

**Е.И. Рабинович, В.Ф. Обеснюк, С.В. Поволоцкая, С.Н. Соколова,
В.А. Турдакова**

**ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ФАКТОРОВ РИСКА НА РАЗВИТИЕ
АТРОФИЧЕСКОГО ГАСТРИТА У РАБОТНИКОВ ПРЕДПРИЯТИЯ
АТОМНОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ**

**E.I. Rabinovich, V.F. Obesnyuk, S.V. Povolotskaja, S.N. Sokolova,
V.A. Turdakova**

**Impact Assessment of Carcinogenic Factors on the Atrophic Gastritis
in the Cohort of Workers of the Nuclear Facility**

РЕФЕРАТ

Цель: Исследование влияния экзо- и эндогенных факторов риска на развитие атрофического гастрита, являющегося предраковым заболеванием желудка, у работников предприятия атомной промышленности Производственного объединения «Маяк» (ПО «Маяк»).

Материал и методы: В исследование было включено 542 чел., из них 438 чел. — работники ПО «Маяк». Основными профессиональными вредностями для персонала предприятия являются возможное пролонгированное внешнее гамма-облучение и (или) внутреннее облучение α -частицами, а также воздействие химическими веществами. Группа сравнения состояла из 104 лиц, не подвергавшихся воздействию вредных производственных факторов. Функциональное состояние желудка оценивали серологическим методом при помощи технологии GastroPanel. Оценку статистической значимости различий проводили по таблицам сопряженности по статистике χ^2 с вычислением p , а также по показателю относительного риска.

Результаты: Согласно полученным результатам, распространенность атрофического гастрита среди работников ПО «Маяк» была статистически значимо выше, чем среди лиц, не подвергавшихся воздействию вредных профессиональных факторов (14,8 % против 4,8 %, p менее 5 %). Статистическая оценка показала влияние как производственных, так и непроизводственных факторов на развитие атрофического гастрита. Так, отмечено достоверное возрастание относительного риска атрофического гастрита при внешнем облучении в дозах 150 мГр и выше (ОР = 3,62, 90 % ДИ 1,53–9,12) и воздействии неорганических химических соединений (ОР = 1,58, 90 % ДИ 1,04–2,33). Предрасполагающее влияние на развитие атрофического гастрита оказали семейный анамнез рака желудка (ОР = 2,27, 90 % ДИ 1,29–3,57); наличие незлезенных заболеваний желудка (ОР = 1,68, 90 % ДИ 1,08–2,5); женский пол (ОР = 1,53, 90 % ДИ 1,05–2,21). В то же время статистически значимый сдерживающий эффект на развитие атрофического гастрита выявлен для фактора курения (ОР = 0,51, 90 % ДИ 0,3–0,78). Полученные данные могут служить основой для дальнейших исследований по уточнению оценок риска радиационно-индуцированных предраковых заболеваний желудка и ставить вопрос о необходимости выявления атрофического гастрита у работников, подвергающихся профессиональному воздействию ионизирующим излучением и химическими веществами, с целью проведения индивидуальной профилактики рака желудка.

Ключевые слова: радиационное воздействие, факторы канцерогенного риска, рак желудка, атрофический гастрит, «Гастропанель»

ABSTRACT

Purpose: Research of exogenous and endogenous risk factors of atrophic gastritis (AG) appearing among the workers of atomic enterprise “Mayak”.

Material and methods: 542 individuals were enrolled into research, 438 of them are workers of “Mayak”. The main health hazards for the “Mayak” personnel are possible long-term external γ -exposure and (or) internal exposure with α -particles, as well as the effects of ecotoxic chemicals. The control group consisted of 104 individuals never exposed to any occupational factors. Functional status of the stomach was investigated by GastroPanel test-system (Biohit, Finland). Assessment of statistical significance of the differences was performed on χ^2 statistics calculating the p -value as well as applying contingency tables with further calculations of relative risk.

Results and conclusions: According to the results the incidence of atrophic gastritis among Mayak PA workers exceeded those among the individuals never exposed to harmful occupational factors (14.8 % against 4.8 %; $p < 0.05$). Statistical analysis showed that both occupational and non-occupational factors affect the development of AG. Thus, a significant increase of relative risk of atrophic gastritis was stated in relation to external exposure with doses equal to 150 mGy and higher (RR = 3.62, 90 % CI 1.53–9.12) in relation to influence of inorganic compounds (RR = 1.58, 90 % CI 1.04–2.33). Family anamnesis of stomach cancer (RR = 2.27, 90 % CI 1.29–3.57), non-ulcerous gastritis (RR = 1.68, 90 % CI 1.08–2.5), female gender (RR = 1.53, 90 % CI 1.05–2.21) had predisposing influence on development of AG. At the same time a statistically significant deterrent effects for development of AG was detected for smoking factor (RR = 0.51, 90 % CI 0.31–0.78). The data obtained are of great importance, and the question on purposeful detection of AG among the workers exposed to occupational radiation and chemical factors arises. Taking into account the effects of non-occupational carcinogenic factors an elaboration of an individual program of cancer prevention appears.

