

На правах рукописи

Буторин Николай Николаевич

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГАСТРИТА У  
СЕЛЬСКОГО НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ ХАКАСИЯ

14.00.05 – внутренние болезни

14.00.47 – гастроэнтерология

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Красноярск – 2007

Работа выполнена в ГУ научно-исследовательском институте медицинских проблем Севера Сибирского отделения Российской Академии медицинских наук, клиническом отделении экологической патологии.

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук, профессор Цуканов Владислав Владимирович  
доктор медицинских наук Штыгашева Ольга Владимировна

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор Поликарпов Леонид Севостьянович  
доктор медицинских наук, профессор Осипенко Марина Федоровна

**Ведущая организация**

ГОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (г. Томск)

Защита диссертации состоится « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2007 года  
в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного Совета Д 208.037.01 при ГОУ ВПО «Красноярская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО «Красноярская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Автореферат разослан « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2007 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
кандидат медицинских наук, доцент

Гончарук З.Н.

## Общая характеристика работы

### Актуальность исследования

Современный этап изучения гастрита во многом связан с именами Robin Warren и Barry Marshall и исследованием инфекции *Helicobacter Pylori*. Мировой уровень разработок австралийских ученых подтвержден присуждением им Нобелевской премии в области медицины и биологии в 2005 г. В настоящее время ассоциация гастрита и *Helicobacter Pylori* считается установленным фактором, но, тем не менее, остается неясным, каким образом один возбудитель может вызывать антральный гастрит, сопровождающийся повышением кислотопродукции, и фундальный гастрит, связанный со снижением секреции соляной кислоты (Аруин Л.И., 2006).

Из многочисленных штаммов *Helicobacter Pylori*, в последнее время принято выделять бактерии, содержащие CagA и VacA. Многие авторы высказывают точку зрения, что наличие данных штаммов значительно повышает вероятность развития атрофического гастрита (Sozzi M. et al., 1998). Но если в Португалии, Италии и Испании VacA S1 и CagA HP ассоциированы с патологией (Forman D., 1991; Castro R. et al., 2000), то в Англии и Франции эти закономерности не наблюдаются (Eck M. et al., 1997; Park S. et al., 2001; Audibert C. et al., 2000). В Азии в целом ряде работ показано доминирование CagA, VacA штаммов *Helicobacter Pylori* у здоровых жителей нескольких стран (Ogura K. et al., 1997; Zheng P.Y. et al., 2000).

Европейский консенсус Маастрихт-3 (2005) зафиксировал большое внимание к исследованию ассоциации *Helicobacter Pylori* и рака желудка. Среди современных исследователей доминирует мнение, что HP является этиологическим фактором атрофического гастрита желудка с вероятным развитием метапластических процессов и рака желудка (Goldblum J.R. et al., 1998; El-Omar E.M. et al., 1997). Но многие аспекты этой проблемы остаются неясными. Например, Peek R.M. et al. (1997) обнаружили, что CagA штаммы *Helicobacter Pylori* стимулируют пролиферацию эпителия и одновременно тормозят апоптоз. Наличие подобной дискоординации прекрасно объясняло канцерогенез. Однако

Moss S.F. et al. (2001) продемонстрировали прямо противоположные результаты. И это, не смотря на то, что обе работы были выполнены в одной лаборатории с помощью одинаковых методов. Отличались группы больных – в 1997 г. это были представители белой расы с язвенной диспепсией, в 2001 г. – афро-американцы с клиникой неязвенной диспепсии. Сопоставление результатов этих исследований демонстрирует роль генетических факторов в развитии патологии.

Ранее важность этнических отличий в течении гастроэнтерологических заболеваний были показаны сотрудниками НИИ медицинских проблем Севера в различных регионах Восточной Сибири. В итоге были сформулированы основные положения этно-экологической гастроэнтерологии, которые связывают в единое целое параметры окружающей среды с популяционными вариантами «технологии» пищеварения и распространенностью заболеваний (Цуканов В.В., 2006). В этой связи представляется актуальным исследование клинико-морфологических проявлений гастрита у монголоидов и европеоидов Хакасии.

### **Цель исследования**

Изучить клинико-морфологические проявления гастрита у европеоидов и хакасов в сельской местности республики Хакасия для оптимизации лечебно-профилактических мероприятий.

### **Задачи исследования**

1. Изучить клиническую характеристику гастрита у европеоидов и хакасов.
2. Исследовать структуру слизистой оболочки желудка и показатели обсемененности *Helicobacter Pylori* у больных с гастритом среди европеоидов и хакасов.
3. Изучить морфометрические показатели и формулу желудочных желез в слизистой оболочке желудка у пациентов с гастритом среди европеоидов и хакасов.

4. Исследовать структуру слизистой оболочки желудка и показатели обсемененности *Helicobacter Pylori* у больных раком желудка среди европеоидов и хакасов.

#### **Научная новизна исследования**

Исследованы клинико-морфологические особенности гастрита в различных популяциях взрослого населения республики Хакасия.

Клинические проявления гастрита у европеоидов и хакасов имеют отличия.

Определены качественные и количественные показатели обсемененности НР, распространенность CagA штаммов *Helicobacter Pylori* у больных с гастритом среди европеоидов и хакасов.

Установлены отличия взаимосвязи показателей обсемененности *Helicobacter Pylori* и кислотопродукции в желудке у обследованных популяций.

Показаны отличия структуры слизистой оболочки желудка, в том числе при использовании морфометрических и гистохимических методов, у больных гастритом в двух обследованных популяциях.

