



ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ МАРКЕРОВ АТРОФИИ В РАЗВИТИИ РАКА ЖЕЛУДКА В ПОПУЛЯЦИИ ЗАПАДНОЙ СИБИРИ (ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ «СЛУЧАЙ-КОНТРОЛЬ»)

Курилович С. А.^{1,2}, Белковец А. В.¹, Решетников О. В.¹, Рагино Ю. И.¹, Щербакова Л. В.¹, Малютина С. К.^{1,2}

¹ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал «Институт цитологии и генетики СО РАН»

² Новосибирский государственный медицинский университет

PROGNOSTIC VALUE OF THE ATROPHIA MARKERS IN GASTRIC CANCER RISK AT THE WEST SIBERIA POPULATION (PROSPECTIVE "CASE-CONTROL" STUDY)

Kurilovich S. A.^{1,2}, Belkovets A. V.¹, Reshetnikov O. V.¹, Ragino Yu. I.¹, Scherbakova L. V.¹, Malyutina S. K.^{1,2}

¹ Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Institute of Cytology and Genetics of SB RAS,

² Novosibirsk State Medical University

Курилович Светлана Арсентьевна — д.м.н., профессор, зав. лабораторией гастроэнтерологии; зав. Курсом гастроэнтерологии кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии

Белковец Анна Владимировна — ст.н.с. лаборатории гастроэнтерологии

Решетников Олег Вадимович — д.м.н., в.н.с. лаборатории гастроэнтерологии

Рагино Юлия Викторовна — д.м.н., зав. лабораторией клинических биохимических и гормональных исследований

Щербакова Лилия Валерьевна — в.н.с. лаборатории клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний

Малютина Софья Константиновна — д.м.н., зав. лабораторией этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний; профессор кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии

**Курилович
Светлана Арсентьевна**
Kurilovich Svetlana A.
kurilovich@yandex.ru

Резюме

Актуальность: атрофический гастрит (АГ), в т.ч. ассоциированный с *Helicobacter pylori* (*H. pylori*-инфекцией) является предраковым состоянием и связан с низким уровнем пепсиногена I (ПГИ) в сыворотке крови и соотношения ПГИ/ПГII, которые также признаны наиболее прогностически важными и для рака желудка (РЖ).

Цель исследования: оценить прогностическую значимость биомаркеров атрофии в развитии РЖ в популяционной выборке лиц европеоидного происхождения в проспективном исследовании «случай-контроль».

Материалы и методы исследования: случаи РЖ и контроля подобраны из популяционной выборки жителей Новосибирска в рамках международного проекта HAPIEE в период 2003–2005 гг. с включением лиц обоего пола (n=9360) в возрасте 45–69 лет. Образцы сыворотки хранились при –70°C. Случаи РЖ полученные из популяционного регистра РЖ до 2012 г. были сопоставлены с базой данных HAPIEE с подбором соответствующего по возрасту и полу контроля в соотношении 1:2. В итоге, 156 образцов сыворотки крови (52 — РЖ, 104 — контроль) были проанализированы с помощью панели биомаркеров. В оценке биомаркеров атрофического гастрита использовали пороговые значения, рекомендуемые производителем: для пепсиногена I (ПГИ) <30 мкг/л, для пепсиногена II (ПГII) <3 мкг/л, для соотношения ПГИ/ПГII <3, для гастрина-17 <1 пмоль/л.

Результаты: средние показатели ПГИ и соотношения ПГИ/ПГII оказались достоверно ниже в группе с РЖ по сравнению с контролем (p=0,005 и p=0,0001, соответственно), в отношении других биомаркеров различий не найдено. В ROC-анализе пороговые значения (Cut-off) показателей атрофии для риска РЖ оказались выше нормативных: для ПГИ — 55 мкг/л (p=0,0001; OR=4,1; 95 % CI 2,0–8,4); для соотношения ПГИ/ПГII — 5 (p=0,0001; OR =5,8; 95 % CI 2,7–12,4). В однофакторном анализе прогностически значимыми оказались низкие уровни ПГИ и соотношения ПГИ/ПГII. Многофакторный регрессионный кондиционный анализа с учетом возраста, пола и всех показателей тест системы значимым показал только низкий уровень соотношения ПГИ/ПГII (OR=2,9; 95 % CI=1,01–8,0).

Выводы: Проспективное исследование «случай-контроль» (с 8-летней глубиной проспекции) показало, что низкие показатели ППГ и соотношения ППГ/ПГII являются прогностически значимыми в отношении риска рака желудка в европеоидной Западно-Сибирской популяции.

Ключевые слова: атрофический гастрит, рак желудка, пепсиногены, *H. pylori*, европеоиды

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2017; 147 (11): 13–21

Summary

Background: atrophic gastritis (AG) associated with *Helicobacter pylori* (*H. pylori*-infection) is one of the precancerous lesions and associated with low level of serum pepsinogen I (PGI) and PGI/PGII ratio, which are also recognized like predictive markers for gastric cancer (GC) development.

The aim of the study: to analyze the predictive value of biomarkers in the GC development in a prospective “case-control” study conducted in Caucasian population of Western Siberia (8 years follow-up).

Material and Methods: GC cases and control were selected from population cohort of residents of Novosibirsk within the international HAPIEE project during 2003–2005 with inclusion of subjects (n=9360) of both sexes at the age of 45–69 years. Serum samples were stored at –70°C. GC cases received from Population Cancer Registry until 2012 were compared with the database of HAPIEE with selection of appropriate on sex and age control in the ratio 1:2. Finally, 156 serum samples (52 — the main group and 104 — control) were available for analysis, and biomarkers were measured. The following criteria for biomarkers of atrophic gastritis were used: PGI < 30 µg/l, PGII < 3 µg/l, PGI/PGII < 3, G-17 < 1 pmol/l.

