исследование позволило выявить закономерности распространения злокачественных опухолей пищеварительной системы в Новосибирске. В течение двух с половиной десятилетий собирались данные обо всех впервые выявленных на территории двух районов ЗНО и формировался популяционный регистр рака. Найдены некоторые закономерности распространения дигестивных раков, тенденции заболеваемости и смертности, описаны основные факторы риска.

Используя эти и другие результаты по факторам риска рака, с учётом профессиональных особенностей, наследственности и питания можно создавать программы для оценки индивидуального риска выявления рака на скрининге.

По плану, предложенному О.В. Решетниковым в ноябре 2012 г., предполагалось в дальнейшей работе опираться на следующие выводы:

1. Разные титры антител к *H. pylori*, особенно соотношение IgA/IgG, и повышение титра антител к мембранному белку *H. pylori* существенно увеличивают риск рака желудка (Adamsson, 2012). Дифференциация различных типов антител к *H. pylori* (мембранный протеин, уреазы и CagA) позволит в значительной мере идентифицировать группы риска РЖ.

2. По данным Т.Г. Опенко (НИИТ), при проспективном наблюдении выявляется связь между некоторыми факторами риска хронических неинфекционных заболеваний, такими как низкий уровень ХСЛВП, высокие уровни ХСЛНП, АГ и ИМТ, и выявлением злокачественных новообразований. Таким образом, многофакторный анализ для РЖ может быть проведён для этих и других факторов, включая доступные нам данные о питании, наследственности, профвредностях и др.

3. Опухолевые маркеры, такие как раково-эмбриональный антиген (РЭА), СА 72.4, СА 19-9 и СА 50, могут быть использованы на ранней стадии рака желудка.

4. Необходима разработка региональных нормативов так называемой гастропанели у лиц разной национальности (европеоиды и монголоиды), проживающих в северных регионах РФ, включая чувствительность, специфичность, негативное и позитивное предсказательные значения и общую эффективность, что позволит формировать группы риска РЖ в разных национальных группах населения Западной и Восточной Сибири.

Резюме. Разработка, верификация и внедрение в практику наиболее информативной программы анализа факторов риска предраковой патологии желудка, включающей новые подходы к серологическим методам, использование недавно выявленных маркеров и общих метаболических показателей для идентификации этих состояний в разных популяциях Сибирского региона – важное направление дальнейших исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Аксель Е.М., Двойрин В.В., Трапезников Н.Н. Статистика злокачественных новообразований в России и некоторых других странах СНГ, 1980–1991 г. – М.: ОНЦ РАМН, 1993.

Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения: В 2 т. 2-е изд., перераб. и доп. – СПб.: Наука, 2008;1–2.

Ассесорова Ю.Ю. Сравнительная оценка потребления алкоголя и табачных продуктов как факторов риска возникновения рака желудка среди мужского и женского населения Республики Узбекистан // Вопр. онкологии. 2012;5:616-619.

Бугаева Т.Т., Алексеева М.Н., Иванов П.М. Хронические вирусные гепатиты как основные факторы риска развития гепатоцеллюлярной карциномы в Якутии // Сиб. мед. журн. 2007;2(Прил.):47–49.

Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению // Рус. мед. журн. 2001;9(2):56–61.

Бююль А., Цёфель П. SPSS: искусство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей: Пер. с нем. – СПб.: ООО «ДиаСофтЮП», 2005.

Ганул В.Л., Киркилевский С.И., Крахмалев С.Н. и др. Современные подходы к лечению больных раком пищевода // Архив клінічної та експериментальної медицини. 2013;1:6–10.

Гонтарь А.И. Рак желчного пузыря // Хирургия. 2001;3:19–22.

Горгун Ю.В. Современные представления об этиологии хронического панкреатита // Мед. панорама. 2003;2:64–68.

Государственная статистическая отчетность. Форма № 35 «Отчёт о больных злокачественными новообразованиями». Утв. постановлением Госкомстата России № 117 от 31.07.1992.

Государственная статистическая отчетность. Форма № 7 «Отчёт о заболеваниях злокачественными новообразованиями». Утв. постановлением Госкомстата России № 83 от 10.06.1993.

Григорьева И.Н., Ефимова О.В., Суворова Т.С., Тов Н.Л. Панкреатит, рак поджелудочной железы и ожирение: гипотезы и факты // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. 2014;9:4–10.

Даравиш Ф.А. Оптимизация методов ранней диагностики рака желчного пузыря при оперативном лечении калькулёзного холецистита: Дис. ... канд. мед. наук. Ставрополь, 2006.

Двойрин В.В., Аксель Е.М., Трапезников Н.Н. Статистика злокачественных новообразований в России и некоторых других странах СНГ в 1994 г. – М.: ОНЦ РАМН, 1995;1.

Девоино Л.В., Ильюченко Р.Ю. Нейромедиаторные системы в психонейроиммунотуляции. – Новосибирск, 1993.

Денисова Д.В., Никитин Ю.П., Завьялова Л.Г. Курение в подростковом возрасте: распространенность и пятнадцатилетние тренды (популяционные исследования в

г. Новосибирске, 1989–2003 гг.) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009;8(3):5–12.

Дильман В.М. Эндокринологическая онкология (Руководство для врачей). 2-е изд., перераб. и доп. – Л.: Медицина, 1983.

Заридзе Д.Г. Эпидемиология, механизмы канцерогенеза и профилактика рака // Архив патологии. 2002;2:53–61.

Заридзе Д.Г. Канцерогенез. – М., 2004.

Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена Минздрава России, 2013.

Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена Минздрава России, 2014.

Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена Минздрава России, 2015.

Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена; филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018.

Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена; филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019.

Имянитов Е.Н. Клинико-молекулярные аспекты колоректального рака: этиопатогенез, профилактика, индивидуализация лечения // Практик. онкология. 2005; 2:65–70.

Куприянова И.Е., Балацкая Л.Н., Дубский С.В. Исследование качества жизни в онкологии // Сиб. вестн. психиатрии и наркологии. 2005;3:104–105.

Левченко Е.В., Хандогин Н.В., Карачун А.М. и др. Минимально инвазивная эзофагэктомия // Вопр. онкологии. 2015;3:376–380.

Малькевич В.Т. Эпидемиология рака пищевода в Республике Беларусь // Онкол. журн. 2009;4:76–84.

Мерабишвили В.М., Мерабишвили Э.Н., Чепик О.Ф. Эпидемиология рака печени. Заболеваемость, смертность, динамика гистологической структуры // Сиб. онкол. журн. 2015;2:5–14.

Никитин Ю.П., Опенко Т.Г., Симонова Г.И. Метаболический синдром и его компоненты как возможные модифицируемые факторы риска рака (литературный обзор) // Сиб. онкол. журн. 2012;2:68–72.

Обзор тенденций и динамики загрязнения природной среды Российской Федерации по данным многолетнего мониторинга Росгидромета. http://downloads.igce.ru/electronic_publications/Review_of_Tendencies_and_Dynamics_2014.pdf (от 14.06.2020).

Онкология / Под ред. Д. Касчиато. Пер. с англ. – М.: Практика, 2008.

