

Получена: 25 июня 2019 / Принята: 8 июля 2019 / Опубликовано online: 30 августа 2019

УДК 616.33-002-006.6+616-036.22

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ И ФАКТОРАХ РИСКА РАЗВИТИЯ РАКА ЖЕЛУДКА. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Анар Б. Туляева¹, <https://orcid.org/0000-0001-7149-0121>

Сауле К. Балмагамбетова¹, <https://orcid.org/0000-0003-4080-5383>

Газиза А. Смагулова², <https://orcid.org/0000-0001-7222-620x>

Ерболат М. Изтлеуов³, <https://orcid.org/0000-0002-5303-8593>

Арип К. Койшыбаев¹, <https://orcid.org/0000-0002-6164-8009>

Олжас Н. Уразаев¹, <https://orcid.org/0000-0003-4426-342X>

Маржан А. Айтмагамбетова¹, <https://orcid.org/0000-0002-0346-5829>

Азамат Б. Жарылгапов¹, <https://orcid.org/0000-0003-1609-8519>

Валерия А. Тойманова¹, <https://orcid.org/0000-0002-2224-3789>

¹ Кафедра онкологии и визуальной диагностики, Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова, г. Актобе, Республика Казахстан.

² Проректор по клинической и научной работы, Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова, г. Актобе, Республика Казахстан.

³ Курс визуальной диагностики, Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова, г. Актобе, Республика Казахстан.

Резюме

Актуальность: Рак желудка остается одной из основных общемировых онкологических причин смерти, независимо от гендерной принадлежности заболевших. В обзоре представлены последние данные по эпидемиологии и охарактеризованы ведущие факторы риска развития рака желудка, такие как состояние окружающей среды, инфекционные агенты, нездоровое питание и образ жизни. Кратко освещены вопросы генетической предрасположенности, а также стратегии скрининга.

Цель работы: представить обзор литературных данных по этиологии и ведущим факторам риска развития рака желудка.

Стратегия поиска: проведен поиск и анализ научных публикаций в базах данных и web-ресурсах Globocan, PubMed, CochraneLibrary, Medscape (Medline), ResearchGate и электронной библиотеке CyberLeninka. Глубина поиска составила 20 лет, с 2000 по 2018 годы, включая последние публикации 2019 г. В обзор были включены источники согласно их значимости в рамках доказательной медицины: отчеты о рандомизированных и когортных исследованиях на больших популяциях (15); мета-анализы (14) и систематические обзоры (7). Исключены: статьи формата «кейс-репорт», резюме докладов, личные сообщения и газетные публикации. Всего было проанализировано 119 публикаций, из них 71 включены в данный обзор.

Результаты: Согласно современным представлениям, рак желудка – распространенная многофакторная патология, в механизме запуска которой ведущая роль в основном принадлежит инфекции, неблагоприятной экологической ситуации, нездоровому образу жизни и наследственной предрасположенности.

Выводы: Роль отдельного фактора в возникновении рака желудка практически невозможно выделить. Группу высокого риска составляют лица, инфицированные *H. pylori*, с отягощенным наследственным анамнезом, часто с низким уровнем образования и социально-экономическим статусом, приверженные потреблению нездоровой пищи и живущие в экологически неблагоприятной местности. Среди лиц высокой группы риска проведение скрининговых мероприятий оправдано и клинически, и экономически.

Ключевые слова: рак желудка, эпидемиология, этиология, факторы риска, скрининг.

Summary

CONTEMPORARY VIEWS ON ETIOLOGY AND RISK FACTORS FOR GASTRIC CANCER DEVELOPMENT. LITERATURE REVIEW

Anar B. Tulyayeva¹, <https://orcid.org/0000-0001-7149-0121>

Saule K. Balmagambetova¹, <https://orcid.org/0000-0003-4080-5383>

Gaziza A. Smagulova², <https://orcid.org/0000-0001-7222-620x>

Yerbolat M. Iztleuov³, <https://orcid.org/0000-0002-5303-8593>

Arip K. Koyshybaev¹, <https://orcid.org/0000-0002-6164-8009>

Olzhas N. Urazayev¹, <https://orcid.org/0000-0003-4426-342X>

Marzhan A. Aitmagambetova¹, <https://orcid.org/0000-0002-0346-5829>

Azamat B. Zharylgapov¹, <https://orcid.org/0000-0003-1609-8519>

Valery A. Toimanova¹, <https://orcid.org/0000-0002-2224-3789>

¹ The Department of Oncology and Visual Diagnosis, West Kazakhstan Medical University named after Marat Ospanov, Aktobe, Republic of Kazakhstan.

² Vice-Rector for Clinical and Scientific Work, Marat Ospanov West Kazakhstan Medical University, Aktobe, Republic of Kazakhstan.

³ The course of visual diagnostics, West Kazakhstan Medical University named after Marat Ospanov, Aktobe, Republic of Kazakhstan.

Introduction: Gastric cancer remains one of the main global oncological causes of death through both sexes. The review presents the latest data on epidemiology and characterizes risk factors for the development of gastric cancer, such as the state of the environment, infectious agents, unhealthy dietary and lifestyle. The issues of genetic predisposition and screening practices are briefly reported.

Objectives: to present a review of literature data on etiology and leading risk factors for the development of gastric cancer.