Results: The mean levels of PGI and PGI/PGII ratio in the GC group was lower in comparison with the control ($p < 0.005$ and $p < 0.0001$, respectively); no difference was shown in respect to the other biomarkers. The cut-off values of atrophy have appeared above the recommended parameters: for PGI-55 µg/l ($p=0.0001$; OR=4.1; 95 % CI 2.0–8.4) and PGI/PGII ratio-5 ($p=0.0001$; OR =5.8; 95 % CI 2.7–12.4). Conditional (fixed effects) logistic regression analysis with inclusion into the model sex, age of the patients, and all biomarkers of test system showed PGI/PGII ratio as the most powerful indicator in the model (OR=2.9; 95 % CI: 1.0–8.0).

Conclusions: for the first time the predictive value of low indicators of PGI and PGI/PGII ratio in GC risk development in Caucasian population for 8 years follow-up was demonstrated.

Key words: atrophic gastritis, gastric cancer, pepsinogens, *H. pylori*, Caucasians

Экспериментальная и Клиническая Гастроэнтерология 2017; 147 (11): 13–21

Введение

Рак желудка (РЖ) остается одной из самых частых неоплазий желудочно-кишечного тракта. Это – четвертый наиболее распространенный рак и вторая главная причина смертельных случаев от рака (700 000 смертей ежегодно) во всем мире [1]. Две трети диагностированных случаев РЖ во всем мире приходится на развивающиеся страны. К областям с высоким риском относятся Восточная Азия (Япония, Китай), Восточная Европа и части Центральной и Южной Америки [2]. В 2012 г. в России абсолютное число вновь выявленных больных РЖ снизилось на 11 % у лиц обоего пола. Однако в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в России РЖ по-прежнему устойчиво занимает лидирующие позиции, особенно в возрастных группах старше 45 лет [3]. В России от РЖ умерли 31929 человек (18319 мужчин и 13610 женщин) (22,3 на 100 000 населения) со средним возрастом 68,4 лет [3]. По данным М.И. Давыдова и Е.А. Акселя РЖ диагностируется на поздних стадиях заболевания (III и IV) в 66 % случаев и лишь 6,8 % пациентов с впервые диагностированным РЖ выявляется на профилактических осмотрах

[3]. Поэтому чрезвычайно актуально проведение эффективных и рентабельных массовых скринингов для ранней диагностики РЖ. Такая система скрининга должна быть согласована с уровнем риска в популяции, чтобы избежать ненужных инвазивных методов обследования.

Доказано, что процесс канцерогенеза в желудке длительный, начиная от поверхностного гастрита до развития атрофии желез слизистой, метаплазии, дисплазии и в конечном итоге развития аденокарциномы [4]. Этот процесс занимает десятилетия и в основном связан с инфекцией, вызываемой *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) [5]. Такая долгая история болезни потенциально открывает возможности для раннего выявления предраковых изменений и своевременного вмешательства. Общеизвестен тот факт, что уровень пепсиногенов сыворотки крови отражает функциональный и морфологический статус слизистой желудка. Так, концентрация ППГ в сыворотке крови пропорционально уменьшается при развитии атрофии тела желудка. Исследование уровня пепсиногена I (ППГ I) дает информацию о состоянии желез тела и фундального

отделов желудка, ПГII – всех отделов желудка, а их соотношение (ПГI/ПГII) отражает функциональный статус желудка и тесно коррелирует с прогрессированием атрофических изменений в слизистой [6]. Метод с определением пепсиногенов позволяет идентифицировать атрофический гастрит (АГ), являющийся высоким фактором риска для развития РЖ и может использоваться в массовом скрининге с выявлением лиц с высоким риском, требующих дальнейшего наблюдения с использованием базовых эндоскопических и морфологических методов [7]. Слабым местом массового скрининга с использованием одного пепсиногенового метода является наличие пепсиноген-негативных РЖ, особенно РЖ диффузного типа. Результаты большинства фундаментальных исследований показывают, что *H.pylori* инфекция тесно связана с развитием РЖ. Для стратификации риска развития РЖ японским исследователем Miki K. был предложен «ABCD» метод, основанный на оценке уровня пепсиногенов сыворотки крови в сочетании с наличием или отсутствием антител к *H. pylori* [7]. Наиболее тяжелая атрофия, оцениваемая по уровню пепсиногенов сыворотки крови, оказывается при отрицательной *H. pylori* серологии, что вероятно связано со спонтанным исчезновением антител к *H. pylori*,

и она ассоциирована с выраженной прогрессией в дисплазию и рак желудка [7].

Тест система для иммуноферментного анализа является одним из наборов диагностических тестов, с помощью которой выполняется параллельная оценка содержания в сыворотке крови ПГI, ПГII, их соотношения (ПГI/ПГII), а также концентрации гастрин-17 и наличия IgG антител к *H. pylori*. Технология широко используется в разных популяциях для скрининга субъектов с риском развития РЖ, т.е. с АГ при наличии или отсутствии *H. pylori*-инфекции [8, 9, 10].

Однако большинство исследований с оценкой роли биомаркеров в развитии РЖ проводились в азиатских популяциях, преимущественно в Японии. Настоящее исследование с проспективной оценкой биомаркеров тест системы для иммуноферментного анализа в плане риска развития РЖ выполнено в европеоидной популяции.

Целью исследования было оценить прогностическую значимость маркеров атрофии в развитии РЖ с использованием тест системы для иммуноферментного анализа на примере популяционной выборки Западной Сибири у лиц европеоидного происхождения в проспективном исследовании «случай-контроль» (8 лет наблюдения).