Опенко Т.Г. Рак и метаболический синдром: точки соприкосновения (литературный обзор) // Мир науки, культуры, образования. 2010а;5:270–274.

Опенко Т.Г. Роль адипокинов в патогенезе метаболического синдрома // Мир науки, культуры, образования. 2010б;6:227–232.

Опенко Т.Г., Богатырев С.Н., Веревкин Е.Г., Насонова Н.В., Щербакова Л.В. Факторы кардиометаболического риска и злокачественные новообразования: популяционное исследование в Новосибирске // Мир науки, культуры, образования. 2011а;4(29):240–244.

Опенко Т.Г., Богатырев С.Н., Симонова Г.И. Злокачественные новообразования у лиц с артериальной гипертензией на фоне метаболического синдрома: популяционное исследование в городе Новосибирске // Материалы II Междунар. конгресса «Артериальная гипертензия – от Короткова до наших дней». С.-Петербург, 2009;80–81.

Опенко Т.Г., Лещинская В.В., Чухрова М.Г. Психогенно-соматогенные взаимоотношения при онкологической патологии // Психосоматическая медицина-2006: Сб. тез. 1-го Междунар. конгр., 8–9 июня 2006 г. – СПб., 2006;140–141.

Опенко Т.Г., Рапута В.Ф. Исследование процессов загрязнения и онкозаболеваемости в окрестностях крупной автомагистрали г. Новосибирска // Аэрозоли Сибири. Томск, 17 окт. 2012.

Опенко Т.Г., Рапута В.Ф. Анализ длительного загрязнения и онкозаболеваемости населения в окрестностях крупной автомагистрали Новосибирска // Рос. онкол. журн. 2015;20(4):39–40.

Опенко Т.Г., Рапута В.Ф., Богатырёв С.Н. Оценка риска злокачественных новообразований вблизи крупной автомагистрали Новосибирска // Интерэкспо Гео-Сибирь. 2013а;4(2):42–47.

Опенко Т.Г., Рапута В.Ф., Коковкин В.В., Шевчук Е.И. Заболеваемость злокачественными новообразованиями на территории с высокой экологической нагрузкой // Мир науки, культуры, образования. 2011б;1(26):358–363.

Опенко Т.Г., Рапута В.Ф., Коковкин В.В., Шевчук Е.И. Заболеваемость злокачественными новообразованиями на территории с высокой экологической нагрузкой // Рос. науч.-практ. конф. с междунар. участием «Инновации в онкологической практике». – Барнаул, 2011в.

Опенко Т.Г., Рапута В.Ф., Коковкин В.В., Шевчук Е.И. Экологическая нагрузка как фактор риска заболеваемости злокачественными новообразованиями // 2-я Междунар. междисциплинар. науч.-практ. конф. «Психолого-педагогические технологии в условиях инновационных процессов в медицине и образовании». – Турция, 2011г;40–44.

Опенко Т.Г., Решетников О.В., Курилович С.А., Симонова Г.И. Рак желудка в Новосибирске на рубеже тысячелетий (тренды заболеваемости и смертности, возможности профилактики) // Вопр. онкологии. 2013б;6:708–713.

Опенко Т.Г., Чухрова М.Г., Тинькова Л.Н. Личностные особенности и выживаемость больных злокачественными новообразованиями // Современная психотерапия в медицинской практике: Материалы науч.-практ. конф. – Томск; Новокузнецк, 2007;200–204.

Павелец К.В., Коханенко Н.Ю., Медведев К.В. и др. Сравнительный анализ хирургического лечения рака пищевода в возрастном аспекте // Диагностика, лечение, профилактика неинфекционных болезней человека. 2013;1(46):47–51.

Пальцев А.И. Клиника, диагностика и лечение хронического описторхоза // Клиническая медицина. 2003;4:49–53.

Петерсон Б.Е. Онкология. – М.: Медицина, 1980.

Петров Р.В. Иммунология. – М.: Медицина, 1983.

Писарева Л.Ф., Чойнзонов Е.Л., Жуйкова Л.Д. и др. Анализ контингентов посмертно учтённых онкологических больных в Томской области в 2007–2011 гг. // Профилактическая медицина. 2013;1:34–39.

Портал «Медвестник»: Новая классификация TNM 8-го пересмотра вступит в силу 1 января 2018 года. <https://medvestnik.ru/content/news/html>

Приказ МЗ РФ от 23.12.96 № 420 «О создании государственного ракового регистра» // Электронный фонд правовой и нормативно-технической документации.

Приказ МЗ РФ №270 от 12.09.1997 г. «О мерах по улучшению организации онкологической помощи населению Российской Федерации».

Приказ МЗ РФ № 281 от 30 апреля 2013 г. «Об утверждении научных платформ медицинской науки». <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70278972/#ixzz4NRZup75n>

Рапута В.Ф., Коковкин В.В., Артамонова С.Ю., Богатырев С.Н., Опенко Т.Г., Симонова Г.И., Воевода М.И. Состояние загрязнения и динамика показателей здоровья населения в окрестностях Новосибирского оловокомбината // VI Междунар. науч. конгресс «Гео-Сибирь_2010». Т. 4. «Дистанционные методы зондирования Земли и фотограмметрия, мониторинг окружающей среды, геоэкология». 2010а;121–125.

Рапута В.Ф., Олькин С.Е., Опенко Т.Г., Писарева Л.Ф., Одинцова И.Н. Анализ данных наблюдений аэрозольного загрязнения и онкозаболеваемости населения поселков в зоне влияния выбросов Новосибирского электродного завода // Аэрозоли Сибири. 17-я рабочая группа: Тез. докл. – Томск: Изд-во Ин-та оптики атмосферы СО РАН, 2010б;76–77.

Рахимов Б.М., Колесников В.В. Рак желчного пузыря под маской холецистита в практике общехирургического стационара // Мед. вестн. Башкортостана. 2015; 10(6):70–72.

Решетников О.В., Курилович С.А., Кротов С.А., Кротова В.А. Мониторинг инфекции, вызываемой *Helicobacter pylori*, в Новосибирске // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2008;1:99–100.

Роман Л.Д., Котив Б.Н., Бисенков Л.Н. и др. Паллиативные вмешательства в хирургическом лечении рака грудного отдела пищевода // Вопр. онкологии. 2009; 1:56–59.

Сабиров Д.Р. Сравнительный анализ результатов хирургического лечения рака пищевода с использованием традиционного и миниинвазивного метода // Онкол. журн. 2014;4(32):30–34.

Савельев В.С., Петухов В.А., Каралкин А.В. Внепеченочные билиарные дисфункции при липидном дистресс-синдроме: этиопатогенез, диагностика и принципы лечения // Рус. мед. журн. (Прил. «Болезни органов пищеварения»). 2002;4(2):62–69.

Симонова Г.И., Богатырев С.Н., Опенко Т.Г., Щербакова Л.В., Никитин Ю.П. 23-летние тренды смертности в городской сибирской популяции // Бюл. СО РАМН. 2011;1:96–101.

Скоропад В.Ю., Бердов Б.А. Клинико-морфологические параллели у больных раком желудка // Вопр. онкологии. 2009;2:165–170.