Key words: radiation exposure, carcinogenic factors, gastric cancer, atrophic gastritis, “GastroPanel”

Введение

Мировое сообщество обеспокоено высоким уровнем заболеваемости злокачественными новообразованиями желудка [1]. Попытки снизить заболеваемость, предпринимаемые в разных странах и преимущественно направленные на расширение охвата населения скрининговыми программами выявления рака желудка (РЖ), себя не оправдали. Более эффективной стратегией снижения онкологического риска считают профилактику, основанную на ранней диагностике предраковых заболеваний желудка, к которым относится атрофический гастрит (АГ) [2, 3]. Установлено, что у лиц с АГ имеет место многократное возрастание риска неопластической трансформации [4]. Результаты изучения показателей заболеваемости и смертности от злокачественных заболеваний среди персонала первого в нашей стране предприятия атомной промышленности — производственного объединения «Маяк» (ПО «Маяк»), — свидетельствуют, что РЖ занимает 3-е ранговое место в структуре злокачественных новообразований среди мужчин и 4-е — среди женщин [5]. Отмечено увеличение частоты хронического гастрита (в 70 % случаев АГ) [6]. Многочисленные факторы риска развития атрофического гастрита, взаимодействуя между собой, могут модифицировать конечный результат. В этой связи важным является изучение направленности и степени выраженности влияния каждого из факторов. В то же время в литературе отсутствуют данные о статистической оценке вклада нерадиационных и радиационных факторов в развитие АГ у лиц, подвергающихся профессиональному радиационному воздействию. Целью настоящей работы явилось исследование характера и силы влияния различных факторов канцерогенного риска на развитие АГ у работников ПО «Маяк».

Материал и методы

Настоящая работа носила характер рандомизированного контролируемого поперечного исследования. Участниками исследования явились 542 чел. в возрасте 40 лет и старше без ограничений по полу, этнической принадлежности, роду профессии. Основную группу составили 438 чел., работавших на плутониевом производстве, радиохимическом и реакторном производствах ПО «Маяк». По роду своей деятельности работники контактировали с источниками ионизирующих излучений и могли подвергаться воздействию пролонгированного внешнего γ -облучения и/или внутреннего облучения α -частицами (преимущественно, ^{239}Pu). Кроме того, часть работников подвергалась воздействию промышленных химических соединений. В группу сравнения были включены 104 жителя Озерска (город, находящийся в непосредственной близости к ПО

«Маяк»), не контактировавшие в своей профессиональной деятельности с источниками ионизирующих излучений и вредными химическими веществами, не проживавшие на территориях, загрязненных радионуклидами, не принимавшие участие в ликвидации последствий радиационных аварий.

Для оценки функционального состояния желудка был проведен клиничко-лабораторный скрининг. Обследование начинали после получения подписанного информированного согласия. Сбор анамнестических сведений проводили путем интервьюирования по разработанному вопроснику и при изучении медицинской документации. У каждого пациента в сыворотке крови определяли содержание пепсиногена-1 (ПГ-1) — маркера ферментообразующей функции желудка; гастрин-17 (Г-17) — маркера гормонпродуцирующей функции желудка и антител к *H. pylori* — маркера хеликобактерной инфекции с использованием иммуноферментных тест-систем GastroPanel (Финляндия). Данный комплексный подход позволяет выделить лиц с различными фенотипами состояния слизистой оболочки желудка (СОЖ), не прибегая к инвазивным инструментальным методам [7]. В настоящее время тестовая панель используется в целях раннего выявления пренеопластических заболеваний желудка, особенно в странах с высокой заболеваемостью РЖ [7, 8]. Функциональное состояние СОЖ квалифицировали в соответствии с диагностическим программным алгоритмом Gastrosoft как норма, неатрофический гастрит (НГ) и атрофический гастрит (АГ). Именно эти фенотипы состояния СОЖ, установленные в процессе настоящего скрининга, явились предметом статистического анализа.

При математической обработке учитывали 13 количественных и категориальных показателей: возраст; пол; наличие заболеваний желудка до скрининга; наличие РЖ или язвенной болезни (ЯБ) у родителей с учетом пола; прием препаратов, повреждающих СОЖ (нестероидные противовоспалительные средства, антиагреганты); курение; употребление алкоголя; доза внешнего γ -облучения; содержание инкорпорированных радионуклидов; наличие контакта с химическими соединениями на рабочем месте.

Исследовались разнообразные проекции облака полученной многомерной выборки на пространства меньшей размерности с целью выделения кластеров либо с целью оценки характера изменчивости внутри обнаруженного кластера. В последнем случае подход к анализу данных известен как метод главных направлений [9]. Для оценки статистической значимости вычисляли традиционный показатель p с использованием статистики χ^2 . Кроме того, в работе применялись однофакторные байесовские оценки отношения частот в выделяемых группах сравнения с анализом статистической значимости различий по таблицам сопряженности [10, 11]. Для этой цели все исследуемые лица из выборки подразделяли на две группы

в зависимости от наличия или отсутствия фактора. Такое группирование характерно для схемы case–base и является простейшим вариантом клинико-эпидемиологического исследования, родственного широко известной схеме case–control, но не совпадающего с последней по методу формирования выборки [12]. В зависимости от наличия или отсутствия исследуемого исхода (для данной работы — атрофического гастрита) группы были разбиты на «случаи» и «контроли». Результатом исследования по схеме case–base явилась оценка отношения долей «случаев» в двух сравниваемых по фактору группах. Оцениваемая величина называется относительным риском (ОР) и не тождественна отношению шансов и показателю отношения правдоподобий, используемых в методе case–control. Доля «случаев» в базе каждой группы формально соответствует выборочному риску наступления специфических событий, являющемуся случайной величиной. В рамках байесовской статистики доля подчиняется известному β -распределению. Зная его, можно оценивать достоверные границы имеющегося однократного наблюдения, а также строить распределение для любых вторичных показателей. Алгоритм оценки распределения показателя ОР известен [10]. Наличие двух β -распределений для сравниваемых групп позволило также сформулировать гипотезы о статистической значимости/незначимости наблюдаемых отклонений и оценить ошибки II и I рода в соответствии с подходом, продиктованным действующи-

ми метрологическими рекомендациями Госстандарта России [13] и существующим опытом [14].