Search strategy: search and analysis of scientific publications across the databases and web-resources PubMed, CochranLibrary, Medscape (Medline), Globocan, ResearchGate, including CyberLeninka electronic library were performed. The depth of the search was 20 years, within 2000 - 2018, including the latest publications as of 2019. The review included sources according to their importance in evidence-based medicine: reports on randomized and cohort studies conducted on large populations (15); meta-analyzes (14) and systematic reviews (7). There were excluded: case-report articles, summaries of reports, personal messages and newspaper publications. A total of 119 publications were analyzed, of which 71 were included in this review.

Results: According to uptodate concepts, gastric cancer is a common multifactorial pathology, in the launch mechanism of which the leading roles are mostly being played by infection agents, disfavorable environment, unhealthy lifestyle and hereditary predisposition.

Conclusion: The role of a single factor in gastric cancer development is almost impossible to distinguish. The high-risk group consists of persons infected with *H. pylori*, with a burdened hereditary history, often with a low level of education and socio-economic status, committed to consuming unhealthy foods and living in ecologically unfavorable areas. Among people at high risk, screening is justified as clinically as economically.

Keywords: *gastric cancer, epidemiology, etiology, risk factors, screening.*

Түйіндеме

АСҚАЗАН ОБЫРЫНЫҢ ЭТИОЛОГИЯСЫ ЖӘНЕ ҚАУІПТІ ФАКТОРЛАРЫНА ЗАМАНАУИ КӨЗҚАРАС. ӘДЕБИЕТТІК ШОЛУ

Анар Б. Туляева¹, <https://orcid.org/0000-0001-7149-0121>

Сауле К. Балмагамбетова¹, <https://orcid.org/0000-0003-4080-5383>

Газиза А. Смагулова², <https://orcid.org/0000-0001-7222-620x>

Ерболат М. Изтлеуов³, <https://orcid.org/0000-0002-5303-8593>

Арип К. Койшыбаев¹, <https://orcid.org/0000-0002-6164-8009>

Олжас Н. Уразаев¹, <https://orcid.org/0000-0003-4426-342X>

Маржан А. Айтмагамбетова¹, <https://orcid.org/0000-0002-0346-5829>

Азамат Б. Жарылгапов¹, <https://orcid.org/0000-0003-1609-8519>

Валерия А. Тойманова¹, <https://orcid.org/0000-0002-2224-3789>

¹ Онкология және визуалды диагностика кафедрасы, Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медициналық университеті, Ақтөбе қ., Қазақстан Республикасы;

² Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медициналық университеті Клиникалық жұмыс және ғылыми жұмыс бойынша проректоры, Ақтөбе қ., Қазақстан Республикасы;

³ Визуалды диагностика курсы, Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медициналық университеті, Ақтөбе қ., Қазақстан Республикасы.

Әзектілігі: Асқазан обыры жыныс ерекшелігіне қарамастан, дүние жүзі обыр дерттемесі бойынша өлім көрсеткіші алдыңғы қатарында. Әдебиеттік шолуда асқазан обырының эпидемиология бойынша соңғы мәліметтері, обыр дамуына қауіп себептерінің сипаттамасы: сыртқы орта ерекшелігі, инфекциялық дерт, жайсыз

тамақтану мен өмір сүру салты баяндалған. Сонымен қоса тұқымқуалау ерекшелігі және скрининг бағдарламасы жөнінде қысқаша мәліметтер енгізілген.

Мақсаты: Асқазан обырының алдыңғы қатарлы қауіп себептерінің этиологиясы бойынша әдебиеттік шолу сипаттау.

Ізденіс стратегиясы: Globocan, PubMed, CochraneLibrary, Medscape (Medline), ResearchGate және электронды кітапхана CyberLeninka web-жүйелерінде ізденіс пен ғылыми жарияларымының мәліметтер базасында анализ жасалды. Зерттеу тереңдігі 20 жыл құрайды. 2000 жылдан - 20018 жылдары қосымша 2019 жыл мақалаларыда қарастырылған. Дәлелді медицина құрылымына сай әдебиеттік шолуға: Рандомизирленген қортындылар және үлкен популяциялы когортты зерттеулер (15); мета анализ (14), систематикалық шолу (7). Енгізілмеді: «Кейс-репорт» баяндамалары, есептердің түйіндемесі, жеке хабарламалар мен газет жарияланымдар. Барлығы 119 мақала талданды, олардың 71-і осы шолуда қамтылды.

Нәтижесі: Қазіргі тұжырымдамалар бойынша асқазан қатерлі ісігін бастауыш рөлі негізінде инфекция, қолайсыз экологиялық жағдай, зиянды өмір салты және тұқымқуалаушылық бейімділік болып табылатын ортақ, көп себепті дертке жатады.

Қорытынды: Асқазанның қатерлі ісігін дамуында жеке фактордың рөлің бөліп көрсету мүмкін емес. Жоғары қауіп тобына зиянды тағамдарды тұтынуға және экологиялық тұрғыдан қолайсыз аудандарда өмір сүруге бағытталған, білім деңгейі төмен және әлеуметтік-экономикалық мәртебесі төмен жиі созылмалы *H.pylori* инфекциясы ауруымен ауыратын адамдар кіреді. Жоғары қауіп тобына ұшыраған адамдар арасында скрининг бағдарламасын жүргізу клиникалық және экономикалық бағытта өзін ақтайды.