Состояние онкологической помощи населению России в 2013 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена Минздрава России, 2014.

Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена; филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017.

Статистика онкологических заболеваний в Республике Беларусь (2003–2012) / Океанов А.Е., Моисеев П.И., Левин Л.Ф.; под ред. А.Г. Суконко. – Минск: РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, 2013;62–69.

Тенденции и динамика загрязнения природной среды Российской Федерации на рубеже XX–XXI веков // Федеральная служба по гидрометеорологии и мониторингу окружающей среды / Под ред. А. Израэля. – М., 2007.

Указ Президента РФ № 598 «О совершенствовании государственной политики в сфере здравоохранения» от 7 мая 2012 г. <http://docs.cntd.ru/document/902345104>

Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. (пер. с англ.). – М.: Медиа Сфера, 1998.

Хапров С. Цифровой коммунизм. – Изд-во Синергия, 2013.

Чибисов С.М., Раппопорт С.И., Колесников Д.Б., Лобода А.Ю. Метаболический синдром: больше вопросов, чем ответов // *Клин. медицина*. 2008;6:30–35.

Чухрова М.Г., Опенко Т.Г., Корепанов С.В. Психо-эмоциональные состояния и личностные характеристики при раке // *Мир науки, культуры, образования*. 2010; 1(20):236–238.

Чухрова М.Г., Опенко Т.Г., Чухров А.С. Социально-детерминированные факторы риска снижения уровня и утраты здоровья коренных жителей Горного Алтая // *Мир науки, культуры, образования*. 2012;6(37):550–553.

Чухрова М.Г., Лещинская В.В., Опенко Т.Г., Савушкин А.Н., Пилипенко Г.Н. Психогенно-соматогенные взаимоотношения и личностные особенности при некоторых психосоматических заболеваниях // 1-й Съезд терапевтов Сибири и Дальнего Востока: Сб. тез. докл., 6–8 дек. 2005 г., г. Новосибирск. – Новосибирск: Авангард, 2005;778–780.

Чухрова М.Г., Опенко Т.Г., Малкина Н.Л., Тинькова Л.Н. Депрессия при онкологической патологии и возможности психотерапии // *Психосоматическая медицина-2007: Материалы 2-го Междунар. конгр.*, 31 мая–1 июня 2007 г. – СПб., 2007а;149.

Чухрова М.Г., Пospelова Т.И., Тинькова Л.Н., Опенко Т.Г. Психотерапия в онкогематологии // *Актуальные проблемы современной медицины: Сб. тез. науч.-практ. конф.* – Новосибирск, 2007б;175.

Чухрова М.Г., Пospelова Т.И., Тинькова Л.Н., Опенко Т.Г. Психотерапия при онкологической патологии // *Современная психотерапия в медицинской практике: Материалы науч.-практ. конф.*, Новокузнецк, 25–26 апр. 2007 г. – Томск; Новокузнецк, 2007в;307–310.

Шляхто Е.В., Конради А.О., Ротарь О.П., Солнцев В.Н. К вопросу о критериях метаболического синдрома. Значение выбора критерия для оценки распространенности // *Артериальная гипертензия*. 2009;15:409–412.

Эпидемиология рака в странах СЭВ / Под ред. А.В. Чаклина. – М.: Медицина, 1979.

Юсупов А.М., Кулакеев О.К., Арыбжанов Д.Т. Онкоэпидемиологические показатели рака пищевода в Южном Казахстане // *Мед. наука и образование Урала*. 2011;2:221–222.

Adenugba A., Khan S.A., Taylor-Robinson S.D. et al. Polychlorinated biphenyls in bile of patients with biliary tract cancer // *Chemosphere*. 2009;76(6):841–846.

Agréus L., Kuipers E.J., Kupcinskas L. et al. Rationale in diagnosis and screening of atrophic gastritis with stomach-specific plasma biomarkers // *Scand. J. Gastroenterol*. 2012; 47:136–147.

Ahlquist D.A., Zou H., Domanico M. et al. Next-generation stool DNA test accurately detects colorectal cancer and large adenomas // *Gastroenterology*. 2012;142:248–256.

American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2013. Atlanta: American Cancer Society, 2013. <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveillance/documents/document/acspsc-036845.pdf>

Astana recommendations. <https://gicr.iarc.fr/news/2014/11/07/the-astana-recommendations/>

Baez S., Tsuchiya Y., Calvo A. et al. Genetic variants involved in gallstone formation and capsaicin metabolism, and the risk of gallbladder cancer in Chilean women // *World J. Gastroenterol*. 2010;16:372–378.

Barb D., Williams C.J., Neuwirth A.K., Mantzoros Chr.S. Adiponectin in relation to malignancies: a review of existing basic research and clinical evidence // *Am. J. Clinical Nutrition*. 2007;86(3):858S–866S.

Benn M., Tybjaerg-Hansen A., Stender S., Frikke-Schmidt R., Nordestgaard B.G. Low-density lipoprotein cholesterol and the risk of cancer: a Mendelian randomization study // *J. Natl. Cancer Inst*. 2011. Mar 16;103(6):508–519.