Обнаружена дифференциация ассоциации CagA штаммов *Helicobacter Pylori* с антральным гастритом и раком желудка у европеоидов и хакасов.

Установлены особенности структуры слизистой оболочки желудка у больных раком желудка среди европеоидов и хакасов.

#### **Практическая значимость работы**

1. Дает возможность использовать полученную информацию для планирования массовых обследований.

2. Содержит конкретное описание клинической симптоматики гастрита у европеоидов и хакасов, что будет способствовать усовершенствованию диагностики заболевания.

3. Обосновывает целесообразность определения инфекции *Helicobacter Pylori* и CagA штаммов *Helicobacter Pylori*, а также целесообразность эрадикации *Helicobacter Pylori* у пациентов с гастритом для профилактики рака желудка в Хакасии.

#### **Внедрение в практику**

Материалы исследования внедрены в практику Хакасской республиканской больницы, районных больниц Хакасии, в педагогический процесс кафедры внутренних болезней МПСИ Хакасского Государственного Университета.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Клинические проявления гастрита отличаются у европеоидов и хакасов.
2. Атрофические изменения в слизистой оболочке желудка у пациентов с гастритом являются более выраженными среди европеоидов в сравнении с хакасами.
3. Имеются особенности структуры слизистой оболочки желудка и ассоциации *Helicobacter Pylori* с раком желудка среди европеоидов и хакасов.

### **Личный вклад**

Автором осуществлялся клинический осмотр всех пациентов, заполнение анкет, фиброгастроскопия с забором биопсийного материала, определение хеликобактерной инфекции уреазным методом, выполнялось морфологическое исследование слизистой оболочки желудка, качественное исследование слизистой оболочки желудка после окраски гематоксилином и эозином, определение активности гастрита и показателей обсемененности НР после окраски по Гимзе, математическая обработка материала, написание статей и диссертации.

### **Апробация работы**

Материалы диссертации докладывались на 11-й и 12-й Российских гастроэнтерологических неделях (Москва, 2005, 2006 гг.), 27-й международной конференции по желудочно-кишечной патологии и *Helicobacter* (Вена, Австрия, 2004 г.); 4-й, 5-й, 6-й Восточно-Сибирских гастроэнтерологических конференциях (Абакан, 2004 г., Красноярск, 2005, 2006 гг.); 13-ом международном конгрессе по приполярной медицине (Новосибирск, 2006 г.).

По материалам исследований опубликовано 16 печатных работ.

### **Объем и структура диссертации:**

Диссертация изложена на 134 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, собственных

исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 16 рисунками и 31 таблицами. Список литературы состоит из 31 отечественных и 159 иностранных источников.

## **Содержание работы**

### **Материалы и методы исследования**

Для изучения клинико-морфологических проявлений гастрита после анализа демографических, социально-экономических и санитарно-гигиенических параметров были отобраны типичные для сельской местности республики Хакасия поселки. После этого в пп. Матур, Анчуль Таштыпского района одномоментным (поперечным) методом по 40% случайной выборке обследовано 259 человек в возрасте от 30 до 49 лет (127 европеоидов – 60 женщин, 67 мужчин; и 132 хакасов – 71 женщин, 61 мужчин). Средний возраст европеоидов был равен 39,6 года, монголоидов – 40,2 лет. Результаты клинического осмотра и интервьюирования регистрировались в стандартных анкетах, позволявших фиксировать социальный статус, жалобы, анамнез и результаты исследований. Всем 259 пациентам были выполнены фиброгастродуоденоскопия с забором биопсий из антрального отдела, большой кривизны и малой кривизны тела желудка и интрагастральная рН-метрия.

Для изучения локализации и возрастной структуры рака желудка, нами проанализированы 305 историй болезни европеоидов и 35 историй болезни хакасов, находившихся на лечении в Хакасском онкологическом диспансере за период с 1999 г. по 2003 г. Во всех случаях диагноз рак желудка верифицирован при помощи морфологического исследования.

Интенсивность кислотопродукции оценивалась при помощи интрагастральной рН-метрии по схеме, предложенной В.Г. Мышем (1987 г).

При диагностике хронического гастрита мы исходили из того, что о хроническом воспалении можно вести речь лишь тогда, когда оно обнаружено при морфологическом исследовании. Эндоскопическое заключение мы рассматривали как вспомогательное по отношению к морфологическому исследованию (Аруин Л.И. и соавт., 1993). Подготовка биопсийного материала для гистологи-

ческого исследования проводилась по методике А.Г. Меркулова (1968) Для качественной и количественной гистологической оценки срезы окрашивали гематоксилином и эозином и по Гимзе. Для оценки морфологических изменений слизистой оболочки желудка использовали разработанную на основе Сиднейской классификации хронического гастрита визуально-аналоговую шкалу для определения выраженности воспаления, активности процесса, наличия атрофии, кишечной метаплазии и степени обсемененности *Helicobacter Pylori* (Dixon M.F. et. al., 1997).

Качественная световая микроскопия после окраски гематоксилином и эозином была выполнена у 127 европеоидов и 132 хакасов с гастритом и 51 европеоида и 32 хакасов с раком желудка.

Морфометрия структурных элементов СОЖ была осуществлена путем наложения окулярной линейки и точечной сетки Г.Г. Автандилова (1990). Для идентификации главных, обкладочных и добавочных клеток в слизистой оболочке желудка мы использовали селективные методы окраски по В.А. Самсонову (1975), ШИК-реакцию с докраской гематоксилином. Морфометрические и гистохимические исследования слизистой оболочки из трех отделов желудка были выполнены у 98 европеоидов и 91 хакасов.