Негізгі сөздер: асқазан обыры, эпидемиология, этиология, қауіп факторлары, скрининг.

Библиографическая ссылка:

Туляева А.Б., Балмагамбетова С.К., Смагулова Г.А., Изтлеуов Е.М., Койшыбаев А.К., Уразаев О.Н., Айтмагамбетова М.А., Жарылгапов А.Б., Тойманова В.А. Современные представления об этиологии и факторах риска развития рака желудка. Обзор литературы // Наука и здравоохранение. 2019. 4 (Т.21). С. 20-27.

Tulyayeva A.B., Balmagambetova S.K., Smagulova G.A., Itzleuov Ye.M., Koyshybaev A.K., Urazayev O.N., Aitmagambetova M.A., Zharylgapov A.B., Toimanova V.A. Contemporary views on etiology and risk factors for gastric cancer development. Literature review. *Nauka i Zdravookhraneniye* [Science & Healthcare]. 2019, (Vol.21) 4, pp. 20-27.

Туляева А.Б., Балмагамбетова С.К., Смагулова Г.А., Изтлеуов Е.М., Койшыбаев А.К., Уразаев О.Н., Айтмагамбетова М.А., Жарылгапов А.Б., Тойманова В.А. Асқазан обырының этиологиясы және қауіпті факторларына заманауи көзқарас. Әдебиеттік шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2019. 4 (Т.21). Б. 20-27.

Актуальность.

Эпидемиология рака желудка.

Статистика заболеваемости по странам

По данным Международного агентства по исследованию рака (IARC), опубликованным в интернет-ресурсе Globocan, рак желудка (РЖ) остается одним из самых главных злокачественных заболеваний во всем мире, занимая 5-ое место в рейтинге наиболее часто диагностируемых и 3-е по ведущим причинам смертности от рака. Смертность от РЖ оценивается в пропорции 1 на каждые 12 онкологических смертей [9]. Более 70% случаев рака желудка встречается в развивающихся странах, из них примерно 50% приходится на Восточную Азию [23]. Уровень заболеваемости в Восточной Азии заметно возрос в последние годы, например, в Монголии, Японии и Республике Корея - стране с самыми высокими показателями по всему миру, тогда как в Северной Америке и Северной Европе, в некоторых регионах Африки показатели заболеваемости обычно низкие [9]. Среди мужчин это наиболее часто диагностируемый рак и ведущая причина онкологической смертности в странах Западной Азии, включая Иран, Туркменистан и Кыргызстан. В Казахстане заболеваемость раком желудка в 2018 году составила 12.3% на 100 тыс. населения, причем распространенность среди мужчин в 2 раза выше по сравнению с женщинами [9].

Гендерные различия

По сравнению с женщинами, у мужчин значительно выше риск развития кардиального (5-кратный риск) и некардиального (2-кратный риск) рака желудка [43]. Причина этой разницы не ясна, но определенные воздействия могут играть определенную роль, например, мужчины традиционно склонны курить больше, чем женщины. В последние годы выявлено, что эстрогены могут защитить от развития РЖ [40]. Отсроченная менопауза и повышенная фертильность так же могут снизить риск развития рака желудка, тогда как антиэстрогенные препараты, такие как тамоксифен, увеличивают риск [21, 59]. Установлено, что у женщин РЖ развивается в среднем на 10-15 лет позже, чем у мужчин [12]. Результаты проспективного когортного исследования в Сингапуре (Wang et al., 2018) подтверждают мнение о том, что у женщин с естественной менопаузой в возрасте 55 лет и старше риск развития РЖ на 50% ниже, чем у женщин с менопаузой до 45 лет. Использование эстроген замещающих препаратов более 3-х лет уменьшает риск развития заболевания на 60% и более [64].

Гистологические типы опухолей

Гистологический рак желудка демонстрирует выраженную гетерогенность как на архитектурном, так и на цитологическом уровне, часто с сосуществованием нескольких гистологических элементов. За последние

полвека гистологическая классификация рака желудка в значительной степени основывалась на критериях Lauren, в которых кишечный тип и аденокарцинома диффузного типа являются двумя основными гистологическими подтипами, плюс неопределенный тип как необычный вариант [35]. Относительные частоты составляют приблизительно 54% для кишечного типа, 32% для диффузного типа и 15% для неопределенного типа. Есть признаки того, что рак желудка диффузного типа чаще наблюдается у женщин и молодых людей [43, 11], тогда как аденокарцинома кишечного типа чаще связана с кишечной метаплазией и инфекцией *Helicobacter pylori* [39].

Целью данной работы является представление обзора современных литературных данных об этиологии и ведущих факторах риска развития рака желудка.

Стратегия поиска: проведен поиск и анализ научных публикаций в базах данных и web-ресурсах Globocan, PubMed, CochraneLibrary, Medscape (Medline), ResearchGate и электронной библиотеке CyberLeninka. Глубина поиска составила 20 лет, с 2000 по 2018 годы, включая последние публикации 2019 г. В обзор были включены источники согласно их значимости в рамках доказательной медицины: отчеты о рандомизированных и когортных исследованиях на больших популяциях (15); мета-анализы (14) и систематические обзоры (7). Исключены: статьи формата «кейс-репорт», резюме докладов, личные сообщения и газетные публикации. Всего было проанализировано 119 публикаций, из них 71 включены в данный обзор. Проведенный поиск научных публикаций и статистических данных по теме представлен на рис.1.