- Berrington de Gonzalez A., Swwetland S., Spencer S. A meta-analysis of obesity and the risk of pancreatic cancer // *Br. J. Cancer*. 2003;89:519–523.
- Bjorntorp P. Obesity and Diabetes // *The diabetes Annual* 5. – Amsterdam: Elsevier, 1990;373–395.
- Black R.J., Bray F., Ferlay J., Parkin D.M. Cancer incidence and mortality in the European Union: cancer registry data and estimates of national incidence for 1990 // *Eur. J. Cancer*. 1997;33:1075–1077.
- Borena W., Stocks T., Jonsson H. et al. Serum triglycerides and cancer risk in the metabolic syndrome and cancer (Me-Can) collaborative study // *Cancer Causes Control*. 2011;22(2):291–299.
- Bosch F.X., Ribes J., Díaz M., Cléries R. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends // *Gastroenterology*. 2004;127(Suppl.1):S5–S16.
- Bosetti C., Bertuccio P., Negri E. et al. Pancreatic cancer: overview of descriptive epidemiology // *Mol. Carcinog*. 2012;51:3–13.
- Bosetti C., Turati F., La Vecchia C. Hepatocellular carcinoma epidemiology // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol*. 2014;28:753–770.
- Boyd D.B. Insulin and cancer // *Integrative Cancer Therapies*. 2003;2(4):315–329.
- Boyle P., Leon M.E. Epidemiology of colorectal cancer // *Br. Med. Bull*. 2002;64:1–25.
- Bray F., Sankila R., Ferlay J., Parkin D.M. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995 // *Eur. J. Cancer*. 2002;38:99–166.
- Bray F., Znaor A., Cueva P., Korir A., Swaminathan R., Ullrich A., Wang S.A., Parkin D.M. Planning and developing population-based cancer registration in low- and middle-income settings // *IARC Technical Publ. No. 43*. IARC, Lyon, 2014.
- Brown K.W., Levy A.R., Rosberger Z., Edgar L. Psychological distress and cancer survival: a follow-up 10 years after diagnosis // *Psychosomatic Medicine*. 2003;65:636–643.
- Burch J.A., Soares-Weiser K., St John D.J.B. et al. Diagnostic accuracy of faecal occult blood tests used in screening for colorectal cancer: a systematic review // *J. Med. Screen*. 2007;14:132–137.
- Cancer Incidence in Five Continents. Vol. VIII, IARC Scientific Publication No. 155 / Ed. by D.M. Parkin, S.L. Whelan, J. Ferlay, L. Teppo, D.B. Thomas, 2013.
- Carriaga M.T., Henson D.E. Liver, gallbladder, extrahepatic bile ducts, and pancreas // *Cancer*. 1995. Jan 1;75(Suppl.1):171–190.
- Chang M., You S., Chen C. et al. Decreased incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis B vaccinees: a 20-year follow-up study // *J. Natl. Cancer Inst*. 2009;101:1348–1355.
- Chang M.C., Wong J.M., Chang Y.T. Screening and early detection of pancreatic cancer in high risk population // *World J. Gastroenterol*. 2014;20:2358–2364.
- Chang R.T., Davis G.L., Masur H. et al. Hepatitis C guidance: AASL-IDSA recommendations for testing, managing and treating adults infected with hepatitis C virus // *Hepatology*. 2015;61:1–78.
- Chen X.-Q., Wu P.-W., Liu D.-H. et al. Prognostic significance of high triglyceride and apolipoprotein B levels in patients with stage III and high-risk stage II colorectal cancer undergoing curative surgery // *Oncol. Lett*. 2020;20(1):705–714.
- Clements OI., Eliahoo J., Kim J.Un., Taylor-Robinson S.D., Khan Sh.A. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma: a systematic review and metaanalysis // *J. Hepatol*. 2020;72(1):95–103.
- Corley D.A., Kerlikowske K., Verma R., Buffler P. Protective association of aspirin/NSAIDs and esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis // *Gastroenterology*. 2003;124:47–56.
- Correa P., Piazuelo M.B. The gastric precancerous cascade // *J. Dig. Dis*. 2012;13:2–9.

Crew K.D., Neugut A.I. Epidemiology of gastric cancer // *World J. Gastroenterol.* 2006;12:354–362.

Darby S.C., Whitley E., Howe G.R. et al. Radon and cancers other than lung cancer in underground miners: a collaborative analysis of 11 studies // *J. Cancer Institute.* 1995. Mar 1;87(5):378–384.

Davidson K., Jonas B.S., Dixon K.E. et al. Do depression symptoms predict early hypertension incidence in young adults in the CARDIA Study? Coronary Artery Risk Development in Young Adults // *Arch. Intern. Med.* 2000;160:1495–1500.

Davies R.J., Miller R., Coleman N. Colorectal cancer screening: prospects for molecular stool analysis // *Nat. Rev. Cancer.* 2005;5:199–209.

Del Chiaro M., Segersvard R., Lohr M., Verbeke C. Early detection and prevention of pancreatic cancer: Is it really possible today? // *World J. Gastroenterol.* 2014;20:12118–12131.

Diehl A.K. Gallstone size and the risk of gallbladder cancer // *JAMA.* 1983;250(17):2323–2326.

Dinh T., Ladabaum U., Alperin P. et al. Health benefits and cost-effectiveness of a hybrid screening strategy for colorectal cancer // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2013. Sep;11(9):1158–1166.

Domper Arnal M.J., Ferrández Arenas Á., Lanas Arbeloa Á. Esophageal cancer: Risk factors, screening and endoscopic treatment in Western and Eastern countries // *World J. Gastroenterol.* 2015;21:7933–7943.

Enzinger P.C., Mayer R.J. Esophageal cancer // *N. Engl. J. Med.* 2003;349:2241–2252.

Erlinger T.P., Platz E.A., Rifai N. et al. C-reactive protein and the risk of incident colorectal cancer // *JAMA.* 2004;291:585–590.

Everson G.T., McKinley C., Kern F. Mechanisms of gallstone formation in women. Effects of exogenous estrogen (Premarin) and dietary cholesterol on hepatic lipid metabolism // *J. Clin. Invest.* 1991;87:237–246.

Ferlay J. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods // *Int. J. Cancer.* 2019. Apr 15;144(8):1941–1953.

Ferlay J., Shin H.R., Bray F. et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008 // *Int. J. Cancer.* 2010;127:2893–2917.

Ford D.E., Erlinger T.P. Depression and C-reactive protein in US adults: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey // *Arch. Intern. Med.* 2004;164:1010–1014.

Freeman A., Dore G., Law M. et al. Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection // *Hepatology.* 2001;34:809–816.

Furberg A.S., Jasienska G., Bjurstam N. et al. Metabolic and hormonal profiles: HDL cholesterol as a plausible biomarker of breast cancer risk. The Norwegian EBBA Study // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14(1):33–40.

Furberg A.S., Veierød M.B., Wilsgaard T. et al. Serum high-density lipoprotein cholesterol, metabolic profile, and breast cancer risk // *J. Natl. Cancer Inst.* 2004. Aug 4;96(15):1152–1160.

Giovannucci E. Metabolic syndrome, hyperinsulinemia, and colon cancer: a review // *Am. J. Clin. Nutr.* 2007;86(3):s836–s842.

Giovannucci E., Michaud D. The role of obesity and related metabolic disturbances in cancers of colon, prostate and pancreas // *Gastroenterology.* 2007;132:2208–2225.

Glaser R., Robles T.F., Sheridan J. et al. Mild depressive symptoms are associated with amplified and prolonged inflammatory responses after influenza virus vaccination in older adults // *Arch. Gen. Psychiatry.* 2003;60:1009–1014.

GLOBOCAN 2008. <http://globocan.iarc.fr/Factsheets/populations/graphs/bc9941.png>