*Helicobacter Pylori* исследовали тремя разными методами – морфологическим, уреазным и серологическим. Морфологический метод применялся для определения *Helicobacter Pylori* в биоптатах слизистой из пилорического отдела желудка при помощи световой микроскопии после окраски по Гимзе (Лапина, Т.Л. 1999). Вычислялись индекс обсемененности (ИО) и плотность обсемененности (ПО). Всего определение *Helicobacter Pylori* морфологическим и уреазным методом в СОЖ проведено у 127 европеоидов и 132 хакасов с гастритом и 51 европеоида и 32 хакасов с раком желудка.

IgG HP определялись в сыворотке крови иммуноферментным методом тест-системами Иммунокомб фирмы Orgenics, Израиль (Лапина, Т.Л. 1999), IgG CagA HP – тест-системами «Вектор Бест» (Новосибирск) у всех 342 человек.



Статистическая обработка проведена на персональном компьютере при помощи пакета SPSS, разработанного в Стэндфордском университете (США). Достоверность различий анализировали с помощью Т-критерия Стьюдента-Фишера в доверительном интервале более 95%. В случае ненормального распределения вариационного ряда достоверность различий анализировали с помощью критериев Вилкоксона, Манна-Уитни. Для сравнения относительных показателей использовали критерий  $\chi^2$ .

### **Результаты исследования и обсуждение.**

Мы проанализировали частоту жалоб у больных с гастритом. При этом у пришлых жителей больных гастритом достоверно чаще регистрировались боли в эпигастрии (65,1%), изжога (48,0%), боли в правом подреберье (34,0%), отрыжка (51,0%), боли в левом подреберье (11,3%), метеоризм (16,3%) в сравнении с коренными жителями, у которых эти показатели составляли, соответственно, 40,2% ( $p < 0,001$ ), 28,8% ( $p < 0,001$ ), 12,9% ( $p < 0,001$ ), 25,7% ( $p < 0,001$ ), 2,3% ( $p < 0,004$ ), 7,6% ( $p < 0,02$ ). Это позволяет считать, что клиническая симптоматика у европеоидов, больных гастритом, имеет очевидные отличия в сравнении с хакасами.

Мы проанализировали частоту жалоб у пациентов в зависимости от морфологической структуры желудка. Среди европеоидов с неатрофическим гастритом в сравнении с пациентами с атрофическим гастритом преобладали жалобы на боли в эпигастрии, изжогу. Тогда как у больных с атрофическим гастритом чаще встречались жалобы на снижение аппетита, метеоризм, тяжесть в эпигастрии, неустойчивый стул (рис. 1).

Среди хакасов с неатрофическим гастритом боли в эпигастрии и изжога встречались с одинаковой частотой в сравнении с больными атрофическим гастритом. У пациентов с атрофическим гастритом достоверно чаще регистрировались тошнота, тяжесть в эпигастрии, метеоризм, неустойчивый стул (рис. 2). С нашей точки зрения объяснение различной симптоматики гастрита у европеоидов и монголоидов может иметь несколько причин. Во-первых, многочисленные симптомы у пациентов с атрофическим гастритом возникают вследствие

снижения кислотопродукции в желудке и нарушения, в этой связи, процесса пищеварения. В свою очередь снижение кислотопродукции могут иметь отличия у коренных и пришлых жителей. Во-вторых, отличия в симптоматике могут объясняться также отличиями моторики пищеварительного тракта и защитных ресурсов слизистой оболочки желудка.