Рис. 1. Схема формирования обзора.
Поиск по базам данных и web-ресурсам:



Роль различных факторов риска по данным литературы.

Роль инфекционных агентов.

Helicobacter pylori:

Открытие в 1983 году *Helicobacter pylori* (HP) создало предпосылки для изучения инфекционного фактора. Роль HP в этиологии язвенной болезни желудка была доказана, и включение антибиотиков в схемы против язвенной терапии было настолько успешным, что в развитых странах практически полностью отказались от хирургического лечения язвенной болезни. Инфицированность HP происходит в детском возрасте, коррелирует с возрастом и в целом выше среди развивающихся стран. Мета-анализ 10 проспективных когортных исследований, где изучались образцы крови, взятые как у здоровых людей, у которых впоследствии развился РЖ, так и у контрольной группы, выявил, что у инфицированных статистически достоверно повышен риск развития РЖ (относительный риск равен 2,5) [2].

В 1994 году в IARC признали инфекцию *H. pylori* канцерогеном 1-го типа. *H. pylori* ответственна за 77% случаев дистального рака желудка и связана с развитием кишечного и диффузного гистотипов РЖ [32]. HP также является этиологическим фактором лимфом (лимфомы MALT).

HP - это граммотрицательная спиральная бактерия с широким спектром механизмов, которые позволяют колонизировать слизистую оболочку желудка и уклоняться от распознавания иммунного ответа хозяина [20]. Инфекция может сохраняться в течение несколько десятилетий и вызывать длительную воспалительную реакцию, способствующую злокачественной трансформации эпителия.

HP выделяет белок CagA, являющийся онкогенным белком, продуктом бактериального гена cagA, считающегося маркером вирулентности [67, 55]. Cag-позитивными являются почти все восточно-азиатские штаммы и 60-70% западно-европейских [64]. Между тем, только 1% инфицированных HP людей заболевают раком желудка. В некоторых африканских странах распространенность инфекции *H. pylori* очень высока, но риск развития РЖ очень низок, и это явление называется африканской энigmой [33].

Роль вирусов Эпштейна-Барра (EBV) и человеческого папилломавируса (HPV):

Многочисленные исследования в разных частях мира обнаружили наличие EBV в 5-16% случаев рака желудка, что подтверждает его возможную роль в качестве этиологического агента [10,15]. Мета-анализ 70 исследований показал, что распространенность EBV составляет до 9% во всех случаях РЖ, причем по всем

странам Азии, Европы, Северной и Южной Америки [51]. У пациентов-мужчин EBV-положительные опухоли встречаются в два раза чаще. Распространённость EBV в более чем 90% случаев была связана с развитием лимфоэпителиальной карциномы желудка [13]. Недавнее многоцентровое исследование показывает, что положительный результат EBV является благоприятным прогностическим показателем выживания [24].

Вирус папилломы человека причинно связан с онкогенезом при многих раковых заболеваниях, он ответствен в совокупности за 5% и более всех человеческих опухолей. Проведенные мета-анализы свидетельствуют о том, что HPV может играть потенциальную роль и в патогенезе рака желудка [49, 70].

Роль ионизирующего излучения и радиации

Ионизирующее излучение является еще одним вероятным фактором риска развития рака желудка, упомянутым в исследованиях [44, 22]. Гамма-излучение может играть потенциальную роль в развитии рака желудка [19], причем около 1% зарегистрированных случаев РЖ в Великобритании связаны с облучением [54]. *Dong et al.* в своих исследованиях пришли к выводу, что повышенная чувствительность к гамма-излучению прямо связана с повышенным риском рака желудка [22].

Долгосрочное наблюдение выживших в Хиросиме и Нагасаки установило радиацию как фактор риска развития РЖ [57]. Недавнее исследование выживших при лимфоме Ходжкина также показало, что облучение желудка имело связь «доза-ответ» с более высоким риском заболевания, причем у тех, кто одновременно получал химиотерапевтический препарат прокарбазин и радиотерапию, в 77 раз повышался риск последующего РЖ [50].

Казахстанские авторы на примере Приаралья показали, что неблагоприятная экологическая среда и воздействие радиационного фактора приводят к омоложению и росту онкологических заболеваний у детей, подростков и взрослых, что обусловлено химическим составом почвы и повышением уровня радиации [48].

Нитрозамины

Связь между РЖ и потреблением нитрозо соединений с пищей была широко исследована в Европе [36], но не выявлена. Тем не менее, эндогенное производство нитрозаминов было в значительной степени связано с риском не кардиального РЖ (отношение рисков 1,42). В когортном индийском исследовании 2017 года установлено, что уровень нитратов в питьевой воде > 45 мг/л оказался статистически значимым при прогнозировании риска развития рака с отношением шансов 1,20 [56].

Воздействие профессиональных факторов

Некоторые исследования указывают на влияние профессионального воздействия (контакты с химикатами, облучение) на повышение риска РЖ, в частности, у людей, подвергавшихся воздействию хрома, риск был на 27% выше [65]. Авторы Ji and Nemminki (2006) показали, что работники физического труда и фермеры подвержены более высокому риску РЖ в связи с воздействием цементной и минеральной

пыли [37]. В британском отчете по РКТ было доказано, что около 3% случаев РЖ у мужчин и 0,3% у женщин были связаны с профессиональным воздействием [6]. Raj et al. (2003) указывали на другие факторы профессионального риска, такие как плотницкое, сталелитейное дело и добыча олова [58].