- GLOBOCAN 2020. <https://gco.iarc.fr/today> (or 14.06.2020).
- Graham S., Marshall J., Haughey B. et al. Dietary epidemiology of cancer of the colon in Western New York // *Am. J. Epidemiol.* 1988;128(3).
- Grundmann R.T., Meyer F. Gender-specific influencing factors on incidence, risk factors and outcome of carcinoma of the liver, gallbladder, extrahepatic bile duct and pancreas // *Zentralbl. Chir.* 2014;139(2):184–192.
- Gukovsky I., Li N., Todoric J. et al. Inflammation, autophagy, and obesity: common features in the pathogenesis of pancreatitis and pancreatic cancer // *Gastroenterology.* 2013;144:1199–1209.
- Guo L.W., Zhang S.K., Liu S.Z. et al. Human papillomavirus type-18 prevalence in oesophageal cancer in the Chinese population: a meta-analysis // *Epidemiol. Infect.* 2016; 144:469-477.
- Hariharan D., Saied A., Kocher H.M. Analysis of mortality rates for gallbladder cancer across the world // *HPB (Oxford).* 2008;10:327–331.
- Higginbotham S., Zhang Z.F., Lee I.M. et al. Dietary glycemic load and risk of colorectal cancer in the Women's Health Study // *J. Natl. Cancer Inst.* 2004;96:229–233.
- Holland J.C. History of psycho-oncology: overcoming attitudinal and conceptual barriers // *Psychosomatic Medicine.* 2002;64:206–221.
- Hsing A.W., Bai Y., Andreotti G. et al. Family history of gallstones and the risk of biliary tract cancer and gallstones: a population-based study in Shanghai, China // *Int. J. Cancer.* 2007;121:832–838.
- Hsu C.S., Huang C.J., Kao J.H. et al. Interferon-based therapy decreases risks of hepatocellular carcinoma and complications of cirrhosis in chronic hepatitis C patients // *PLoS One.* 2013;8(7):e70458.
- Hundal R., Shaffer El. Gallbladder cancer: epidemiology and outcome // *Clin. Epidemiol.* 2014;6:99–109.
- Iijima K., Abe Y., Kikuchi R. et al. Serum biomarker tests are useful in delineating between patients with gastric atrophy and normal, healthy stomach // *World J. Gastroenterol.* 2009;15:853–859.
- Jain K., Sreenivas V., Velpandian T., Kapil U., Garg P.K. Risk factors for gallbladder cancer: a case-control study // *Int. J. Cancer.* 2013;132:1660–1666.
- Jansen R.J., Tan X.L., Petersen G.M. Gene-by-environment interactions in pancreatic cancer: implications for prevention // *Yale J. Biol. Med.* 2015;88:115–126.
- Jonas B.S., Lando J.F. Negative affect as a prospective risk factor for hypertension // *Psychosom. Med.* 2000;62:188–196.
- Khan S.A., Toledano M.B., Taylor-Robinson S.D. Epidemiology, risk factors, and pathogenesis of cholangiocarcinoma // *HPB (Oxford).* 2008;10(2):77–82.
- Kim J., Park E.Y., Park E., Lim M.K., Oh Jin-K., Kim B. Metabolic syndrome and colorectal cancer risk: results of propensity score-based analyses in a community-based cohort study // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2020. Nov 23;17(22):8687.
- Kimura Y., Sumiyoshi M. High-fat, high-sucrose, and high-cholesterol diets accelerate tumor growth and metastasis in tumor-bearing mice // *Nutr. Cancer.* 2007;59(2):207–216.
- Kinoshita T., Ito H., Miki C. Serum interleukin-6 level reflects the tumor proliferative activity in patients with colorectal carcinoma // *Cancer.* 1999;85:2526–2531.
- Klein A.P., Lindstrom S., Mendelsohn J.B. et al. An absolute risk model to identify individuals at elevated risk for pancreatic cancer in the general population // *PLoS One.* 2013;8:e72311.
- Koea J., Phillips A., Lawes C. et al. Gall bladder cancer, extrahepatic bile duct cancer and ampullary carcinoma in New Zealand: demographics, pathology and survival // *ANZ. J. Surg.* 2002;72(12):857–861.

Kokkola A., Kosunen T.U., Puolakkainen P. et al. Spontaneous disappearance of *Helicobacter pylori* antibodies in patients with advanced atrophic corpus gastritis // *APMIS*. 2003;111:619–624.

Kosunen T.U., Pukkala E., Sarna S., Seppälä K., Aromaa A., Knekt P., Rautelin H. Gastric cancers in finnish patients after cure of *Helicobacter pylori* infection: a cohort study // *Int. J. Cancer*. 2011;128:433–439.

Kroenke C.H., Bennett G.G., Fuchs Ch. et al. Depressive symptoms and prospective incidence of colorectal cancer in women // *Am. J. Epidemiol.* 2005;162(9).

Kuipers E.J., Rösch T., Bretthauer M. Colorectal cancer screening – optimizing current strategies and new directions // *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2013;10(3):130–142.

Labib P.L., Goodchild G., Pereira S.P. Molecular pathogenesis of cholangiocarcinoma // *BMC Cancer*. 2019. Feb 28;19(1):185.

Lafaro K.J., Demirjian A.N., Pawlik T.M. Epidemiology of hepatocellular carcinoma // *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* 2015;24:1–17.

Lagergren J., Bergstrom R., Lindgren A., Nyren O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma // *N. Engl. J. Med.* 1999;340:825–831.

Larsson S.C., Wolk A. Obesity and the risk of gallbladder cancer: a meta-analysis // *Br. J. Cancer*. 2007. May 7;96(9):1457–1461.

Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification // *Acta Pathol. Microbiol. Scand.* 1965;64:31–49.

Lazcano-Ponce E.C., Miquel J.F., Munoz N., Herrero R. et al. Epidemiology and molecular pathology of gallbladder cancer // *CA Cancer J. Clin.* 2001;51:349–364.

Leja M., Kupcinskas L., Funka K. et al. The validity of a biomarker method for indirect detection of gastric mucosal atrophy versus standard histopathology // *Dig. Dis. Sci.* 2009;54:2377–2384.

Li D., Yeung S.-C.J., Hassan M.M. et al. Antidiabetic therapies affect risk of pancreatic cancer // *Gastroenterology*. 2009;137:482–488.

Li X., Galipeau P.C., Paulson T.G. et al. Temporal and spatial evolution of somatic chromosomal alterations: a case-cohort study of Barrett's esophagus // *Cancer Prev. Res. (Phila)*. 2014;1:114–127.

Lieb J., Karmali R., Horrobin D. Elevated levels of prostaglandin E2 and thromboxane B2 in depression // *Prostaglandins Leukot. Med.* 1983;10:361–367.

Lindkvist B., Almquist M., Bjørge T. et al. Prospective cohort study of metabolic risk factors and gastric adenocarcinoma risk in the Metabolic Syndrome and Cancer Project (MeCan) // *Cancer Causes Control*. 2012. Nov 13.

Malek N.P., Schmidt S., Huber P. et al. Clinical practice guideline: the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma // *Dtsch Arztebl. Int.* 2014;111:101–106.

Malferteiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV/Florence Consensus Report // *Gut*. 2012;61:646–664.

McGowder D., Riley C., Morrison E.Y., Gordon L. The role of high-density lipoproteins in reducing the risk of vascular diseases, neurogenerative disorders, and cancer // *Cholesterol*. 2011;2011:496925.

Melhado R.E., Alderson D., Tucker O. The changing face of esophageal cancer // *Cancers*. 2010;2:1379–1404.

Michaud D., Giovannucci E., Willett W. Physical activity, obesity, height and the risk of pancreatic cancer // *JAMA*. 2001;286:921–929.

Michaud D.S., Fuchs C.S., Liu S. et al. Dietary glycemic load, carbohydrate, sugar, and colorectal cancer risk in men and women // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2005;14(1).