Материал и методы исследования

Дизайн исследования

Исследование проведено как факультативный фрагмент международной программы НАПЕЕ (Health, Alcohol and Psychosocial Factors In Eastern Europe). В период 2003–2005 гг. было обследовано 9360 человек обоего пола в возрасте 45–69 лет из общей популяции в двух типичных районах г. Новосибирска. Исследование включало профилактический осмотр, регистрацию антропометрических показателей, измерение артериального давления (АД), исследование биохимических показателей сыворотки крови, анкетирование с опросом на курение, потребление алкоголя и наличие онкологических заболеваний в анамнезе. У каждого обследованного была взята кровь из локтевой вены натощак. Образцы сыворотки хранились при –70°C. На втором этапе в 2008 и в 2012 гг. эта база данных была сопоставлена с данными популяционного регистра рака НИИ терапии СО РАМН, в который включаются данные обо

всех случаях злокачественных новообразований, зарегистрированных впервые в текущем году на территории тех же двух административных районов с 1988 года по настоящее время. При перекрестном анализе двух баз данных были выявлены 60 случаев РЖ, развившихся за 8 лет в наблюдаемой когорте. Для выявления серологических маркеров РЖ был использован дизайн «гнездовой случай-контроль». Методом случайных чисел из базы данных когорты НАПЕЕ к каждому случаю РЖ в соотношении 1:2 был подобран соответствующий контроль, совпадающий по району жительства, полу и возрасту, и не попавший в «Регистр рака» (условно без какого-либо злокачественного новообразования). Доступных для анализа образцов сыворотки крови оказалось 156 (52 – основная группа, 104 – контрольная группа), мужчины составили 61,7 % и 60,3 % в этих группах, соответственно.

Измерение биомаркеров сыворотки с помощью тест системы для иммуноферментного анализа

Образцы сыворотки тестировали с помощью набора диагностикумов для иммуноферментного анализа (ПГI, ПГII, гастрин-17 и антител класса IgG к *H.pylori*). Фундальную атрофию определяли как выраженную при уровне ПГI ниже 30 мкг/л, концентрация ПГII ниже 3 мкг/л также оценивалась как низкая. Учитывали также соотношение ПГI/ПГII (критерий атрофии – < 3). Выраженную

антральную атрофию предполагали при уровне гастрин-17 ниже 1 пмоль/л. Мультифокальную атрофию определяли в случае низкого ПГI и низкого гастрин-17. Уровень ПГI 30–50 мкг/л считали связанным с умеренной фундальной атрофией. Тест на наличие IgG антител к *H.pylori* считали пограничным при их уровне 34–42 EIU и положительным – при уровне > 42 EIU.

Стратификация риска с использованием ABCD системы

Пациенты были стратифицированы по ABCD категориям, описанными Miki K. [7]. Согласно этой системе, в группу «А» попали индивидуумы

с нормальным уровнем ПГI и соотношения ПГI/ПГII, а также с отсутствием антител к *H.pylori*; группа «В» включала лиц с нормальными показателями

пепсиногенов и позитивными результатами на наличие *H.pylori* инфекции; группа «С» представляла субъектов с низкими показателями ПГІ и соотношения ПГІ/ПГІІ и положительными результатами

Индекс атрофии

Нами был предложен индекс атрофии, который включает в себя три параметра (ПГІ, соотношение ПГІ/ПГІІ и базальный гастрин-17). Каждому нормальному

на наличие *H.pylori* инфекции; группа «D» с низкими показателями ПГІ и соотношения ПГІ/ПГІІ, но негативными в отношении *H.pylori* инфекции (<34 EIU).

Статистический анализ

Статистическая обработка проведена с применением программы SPSS (версия 11.0). Статистический анализ включал проверку характера распределения показателей. Сравнение двух независимых групп по количественным признакам с ненормальным распределением произведено с помощью критерия Манна-Уитни. Полученные данные в таблицах и тексте представлены как абсолютные и относительные величины (n,%), а также как ($M \pm \sigma$), где M – среднее арифметическое значение σ – стандартное отклонение. Достоверность различий между средними оценивали по критерию ANOVA, использовали также критерий χ^2 . Критерием статистической достоверности был уровень $p < 0,05$. С целью исключения нежелательных эффектов и для выявления наиболее значимых связей, использовали кондициональный пошаговый логистический

регрессионный анализ (по Forward), с включением непрерывных, некатегориальных величин (с фиксированными эффектами). Отношение шансов (OR) с доверительным интервалом (95 %CI) рассчитывали по таблице сопряженности. Расчет оптимального (порогового) значения показателей тест системы проводился с помощью ROC модели. Критерием выбора порога отсечения (Cut-off) взято требование максимальной суммарной чувствительности (Se) и специфичности (Sp) модели: Cut-off = max (Se+Sp). Качество шкалы оценивали с помощью площади под кривой (AUC). Позитивная предиктивная способность модели – это верно классифицированные положительные примеры (случаи развития РЖ). Негативная предиктивная способность – это верно классифицированные отрицательные примеры (случаи отсутствия РЖ).

Этическое одобрение

Программа исследования рассмотрена и одобрена комитетом по этике НИИ терапии СО РАМН,

каждый пациент подписал бланк информированного согласия.

Результаты исследования

Распределение участников исследования по полу и возрасту в группе РЖ и контроле представлено в таблице 1.

Характеристика группы с РЖ

По данным гистологического обследования аденокарцинома была диагностирована в подавляющем большинстве случаев (87,2%). В 12,8% случаев выявлены другие гистологические типы: перстне-

видно-клеточный рак (8,6%); папиллярный рак (2,1%) и недифференцированный рак (2,1%). У 37 человек определены стадии заболевания: РЖ был диагностирован на стадиях III и IV в 59,5% случаев.

Уровень биомаркеров в группах «случай» и «контроль»

Средние показатели ПГІ и соотношения ПГІ/ПГІІ оказались достоверно ниже в группе РЖ по сравнению с контролем (таблица 2). Однако по средним показателям ПГІІ и гастрин-17 различий между группами не было выявлено.

Выполнена оценка риска РЖ по критериям АГ, принятым для набора диагностикумов для иммуноферментного анализа (таблица 3). В однофакторном анализе все три показателя уровня пепсиногенов (ПГІ, ПГІІ, соотношение ПГІ/ПГІІ) оказались ассоциированы с риском развития РЖ. Не было найдено разницы между двумя сравниваемыми группами для низкого уровня гастрин-17 и наличия диагностического титра антител против *H.pylori*. При проведении многофакторного

регрессионного кондиционального анализа с учетом возраста, пола, всех показателей тест системы для иммуноферментного анализа с включением в модель категориальных параметров, значимым показателем оказался только низкий уровень соотношения ПГІ/ПГІІ (OR=2,9, 95 % CI=1,01–8,0) (таблица 3).