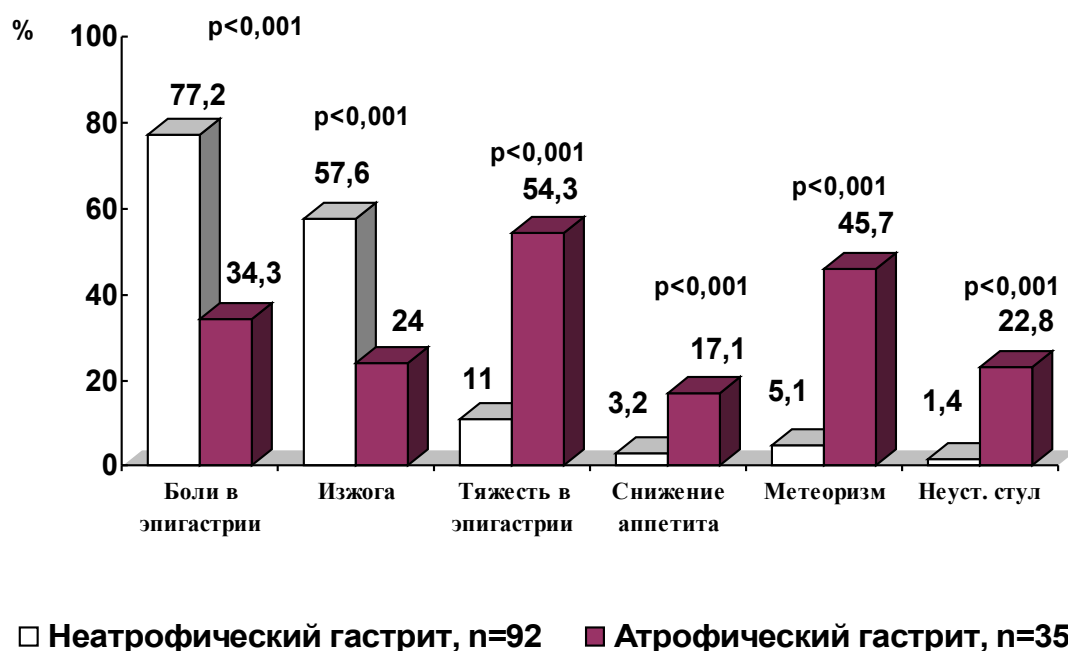
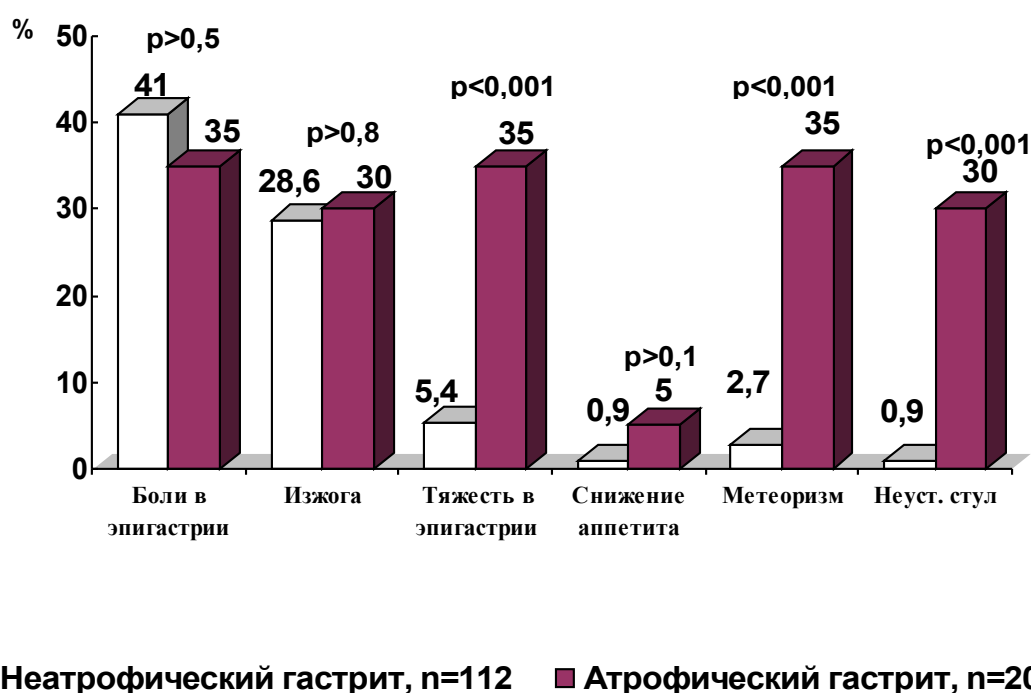


Рис. 1. Клинические проявления гастрита в зависимости от морфологической структуры СОЖ тела желудка у пришлого населения



**Рис. 2. Клинические проявления гастрита в зависимости от морфологической структуры СОЖ тела желудка у коренного населения**

Мы исследовали состояние кислотообразующей и нейтрализующей функции желудка методом интрагастральной рН-метрии. При этом выяснилось, что анацидное состояние регистрировались среди европеоидов в 2,8 раза чаще, чем среди хакасов ( $p < 0,01$ ). Среди монголоидов недостоверно преобладали данные о высокой кислотопродукции в теле желудка в сравнении с европеоидами. В антральном отделе желудка процессы ощелачивания кислого желудочного содержимого были более активны среди хакасов, так, в этой группе населения, высокий рН отмечался у 72% пациентов, тогда как среди европеоидов этот показатель составлял 49,6% ( $p < 0,002$ ). То есть, наше предположение об отличиях кислотопродукции в желудке у монголоидов и европеоидов подтверждалось объективными исследованиями.

Во всех отделах желудка распространенность атрофических изменений слизистой желудка преобладала у европеоидов в сравнении с хакасами. Так, например, в антральном отделе желудка суммарная распространенность атрофических изменений слизистой оболочки составляла у европеоидов 27,6%, а среди хакасов – 15,2% ( $p < 0,01$ ). По большой кривизне эти показатели были равны, соответственно, – 26,0% и 13,6% ( $p < 0,01$ ).

Надо заметить, что частота атрофического гастрита значительно колеблется в различных странах мира. В Германии она составляет в различных возрастных группах 2–11% (Haubrich T. et. al., 1993), в Португалии – 20% (de Mello E.S. et. al., 1992), в Румынии – 24,7% (Bancin T.R. et. al., 1992). Это в очередной раз подчеркивает целесообразность изучения патологии пищеварительного тракта в зависимости от популяционных факторов.

Мы проанализировали показатели обсемененности инфекции НР у пациентов с гастритом. Для этого мы провели масштабное исследование НР с применением трех различных методов: серологического, уреазного и морфологического метода. При этом распространенность НР была равна среди европеоидов при использовании серологического метода (IgG НР) – 86,5%, уреазного – 92,6%, морфологического – 95,4%. Среди хакасов эти показатели были равны,

соответственно, – 85,4%; 91,8%; 91,4%. IgG CagA штаммы НР регистрировались у 60,4% европеоидов и у 36,5% монголоидов ( $p < 0,001$ ).

При интерпретации этих результатов следует обратить внимание, что распространенность НР у пациентов с гастритом являлась одинаковой и высокой. Но CagA штаммы НР регистрировались значительно чаще у европеоидов в сравнении с монголоидами. С нашей точки зрения это укладывается в нашу концепцию различия клинико-морфологических проявлений гастрита у европеоидов и монголоидов. Сведения о возможности обнаружения различных штаммов НР у популяций, проживающих на одной территории, впервые появились в работе Yamaoka Y. et al. (2000), которые сообщили, что представители популяций европейского, азиатского, афро-американского и южноамериканского происхождения, проживающие в Хьюстоне, имеют очевидные отличия генетической структуры НР. Мы согласны с нашими американскими коллегами, что возможна консервация штаммов НР у популяций, имеющих различное происхождение и проживающих на одной территории.