- Miki K. Gastric cancer screening by combined assay for serum anti-*Helicobacter pylori* IgG antibody and serum pepsinogen levels – “ABCD method” // Proc. Jpn. Acad. Ser. B. Phys. Biol. Sci. 2011;87:405–414.
- Miki K., Fujishiro M. Cautious comparison between East and West is necessary in terms of the serum pepsinogen test // Dig. Endosc. 2009;21:134–135.
- Miller G.E., Freedland K.E., Carney R.M. et al. Pathways linking depression, adiposity, and inflammatory markers in healthy young adults // Brain Behav. Immun. 2003;17:276–285.
- Miquel J.F., Covarrubias C., Villaroel L. et al. Genetic epidemiology of cholesterol cholelithiasis among Chilean Hispanics, Amerindians, and Maoris // Gastroenterology. 1998; 115(4):937–946.
- Mishra V., Mishra M., Ansari K.M., Chaudhari B.P., Khanna R., Das M. Edible oil adulterants, argemone oil and butter yellow, as aetiological factors for gall bladder cancer // Eur. J. Cancer. 2012;48:2075–2085.
- Mizuno S., Miki I., Ishida T. et al. Prescreening of a high-risk group for gastric cancer by serologically determined *Helicobacter pylori* infection and atrophic gastritis // Dig. Dis. Sci. 2010;55:3132–3137.
- Munigala S., Kanwal F., Xian H., Agarwal B. New diagnosis of chronic pancreatitis: risk of missing an underlying pancreatic cancer // Am. J. Gastroenterol. 2014;109:1824–1830.
- Nagel G., Björge T., Stocks T. et al. Metabolic risk factors and skin cancer in the Metabolic Syndrome and Cancer Project (Me-Can) // Br. J. Dermatol. 2012;167(1):59–67.
- Nagel G., Concin H., Björge T. et al. Metabolic syndrome and rare gynecological cancers in the Metabolic Syndrome and Cancer Project (Me-Can) // Ann. Oncol. 2011;22(6):1339–1345.
- Nakajima T.E., Yamada Y., Hamano T., Furuta K., Matsuda T., Fujita S., Kato K., Hamaguchi T., Shimada Y. Adipocytokines as new promising markers of colorectal tumors: adiponectin for colorectal adenoma, and resistin and visfatin for colorectal cancer // Cancer Sci. 2010;101(5):1286–1291.
- Nakamura K., Hongo A., Kodama J., Hiramatsu Y. Fat accumulation in adipose tissues as a risk factor for the development of endometrial cancer // Oncol. Rep. 2011. Apr 13;26(1):65–71. doi: 10.3892/or.2011.1259.
- Neureiter D., Jager T., Ocker M., Kiesslich T. Epigenetics and pancreatic cancer: pathophysiology and novel treatment aspects // World J. Gastroenterol. 2014;20:7830–7848.
- New US Cancer Staging System debuts in 9 months // Medscape. 2017. Mar 28. <http://www.medscape.com/viewarticle/877834>
- Oesophageal Cancer Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. <http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/oesophagus-new.asp#INCIDENCE1>
- Okamura F., Tashiro A., Utumi A. et al. Insulin resistance in patients with depression and its changes during the clinical course of depression: minimal model analysis // Metabolism. 2000;49:1255–1260.
- Okamura T., Hashimoto Y., Hamaguchi M. et al. Triglyceride-glucose index (TyG index) is a predictor of incident colorectal cancer: a population-based longitudinal study // BMC Endocr. Disord. 2020a. Jul 24;20(1):113.
- Okamura T., Hashimoto Y., Hamaguchi M. et al. Visceral adiposity index is a predictor of incident colorectal cancer: a population-based longitudinal study // BMJ Open Gastroenterol. 2020b. Jun;7(1):e000400.
- Otake S., Takeda H., Fujishima S. et al. Decreased levels of plasma adiponectin associated with increased risk of colorectal cancer // World J. Gastroenterol. 2010. Mar 14; 16(10):1252–1257.

Otake S., Takeda H., Suzuki Y. Association of visceral fat accumulation and plasma adiponectin with colorectal adenoma: evidence for participation of insulin resistance // *Clin. Cancer Res.* 2005;11:3642–3646.

Palrasu M., Zaika E., El-Rifai W. et al. Bacterial CagA protein compromises tumor suppressor mechanisms in gastric epithelial cells // *J. Clin. Invest.* 2020. May 1;130(5):2422–2434.

Park M., Song D.Y., Je Y., Lee J.E. Body mass index and biliary tract disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies // *Prev. Med.* 2014;65:13–22.

Park Y.M., Kim H.S., Park J.J. et al. A simple scoring model for advanced colorectal neoplasm in asymptomatic subjects aged 40–49 years // *BMC Gastroenterol.* 2017. Jan 9;17(1):7.

Patel A., Rodriguez C., Bernstein L. Obesity, location of weight gain and risk of pancreatic cancer in a large United States cohort // *Am. J. Epidemiol.* 2004;159:S67.

Peek R.M., Crabtree J.E. *Helicobacter* infection and gastric neoplasia // *J. Pathol.* 2006;208:233–248.

Pennathur A., Gibson M.K., Jobe B.A., Luketich J.D. Oesophageal carcinoma // *Lancet.* 2013;381:400–412.

Percik R., Stumvoll M. Obesity and cancer // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2009; 117(10):563–566. Epub 2009. Nov 18.

Perera F.P. // *Cancer Epidemiology and Prevention* / Eds. D. Schottenfeld, J. Fraumeni. – New York, 1996;406–417.

Pericleous M., Mandair D., Caplin M.E. Diet and supplements and their impact on colorectal cancer // *J. Gastrointest. Oncol.* 2013;4(4):409–423.

Peto R., Lopez A.D., Boreham J., Thun M., Heath Cl., Jr. Mortality from smoking in Developed Countries 1950–2000. Indirect Estimates from National Vital Statistics. – Oxford Univ. Press, 1994.

Petrick J.L., Yang B., Altekruse S.F. et al. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a population-based study in SEER-Medicare // *PLoS One.* 2017. Oct 19;12(10):e0186643.

Phillips L.K., Prins J.B. The link between abdominal obesity and the metabolic syndrome // *Curr. Hypertens. Rep.* 2008;10(2):156–164.

Pischon T., Lahmann P.H., Boeing H. et al. Body size and risk of colon and rectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) // *J. Natl. Cancer Institute.* 2006;98(13):920–931.

Pischon T., Nöthlings U., Boeing H. Obesity and cancer // *Proc. Nutr. Soc.* 2008; 67(2):128–145.

Poruk K.E., Firpo M.A., Adler D.G., Mulvihill S.J. Screening for pancreatic cancer: why, how, and who? // *Ann Surg.* 2013;257:17–26.

Raikkonen K., Matthews K.A., Kuller L.H. Trajectory of psychological risk and incident hypertension in middle-aged women // *Hypertension.* 2001;38:798–802.

Raikkonen K., Matthews K.A., Kuller L.H. The relationship between psychological risk attributes and the metabolic syndrome in healthy women: antecedent or consequence? // *Metabolism.* 2002;51:1573–1577.

Randi G., Franceschi S., La Vecchia C. Gallbladder cancer worldwide: geographical distribution and risk factors // *Int. J. Cancer.* 2006;118:1591–1602.

Reaven G.M. Role of insulin resistance in human disease // *Diabetes.* 1988;37:1595–1607.

Reaven G.M. The insulin resistance syndrome // *Curr. Atheroscler. Rep.* 2003;5:364–371.