Многофакторный регрессионный анализ с включением в модель интервальных (количественных) переменных, значимыми оказались ПГІ ($B = -0,015$, $p=0,001$, OR 0,98; 0,98–0,99) отношение ПГІ/ПГІІ ($B = -0,290$, $p=0,0001$, OR 0,75; 0,65–0,86). Так, с увеличением ПГІ на 1 мкг/л и соотношения ПГІ/ПГІІ на 1, риск заболеть РЖ уменьшается.

	РЖ (n=52)	Контроль (n=104)	Всего
Мужчины n (%)	31 (32,3 %)	65 (67,7 %)	96
Женщины n (%)	21 (35,0 %)	39 (65,0 %)	60
Средний возраст (M±δ)	60,2±7,5	59,8±7,4	

Таблица 1.
Возрастно-половое рас-
пределение участников
исследования.

	ПГІ (мкг/л)	ПГІІ (мкг/л)	ПГІ/ПГІІ	Гастрин-17 (пмоль/л)
РЖ (52)	65,5±8,8	15,3±1,5	3,7±0,4	12,8±2,2
Контроль(104)	94,5±5,7	16,4±0,9	6,3±0,3	9,3±1,3
p	0,005	0,499	0,0001	0,158

Таблица 2.
Средние значения показате-
лей тест системы для им-
муноферментного анализа
у больных с РЖ и в группе
сравнения.

Группы и параметры	ПГІ, < 30 мкг/л	ПГІІ, < 3 мкг/л	ПГІ/ПГІІ < 3	гастрин-17, < 1 пмоль/л	H.pylori (наличие антител),%
РЖ (52)	34,6	15,7	39,2	19,6	80,0
Контроль(104)	15,4	2,0	16,2	11,5	90,1
p	0,006	0,001	0,002	0,179	0,134
OR (95 % CI)	2,9 (1,3–6,4)	9,0 (1,8–44,3)	3,3 (1,5–7,3)	1,8 (0,7–4,8)	0,4 (0,1–1,3)
OR (95 % CI) (кондициональ- ный логистиче- ский регресси- онный анализ)*	H3	H3	2,9 (1,01–8,0)	H3	H3

Таблица 3.
Частота биомаркеров
желудочной атрофии
(%) при использовании
диагностических критериев
производителя тест системы
для иммуноферментного
анализа в группах «случай»
и «контроль».

Примечания:
p – статистическая зна-
чимость по критерию χ^2 ,
OR-отношение шансов, CI –
доверительный интервал,
H3 – не значимые различия
*- мультивариантный,
с включением в модель
пола, возраста и всех показа-
телей тест системы

Пороговые значения (Cut-off) показателей тест системы для иммуноферментного анализа у лиц с возникшим РЖ по данным проспективного исследования

Полученные пороговые значения (Cut-off) показателей атрофии для риска развития РЖ в ROC-модели оказались выше общепринятых: для ПГІ – 55 мкг/л (p=0,0001; OR=4,1; 95 % CI 2,0–8,4). Полученная площадь под кривой AUC для ПГІ составила 0,66 (рис. 1). Позитивная предиктивная способность для ПГІ составила 54,9 %, а негативная предиктивная способность – 77,1 % (Se – 53,8 %; Sp– 77,9 %). Для соотношения ПГІ/ПГІІ пороговое значение (Cut-off) составило 5 (p=0,0001; OR =5,8; 95 %

CI 2,7–12,4). Площадь под кривой AUC для соотношения ПГІ/ПГІІ составила 0,76 (рис. 2), что соответствует хорошему качеству модели. Позитивная предиктивная способность для соотношения ПГІ/ПГІІ составила 74,5 %, негативная предиктивная способность – 83,5 % (Se 74,5 %; Sp 66,7 %). Статистически значимых различий в пороговых значениях биомаркеров атрофии для риска развития РЖ в зависимости от пола не получено (табл. 4).

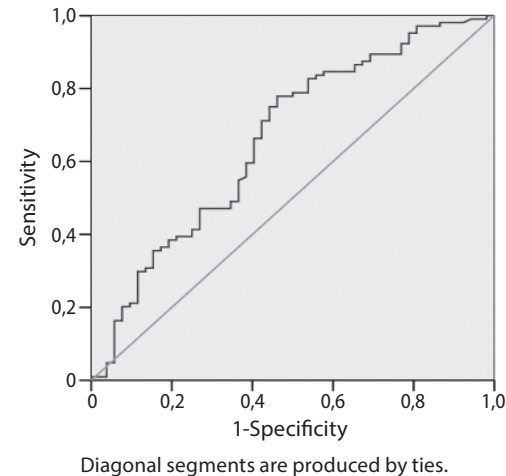


Рисунок 1.
ROC- кривая для ПГІ.

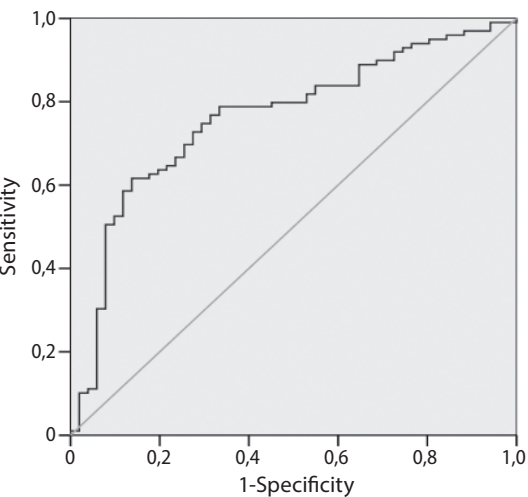


Рисунок 2.
ROC кривая для соотноше-
ния ПГІ/ПГІІ

Таблица 4.
Пороговые значения (Cut-off) биомаркеров атрофии для РЖ в зависимости от пола.