Результаты и обсуждение

Обследованные группы были сопоставимы по возрасту и полу, доля мужчин составила 65 % и 62,5 % в основной группе и группе сравнения соответственно (табл. 1). Диапазон техногенных доз внешнего γ -облучения для работников ПО «Маяк» составлял от 0 до 460 мГр, а содержание ^{239}Pu — от 0 до 7,84 кБк. В настоящем исследовании были использованы реконструированные дозы Дозиметрической системы работников ПО «Маяк»-2008 (ДСРМ-2008), созданной в результате российско-американского сотрудничества [15]. Сведения о контакте с вредными химическими веществами (согласно приказу МЗ и СР РФ № 83 от 16.08.2004 г.) были получены из выписок по результатам ежегодных медицинских осмотров работников ПО «Маяк».

В табл. 2 представлены заключения о фенотипах состояния СОЖ для всей выборки. Сопоставление данных о распространенности АГ, регистрируемого с применением GastroPanel, в группе лиц, не подвергавшихся воздействию вредных производственных факторов, с литературными сведениями оказалось затруднительным. Чаще всего обследовали пациентов с уже имеющейся желудочной патологией [16], в ряде исследований оценивалась частота отдельных видов

Таблица 1

Характеристика анализируемой выборки

Параметры	Основная группа (работники ПО «Маяк»)				Группа сравнения (работники городских организаций)
	Суммарно	Реакторное	Радиохимическое	Плутониевое	
Численность, чел.	438	178	158	102	104
мужчины	287 (65 %)	130 (73 %)	96 (61 %)	61 (60 %)	65 (62,5 %)
женщины	151	48	62	41	39
Возраст, лет	40÷74	40÷61	40÷74	42÷70	40÷84
Дозы внешнего облучения, мГр	0÷460	0÷460	0÷450	0÷210	0
Содержание Pu, кБк	0÷7,84	0÷0,74	0÷7,84	0÷0,85	0
Контакт с химическими соединениями, чел. (%)	108 (25 %)	20 (11,2 %)	55(34,8 %)	33 (32,4 %)	2 (1,9 %)

Таблица 2

Распределение различных фенотипов состояния слизистой оболочки желудка (СОЖ) у лиц обследованной выборки

Группы		Распределение различных фенотипов состояния СОЖ, центральная оценка (диапазон), %		
		Функция СОЖ в норме	Неатрофический гастрит	Атрофический гастрит
Сравнения	работники городских организаций (104 чел.)	12,5 (7,5–20,2)	82,7 (74,3–80,7)	4,8 (2,1–10,8)
	работники основных подразделений ПО «Маяк» (438 чел.)	15,5 (12,4–19,2)	69,7 (65,2–73,8)*	14,8 (11,8–18,5)*
Основная	плутониевое производство (102 чел.)	16,7 (10,7–25,1)	64,7 (55,0–73,3)*	18,6 (12,3–27,3)*
	реакторное производство (178 чел.)	14,0 (9,7–19,9)	72,5 (65,5–78,5)	13,5 (9,2–19,3)*
	радиохимическое производство (158 чел.)	16,5 (11,5–23,0)	69,5 (62,0–76,2)	19,9 (9,4–20,2)*

Примечание:

*— различия с группой сравнения статистически значимы по Пирсону, $p < 5 \%$

локализаций АГ и/или использовались иные количественные критерии атрофических изменений СОЖ [17, 18]. Близкие результаты были получены в схожей по дизайну работе О.Ю. Дорн с соавт. [19]: в цитируемой работе уровень распространенности АГ всех типов составил 4,1 %, а в нашем исследовании — 4,8 %.

В группе работников ПО «Маяк» и в группе сравнения лица с нормальной функцией СОЖ встречались в 15,5 % и 12,5 % соответственно, с отклонениями от нормы (неатрофический и атрофический гастриты) — в 84,5 % и 87,5 % соответственно. В обеих группах встречаемость хеликобактер-инфицированных лиц была примерно одинаковой — 80,4 % (352 чел. из 438) в основной группе и 85,6 % (89 чел. из 104) в группе сравнения. В структуре патологии наибольшее представительство имели лица с неатрофическим гастритом (69,7 % и 82,7 % соответственно в группе работников ПО «Маяк» и сравнения). Несмотря на то, что у части пациентов НГ является бессимптомным, его опасность состоит в возможной трансформации в атрофический гастрит при определенном стечении предрасполагающих факторов. Следует отметить, что доля лиц с АГ была статистически значимо выше в основной группе (14,8 %) по сравнению с группой сравнения (4,8 %), $p < 0,05$. Эти отличия прослеживались также и для работников отдельных производств.

Как известно, прогностическое значение для развития РЖ имеет локализация атрофических изменений в желудке. Различают АГ тела желудка, антрального отдела и мультифокальный гастрит. В группе сравнения наиболее часто встречался АГ тела желудка, его вклад составлял 80 %, в 4 раза меньше вклад АГ антрального отдела — 20 %. Ни одного случая мультифокального гастрита не было отмечено. Подобная закономерность отмечена и для работников атомного предприятия: около 68 % АГ локализовались в теле желудка, 25 % — в антральном отделе, на пангастрит приходилось примерно 8 %. Риск злокачественного перерождения повышается в линейке: гастрит тела желудка → антральный гастрит → мультифокальный гастрит [4]. В литературе нам не встретились работы, касающиеся распространенности АГ среди работников, контактирующих с источниками ионизирующих излучений. Однако есть сведения о том, что у работников других опасных профессий (например, при техногенном пылевом воздействии) уровень распространенности АГ был в 3–5 раз выше, чем в группе контроля [19].