С этой идеей согласовывались показатели обсемененности НР слизистой оболочки антрального отдела желудка. В частности, плотность обсемененности, плотность адгезии у европеоидов была выше, чем у хакасов. Это очень важный момент, так как различные штаммы и показатели обсемененности НР возможны только при дифференциации структуры слизистой оболочки желудка и взаимодействия бактерий и организма хозяина у европеоидов и монголоидов.

Мы исследовали активность гастрита в зависимости от наличия CagA штаммов НР. У европеоидов во всех отделах желудка не наблюдалось отчетливой зависимости лейкоцитарной инфильтрации слизистой оболочки желудка от цитотоксических штаммов НР. Среди хакасов в антральном отделе желудка у больных с хроническим гастритом и наличием CagA штаммов активность гастрита была более высокой в сравнении с лицами без CagA НР (табл. 1).

## Активность гастрита в зависимости от наличия Cag A штаммов НР (M±m)

Отдел		Антральный отдел		Малая кривизна		Большая кривизна	
		Ямки (%)	Валики (%)	Ямки (%)	Валики (%)	Ямки (%)	Валики (%)
1. Европейцы	1.Гастрит с CagA(+) НР n=76	34,6±2,9	29,8±2,5	31,1±2,7	27,0±2,5	33,1±2,7	30,1±2,5
	2.Гастрит с CagA(-) НР n=51	29,4±2,8	25,1±2,3	26,4±2,4	24,8±2,3	29,3±2,6	25,8±2,3
2. Хакасы	3.Гастрит с CagA(+) НР n=42	37,2±3,1	33,6±3,0	28,6±2,3	26,8±2,2	30,4±2,7	27,2±2,4
	4.Гастрит с CagA(-) НР n=90	24,3±2,2	21,5±1,9	25,1±2,2	23,7±2,1	26,5±2,3	23,8±2,1
p <sub>1-2</sub>		>0,2	>0,2	>0,2	>0,5	>0,3	>0,2
p <sub>3-4</sub>		<0,001	<0,001	>0,3	>0,3	>0,3	>0,3

Этот факт кажется нам очень важным. У монголоидов и европейцев в Хакасии обнаруживаются не только различия в распределении CagA штаммов НР, но и различные ассоциации CagA НР с антральным гастритом.

В патогенезе кислотозависимых заболеваний в настоящее время большое значение придается влиянию инфекции НР на кислотопродукцию в желудке. У европейцев с третьей степенью обсемененности НР уровень высокой кислотопродукции в теле желудка был значительно более высоким, чем у лиц с первой степенью обсемененности НР (58,8% и 12,2%;  $p < 0,001$ ). Среди хакасов столь отчетливых закономерностей не отмечалось (33,3% и 30,6%;  $p > 0,8$ )

Для верификации обнаруженной нами более высокой частоты атрофических изменений у европейцев по сравнению с хакасами, мы провели морфометрию структурных элементов слизистой оболочки желудка.

Важно отметить, что у европейцев атрофический гастрит сопровождался более значительными изменениями морфометрических показателей по сравнению с хакасами. Например, среди европейцев с атрофическим гастритом ширина желудочных ямок была выше на 42,9%, а расстояние между желудочными железами на 47,0%, чем в аналогичной группе хакасов (табл. 2).

Таблица 2

**Морфометрическая структура СОЖ по большой кривизне у больных гастритом (M±m)**

Популяция	Диагноз	Высота по- верх. эпителия (мкм)	Ширина ямки (мкм)	Глубина ямки (мкм)	Высота желез. эпителия (мкм)	Расст-е между железами (мкм)
Приш- лые жители	1. Атрофи- ческ. гастрит n=35	19,74±1,32	36,32±1,44	194,59±8,29	10,29±0,83	12,39±0,87
	2. Неатро- фич. гастрит n=63	21,56±0,89	30,47±0,95	141,64±5,23	13,17±0,65	10,64±0,73
Корен- ные жители	3. Атрофи- ческ. гастрит n=20	20,29±1,47	29,15±1,51	146,18±7,95	14,23±0,91	10,15±0,79
	4. Неатро- фич. гастрит n=71	21,17±0,68	22,81±0,73	124,15±4,72	15,37±0,64	9,76±0,55
p <sub>1-3</sub>		>0,7	<0,001	<0,001	<0,001	<0,05
p <sub>2-4</sub>		>0,7	<0,001	<0,01	<0,01	>0,3

Результаты морфометрии согласовывались с данными гистохимического исследования. В антральном отделе желудка плотность пилорических желез снижалась у лиц с атрофическим гастритом в обеих популяциях. Но при этом среди хакасов этот показатель у пациентов с атрофическим гастритом был выше на 60,8%, чем в аналогичной группе европеоидов. В теле желудка у пациентов с атрофическим гастритом в обеих популяциях наблюдалось изменения формулы желез, которые выражалась в снижении количества главных и обкладочных клеток и уменьшении плотности желез. Но у европеоидов уменьшение доли обкладочных клеток у больных атрофическим гастритом в сравнении с лицами с неатрофическим гастритом достигало 55 – 60%, а плотности желез 50 – 70%, тогда как среди хакасов эти показатели составляли 20 – 66% и 42 – 46%. Также заслуживает внимания, что, например, по большой кривизне среди хакасов с атрофическим гастритом количество обкладочных клеток было выше в 1,5 раза, а плотность желез – в 1,3 раза, чем в аналогичной группе европеоидов.