Роль парадигмы питания в этиологии РЖ

Недостаточное, или нездоровое питание является важным предотвратимым фактором риска онкологических заболеваний, однако его влияние систематически не оценивалось. В исследовании, проведенном в 195 странах за период 1990-2017 гг., было количественно оценено потребление основных продуктов питания и влияние недостаточного потребления на онкологическую смертность и заболеваемость. В 2017 году 11,000,000 смертей и 255,000,000 (234–274) DALY (годы жизни, скорректированные по нетрудоспособности) были связаны с диетическими факторами риска. Высокое потребление натрия, низкое потребление цельного зерна и фруктов были основными факторами риска смерти в рамках DALY в общемировом масштабе [26]. Согласно французскому когортному исследованию, увеличение потребления сверх-обработанных (ultra-processed) пищевых продуктов на 10% было связано с повышенным риском смертности от всех форм рака на более чем 10% [24, 30].

Низкое потребление фруктов и овощей:

Международный фонд по исследованию рака и Американский институт рака (WCRF / AICR) еще в 2007 году указали, что не крахмалистые овощи и фрукты, вероятно, защищают от рака желудка [66]. В этом отчете потребление лука по 50 г в день было связано с 23% снижением риска РЖ, что было подтверждено недавним метаанализом [70]. Фрукты и овощи являются богатыми источниками витамина С, фолатов, каротиноидов и фитохимических веществ, которые могут ингибировать канцерогенез путем модуляции ферментов, метаболизирующих ксенобиотики. Однако, несмотря на многолетние исследования и правдоподобную гипотезу, эпидемиологическая литература остается противоречивой [41, 38]. Например, в одном из крупных когортных исследований не было найдено доказательств защитной функции фруктов [25], а в другом обнаружена статистически значимая обратная связь [27]. В китайской популяции высокого риска результаты тематического РКТ привели к статистически незначимому снижению заболеваемости и смертности от РЖ [46].

Употребление соли и переработанного мяса:

Высокое потребление соли связано с повышенным риском развития РЖ через прямое повреждение слизистой оболочки желудка с последующим воспалительным ответом и повышенной пролиферацией клеток. Потребление мяса также является возможным фактором риска развития РЖ. В некоторых исследованиях была обнаружена значительная связь между потреблением переработанного мяса и РЖ, особенно при наличии *H. pylori* [53].

Курение и алкоголь:

Курение оказывает разрушительное и необратимое воздействие на ткани желудка, что повышает риск

возникновения злокачественных новообразований. Выявлено, что 22% случаев РЖ в Великобритании были связаны с курением [47].

Что касается потребления алкоголя, результаты метаанализов достаточно единодушны: есть положительная связь между крепким алкоголем и риском развития РЖ. Доказано, что алкоголь создает механизм стимулирования рака, который включает в себя хроническую воспалительную реакцию на токсическое воздействие метаболитов этанола и цитокинов и, следовательно, увеличение потребления нитрозаминов [61, 52].

Другие факторы риска развития РЖ:

Социально-экономический (доход) и социальный (уровень образования) статусы также являются факторами риска, согласно результатам 10 исследований [69]. Социально-экономический статус является одной из наиболее важных детерминант здоровья человека, и для большинства людей состояние здоровья определяется в первую очередь темпами социально-экономического прогресса [63]. Что касается рака желудка, то хотя социально-экономический статус сам по себе не может быть связан с риском этого рака, он все же может быть ассоциирован с *Helicobacter pylori*, и может косвенно играть роль в заболеваемости [60]. Результаты метаанализа Uthman et al. (2013) показали, что риск РЖ был выше у людей с более низким социально-экономическим статусом [62], а в другом метаанализе высокий уровень образования был связан со снижением заболеваемости [7].

Ожирение является растущей проблемой в современном обществе и связано с целым рядом заболеваний, включая кардиальный рак желудка. По сравнению с лицами с индексом массы тела (ИМТ) <25, при ИМТ 30-35 отмечается двукратный риск, а при ИМТ > 40 риск развития рака пищевода и желудка в 3 раза выше [16]. Болезнь гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭРБ) тесно связана с 5-7 кратным риском развития аденокарциномы пищевода [34].

Наследственная предрасположенность к раку желудка. Современные скрининговые технологии.

Риск развития РЖ в 2-10 раз выше у пациентов с наследственной предрасположенностью [61]. Рак желудка может развиваться как часть семейных онкологических синдромов, включая наследственный диффузный рак желудка, синдром Линча, семейный аденоматозный полипоз, синдром Пизца-Джегерса и синдром Ли-Фраумени [52, 29].