Среди факторов, предрасполагающих к развитию атрофических изменений СОЖ, можно выделить эндогенные, в том числе наследственно-конституциональные, и экзогенные [20]. Появились сведения о том, что в развитии не только РЖ, но и АГ заметную роль играет генетическая нестабильность [21]. Например, показано существенное возрастание риска АГ у лиц с генотипом *PGC del/del* (гена, регули-

рующего синтез пепсиногена): $OR = 3,11$, 95 % ДИ 1,44–6,71 [22]. К экзогенным факторам относят табакокурение, употребление алкоголя, нерегулярный прием пищи, диетологические погрешности, длительное и беспорядочное применение медикаментов, повреждающих СОЖ, неблагоприятную экологическую обстановку. С момента открытия *H. pylori*, паразитирующего в слизистой желудка, этой бактерии придается большое значение в развитии атрофических изменений: на фоне персистенции *H. pylori* в СОЖ может манифестировать каскад явлений, приводящих к раку желудка [3].

Корректному выявлению роли факторов, способных повлиять на показатель распространенности заболевания в популяции, обычно мешают их коррелируемая взаимная изменчивость, стохастичность, значительная внутрипопуляционная биологическая вариабельность переменных. Поэтому отдельным важным вопросом является установление однородности выборки относительно детерминированных факторов. Результат расположения всех наблюдений в пространстве трех главных направлений изменчивости для всей совокупности показан на рис. 1 и 2. Анализ индивидуальных записей позволил выявить главные отличия, свойственные двум наблюдаемым кластерам — «малому» по своей численности (12 чел.) и «среднему» (52 чел.). Как оказалось, доминантным идентифицирующим признаком «малого» кластера является наличие наследственной предрасположенности к РЖ, при этом у 11 чел. этим заболеванием страдала мать и только у одного — отец. Обращает внимание, что из всей выборки численностью 542 чел. именно у этих 11 человек были матери, больные раком желудка. Основной признак «среднего» кластера — семейный анамнез язвенной болезни (ЯБ) желудка или 12-перстной кишки, причем у всех 52 членов кластера ЯБ страдали только отцы. Остальные факторы в меньшей мере обусловили принадлежность к «малому» и «среднему» кластеру.

В табл. 3 представлены результаты оценки статистической значимости влияния предрасполагающих непроизводственных факторов на развитие АГ. При этом кроме вычисления традиционного показателя p по статистике χ^2 были использованы альтернативные методы определения мер ошибок. Разные меры соответствуют оценке вероятности событий несколько различающихся по смыслу, поэтому будут иметь разную величину. По нашим наблюдениям, величина p не является полноценным аналогом оценок ошибки I рода, так как опирается на понятие ожидаемого числа событий и их нормального приближения при оценке распределения. На самом деле в четырехпольном исследовании нормально распределенные величины не встречаются ни в одной клетке таблицы, ни в комбинации этих клеток. Дискретные числа «случаев» в однородных выборках фиксированного объема подчиняются биномиальному распределению, а

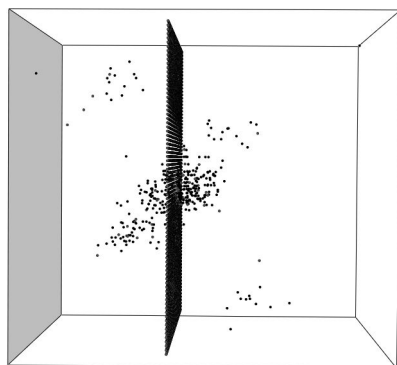


Рис. 1. Проекция 542 наблюдений из 13-мерного пространства «внешних» переменных состояния в трехмерное субпространство главных направлений изменчивости. Плоскость в центре куба — плоскость первых двух главных направлений. Проекция наблюдений на нее изображена на следующем рисунке

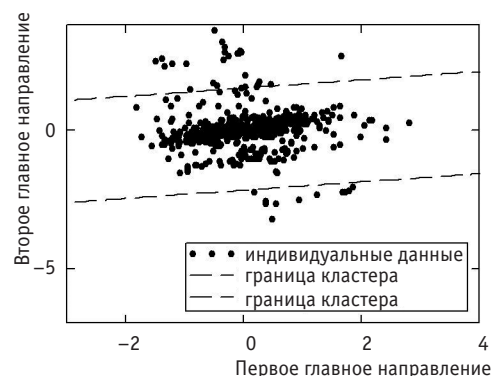


Рис. 2. То же, что и на предыдущем рисунке, в проекции на плоскость двух главных направлений (нулевая третья главная координата)

Таблица 3

Оценка влияния факторов непроизводственного характера на распространенность атрофического гастрита в исследованных выборках

Предрасполагающий фактор	Наличие фактора				Оценка ошибочности заключения о наличии связи			ОР (90 % ДИ)
	Есть		Нет		<i>p</i> , Пирсон, %*	Ошибки I и II рода, %**	<i>p</i> {ИОР<0}, %***	
	<i>n</i>	АГ	<i>n</i>	АГ				
Работники ПО «Маяк» (<i>n</i> = 438 человек)								
Наследственная предрасположенность к РЖ	26	8	412	57	1,8	3,3	1,1	2,27 (1,29–3,57)
Гастрит в анамнезе	72	16	366	49	5,4	7,4	2,7	1,68 (1,08–2,50)
Пол (женский)	151	29	287	36	7,6	9,2	3,1	1,53 (1,05–2,21)
Прием препаратов, повреждающих СОЖ	207	36	231	29	15,5	15,8	7,8	1,38 (0,95–2,01)
Курение (оба пола)	157	14	281	51	0,9	2,9	99,6	0,51 (0,31–0,78)
Употребление алкоголя	331	49	107	16	97,0	48,8	54,4	0,97 (0,65–1,52)
Наследственная предрасположенность к ЯБ	49	5	389	60	33,3	25,7	79,7	0,73 (0,34–1,33)
Работники городских организаций (<i>n</i> = 104 человека)								
Наследственная предрасположенность к РЖ	2	0	102	5	—	20,8	16,2	3,73 (0,29–14,7)
Гастрит в анамнезе	28	2	76	3	—	27,6	20,3	1,92 (0,50–6,71)
Пол (женский)	39	2	65	3	—	43,4	40,8	1,20 (0,31–4,23)
Прием препаратов, повреждающих СОЖ	41	3	63	2	—	24,8	16,7	2,08 (0,59–8,08)
Курение (оба пола)	34	1	70	4	—	39,2	64,9	0,73 (0,14–2,68)
Употребление алкоголя	84	3	20	2	—	16,6	90,9	0,35 (0,10–1,31)
Наследственная предрасположенность к ЯБ	15	0	89	5	—	39,6	63,5	0,68 (0,05–3,33)