Параметры	мужчины		Женщины		оба пола	
	Cut-off [Se; Sp]	AUC	Cut-off [Se; Sp]	AUC	Cut-off [Se; Sp]	AUC
ПГ I, мкг/л	83 [54,8;56,9]	0,65	43 [61,9;87,2]	0,74	55 [53,8;77,9]	0,66
ПГ I/ПГ II	5,3 [80;65]	0,74	4,0 [76,2;79,5]	0,79	5 [74,5;66,7]	0,76

Таблица 5.
Стратификация риска развития РЖ согласно «ABCD» системе.

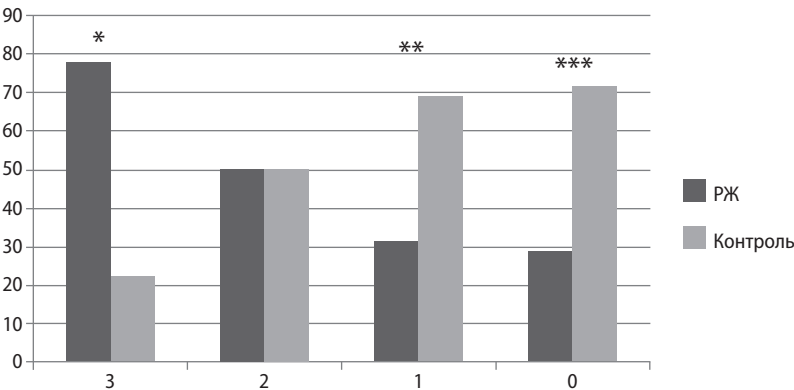
Категория	ABCD градация		РЖ (%)	Контроль (%)	p
	*ПГ статус (+/-)	ат к НР статус (+/-)			
A	ПГ (-)	НР (-)	2,8	6,5	0,43
B	ПГ (-)	НР (+)	75,0	85,5	0,20
C	ПГ (+)	НР (+)	2,8	6,5	0,43
D	ПГ (+)	НР (-)	19,4	1,6	0,02

Таблица 6.
Индекс атрофии (ИА) в группах «случай» и «контроль»

Группа	Тяжесть атрофии слизистой желудка (Индекс атрофии) (%)			
	3	2	1	0
Рак желудка	14,0**	20,0	10,0	56,0
Контроль	2,2	10,8	11,8	75,3*

Примечания:
*-p<0,019; **p<0,006.

Рисунок 3.
Распределение случаев рака желудка в зависимости от индекса атрофии.



Показатели ОХС, ИМТ, давления, показателей курения и потребления алкоголя, отягощенной онкологической наследственности в группах РЖ и в контроле

Средние показатели общего холестерина (ОХС), ИМТ, систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) не отличались между группами «случай» и «контроль». В группе с РЖ средняя разовая доза (РД) алкоголя оказалась меньше в сравнении с контрольной группой: 32,5±37,7 грамм в перерасчете на чистый этанол против 48,2±47,0 грамм (p=0,038).

При сравнении двух групп с включением в модель таких категориальных показателей как ИМТ ≥30, ОХС ≥ 5ммоль/л, данные о курении, наличии гипертонии, отягощенной наследственности по ракам любых локализаций, статистически значимое различие получено для отягощенной наследственности. Так, в группе РЖ наследственность по ракам любых локализаций отягощена у 35,3 % обследованных, а в контрольной группе в 2 раза меньше – 17,3 % (p=0,013).

Стратификация риска развития РЖ согласно ABCD классификации

Распределение пациентов в группы согласно «ABCD» классификации представлено в таблице 5. Статистически значимая высокая пропорция лиц с развившимся РЖ (19,4 %) оказалась в группе D (p=0,02). В категориях А, В и С не выявлено различия между сравниваемыми группами. Лица, попавшие в группу D имеют повышенный риск развития РЖ в сравнении с группой А (OR=28,0; 95 % CI 1,4–580,6; p=0,015) и с группой В (OR=13,7; 95 % CI 1,6–117,5; p=0,003).

Позитивная предиктивная способность, т.е. вероятность заболевания при положительном результате диагностического теста для ПГ составила 53 %. Негативная предиктивная способность, т.е. вероятность заболевания при отрицательном результате диагностического теста составила 72 % с чувствительностью (SE) 34,6 % и специфичностью (SP) 72,8 %. Для соотношения ПГ I/ПГ II позитивная предиктивная способность составила 55,5 % и негативная предиктивная способность – 72,8 % (SE 39,2 %; SP 83,8 %).

Индекс атрофии в группах «случай» и «контроль»

Распределение индекса атрофии (ИА) в группах «случай» и «контроль» представлено в таблице 6.

ИА 3 (все биомаркеры ниже пороговых значений) чаще встречался в группе с РЖ (14,0%) в сравнении с контролем (2,2%) ($p=0,006$). И наоборот, ИА 0 (все показатели в норме) чаще встречался в контрольной группе, чем в группе с РЖ ($p=0,019$). Рисунок 3

демонстрирует распределение ИА (0–3) в группах «случай» и «контроль».

Тяжесть атрофии сопряжена с развитием РЖ. Так, среди лиц с РЖ, максимальный ИА 3 встречался в 77,8% случаев в сравнении с 22,2% из контрольной группы ($p<0,03$). ИА 0 чаще определялся в контрольной группе (70,0%), чем в группе с РЖ – 30,0% ($p<0,0001$).

Обсуждение полученных результатов

Актуальность проведения скрининга РЖ в европейских странах широко обсуждается. С одной стороны использование неинвазивных тестов с оценкой уровня ПГИ, ПГII, гастрин-17 и наличия антител к *H. pylori* представляет большой интерес, но с другой стороны, чтобы эти тесты были рекомендованы для популяционных скрининговых программ по РЖ, необходимо достаточное количество подтверждающих значимость этих тестов исследований [11]. Нужно отметить, что оценка роли неинвазивных тестов для риска развития РЖ проводилась на примере азиатских популяций [12,13]. Результаты настоящего исследования впервые демонстрируют предсказательную возможность биомаркеров для риска развития РЖ в европеоидной популяции Западной Сибири, представляющей территорию с высокой распространенностью РЖ [14].