Эти данные позволяют сделать заключение о более агрессивном течении атрофического гастрита среди европеоидов в сравнении с хакасами (табл. 3).

Таблица 3

**Формула главных желез по большой кривизне у больных гастритом ( $M \pm m$ )**

Популяция	Диагноз	Кол-во главных клеток (%)	Кол-во обклад. клеток (%)	Кол-во добавоч. клеток (%)	Плотность желез в 1 мм <sup>2</sup>
Европеоиды	1. Атрофическ. гастрит n=35	25,51±1,46	14,39±0,87	60,10±2,72	171,67±7,12
	2. Неатрофическ. гастрит n=63	37,64±1,72	23,19±1,63	39,16±2,24	288,27±5,45
Хакасы	3. Атрофическ. гастрит n=20	26,24±1,47	21,83±1,34	51,93±2,63	229,18±7,64
	4. Неатрофическ. гастрит n=71	32,19±1,68	35,22±1,81	32,59±1,95	335,61±6,27
p <sub>1-3</sub>		>0,7	<0,001	<0,03	<0,001
p <sub>2-4</sub>		<0,02	<0,001	<0,03	<0,001

Мы произвели измерение соотношения компонентов в структуре в слизистой оболочке желудка. При этом в антральном отделе в обеих популяциях у лиц с атрофическим гастритом увеличивалась доля стромального компонента и снижалась доля железистого компонента. Но при этом эти изменения были более выраженными у европеоидов по сравнению с хакасами. Так, например, среди европеоидов с атрофическим гастритом доля стромального компонента увеличивалась на 37% ( $p < 0,001$ ), а доля железистого эпителия снижалась на 40% ( $p < 0,001$ ) в сравнении с лицами с неатрофическим гастритом. Среди хакасов эти показатели были равны, соответственно, – 19% ( $p < 0,005$ ) и 28% ( $p < 0,001$ ). В теле желудка отмечались аналогичные процессы. При этом, как и в антральном отделе желудка, атрофический гастрит у европеоидов отличался более выраженными изменениями, чем среди хакасов. Так, среди монголоидов с атрофическим гастритом доля железистого эпителия была выше в 1,3 раза, а доля стромального компонента, напротив, ниже на 26%, чем в аналогичной группе европеоидов.

В настоящее время принято считать, что основной патогенетической парадигмой эпителиального рака желудка является, так называемый каскад Корреа (1984). Сущность этого каскада сводится к тому, что НР вызывает атрофиче-

ский гастрит, который при определенных условиях трансформируется в рак желудка. Мы решили проанализировать справедливость такого подхода в Хакасии.

Мы исследовали истории болезни всех пациентов с раком желудка, которые находились на лечении в Хакасском онкологическом диспансере с 1999 г. по 2003 г. Большой интерес представляет соотношение случаев дистального и проксимального рака, так как патогенез рака желудка различной локализации является различным. Если у европеоидов частота дистального и проксимального рака была равной, то у хакасов отмечалось значительно превалирование случаев дистального рака (62,9%). Эта информация позволяет с определенной уверенностью предполагать различие в патогенезе рака желудка у пришлых и коренных жителей Хакасии.

Мы исследовали структуру слизистой оболочки у больных с раком желудка.

В антральном отделе в обеих популяциях у больных раком желудка частота атрофии и метаплазии значительно превышала показатели пациентов с гастритом. Дисплазия регистрировалась только у пациентов с раком желудка. Интерес представляет то, что частота метаплазии у европеоидов (54,9%) с раком желудка была значительно более высокой, чем у хакасов (31,2%;  $p < 0,02$ ), но частота дисплазии, напротив, превалировала у коренных (56,2%) в сравнении с пришлыми жителями (41,2%;  $p < 0,05$ ). Эти факты позволяют считать, что, с одной стороны, каскад Корреа логично описывает обнаруженные закономерности, но с другой стороны, существуют выраженные этнические различия в реализации каскада Корреа.

Следует считать, что основная идея каскада Корреа заключается в наличии четкой прямой корреляции между частотой атрофии, метаплазии и дисплазии. У хакасов четкая прямая зависимость между частотой этих явлений выражена в меньшей степени, чем у европеоидов. Можно предполагать, что у монголоидов развитие метаплазии в ряде случаев носит скачкообразный характер, не всегда подчиняясь линейной закономерности.



В теле желудка наблюдались аналогичные закономерности. То есть у больных раком желудка частота атрофии и метаплазии пациентов с онкологической патологией была значительно более высокой, чем в контрольной группе. Дисплазия регистрировалась только у больных раком желудка. При этом и по малой, и большой кривизне несоответствие частоты метаплазии и дисплазии у монголоидов было еще более выражено, чем в антральном отделе. Так, например, у европеоидов с раком желудка частота метаплазии по большой кривизне была равна 60,8%, а у хакасов – 34,4% ( $p < 0,02$ ), в то время как частота дисплазии в этих группах была равна, соответственно, 64,7% и 84,4% ( $p < 0,05$ ). Это позволяет считать, что, по всей видимости, каскад Корреа в большей степени применим для описания последовательности изменений структуры слизистой оболочки у европеоидов (табл. 4).