Примечания:

В графу «гастрит в анамнезе» не включены язвенно-подобные гастриты

* — различия достоверны при значении $< 5\%$

** — различия достоверны при значении $< 10\%$

*** — различия достоверны при значении $< 5\%$ или $> 95\%$

их непрерывная доля — β -распределению. Это обстоятельство порождает неустранимое систематическое смещение оценки вероятности ошибки статистического вывода.

В качестве альтернативы предлагается рассматривать либо два фактических β -распределения оценок доли случаев, что дает оценки ошибок I и II рода, либо одно фактическое распределение разности β -распределенных долей. В первом случае в качестве уровня значимости, позволяющего идентифицировать статистическую значимость отличий абсолют-

ного риска исследуемых событий в сравниваемых группах, была принята величина $\sim 10\%$ при условии равенства ошибок I и II рода. Замечено, что типичным критическим значениям p от 1% до 5% соответствует уровень истинных ошибок I и II рода менее 10% . Известно также, что 10% -ый уровень для ошибки II рода соответствует 90% мощности вывода о значимости наблюдаемых отклонений, что широко распространено в статистике. Иногда известные экспертные организации в области радиационно-эпидемиологических исследований (НКДАР) применяют и

менее жесткие требования — до 80 % мощности вывода [23].

В другом случае в качестве меры ошибки статистического вывода оценена также вероятность наблюдения событий с отрицательным избыточным риском (ИОР). В отличие от величины p , это — направленный критерий. Очевидно, в тех ситуациях, когда $p\{\text{ИОР} < 0\} < 5\%$ или $p\{\text{ИОР} < 0\} > 95\%$, можно говорить о статистической значимости отличий.

Наконец, для окончательного заключения о мере воздействия predisposing факторов на развитие АГ использовали вычисление относительного риска, рассматриваемого как отношение двух β -распределенных величин. Как оказалось, по всем оценочным критериям согласие было достигнуто для факторов наследственной предрасположенности и курения. По другим факторам векторы оценок совпадали, разница заключалась лишь в степени достоверности выводов (табл. 3). Таким образом, использование различных видов статистической оценки подтверждает неслучайный характер наличия или отсутствия влияния изученных факторов риска на развитие АГ.

Авторы отдают себе отчет в том, что анализ данных в 13-мерном факторном пространстве предполагает завершение исследования с использованием многофакторной статистической регрессии, например, подобной логистической. Однако анализ сознательно отложен на будущее, поскольку до выявления основных закономерностей невозможно остановиться на какой-либо предпочтительной многофакторной модели, адекватно описывающей всю совокупность наблюдений, и проводить его распространенным методом пошаговой регрессии. Полное многофакторное исследование фактически было заменено разнообразными проекциями на пространства меньшей размерности. По мере накопления наблюдений работа с многофакторными моделями будет продолжена.

В зависимости от направленности влияния на развитие АГ непроизводственные факторы в группе профессиональных работников ПО «Маяк» можно подразделить следующим образом:

- факторы, увеличивающие риск развития АГ: рак желудка у родственников первой линии родства; женский пол; наличие у пациента не язвенно-подобных гастритов;
- факторы, влияние которых статистически не значимо: употребление алкоголя, наследственная предрасположенность к ЯБ, прием препаратов, повреждающих слизистую оболочку желудка (СОЖ);
- фактор, статистически значимо снижающий риск развития АГ: курение.

Роль генетического полиморфизма в развитии предопухолевых изменений эпителиоцитов СОЖ представлена в целом ряде молекулярно-генетических работ [21]. Значительно меньше сведений о реализации семейной предрасположенности на организ-

менном уровне. Показано, что у 50 % лиц, имеющих матерей с АГ, возникает АГ [24]. Настоящее исследование — одно из немногих, в котором продемонстрирована связь между развитием АГ у пациента и семейным анамнезом РЖ. При этом преимущество в плане передачи наследственной предрасположенности имели матери, больные РЖ. Действительно, у представителей выделенного «малого» кластера, имевших наследственную предрасположенность к РЖ по материнской линии, АГ диагностирован в 42 % случаев. Напротив, среди членов «среднего» кластера без семейного анамнеза РЖ АГ наблюдался только в 8 % случаев. Таким образом, неоднородность исследуемой выборки в определяющей мере была связана с фактором наследственности.

Представление о влиянии пола на развитие АГ в литературе неоднозначно. Сообщают об отсутствии гендерных различий [25]. В то же время есть сведения о более высоком риске развития АГ среди женщин [26], что согласуется с полученными нами данными о повышении риска АГ у женщин (табл. 3).