Скрининг может проводиться в общей популяции (массовый скрининг) или только для лиц, у которых повышенный риск развития РЖ. Хотя эффективность массового скрининга на рак желудка все еще остается противоречивой [45], он проводится в Корее и Японии, где отмечается высокий уровень заболеваемости [42, 14]. Инфекция *H. pylori* и семейный анамнез рака желудка связаны с повышенным риском РЖ, поэтому людей с этими факторами можно отнести к группе высокого риска. Оптимальный возраст для начала скрининга рака желудка неясен. Сообщалось, что для развития РЖ на ранней стадии до прогрессирующей болезни потребуется 44 месяца [68]. Национальные рекомендации в Японии рекомендуют начинать скрининг в возрасте 50 лет, так же

как и авторы из других стран [4, 31]. В Корее Национальная программа скрининга рака желудка, начатая в 1999 году, рекомендует проведение либо эндоскопии, либо серии UGI (upper gastrointestinal series, рентгенография верхнего отдела ЖКТ) для лиц в возрасте 40 лет и старше каждые 2 года [17]. В результате примерно 46–67% случаев РЖ выявляются на ранней стадии скрининга [18], а 5-летняя выживаемость увеличилась с 43% в 1993–1995 годах до 69% в 2006–2011 годах, что свидетельствует о высокой эффективности скрининга [42].

В Казахстане скрининг РЖ и рака пищевода проводится с 50 лет с интервалом каждые 2 года, методом видеоэзофагогастродуоденоскопии, ЭГДС. Скрининг начат в пилотном режиме в отдельных регионах Казахстана с ежегодным расширением перечня регионов. В число регионов первого этапа включены регионы с самым высоким по стране уровнем заболеваемости раком пищевода и желудка: Восточно-Казахстанская, Западно-Казахстанская, Кызылординская, Павлодарская области, города Астана и Алматы [1].

Заключение.

Рак желудка является многофакторным онкологическим заболеванием, где роль отдельного фактора практически невозможно выделить. Группу высокого риска составляют лица, инфицированные *H. pylori*, с отягощенным наследственным анамнезом, часто с низким уровнем образования и социально-экономическим статусом, приверженные потреблению нездоровой пищи и живущие в экологически неблагоприятной местности. Среди лиц высокой группы риска проведение скрининговых мероприятий оправдано и клинически, и экономически.

Литература:

1. Обзор скрининга рака – КазНИОИР. <http://onco.kz/ru/o-rake/skrining/obzor-skrininga-raka/> (Дата обращения: 19.04.2019).
2. Заридзе Д.П. Эпидемиология и этиология злокачественных заболеваний Канцерогенез. – М.: Научный мир, 2000; С. 26–56.
3. Akiba S., Koriyama C., Herrera-Goepfert R., Eizuru Y. Epstein-Barr virus associated gastric carcinoma: epidemiological and clinicopathological features // *Cancer Sci.* 2008; 99: 195–201.
4. Areia M., Carvalho R., Cadime A.T. et al. Screening for gastric cancer and surveillance of premalignant lesions: a systematic review of cost-effectiveness studies // *Helicobacter.* 2013; 18: 325–337.
5. Bagnardi V., Rota M., Botteri E., et al. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose-response meta-analysis // *Br J Cancer.* 2015; 112: 580–593.
6. Bevan R., Young C., Holmes P., et al. Occupational cancer in Britain. Gastrointestinal cancers: liver, oesophagus, pancreas and stomach // *Br J Cancer.* 2012; 107: 33–40.
7. Bonequi P., Meneses-González F., Correa P., Rabkin C.S., Camargo M.C. (2013). Risk factors for gastric cancer in Latin-America: a meta-analysis // *Cancer Causes Control.* 2013; 24: 217–231.