В настоящем исследовании нами показано, что низкие показатели ПГИ и соотношения ПГИ/ПГII ассоциированы с повышенным риском развития РЖ среди лиц 45–69 лет, при 8-летнем проспективном наблюдении. При проведении логистического кондиционального регрессионного анализа отношение шансов (OR) для риска развития РЖ при низком показателе ПГИ составило 2,9 (95% CI 1,3–6,4) и при низком соотношении ПГИ/ПГII OR=3,3 (95% CI 1,5–7,3) (табл. 3). Эти результаты совпадают с данными, полученными в подобных проспективных исследованиях, проведенных в Японии [15,16]. В исследовании, проведенном Yanoaka K. и соавт. с глубиной проспекции 10 лет и наблюдением более 5000 асимптомных японцев среднего возраста, показано увеличение риска развития РЖ в 3,5 раза при низких показателях ПГИ ($HR=3,54$; 95% CI 1,95–6,4) и в 4,25 раз для низкого соотношения ПГИ/ПГII ($HR=4,25$; 95% CI 2,47–7,32) [15]. Еще в одном когортном исследовании из Японии, с 10-ти летним наблюдением около 3000 субъектов, в мультивариантной Соx регрессионной модели с включением возраста и пола риск РЖ оказался ассоциирован с наличием антител к *H. pylori* даже при отсутствии признаков АГ ($HR=4,2$; 95% CI 0,96–18,4) [16]. Что касается настоящего исследования, то связь между наличием антител к *H. pylori* и риском развития РЖ как в однофакторном, так и многофакторном анализе не была выявлена (табл. 3). Это может быть связано с тем, что распространенность *H. pylori* инфекции высока в обеих исследуемых группах: 80,0% в группе «случай» и 90,1% в группе «контроль». Эти показатели оказались выше показателей распространенности *H. pylori* инфекции в областях с высоким риском РЖ в Азии [17,18,19]. Говоря

о вышеуказанном японском исследовании, риск РЖ увеличивался у субъектов с наличием *H. pylori* инфекции и признаков атрофии ($HR=11,2$; 95% CI 2,71–46,51). У лиц с АГ, но с отсутствием антител к *H. pylori*, риск развития РЖ оказался максимальным ($HR=14,81$; 95% CI 2,47–88,8) [16]. «ABCD-метод», предложенный японским исследователем Miki K. позволяет стратифицировать риск развития РЖ, как интестинального, так и диффузного типов [7]. Согласно этой системе, тяжелые случаи атрофии с низкими показателями пепсиногенов сыворотки крови в сочетании с отрицательной *H. pylori*-серологией (что вероятно связано со спонтанным исчезновением антител к *H. pylori*), ассоциированы с выраженной прогрессией в дисплазию и рак [7]. Это и подтверждают результаты настоящего исследования. Так, пропорция лиц с развившимся РЖ оказалась выше в группе D, т.е. у субъектов с низкими показателями ПГИ и соотношения ПГИ/ПГII, но с отсутствием антител к *H. pylori* и составила 19,4%, против 1,6% в контрольной группе ($p=0,02$). У лиц из группы D риск развития РЖ в 28 раз выше, чем у субъектов из группы А ($OR=28,0$; 95% CI 1,4–580,6; $p=0,015$) и в 13,7 раз выше, чем из группы В ($OR=13,7$; 95% CI 1,6–117,5; $p=0,003$). Таким образом, используя «ABCD-метод», можно различать группы с низким и высоким риском для развития РЖ. Риск РЖ будет очень низким у лиц со здоровой слизистой желудка (группа А); умеренный – при нормальном уровне пепсиногена I, но наличии *H. pylori*-инфекции (группа В); повышенный риск – у индивидуумов из группы С (с признаками АГ), а лица из группы D имеют самый высокий риск развития этого заболевания [17]. В Японии «ABCD-метод» стали использовать с 2007 года для определения частоты морфологического контроля. Было предложено для группы А проводить эндоскопическое исследование 1 раз в 5 лет, для группы В каждые 3 года, для группы С каждые два года и ежегодно для группы D. В течение 3-х лет с 2007 по 2009 гг. было обследовано 48073 человек [20]. В группе А оказались 35177 человека, в группе В 7883 человека, в группе С 4489 человека и в группе D 524 человека. Основываясь на времени проведения последнего эндоскопического исследования, 6965 человек было рекомендовано провести эндоскопию, и 3921 (56%) фактически подверглись этой процедуре. Из 3921 человек, у 23 был обнаружен РЖ. У 5 из 23 человек был прогрессирующий рак, и все случаи были впервые выявлены с помощью скрининга РЖ методом «ABC». У оставшихся 18 человек (78%) был выявлен ранний РЖ, у 12 имел место интестинальный тип рака.

Более того, 48 % выявленного рака был представлен диффузным типом [20]. Так как 70 % пациентов с РЖ были обнаружены в группе В, для которых эндоскопическое исследование предлагалось проводить только один раз в 3 года, ABCD метод, вероятно, будет выявлять ПГ-негативный рак на ранней стадии [7]. Необходимо заметить, что в этих исследованиях использован уровень ПГИ < 70 мкг/л, как критерий выраженной фундальной атрофии, который отличается от принятого уровня (<30 мкг/л) в других международных исследованиях [21]. Это связано с особенностями метода определения пепсиногенов, принятого в Японии. Так, в японском исследовании, при сопоставлении тест-систем, традиционно используемых в Японии и в Европе оказалось, что уровень ПГИ был в два раза выше при использовании «европейского» теста [22].