Значимость курения в развитии АГ является дискуссионной. Опубликованы данные об отсутствии связи между курением и развитием АГ [27, 28]. Из результатов настоящей работы следует, что курение снижает риск атрофии СОЖ. Это, на первый взгляд, кажется парадоксальным и входит в противоречие с существующим представлением о курении как predisposing факторе развития РЖ [20]. Одним из предположений отсутствия влияния курения на развитие АГ может быть наличие конкурентных взаимоотношений на уровне регуляции или генетического доминирования за места связывания между действием никотина и гуморальных факторов атрофии СОЖ. Известно, что при длительном воздействии никотина увеличивается масса главных и париетальных клеток желудка и стимулируется выработка пепсиногена-1 [29], что способствует реализации предрасположенности к развитию ЯБ и других кислотозависимых заболеваний, но не атрофии СОЖ. Действительно, в нашем исследовании у курящих лиц уровень ПГ-1 был в 1,4 раза выше, чем у некурящих. Коэффициент корреляции между индивидуальными значениями концентрации ПГ-1 и статуса курения составил 0,16 при пороге значимости 0,09 с уровнем $p = 0,05$. Относительный риск ЯБ среди курящих лиц был выше, чем у некурящих, и составил 1,57 (90 % ДИ 1,20–2,05).

Поскольку факт наличия антител к *H. pylori* являлся в данном исследовании составной частью алгоритма заключения о функциональном статусе СОЖ, мы сочли некорректным проводить оценку риска развития АГ под воздействием хеликобактерной инфекции. Следует отметить, что не все АГ ассоциированы с *H. pylori*. Выделен отдельно морфологический тип АГ, так называемый аутоиммунный АГ, который развивается в отсутствие *H. pylori*. Как

следует из данных табл. 4, различия между основной группой и группой сравнения по частоте АГ, не обусловленного хеликобактериозом, были статистически незначимыми. Напротив, распространенность *H. pylori*-ассоциированного АГ среди лиц основной группы была выше, чем среди лиц группы сравнения. При сопоставлении распространенности АГ двух типов внутри каждой из групп обращает внимание, что в отличие от группы сравнения среди обследованных производственников существенно чаще встречался хеликобактерный АГ, чем аутоиммунный АГ: ОР составил 2,55 (90 % ДИ 1,58–4,01). Очевидна необходимость более детального изучения значимости аутоиммунного состояния организма для развития АГ.

Аналогичная направленность влияния производственных факторов риска на развитие АГ отмечена и для лиц группы сравнения (табл. 3), однако из-за небольшого количества случаев АГ достоверность связи не удалось выявить. Тем не менее, близость медианных значений ОР АГ при изученных факторах риска в обеих группах убеждает в том, что увеличение выборки группы сравнения позволит обнаружить статистическую значимость связи. Таким образом, можно думать, что основные производственные предрасполагающие факторы проявляли свое влияние примерно с одинаковой силой в обеих группах вне зависимости от профессии.

С целью выяснения причин возрастания распространенности АГ среди работников атомного производства был проведен статистический анализ связи заболевания с производственными факторами, одним из которых является воздействие вредных химических

веществ. Как оказалось, более существенной была связь с воздействием неорганических соединений по сравнению с органическими соединениями (табл. 5). Основную долю неорганических химических соединений составляли азотистые вещества (97 %), такие как азотная кислота, окислы азота. Эти химические вещества относят к гастротропным, они вызывают цитодеструктивный процесс в железистом эпителии желудка и могут привести к развитию атрофических изменений слизистой оболочки желудка [30].

Вопреки нашему предположению, в исследованной выборке из профессиональных работников ПО «Маяк» не удалось выявить статистически значимого влияния фактора облучения на развитие АГ (табл. 5). Возможно, проявлению действия радиационного фактора препятствует естественная биологическая вариабельность изучаемого эффекта и большой разброс нерадиационных факторов. В связи с этим для оценки значимости радиационного воздействия в реализации АГ было предпринято дополнительное исследование методом «случай — база». Главным условием данного анализа было формирование сравнительно однородной группы с целью максимального нивелирования значимых факторов риска, при этом одни мешающие факторы были учтены при отборе, влияние других факторов предполагалось оценить статистическими методами. Критериями включения в группу были: мужской пол, возраст от 58 до 62 лет. Согласно этим критериям, в группу вошли 50 чел. («база» исследования). Границу решения для разделения на две подгруппы по дозе внешнего облучения получили математическим способом — путем под-

Таблица 4

Распространенность атрофического гастрита, ассоциированного и не ассоциированного с *H. pylori* среди лиц обследованных групп

Группы		Распространенность различных типов АГ, центральная оценка (диапазон), %		ОР (90 % ДИ)
		<i>H. pylori</i> -ассоциированный АГ	Аутоиммунный АГ (без <i>H. pylori</i>)	
Сравнения	Работники городских организаций (104 чел.)	2,9 (1,3–7,2)	1,93 (0,78–5,9)	1,37 (0,38–5,43)
Основная	Работники ПО «Маяк» (438 чел.)	10,7* (8,6–13,4)	4,1 (2,9–6,0)	2,55 (1,68–4,01)

Примечание:

* — различия с группой сравнения статистически значимы по Пирсону, $p < 5\%$

Таблица 5

Оценка влияния факторов производственного характера на распространенность атрофического гастрита в группе работников ПО «Маяк»

Предрасполагающий фактор	Наличие фактора				Оценка ошибочности заключения о наличии связи		ОР (90 % ДИ)
	есть		нет				
	<i>n</i>	АГ	<i>n</i>	АГ	Ошибки I и II рода*, %	<i>p</i> {ИОР<0}**, %	
Неорганические вещества	86	18	352	47	9,4	3,7	1,58 (1,04–2,33)
Органические вещества	40	8	398	57	19,8	14,1	1,45 (0,8–2,36)
Внутреннее облучение	119	20	319	45	29,2	22,5	1,21 (0,8–1,77)
Внешнее облучение	251	34	187	31	26,4	81,4	0,65 (0,56–1,19)

Примечания:

* — различия достоверны при значении $< 10\%$

** — различия достоверны при значении $< 5\%$

бора, и она составила 150 мГр. Следует отметить, что эта граница решения близка к предельно допустимой дозе внешнего облучения персонала, регламентированной в НРБ-99/2009 [31].