8. Bravo L.E., van Doorn L.J., Realpe J.L., Correa P. Virulence-associated genotypes of *Helicobacter pylori*: do they explain the African enigma? // *Am J Gastroenterol.* 2002; 97: 2839–2842.
9. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA Cancer J Clin.* 2018; 68(6): 394–424.
10. Brown L.M. and Devesa S.S. Epidemiologic trends in esophageal and gastric cancer in the United States // *Surg Oncol Clin North Am.* 2002; 11: 235–256.
11. Caldas C., Carneiro F., Lynch H.T. et al. Familial gastric cancer: overview and guidelines for management // *J Med Genet.* 1999; 36: 873–880.
12. Camargo M.C., Goto Y., Zabaleta J. et al. Sex hormones, hormonal interventions, and gastric cancer risk: a meta-analysis // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012; 21: 20–38.
13. Camargo M.C., Kim W.H., Chiaravalli A.M., et al. Improved survival of gastric cancer with tumour Epstein-Barr virus positivity: an international pooled analysis // *Gut.* 2014; 63(2): 236–243.
14. Cancer Information Service. Cancer statistics in Japan 2013. Available at: <http://ganjoho.jp/>. Accessed August 6, 2015.
15. Carrascal E., Koriyama C., Akiba S., et al. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma in Cali, Colombia // *Oncol Rep.* 2003; 10: 1059–1062.
16. Chen Y., Liu L., Wang X. et al. Body mass index and risk of gastric cancer: a metaanalysis of a population with more than ten million from 24 prospective studies // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013; 22: 1395–1408.
17. Choi I.J. Gastric cancer screening and diagnosis // *Korean J Gastroenterol.* 2009; 54: 67–76.
18. Choi K.S., Kwak M.S., Lee H.Y. et al. Screening for gastric cancer in Korea: population-based preferences for endoscopy versus upper gastrointestinal series // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009; 18: 1390–1398.
19. Coglianò V.J., Baan R., Straif K., et al. Preventable exposures associated with human cancers // *J Natl Cancer Inst.* 2011; 103: 1827–1839.
20. Cover T.L., Blaser M.J. *Helicobacter pylori* in health and disease // *Gastroenterology.* 2009; 136: 1863–1873.
21. Derakhshan M.H., Liptrot S., Paul J. et al. Oesophageal and gastric intestinal-type adenocarcinomas show the same male predominance due to a 17 year delayed development in females // *Gut.* 2009; 58: 16–23.
22. Dong H., Jin X., Hu J., et al. High γ -radiation sensitivity is associated with increased gastric cancer risk in a Chinese Han population: A case-control analysis // *PLoS One.* 2013; 7: e43625.
23. 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.
24. Fiolet T., Srour B., Sellem L., et al. Consumption of ultra-processed foods and cancer risk: results from NutriNet-Santé prospective cohort // *BMJ.* 2018; 360: k322.
25. Freedman N.D., Subar A.F., Hollenbeck A.R. et al. Fruit and vegetable intake and gastric cancer risk in a large United States prospective cohort study // *Cancer Causes Control.* 2008; 19: 459–467.
26. GBD Diet Collaborators. Health Effects of Dietary Risks in 195 Countries, 1990–2017: a Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 // *The Lancet.* Published: April 03, 2019. Doi: [https://doi.org/10.1016/SO140-6736\(19\)30041-8](https://doi.org/10.1016/SO140-6736(19)30041-8).
27. Gonzalez C.A., Lujan-Barroso L., Bueno-de-Mesquita H.B. et al. Fruit and vegetable intake and the risk of gastric adenocarcinoma: a re-analysis of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST) study after a longer follow-up // *Int J Cancer.* 2012; 131: 2910–2919.
28. Gonzalez C.A., Pera G., Agudo A., et al. Smoking and the risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC) // *Int J Cancer.* 2003; 107: 629–634.
29. Guilford P., Blair V., More H., Humar B. A short guide to hereditary diffuse gastric cancer // *Hered Cancer Clin Pract.* 2007; 5: 183–194.
30. Hackethal V., Barclay L. Is Ultraprocessed Food Tied to Higher Mortality? // CME (Medscape) / ABIM / MOC / CE. Released: March 7, 2019.
31. Hamashima C., Shibuya D., Yamazaki H. et al. The Japanese guidelines for gastric cancer screening // *Jpn J Clin Oncol.* 2008; 38: 259–267.
32. Helicobacter and Cancer Collaborative Group. Gastric cancer and *Helicobacter pylori*. A combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts // *Gut.* 2001; 49: 347–353.
33. Holcombe C. *Helicobacter pylori*: the African enigma // *Gut.* 1992; 33: 429–431.
34. Hoyo C., Cook M.B., Kamangar F., Freedman N.D. et al. Body mass index in relation to oesophageal and oesophagogastric junction adenocarcinomas: a pooled analysis from the International BEACON Consortium // *Int J Epidemiol.* 2012; 41: 1706–1718.
35. Hwang S.W., Lee D.H., Lee S.H. et al. Preoperative staging of gastric cancer by endoscopic ultrasonography and multidetector-row computed tomography // *J Gastroenterol Hepatol.* 2010; 25: 512–518.
36. Jakszyn P., Bingham S., Pera G. Endogenous versus exogenous exposure to N-nitrosocompounds and gastric cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST) study // *Carcinogenesis.* 2006; 27: 1497–1501.
37. Ji J., Hemminki K. Socio-economic and occupational risk factors for gastric cancer: a cohort study in Sweden // *Eur J Cancer Prev.* 2006; 15: 391–397.
38. Kamangar F., Karimi P. The state of nutritional epidemiology: why we are still unsure of what we should eat? // *Arch Iran Med.* 2013; 16: 483–486.
39. Kaneko S., Yoshimura T. Time trend analysis of gastric cancer incidence in Japan by histological types, 1975–1989 // *Br J Cancer.* 2001; 84: 400–405.
40. Karimi P., Islami F., Anandasabapathy S. et al. Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening and prevention // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014; 23: 700–713.
41. Key T.J. Fruit and vegetables and cancer risk // *Br J Cancer.* 2011; 104: 6–11.
42. Korean Statistical Information Service. Cancer registration statistics in 2012. Available at: <http://kosis.kr/>. Accessed July 15, 2015.