В настоящем исследовании, отрезные точки показателей атрофии для риска РЖ оказались выше значений, рекомендуемых финским производителем и составили для ПГИ 55 мкг/л ($p=0,0001$; OR=4,1; 95 % CI 2,0–8,4) и для соотношения ПГИ/ПГII 5 ($p=0,0001$; OR =5,8; 95 % CI 2,7–12,4). Для соотношения ПГИ/ПГII полученная площадь под кривой составила 0,76 (рис. 2), что соответствует хорошему качеству модели. Позитивная предиктивная способность для соотношения ПГИ/ПГII составила 74,5 %, а негативная предиктивная способность – 83,5 % (Se 74,5 %; Sp 66,7 %). Полученные результаты говорят о том, что субъекты с показателями ПГИ от 30–60 мкг/л и соотношения ПГИ/ПГII от 3 до 5, измеренные с помощью тест системы для иммуноферментного анализа попадают в группу риска по РЖ и также требуют динамического наблюдения с проведением эндоскопического и морфологического контролей.

Тест система для иммуноферментного анализа включает в себя и определение уровня гастрин-17. Снижение его уровня свидетельствует об атрофических изменениях слизистой антрального отдела желудка. Более того, использование его в комбинации с другими биомаркерами, дает информацию о структурном и функциональном состоянии слизистой желудка [23,24,25]. Необходимо заметить, что в сравнении с пепсиногенами, гастрин-17 имеет более сложную физиологическую регуляцию. Так, низкие показатели гастрин-17, не связанные с антральной атрофией, могут отражать высокую кислотную продукцию [25]. В случае фундальной атрофии и длительного приема ингибиторов протонной помпы (ИПП) происходит компенсаторное увеличение уровня гастрин-17 в сыворотке крови [23,25]. В настоящем исследовании не выявлено ассоциации гастрин-17 с риском развития РЖ. Нужно отметить, что в исследовании использовали базальный или тощаковый гастрин-17, низкие показатели которого могут быть связаны с высокой

кислотной продукцией в теле желудка [25]. Поэтому для оценки атрофических изменений в слизистой антрального отдела необходимо измерение стимулированного гастрин-17 (после белковой нагрузки), что не совсем удобно при проведении популяционных исследований. Более того, в европейских популяционных исследованиях из Латвии и Литвы была продемонстрирована низкая чувствительность базального гастрин-17 для диагностики антральной атрофии – 15,4 % с возрастанием до 30,8 % для стимулированного гастрин-17 [26]. Следует добавить, что для диагностики аутоиммунного фенотипа гастрита гастрин-17 является достаточно важным показателем. Так, в нашем недавнем исследовании было показано, что при неинвазивной диагностике аутоиммунного фенотипа гастрита (высокий уровень базального гастрин-17 и низкий уровень ПГИ) антитела к париетальным клеткам выявлялись почти в 100 % случаев [27].

Нами был предложен и протестирован индекс атрофии, рассчитанный как сумма низких показателей ПГИ, соотношения ПГИ/ПГII и гастрин-17. Субъекты с выраженной атрофией (ИА=3; все показатели низкие) чаще встречались в группе с РЖ (14,0 %) в сравнении с контролем (2,2 %) ($p=0,006$). Выявлен «дозозависимый» эффект (рис. 3), так среди лиц с РЖ, максимальный ИА 3 встречался в 77,8 % случаев в сравнении с 22,2 % из контрольной группы ($p<0,03$). ИА 0 чаще определялся в контрольной группе (70,0 %), чем в группе с РЖ – 30,0 % ($p<0,0001$).

В группе с РЖ средняя разовая доза (РД) алкоголя оказалась меньше в сравнении с контрольной группой ($p=0,038$). Возможно, это связано с худшей переносимостью алкоголя на фоне атрофического гастрита. При сравнении двух групп с включением в модель целого ряда категориальных показателей, включая высокий ИМТ, повышенный уровень ОХС, наличие данных о курении, гипертонии, отягощенной наследственности по ракам любых локализаций, в группе РЖ статистически значимо больше субъектов с отягощенной наследственностью по ракам любых локализаций (35,3 %) против 17,3 % из контрольной группы ($p=0,013$).

Таким образом, в настоящем исследовании, продемонстрирована прогностическая значимость низких показателей ПГИ и соотношения ПГИ/ПГII в плане риска развития РЖ на примере европеоидной популяции за 8-ми летний период наблюдения. Так как низкие пепсиноген I и соотношение ПГИ/ПГII являются биомаркерами атрофии, диагностика АГ с помощью набора диагностикомов, своевременно проведенная эрадикационная терапия, а также эндоскопическое обследование с морфологической оценкой состояния слизистой желудка, могут иметь профилактическое значение в плане риска развития РЖ и его ранней диагностики.

Настоящее исследование выполнено в рамках бюджетной тематики и частично поддержано грантом Wellcome Trust (064947/Z/01/Z and 081081/Z/06/Z), MacArthur Foundation и National Institute on Aging USA (1R01 AG23522–01).