Таблица 4

**Структура слизистой оболочки желудка по малой кривизне у больных раком желудка**

Структура		Атрофия	Метаплазия	Дисплазия
<b>Больные</b>				
1.Европеоиды гастрит n = 127	Абс.	31	16	0
	%	25,2	12,6	0
2. Европеоиды рак желудка n = 51	Абс.	43	34	35
	%	84,3	66,7	68,6
3. Хакасы гастрит n = 132	Абс.	18	6	0
	%	13,6	4,5	0
4. Хакасы рак желудка n = 32	Абс.	25	12	28
	%	78,1	37,5	87,5
p <sub>1-2</sub>		<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
p <sub>3-4</sub>		<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
p <sub>2-4</sub>		<b>&gt;0,5</b>	<b>&lt;0,009</b>	<b>&lt;0,001</b>

Примечание: Достоверность различий показателей вычислена при помощи критерия  $\chi^2$

Мы проанализировали распространенность НР у больных раком желудка. Частота IgG НР в сыворотке крови у больных с дистальным раком желудка составляла среди европеоидов – 84,6%, а среди хакасов – 88,9%, тогда как у пациентов с проксимальным раком показатели были равны, соответственно 56,0% ( $p < 0,05$ ) и 50,0% ( $p < 0,05$ ). Плотность обсемененности НР в антральном отделе

желудка была равна у больных с дистальной локализацией среди европеоидов -  $86,5 \pm 5,4$ , среди хакасов –  $108,3 \pm 7,2$ . Среди пациентов с проксимальной локализацией рака желудка эти показатели были равны, соответственно, –  $31,1 \pm 2,7$  ( $p < 0,001$ ) и  $49,9 \pm 3,4$  ( $p < 0,001$ ). IgG CagA HP в сыворотке крови регистрировались у 61,4% хакасов с раком желудка и у 32,2% пациентов с гастритом ( $p < 0,001$ ). Среди европеоидов подобной закономерности не определялось.

В настоящее время нет однозначной точки зрения о взаимосвязи CagA HP и рака желудка. С одной стороны, данные мультицентрового Европейского исследования EUROHEPYGAST показали, что риск развития атрофического гастрита в среднем в 3 раза выше у лиц, инфицированных штаммами *H. pylori* CagA(+), VacA(+), нежели у лиц, инфицированных другими штаммами *H. pylori* (EUROGAST Study group 1994). Parsonnet J. et. al (1997) выявили, что лица с HP, содержащими CagA, заболевают раком желудка в 5,8 раза чаще, чем неинфицированные. С другой стороны, в целом ряде работ по исследованию HP в Азии показано доминирование у здоровых жителей нескольких стран CagA(+), VacA(+) штаммов *H. pylori* (Haruma K. et. al., 1997; Malaty H.M. et.al., 1996). Следует подчеркнуть, что мы первыми в России продемонстрировали различную взаимосвязь Cag A штаммов HP с раком желудка у двух различных популяций.

Таким образом, нами выполнено клинико-морфологическое исследование хронического гастрита у сельского населения Хакасии. Установлены основные клинические проявления хронического гастрита, дифференциация распространенности и выраженности атрофического гастрита и ассоциации гастрита с CagA штаммами *H. pylori* у европеоидов и монголоидов. Важнейшим итогом работы следует считать доказательство ассоциации HP с дистальным раком и значительное превалирование атрофии и метаплазии слизистой оболочки желудка у больных раком желудка в двух обследованных группах населения. Мы надеемся, что полученные результаты будут полезны для дальнейшего развития научных исследований и повышения эффективности мероприятий по диагностике, лечению и профилактике хронического гастрита и рака желудка.

## Выводы

1. Клинические проявления гастрита у обследованных популяций Хакасии имели отличия. Среди европеоидов с неатрофическим гастритом в сравнении с пациентами с атрофическим гастритом преобладали жалобы на боли в эпигастрии, изжогу. Тогда как у больных с атрофическим гастритом чаще встречались жалобы на снижение аппетита, метеоризм, тяжесть в эпигастрии, неустойчивый стул и боли в левом подреберье. Среди хакасов с неатрофическим гастритом боли в эпигастрии и изжога встречались с одинаковой частотой в сравнении с больными атрофическим гастритом. У пациентов с атрофическим гастритом чаще регистрировались тошнота, тяжесть в эпигастрии, метеоризм, неустойчивый стул, боли в левом подреберье.
2. Распространенность антрального атрофического гастрита (15,2%) и атрофического гастрита тела (13,6% – по большой кривизне) у хакасов ниже, чем у европеоидов (27,6% – в антральном отделе, 26,0% – по большой кривизне). В соответствии с этим анацидные состояния регистрируются корпусным электродом в 2,8 раза реже у коренных жителей.
3. У европеоидов атрофический гастрит характеризуется более агрессивным течением, что проявляется в более значительном отклонении морфометрических показателей (высота эпителия, ширина и глубина ямок, плотности желез), формулы желудочных желез (количества главных и обкладочных клеток), снижении доли железистого эпителия и увеличение доли стромального компонента в структуре слизистой оболочки различных отделов желудка в сравнении с монголоидами.
4. CagA штаммы *Helicobacter Pylori* ассоциированы с активностью антрального гастрита у хакасов. Эта закономерность не прослеживается у европеоидов. Среди европеоидов и хакасов, но в большей степени среди первых в сравнении со вторыми, определена взаимосвязь плотности обсемененности и плотности адгезии *Helicobacter Pylori* с интенсивностью кислотопродукции в желудке.