43. 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.
44. Lee Y.Y., Derakhshan M.H. Environmental and lifestyle risk factors of gastric cancer // *Arch Iran Med.* 2013; 16: 358-365.
45. Leung W.K., Wu M.S., Kakugawa Y. et al. Screening for gastric cancer in Asia: current evidence and practice // *Lancet Oncol.* 2008; 9: 279-287.
46. Ma J.L., Zhang L., Brown L.M. et al. Fifteen year effects of Helicobacter pylori, garlic, and vitamin treatments on gastric cancer incidence and mortality // *J Natl Cancer Inst.* 2012; 104: 488-492.
47. Ma K., Baloch Z., He T.T., Xia X. Alcohol consumption and gastric cancer risk: A meta-analysis // *Med Sci Monit.* 2017; 23: 238-246.
48. Mamyrbayev A., Dyussebayeva N., Ibrayeva L., et al. Features of Malignancy Prevalence among Children in the Aral Sea Region // *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016; 17(12): 5217-5221.
49. Mesri E.A., Feitelson M. and Munger K. Human Viral Oncogenesis: A Cancer Hallmarks Analysis // *Cell Host Microbe.* 2014;15(3): 266-282.
50. Morton L.M., Dores G.M., Curtis R.E., et al. Stomach cancer risk after treatment for Hodgkin lymphoma // *J Clin Oncol.* 2013; 31: 3369-3377.
51. Murphy G., Pfeiffer R., Camargo M.C., Rabkin C.S. Meta-analysis shows that prevalence of Epstein-Barr virus-positive gastric cancer differs based on sex and anatomic location // *Gastroenterology.* 2009; 137: 824-833.
52. Oliveira C, Seruca R, Carneiro F. Genetics, pathology, and clinics of familial gastric cancer // *Int J Surg Pathol.* 2006;14: 21-33.
53. Parkin D.M. Cancers attributable to infection in the UK in 2010 // *Br J Cancer.* 2011; 105: 49-56.
54. Parkin D.M., Boyd L., Walker L.C. The fraction of cancer attributable to lifestyle and environmental factors in the UK in 2010 // *Br J Cancer.* 2011; 105: 77-81.
55. Piazzuelo M.B., Epplen M., Correa P. Gastric cancer: an infectious disease // *Infect Dis Clin N Am.* 2010; 24: 853-869.
56. Pinky T., Pawan L., Pranav N., Ensink H.J. The risk of cancer as a result of elevated levels of nitrate in drinking water and vegetables in Central India // *J Water Health.* 2017; 15(4): 602-614.
57. Preston D.L., Ron E., Tokuoka S., et al. Solid cancer incidence in atomic bomb survivors:1958-1998 // *Radiat Res.* 2007; 168: 1-64.
58. Raj A., Mayberry J.F., Podas T. Occupation and gastric cancer // *Postgrad Med J.* 2012; 79: 252-258.
59. Sheh A., Ge Z., Parry N.M. et al. 17 Beta-estradiol and tamoxifen prevent gastric cancer by modulating leukocyte recruitment and oncogenic pathways in Helicobacter pylori-infected INS-GAS male mice // *Cancer Prev Res (Phila).* 2011; 4: 1426-1435.
60. Soltani J., Jalil A., Soheila N., Sirous S. Prevalence of helicobacter pylori infection in children, a population-based cross-sectional study in west Iran // *Iran J Pediatr.* 2013; 23: 13-18.
61. Tramacere I., Negri E., Pelucchi C. et al. A meta-analysis on alcohol drinking and gastric cancer risk // *Ann Oncol.* 2011; 23: 28-36.
62. Uthman O.A., Jadidi E., Moradi T. Socioeconomic position and incidence of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis // *J Epidemiol Community Health.* 2013; 67: 854-860.
63. Vettore M.V., Faerstein E., Baker S.R. Social position, social ties and adult's oral health: 13-year cohort study // *J Dent.* 2016; 44: 50-56.
64. Wang Zh., Butler L.M., Wu A.H. et al. Reproductive factors, hormone use and gastric cancer risk: The Singapore Chinese Health Study // *Int J Cancer.* 2016; 138(12): 2837-2845.
65. Welling R., Beaumont J.J., Petersen S.J., et al. Chromium VI and stomach cancer: a meta-analysis of the current epidemiological evidence // *Occup Environ Med.* 2015; 72: 151-159.
66. Wiseman M. The second World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research Expert report. Food, nutrition, physical activity and the prevention of cancer: a global perspective // *Proc Nutr Soc.* 2008; 67: 253-256.
67. Wroblewski L.E., Peek R.M. Helicobacter pylori in gastric carcinogenesis mechanisms// *Gastroenterol Clin N Am.* 2013; 42: 285-298.
68. You W.C., Brown L.M., Zhang L. et al. Randomized double-blind factorial trial of three treatments to reduce the prevalence of precancerous gastric lesions // *J Natl Cancer Inst.* 2006; 98: 974-983.
69. Yusefi A., Bagheri L., Bastani P. et al. Risk Factors for Gastric Cancer: A Systematic Review // *Asian Pac J Cancer Prev.* 2018; 19(3): 591-603.
70. Zeng Zhi-Ming, Luo Fei-fei et al. Human papillomavirus as a potential risk factor for gastric cancer: a meta-analysis of 1,917 cases // *Onco Targets Ther.* 2016; 9: 7105-7114.
71. Zhou Y., Zhuang W., Hu W. et al. Consumption of large amounts of allium vegetables reduces risk for gastric cancer in a meta-analysis // *Gastroenterology.* 2011; 141: 80-89.

References:

1. *Obzor skringinga raka – KazNIIOiR* [Cancer Screening Review – KazRIOaC] [<http://onco.kz/ru/o-rake/skrining/obzor-skrininga-raka/>] (Accessed: 19.04.2019). [in Russian]
2. *Zaridze D.G. Epidemiologiya i etiologiya zlokachestvennykh zabolevanii. Kantserogenez – M.: Nauchnyi mir* [Epidemiology and etiology of malignant diseases. Carcinogenesis - M.: Scientific world], 2000; pp. 26-30, 34-56. [in Russian]

Контактная информация:

Туляева Анар Балкашевна – PhD докторант по специальности «Медицина» Западно-Казахстанского медицинского университета имени Марата Оспанова.

Почтовый адрес: Казахстан, 030019, г. Актобе, ул. Маресьева, 68.

E-mail: dekart_85@mail.ru

Телефон: +77016599861