Литература

- Melton S. D., Genta M., Souza R. F. Biomarkers and molecular diagnosis of gastrointestinal and pancreatic neoplasms. // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol., 2010; 7: 620–628.
- Parkin D. M., Bray F., Ferlay J., Pisani P. Global cancer statistics, 2002. // CA Cancer J. Clin., 2002; 55: 74–108.
- Давыдов М. И., Аксель Е. М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 году. Москва, 2014. –226 с.
- Davidov M. I., Axel E. M. Statistics of neoplasms in Russia and SNG, 2012. М., 2014. –226p.
- Correa P., Piazuelo M. B., Wilson T. (2010) Pathology of gastric intestinal metaplasia: Clinical implications. // Am. J. Gastroenterol., 2010; 105: 493–498.
- Asaka M., Kato M., Takahashi S., Fukuda Y., Sugiyama T., Ota H., Uemura N., Murakami K., Satoh K., Sugano K. Guideline for the management of *Helicobacter pylori* in Japan: 2009 revised edition. // J. Helicobacter, 2010; 15: 1–20.
- Miki K., Ichinose M., Shimizu A., Huang S. C., Oka H., Furihata C., Matsushima T., Takahashi K. (1987) Serum pepsinogens as a screening test of extensive chronic gastritis. Gastroenterol. Jpn. 1987; 22: 133–141.
- Miki K. Gastric cancer screening by combined assay for serum anti-*Helicobacter pylori* IgG antibody and serum pepsinogen levels – “ABC method”. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci., 2011; 87(7): 405–414.
- Vaananen H., Vauhkonen M., Helske T., et al. Nonendoscopic diagnosis of atrophic gastritis with a blood test. Correlation between gastric histology and serum levels of gastrin-17 and pepsinogen I: a multicentre study. // Eur J Gastroenterol Hepatol., 2003; 15: 885–891
- Syrjanen K. J., Sipponen P., Harkonen M., Peetsalu A. and Korpela S. Accuracy of GastroPanel testing in detection of atrophic gastritis. // Eur J Gastroenterol Hepatol., 2015; 27: 102–104
- Oishi Y., Kiyohara Y., Kubo M., Tanaka K., Tanizaki Y., Ninomiya T., Doi Y., Shikata K., Yonemoto K., Shiota T., Matsumoto T. and Iida M. The serum pepsinogen test as a predictor of gastric cancer: the Hisayama study. // Am J Epidemiol., 2006; 163: 629–637
- Pasechnikov V., Chukov S., Fedorov E., Kikuste I. and Leja M. Gastric cancer: prevention, screening and early diagnosis. // World J Gastroenterol., 2014; 20: 13842–13862
- Oishi Y., Kiyohara Y., Kubo M., Tanaka K., Tanizaki Y., et al. The serum pepsinogen test as a predictor of gastric cancer: the Hisayama study. // Am J Epidemiol., 2006; 163: 629–637
- Yanaoka K., Oka M., Yoshimura N., Mukoubayashi C., Enomoto S., Iguchi M. et al. Risk of gastric cancer in asymptomatic, middle-aged Japanese subjects based on serum pepsinogen and *Helicobacter pylori* antibody levels. // Int J Cancer, 2008; 123: 917–926
- Peasey A., Bobak M., Kubinova R., Malyutina S., Pajak A. et al. Determinants of cardiovascular disease and other noncommunicable diseases in Central and Eastern Europe: rationale and design of the HAPIEE study. // BMC Pub Health, 2006; 6: 255
- Yanaoka K., Oka M., Yoshimura N., Mukoubayashi C., Enomoto S. et al. Risk of gastric cancer in asymptomatic, middle-aged Japanese subjects based on serum pepsinogen and *Helicobacter pylori* antibody levels. // Int J Cancer, 2008; 123: 917–926.
- Mizuno S., Miki I., Ishida T., Yoshida M., Onoyama M. et al. Prescreening of a high-risk group for gastric cancer by serologically determined *Helicobacter pylori* infection and atrophic gastritis. Dig Dis Sci., 2010; 55: 3132–3137
- Shiota S., Murakami K., Suzuki R., Fujioka T. and Yanaoka Y. *Helicobacter pylori* infection in Japan. Exp Rev Gastroenterol Hepatol 7: 35–40, 2013.
- Ueda J., Goshō M., Inui Y., Matsuda T., Sakakibara M. et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection by birth year and geographic area in Japan. // Helicobacter, 2014; 19: 105–110
- Lim S. H., Kwon J. W., Kim N., Kim G. H., Kang J. M. et al. Prevalence and risk factors of *Helicobacter pylori* infection in Korea: nationwide multicenter study over 13 years. // BMC Gastroenterol., 2013; 13: 104
- Mizuno S., Miki I., Ishida T., Yoshida M., Onoyama M., Azuma T., Habu Y., Inokuchi H., Ozasa K., Miki K., Watanabe Y. (2010) Prescreening of a high-risk group for gastric cancer by serologically determined *Helicobacter pylori* infection and atrophic gastritis. // Dig. Dis. Sci., 2010; 55: 3132–37.
- Kodashima S., Miki K., Fujishiro M., Yahagi N., Koike K. (2010) Usefulness of a new gastric cancer screening program using the combination assay of serum anti-*Helicobacter pylori* IgG antibody and the serum pepsinogen levels. // Am. J. Gastroenterol., 2010; 105: S38.
- Weck M. N., Brenner H. Prevalence of chronic atrophic gastritis in different parts of the world. // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2006; 15(6):1083–94.
- Agreus L., Kuipers E. J., Kupcinskas L., Malfertheiner P., Di Mario F., Leja M. et al. Rationale in diagnosis and screening of atrophic gastritis with stomach-specific plasma biomarkers. // Scand J Gastroenterol., 2012; 47: 136–147
- Storskrubb T., Aro P., Ronkainen J., Sipponen P., Nyhlin H. et al. Serum biomarkers provide an accurate method for diagnosis of atrophic gastritis in a general population: the Kalixanda study. // Scand J Gastroenterol, 2008; 43: 1448–55.
- Syrjanen K. J., Sipponen P., Harkonen M., Peetsalu A. and Korpela S. Accuracy of GastroPanel testing in detection of atrophic gastritis. // Eur J Gastroenterol Hepatol., 2015; 27: 102–104
- Leja M., Kupcinskas L., Funka K., Sudraba A., Jonaitis L. et al. Value of gastrin-17 in detecting antral atrophy. // Adv Med Sci., 2011; 56:145–150
- Белковец А. В., Курилович С. А., Решетников О. В., Рагино Ю. И., Щербакова Л. В. Распространенность и особенности фундального атрофического гастрита в популяции с высоким уровнем *Helicobacter pylori* инфекции. // Эксп. Клин. Гастроэнтерология, 2016; 133(9): 8–13.
- Belkovets A. V., Kurilovich S. A., Reshetnikov O. V., Ragino Yu. I., Shcherbakova L. V. Prevalence and peculiarity of corpus gastritis in population with high level of *Helicobacter pylori*-infection. // Exp. Clin. Gastroenterol., 2016; 133(9):8–13