В первую, высокодозовую, подгруппу попали 12 чел. с дозой внешнего облучения, равной или больше 150 мГр (средняя доза 261,7 мГр). Вторую, низкодозовую, подгруппу составили 38 чел. с дозой меньше 150 мГр (средняя доза 46,4 мГр). В некоторых случаях имело место сочетанное облучение, однако влияние внешнего и внутреннего облучения разделить не представилось возможным. Среди 50 чел. были выявлены 5 пациентов с АГ в высокодозовой подгруппе (42 %) и 5 пациентов в низкодозовой подгруппе (13 %). В каждой из двух подгрупп было подсчитано количество лиц, подвергавшихся воздействию мешающих факторов, и оценена статистическая значимость различий между группами по этим факторам.

Как оказалось, различия между дозовыми подгруппами были статистически незначимы по факторам контакта с вредными химическими соединениями, наследственной предрасположенности, инфицированности *H. pylori*; на грани статистической значимости по наличию не язвенно-подобных гастритов и курению. В искусственно образованной «рафинированной» группе, относительный риск развития АГ желудка среди работников высокодозовой подгруппы оказался статистически значимо выше, чем среди лиц, облученных в меньшей дозе: $ОР = 2,92$ (90 % ДИ 1,27–6,82). В рамках линейной беспороговой модели это позволяет говорить о высоком коэффициенте относительного избыточного риска на единицу дозы: $ИОР / Гр = 8,92 \text{ Гр}^{-1}$ (90 % ДИ 1,25–27,0). Столь высокие значения очень редко имеют место для основной массы тканевых радиогенных эффектов. Отметим также, что в большинстве эпидемиологических исследований отдаленных стохастических последствий воздействия ионизирующего излучения также не наблюдается оценок, превышающих $1,0 \text{ Гр}^{-1}$. Полученный нами вывод определяется сравнительно малыми численными значениями ошибок в оценке неоднородности распределения лиц с патологией, найденными с учетом байесовского подхода ($P\{ИОР < 0\} = 1,9 \%$, ошибка I,II рода = 6,5 %). По критерию Пирсона соответствующая таблица «случай – контроль» характеризуется величиной $\chi^2 = 4,63$. Это соответствует величине $p = 3,1 \%$.

Таким образом, при обследовании репрезентативной группы работников ядерного производства с использованием современного серологического способа диагностики состояния СОЖ были выделены различные фенотипы гастрита и впервые проведена статистическая оценка влияния некоторых эндо- и экзогенных факторов на развитие атрофических изменений в СОЖ. Безусловно важным для оценки механизмов развития АГ является исследование связи с другими факторами риска. В дальнейшем пред-

полагается изучение ассоциации АГ с диетическим фактором, с приемом синтетических нестероидных противовоспалительных средств, а также уточнение вопроса о влиянии длительности и характера воздействия гастротропных азотистых соединений на развитие АГ.

Выводы

1. Выявлено статистически значимое увеличение распространенности атрофического гастрита среди работников ПО «Маяк» по сравнению с лицами, не подвергавшимися воздействию вредных профессиональных факторов (14,8 % против 4,8 %, $p < 5 \%$).

2. Обнаружено статистически значимое возрастание риска развития атрофического гастрита при воздействии ионизирующего излучения в дозах 150 мГр и выше ($ОР = 3,62$, 90 % ДИ 1,53–9,12), а также неорганических химических соединений ($ОР = 1,58$, 90 % ДИ 1,04–2,33).

3. На развитие атрофического гастрита предрасполагающее влияние оказали следующие непродуцированные факторы: семейный анамнез рака желудка ($ОР = 2,27$, 90 % ДИ 1,29–3,57); наличие неязвенных заболеваний желудка ($ОР = 1,68$, 90 % ДИ 1,08–2,5); женский пол ($ОР = 1,53$, 90 % ДИ 1,05–2,21).

4. Статистически значимый сдерживающий эффект на развитие атрофического гастрита выявлен для фактора курения ($ОР = 0,51$, 90 % ДИ 0,31–0,78).

Полученные данные могут служить основой для дальнейших исследований по уточнению оценок риска радиационно-индуцированных предраковых заболеваний желудка и ставят вопрос о необходимости выявления атрофического гастрита у работников, подвергающихся профессиональному воздействию ионизирующим излучением и химическими веществами, с целью проведения индивидуальной профилактики рака желудка.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мерабишвили В.М. Аналитическая эпидемиология рака желудка. // Вопросы онкологии, 2013, **59**, № 5, С. 565–570.
2. Forman D., Burley V.J. Gastric cancer: global pattern of the disease and an overview of environmental risk factors. // Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol., 2006, **20**, No. 4, P. 633–649.
3. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process. FACSAL on CEP. // Cancer Res., 1992, **52**, P. 6735–6742.
4. 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**, P. 173–177.
5. Кошурникова Н.А., Окатенко П.В., Фомин Е.П. и соавт. Некоторые показатели заболеваемости и смертности от злокачественных новообразова-