- Reaven G.M. The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts, and different goals // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2004;33:283–303.
- Renehan A.G., Roberts D.L., Dive C. Obesity and cancer: pathophysiological and biological mechanisms // *Arch. Physiol. Biochem.* 2008;114(1):71–83.
- Reshetnikov O.V., Haiva V.-M., Granberg C. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection in Siberia // *Helicobacter.* 2001;6:331–336.
- Rett K., Wicklmayr M. The metabolic syndrome: pathophysiology, diagnosis, and therapy // *Wiener-Klinische-Wochenschrift.* 1994;106/24:750–757.
- Ringelhan M., O'Connor T., Protzer U., Heikenwalder M. The direct and indirect roles of HBV in liver cancer: prospective markers for HCC screening and potential therapeutic targets // *J. Pathol.* 2015;235:355–367.
- Sang Min Park, Min Kyung Lim, Kyu Won Jung et al. Prediagnosis smoking, obesity, insulin resistance, and second primary cancer risk in male cancer survivors: National Health Insurance Corporation Study // *J. Clin. Oncol.* 2007. Oct 20;25(30):4835–4843.
- Sato T., Takeda H., Sasaki Y., Kawata S. Increased homeostasis model assessment-insulin resistance is a risk factor for colorectal adenoma in Japanese males // *Tohoku J. Exp. Med.* 2011;223(4):297–303.
- Scherübl H. Alcohol use and gastrointestinal cancer risk // *Visc. Med.* 2020;36(3):175–181.
- Seshasai S.R., Kaptoge S., Thompson A. et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death // *N. Engl. J. Med.* 2011. Mar 3;364(9):829–841.
- Shaib Y.H., Davila J.A., Mcglynn K., El-Serag H.B. Rising incidence of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a true increase? // *J. Hepatol.* 2004;40(3):472–477.
- Shaib Y.H., El-Serag H.B., Davila J.A., Morgan R., Mcglynn K.A. Risk factors of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a case-control study // *Gastroenterology.* 2005; 128(3):620–626.
- Sharma A., Sharma K.L., Gupta A., Yadav A., Kumar A. Gallbladder cancer epidemiology, pathogenesis and molecular genetics: recent update // *World J. Gastroenterol.* 2017. Jun 14; 23(22):3978–3998.
- Siegel R., Desantis C., Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2014 // *CA Cancer J. Clin.* 2014;64(2):104–117.
- Singal A.G., Conjeevaram H.S., Volk M.L. et al. Effectiveness of hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2012;21:793–799.
- Sinn D.H., Gwak G.Y. Cho J., Paik S.W., Yoo B.C. Comparison of clinical manifestations and outcomes between hepatitis B virus- and hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma: analysis of a nationwide cohort // *PLoS One.* 2014;9(11):e112184. doi: 10.1371/journal.pone.0112184.
- Sipponen P., Kekki M., Haapakoski J. et al. Gastric cancer risk in chronic atrophic gastritis: statistical calculations of cross-sectional data // *Int. J. Cancer.* 1985;35:173–177.
- Smith B.D., Beckett G.A., Yartel A. et al. Previous exposure to HCV among persons born during 1945–1965. Prevalence and predictors, United States, 1999–2008 // *Am. J. Public Health.* 2014;104:474–481.
- Starley B.Q., Calcagno Ch.J., Harrison St.A. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: a weighty connection // *Hepatology.* 2010;51(5):1820–1832.
- Stinton L.M., Shaffer E.A. Epidemiology of gallbladder disease: cholelithiasis and cancer // *Gut Liver.* 2012;6(2):172–187.

Stocks T, Lukanova A, Bjørge T. et al. Metabolic factors and the risk of colorectal cancer in 580,000 men and women in the Metabolic Syndrome and Cancer Project (Me-Can) // *Cancer*. 2010. Dec 17.

Stocks T, Lukanova A, Johansson M. et al. Components of the metabolic syndrome and colorectal cancer risk; a prospective study // *Int. J. Obes. (Lond)*. 2008;32(2):304–314.

Ulmer H, Bjørge T, Concin H. et al. Metabolic risk factors and cervical cancer in the Metabolic Syndrome and Cancer Project (Me-Can) // *Gynecol. Oncol*. 2012;125(2):330–335.

Van Duijnhoven FJ, Bueno-De-Mesquita H.B., Calligaro M. et al. Blood lipid and lipoprotein concentrations and colorectal cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition // *Gut*. 2011. Mar 7.

Vona-Davis L, Rose D.P. Adipokines as endocrine, paracrine, and autocrine factors in breast cancer risk and progression // *Endocrine-Related Cancer*. 2007;14(2):189–206.

Wani S, Falk G, Hall M. et al. Patients with nondysplastic Barrett's esophagus have low risks for developing dysplasia or esophageal adenocarcinoma // *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2011;9:220–227.

Watabe H, Mitsushima T, Yamaji Y. et al. Predicting the development of gastric cancer from combining *Helicobacter pylori* antibodies and serum pepsinogen status: a prospective endoscopic cohort study // *Gut*. 2005;54:764–768.

Watanabe N, Shimizu M, Kochi T. et al. Esophageal carcinogenesis // *Open J. Pathol*. 2014;4:151–170.

Weber-Hamann B, Hentschel F, Kniest A. et al. Hypercortisolemic depression is associated with increased intra-abdominal fat // *Psychosom. Med*. 2002;64:274–277.

Weinstein L.B., Santella R.M., Perera F. // *Cancer Prevention and Control* / Eds. P. Greenwald, B. Kramer, D. Weed. – New York, 1995;83–110.

WGO Practice Guidelines 2008. Практическое руководство Всемирного гастроэнтерологического общества (ВГО) и Международного союза по профилактике рака пищеварительной системы: Скрининг колоректального рака. World Gastroenterology Organisation, 2008.

Wienecke A, Neuhauser H, Kraywinkel Kl., Barnes B. Cancers potentially preventable through excess weight reduction in Germany in 2010 // *Obes. Facts*. 2018;11(5):400–412.

Williams C.J., Mitsiades N., Sozopoulos E. et al. Adiponectin receptor expression is elevated in colorectal carcinomas but not in gastrointestinal stromal tumors // *Endocrine-Related Cancer*. 2007;15(1):289–299.

Wolfgang C.L., Herman J.M., Laheru D.A. et al. Recent progress in pancreatic cancer // *CA Cancer J. Clin*. 2013;63:318–348.

World Health Organization Statistical Information System. WHO Mortality Database, 2012. Available from: <http://www3.who.int/whosis/menu.cfm>

Wormann S.M., Algul H. Risk factors and therapeutic targets in pancreatic cancer // *Front Oncol*. 2013;3:282.

Wynford D, Thomas J, Blydes J. The influence of cell context on the selection pressure for p53 mutation in human cancer // *Carcinogenesis*. 1998;191:29–36.

Xie F.J., Zhang Y.P., Zheng Q.Q. et al. *Helicobacter pylori* infection and esophageal cancer risk: an updated meta-analysis // *World J. Gastroenterol*. 2013;19(36):6098–6107.