5. В обеих обследованных популяциях частота атрофии и метаплазии в слизистой оболочке в различных отделах желудка у больных раком желудка значительно превышала аналогичные показатели у пациентов с гастритом. Но у хакасов с онкологической патологией в теле желудка частота дисплазии превышала частоту метаплазии в 2,3 – 2,5 раз, тогда как у европеоидов эти показатели были практически равны.
6. Как у европеоидов, так и среди хакасов показатели обсемененности *Helicobacter Pylori* ассоциированы с дистальной локализацией рака желудка. *CagA* штаммы *Helicobacter Pylori* преобладают у монголоидов с раком желудка в сравнении с пациентами с гастритом. Среди европеоидов подобная закономерность не наблюдается.

### **Практические рекомендации**

2. Тотальная обсемененность инфекцией *Helicobacter Pylori* у жителей Хакасии требует радикального улучшения эффективности мероприятий, направленных на диагностику, лечение и профилактику гастродуоденальной патологии..
3. Для профилактики рака желудка пациентам с диагностированным гастритом необходимо проводить определение инфекции *Helicobacter Pylori* и при ее наличии осуществлять эрадикацию бактерий.

### **Список опубликованных работ по теме диссертации:**

1. Буторин, Н.Н. *Helicobacter Pylori* и эпидемиологические аспекты рака желудка / Н.Н. Буторин, В.В. Цуканов // Клинико-эпидемиологические и этно-экологические проблемы заболеваний органов пищеварения: 3-я Восточно-Сибирская гастроэнтерологическая конференция. – Красноярск, 2003. – С.90 – 91.
2. Tsukanov, V.V. *Helicobacter pylori* association with stomach cancer in patients in Khakassia / V.V. Tsukanov, N.N. Butorin // *Helicobacter*. – 2004. – V.9, N 5. – P. 543.

3. Буторин, Н.Н. Клинические проявления рака желудка у жителей Хакасии / Н.Н. Буторин, В.В. Цуканов // Клинико-эпидемиологические и этно-экологические проблемы заболеваний органов пищеварения: 4-я Восточно-Сибирская гастроэнтерологическая конференция; 7-я республиканская терапевтическая конференция. – Абакан, 2004. – С. 76.
4. Буторин, Н.Н. Частота встречаемости *Helicobacter pylori* у больных раком желудка в Хакасии / Н.Н. Буторин, В.В. Цуканов // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2004. – Т. 14, №5. – С. 23.
5. Цуканов, В.В. Клинико-эпидемиологические аспекты рака желудка / В.В. Цуканов, Н.Н. Буторин // Сиб. Журн. гастроэнтерол. и гепатол. – 2004. – №18. – С. 104 – 105.
6. Буторин, Н.Н. Применение методов хромоскопии для выявления предраковых состояний и раннего рака желудка / Н.Н. Буторин, В.В. Цуканов // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2005. – №1-2. – С. М20.
7. Буторин, Н.Н. Эндоскопическая диагностика предраковых состояний и рака пищевода / Н.Н. Буторин, В.В. Цуканов // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2005. – №1-2. – С. М20.
8. Буторин, Н.Н. Эндоскопическое лечение кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта / Н.Н. Буторин, В.В. Цуканов // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2005. – №1-2. – С. М20.
9. Баркалов, С.В. Частота атрофических изменений в антральном отделе желудка у коренных и пришлых жителей Хакасии / С.В. Баркалов, Н.Н. Буторин, В.В. Цуканов // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2005. – №1-2. – С. М10.
10. Буторин, Н.Н. Эндоскопическая диагностика и лечение раннего рака желудка / Н.Н. Буторин, В.В. Цуканов // Матер. 5-й Вост-Сиб. гастроэнтерол. конф. с междунар. участием «Клинико-эпидемиологические и этно-экологические проблемы заболеваний органов пищеварения». – Красноярск, 2005. – С. 104 – 109.

11. Буторин, Н.Н. Возможности эзофагохромоскопии для выявления пищевода Барретта / Н.Н. Буторин, В.В. Цуканов // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2005., Прил. № 26. – С.6.
12. Буторин, Н.Н. Формула желез слизистой оболочки желудка у больных гастритом в Хакасии / Н.Н. Буторин, С.В. Баркалов, В.В. Цуканов // Рос. журн. гастрол., гепатол., колопроктол. – 2005., Прил. № 26. – С.21.
13. Буторин, Н.Н. Взаимосвязь хронического гастрита и рака желудка / Н.Н. Буторин, В.В. Цуканов // Клинико-эпидемиологические и этно-экологические проблемы заболеваний органов пищеварения: 6-я Восточно-Сибирская гастроэнтерологическая конференция. – Красноярск, 2006. – С. 140 – 144.
14. Butorin, N.N. Helicobacter Pylori association with stomach cancer in patients in Khakassia. / N.N. Butorin, V.V. Tsukanov. // The Abstracts of 13-th International Congresses On Circumpolar Health / Ed. by acad. RAMS Panin L.E. – Novosibirsk, 2006. – P. 55.
15. Буторин, Н.Н. Ассоциация CagA штаммов Helicobacter pylori с раком желудка у монголоидов Хакасии / Н.Н. Буторин, В.В. Цуканов // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2006. – Т.16, №5 (Прилож. 28). – С. 18.

**Список сокращений:**

НР – *Helicobacter pylori*

СОЖ – слизистая оболочка желудка

ИО – индекс обсемененности НР

ПО – плотность обсемененности НР

ИА – индекс адгезии

ПА – плотность адгезии

АГ – активность гастрита в собственной пластинке

АВ – активность гастрита на валиках эпителия

АЯ – активность гастрита в ямках эпителия

ДПК – двенадцатиперстная кишка

***Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии:***

***[www.gastroscan.ru/literature/](http://www.gastroscan.ru/literature/)***