- ний среди населения Озерска за период с 1994 по 2004 гг. // Медицина экстрем. ситуаций, 2006, № 4, С. 30–40.
6. Кабашева Н.Я. Клинико-морфологическая характеристика заболеваний желудка у больных хронической лучевой болезнью в отдаленном периоде и у работников радиохимического производства. — М.: Дисс. канд. мед. наук, 1984, 153 с.
 7. Ваананен Х., Ваухконен М., Хэлске Т. и соавт. Неэндоскопическая диагностика атрофического гастрита на основании анализа крови: корреляция между результатами гистологического исследования желудка и уровнями гастрин-17 и пепсиногена-1 в сыворотке. // Клин. персп. гастроэнтер. гепатол., 2003, № 4, С. 26–32.
 8. Miki K., Fujishiro M., Kodashima S., Yahagi N. Long-term results of gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method among an asymptomatic middle-aged Japanese population. // Dig. Endosc., 2009, 21, No. 2, P.78–81.
 9. Jolliffe I.T. Principal Component Analysis. 2nd ed. — NY: Springer, 2002, 487 pp.
 10. Обеснюк В.Ф., Хромов-Борисов Н.Н. Интервальные оценки показателей сравнительного медико-биологического исследования. // В. сб. научных трудов 10-й межвуз. междунар. телеконференции «Актуальные проблемы современной науки». — Томск, 2013, 2, № 1, С. 154–156.
 11. Upton G.J.G. The Analysis of Cross-tabulated Data. — NY: John Wiley and Sons, 1978, 160 pp.
 12. Эпидемиологический словарь. Под ред. Дж. М. Ласта. — М.: ОИЗ, 2009, 316 с.
 13. Правила проверки согласия опытного распределения с теоретическим. Часть 1. // Рекомендации по стандартизации: Р 50.1.033-2001. — М.: Госстандарт России, 2002, 174 с.
 14. Elashov J.D., Lemeshow S. Sample size determination in epidemiologic studies // In Handbook of Epidemiology. Ed. By W. Ahrens, I. Pigeot. — Springer, 2004, P. 559–594.
 15. Khokhryakov V.V., Khokhryakov V.F., Suslova K.G. et al. Mayak Worker Dosimetry System 2008 (MWDS-2008): Assessment of internal alpha-dose from measurement results of plutonium activity in urine. // Health Phys., 2013, 104, No. 4, P. 366–378.
 16. Леонтьева Н.И., Грачева Н.М., Новикова Л.И. Клиническая оценка диагностики хеликобактериоза у больных с хронической патологией желудочно-кишечного тракта диагностической тест-системой «Гастропанель». // Эксперим. клин. гастроэнтерол., 2009, № 2, прил. 1, С. 80.
 17. Цуканов В.В., Третьякова О.В., Амелчугова О.С. и соавт. Распространенность атрофического гастрита тела желудка у населения г. Красноярск старше 45 лет. // РЖГГК, 2012, 22, № 4, С. 27–31.
 18. Kuwahara Y., Kono S., Eguchi H. et al. Relationship between serologically diagnosed chronic atrophic gastritis, H. pylori and environmental factors in Japanese men. // Scand. J. Gastroenterology, 2000, 35, No. 5, P. 476–481.
 19. Дорн О.Ю., Песков С.А., Потеряева Е.Л. и соавт. Факторы риска в развитии гастропатий у рабочих пылеопасных профессий. // Медицина труда и пром. экология, 2011, № 2, С. 23–27.
 20. Ранонопт С.И. Гастриты. Пособие для врачей. — М.: Медпрактика, 2010, 19 с.
 21. Hishida A., Matsuo K., Goto Y., Hamajima N. Genetic predisposition to *Helicobacter pylori*-induced gastric precancerous conditions. // World J. Gastrointest. Oncol., 2010, 2, No. 10, P. 369–379.
 22. Sun L.P., Guo X.L., Zhang Y. et al. Impact of pepsinogen C polymorphism on individual susceptibility to gastric cancer and its precancerous conditions in a Northeast Chinese population. // J. Cancer Res. Clin. Oncol., 2009, 135, P. 1033–1039.
 23. Effects of Ionizing Radiation. UNSCEAR 2006 Report., 1A. — NY: United Nations Publication, 2008, 383 pp.
 24. Bonney G.E., Elston R.C., Correa P. et al. Genetic etiology of gastric carcinoma: 1. Chronic atrophic gastritis. // Genet. Epidemiol., 1986, 3, No. 4, P. 213–214.
 25. Muszyński J., Biernacka D., Siemińska J., et al. Effect of age and sex on the occurrence of gastritis changes in gastric mucosa. // Pol. Arch. Med. Wewn., 1996, 95, No. 6, P. 542–548.
 26. Tokui N., Nishisaka S., Mizoue T. et al. A sero-epidemiological study on atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection. // JUOEN, 1996, 18, No. 2, P. 133–140.
 27. Risk factors for atrophic chronic gastritis in a European population: results of the Eurohepygast study. The Eurohepygast Study Group. // Gut, 2002, 50, P. 779–785.
 28. Hishida A., Matsuo K., Goto Y. et al. Smoking behavior and risk *Helicobacter pylori* infection, gastric atrophy and gastric cancer in Japanese. // Asian. Pac. J. Cancer Prev., 2010, 11, No. 2, P. 313–317.
 29. Parente F., Lazzaroni M., Sangaletti O. et al. Cigarette smoking, gastric acid secretion and serum pepsinogen-1 concentration in duodenal ulcer patients. // Gut, 1985, 26, No. 12, P. 1327–1332.
 30. Помыткина Т.Е. Содержание гастрин-17 и пепсиногена-1 в сыворотке крови больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки при производственном контакте с азотистыми соединениями // Клинич. лаборатор. диагностика, 2009, № 311, С. 16–19.
 31. СанПин 2.6.1.2523–09. Нормы радиационной безопасности НРБ–99/2009. — Утверждены постановлением главного государственного санитарного врача РФ от 7.07.2009.

Поступила: 08.12.2014

Принята к публикации: 23.04.2015