Xiong J, Lu X, Xu W. et al. Metabolic syndrome and the risk of cholangiocarcinoma: a hospital-based casecontrol study in China // *Cancer Manag. Res*. 2018. Sep 24;10:3849–3855.

Yamaji Y, Watabe H, Yoshida H. et al. High-risk population for gastric cancer development based on serum pepsinogen status and lifestyle factors // *Helicobacter*. 2009;14:81–86.

Yanaoka K., Oka M., Yoshimura N. et al. Risk of gastric cancer in asymptomatic, middle-aged Japanese subjects based on serum pepsinogen and *Helicobacter pylori* antibody levels // *Int. J. Cancer*. 2008;23:917–926.

Yen S., Hsieh C.C., MacMahon B. Extrahepatic bile duct cancer and smoking, beverage consumption, past medical history, and oral-contraceptive use // *Cancer*. 1987;59:2112–2116.

Zhang H., Shen F., Han J. et al. Epidemiology and surgical management of intrahepatic cholangiocarcinoma // *Hepat. Oncol*. 2016;3(1):83–91.

Zhang Y. Epidemiology of esophageal cancer // *World J. Gastroenterol*. 2013;19(34):5598–5606.

Совместные публикации О.В. Решетникова, Т.Г. Опенко

Решетников О.В., Воевода М.И., Симонова Г.И., Курилович С.А., Малютина С.К., Опенко Т.Г., Рагино Ю.И., Кротов С.А., Кротова В.А. Риск развития рака желудка в зависимости от серологических маркеров атрофического гастрита: ретроспективное когортное популяционное исследование // *Материалы съезда терапевтов Сибири и Дальнего Востока. – Новосибирск, 2010;107.*

Kurilovich S., Reshetnikov O., Voevoda M., Simonova G., Openko T., Ragino Y. The risk of gastric cancer depending on serological markers of atrophic gastritis: a retrospective cohort population-based study // *Gut*. 2010;59(Suppl.III):A355.

Kurilovich S., Reshetnikov O., Voevoda M., Simonova G., Openko T., Ragino Y., Krotov S., Krotova V. Serological markers of atrophic gastritis may determine the risk of gastric cancer in a population-based study // *Helicobacter*. 2010;15:324.

Решетников О.В., Опенко Т.Г., Симонова Г.И., Курилович С.А., Малютина С.К., Рагино Ю.И., Воевода М.В. Риск развития рака желудка в зависимости от серологических маркеров атрофического гастрита: популяционное исследование // *Вопр. онкологии*. 2012;5:644–648.

Reshetnikov O., Kurilovich S., Openko T., Simonova G., Malyutina S., Ragino Y., Voevoda M. Serological markers of atrophic gastritis may determine the risk of gastric cancer in a population-based study // *15th International Congress on Circumpolar Health*. Fairbanks, USA, 2012;160.

Опенко Т.Г., Решетников О.В., Курилович С.А., Симонова Г.И. Рак желудка в Новосибирске на рубеже тысячелетий (тренды заболеваемости и смертности, возможности профилактики) // *Вопр. онкологии*. 2013;6:708–713.

Belkovets A., Kurilovich S.A., Reshetnikov O., Openko T. Pepsinogen test can predict the development of gastric cancer in Siberia: the retrospective cohort study // *IGCC 2013. 10th International Gastric Cancer Congress. Tailored and multidisciplinary gastric cancer treatment*. June 19–22, 2013. Verona, Italy, 2013;198(P35-7).

Belkovets A.V., Reshetnikov O.V., Kurilovich S.A., Openko T.G., Ragino J.I., Malyutina S.K. Predicting value of serological biomarkers for gastric cancer in Russia: a retrospective cohort study // *Helicobacter*. 2013;18(Suppl.1):151.

Курилович С.А., Белковец А.В., Решетников О.В., Рагино Ю.И., Опенко Т.Г. Биомаркеры атрофического гастрита в эпидемиологических исследованиях и клинической практике // *Дискуссионные вопросы в гастроэнтерологии: Тез. Науч. сессии ЦНИИГ, 5–6 марта 2014;24.*

Курилович С.А., Белковец А.В., Решетников О.В., Рагино Ю.И., Опенко Т.Г., Щербак Л.В. Рискмерия рака желудка: сделан первый шаг // *Материалы Юбилейной ХХ РГН. РЖГГК*. 2014;24(5).Прил.44:23(A79).

Опенко Т.Г., Решетников О.В., Курилович С.А., Светлова И.О., Белковец А.В. Колоректальный рак: тенденции за четверть века в Новосибирске, возможности раннего выявления и профилактика // *Вопр. онкологии*. 2014;6:687–694.

Kurilovich S.A., Belkovets A.V., Reshetnikov O.V., Openko T.G., Ragino Yu.I. The first steps in the development of gastric cancer riskometry: the Siberian retrospective case-control study // *Gastroenterology*. 2014;146(5).Suppl.1:S337–S338.

Опенко Т.Г., Решетников О.В. Роль семьи в предотвращении злокачественных новообразований в перспективе дальнейшей жизни // *Zbornik Radova. – Serbia: Novi Sad*, 2015;177–180.

Решетников О.В., Опенко Т.Г., Курилович С.А. Рак поджелудочной железы (данные регистра рака в Новосибирске, факторы риска, возможности профилактики) // *Вопр. онкологии*. 2016;3:433–439.

Решетников О.В., Опенко Т.Г., Курилович С.А., Хрянин А.А. 25-летние тренды заболеваемости и смертности от рака печени и вирусные гепатиты в Новосибирске // *Вопр. онкологии*. 2016;1:57–62.

Решетников О.В., Опенко Т.Г., Курилович С.А., Хрянин А.А., Малютина С.К. Рак печени и его факторы риска в Новосибирске // *Сиб. онкол. журн*. 2016;15(3):19–27.

Kurilovich S., Belkovets A., Reshetnikov O., Openko T., Malyutina S., Ragino Y., Scherbakova L., Leja M., Paloheimo L., Syrjänen K., Voevoda M. Stomach-specific biomarkers (Gastro-Panel) can predict the development of gastric cancer in a Caucasian population: a longitudinal nested case-control study in Siberia // *Anticancer Res*. 2016;36(1):247–253.

Решетников О.В., Опенко Т.Г., Курилович С.А. Эпидемиология дигестивных раков в Новосибирске за четверть века // *Эксперим. и клин. гастроэнтерология*. 2018;7(155):3–8.

Научное издание

**Опенко Татьяна Геннадьевна
Решетников Олег Вадимович**

ДИГЕСТИВНЫЕ РАКИ

Редактор *В.Д. Ахметова*
Оформление обложки *Е.Н. Сентябова*
Оригинал-макет *Н.М. Райзвих*

Подписано в печать 24.03.2021. Формат 70×100/16.
Усл. печ. л. 9,67. Уч.-изд. л. 7,3. Тираж 100 экз. Заказ № 52.

ФГУП «Издательство СО РАН»
630090, Новосибирск, Морской просп., 2
Отпечатано в ФГУП «Издательство СО РАН»
E-mail: psb@sibran.ru, тел. (383) 330-80-50
Интернет-магазин <http://www.sibran.ru>