

Биомаркеры желудочной атрофии у пациентов с раком желудка

А.В. Белковец¹, С.А. Курилович^{1,2}, Ю.И. Рагино¹, Л.В. Щербакова¹,
О.В. Черемисина³, Н.В. Чердынцева^{3,4}, Н.А. Андриюшина⁵, М.И. Воевода¹

¹Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН»,
г. Новосибирск, Российская Федерация

²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Новосибирск, Российская Федерация

³Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, г. Томск, Российская Федерация

⁴Томский государственный университет, г. Томск, Российская Федерация

⁵Негосударственное учреждение здравоохранения «Дорожная клиническая больница на станции Новосибирск-главный» ОАО РЖД, г. Новосибирск, Российская Федерация

Biomarkers of gastric atrophy at stomach cancer

A.V. Belkovets¹, S.A. Kurilovich^{1,2}, Yu.I. Ragino¹, L.V. Scherbakova¹, O.B. Cheremisina³,
N.V. Cherdyntseva^{3,4}, N.A. Andryushina⁵, M.I. Voyevoda¹

¹ Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

² Novosibirsk state medical university of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation

³ Tomsk Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation

⁴ National Research Tomsk State University, Tomsk, Russian Federation

⁵ Road clinical hospital at station Novosibirsk-main of Open Society «Russian railways», Novosibirsk, Russian Federation

Актуальность. Атрофический гастрит (АГ) — основное предраковое состояние рака желудка (РЖ), в диагностике и скрининге которого широко используют неинвазивные биомаркеры (пепсиногены, гастрин-17), однако сведения о них при РЖ противоречивы.

Цель исследования. В «серии случаев» оценить показатели биомаркеров желудочной атрофии и некоторые факторы риска развития РЖ разной локализации, морфологии и стадии.

Материал и методы. В исследование дизайна «серия случаев» включены 85 пациентов с РЖ (48 мужчин и 37 женщин, средний возраст 61,2±13,6 года), последовательно обращавшихся в два лечебных учреждения. Проведено анкетирование всех больных с включением вопросов о курении

Background. Atrophic gastritis (AG), being the basic premalignant condition for the stomach cancer (SC), is commonly diagnosed and screened for by noninvasive biomarkers (pepsinogens, gastrin-17), however the data on those biomarkers at SC is inconsistent.

Aim of investigation. To evaluate the markers of stomach atrophy along with risk factors of SC of different localization, histological type and stage in the «case series» study.

Material and methods. Original investigation was designed as «case series», that included 85 patients with SC (48 m and 37 f, mean age 61.2±13.6 years) who were consistently referred to two medical institutions. All patients underwent interviewing the questionnaire concerning smoking and alcohol consumption, presence of gastroenterological symptoms and family history.

Белковец Анна Владимировна — кандидат медицинских наук, заведующая клиникой, старший научный сотрудник лаборатории гастроэнтерологии НИИ ТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН. Контактная информация: belkovets@gmx.de; 630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, д. 175/1

Belkovets Anna V. — MD, head of the clinic, senior research associate of laboratory of gastroenterology, Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk. Contact information: belkovets@gmx.de; 630089. Novosibirsk, B. Bogatkova St., 175/1

Поступила: 06.12.2017 / Received: 06.12.2017

и потреблении алкоголя, наличии гастроинтестинальных симптомов и наследственности. Образцы сыворотки крови тестировали с помощью набора диагностикомов для иммуноферментного анализа «ГастроПанель» («Biohit Plc», Финляндия). В оценке биомаркеров АГ использовали пороговые значения, рекомендуемые производителем.

Результаты. Диагноз РЖ у 67,9% больных установлен на III и IV стадиях заболевания. Опухолевой процесс у большинства больных (у 63,5%) локализовался в теле желудка. Инфекция *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) выявлена при серологическом исследовании у 74,1% больных, у 15,1% которых была предпринята попытка провести эрадикационную терапию. У 90,6% больных выявлена аденокарцинома с разной степенью дифференцировки, преимущественно (у 57,6%) низкой. Перстневидно-клеточный рак диагностирован у 7,1% больных, недифференцированная опухоль — у 2,4%. Уровень пепсиногена I (ПГИ) ниже 50 мкг/л, свидетельствующий о фундальной атрофии разной степени выраженности, установлен у 43,2% больных. Достоверно низкие показатели ПГИ определены у пациентов с РЖ и морфологически подтвержденной атрофией. Различий в уровнях биомаркеров в зависимости от локализации опухолевого процесса, морфологического варианта РЖ и стадии заболевания не выявлено.

Выводы. В исследовании «серия случаев» установлены высокая частота поздней диагностики РЖ с преобладанием его корпусной локализации и наиболее злокачественных форм. Инфекция *H. pylori* серологически выявлена у большинства пациентов, но попытки провести эрадикационную терапию были предприняты только у 15%. Фундальная атрофия серологически диагностирована более чем у 40% больных, но связь ее развития с локализацией, стадией и морфологическим вариантом опухоли не установлена.

Ключевые слова: рак желудка, атрофический гастрит, неинвазивная диагностика, пепсиногены, *Helicobacter pylori*.

Blood serum samples were analyzed using ELISA test kits «GastroPanel» («Biohit Plc», Finland). Manufacturer recommended threshold levels were used at diagnostics of AG.

Results. The diagnosis of SC of the III to IV stage was established in 67.9% of patients. The most common location of the neoplasm was the stomach body (63.5%). *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection was revealed by serological method in 74.1% of cases, of which in 15.1% the attempt of eradication treatment was carried out. In 90.6% of patients the adenocarcinoma of different differentiation grade was diagnosed, low degree of differentiation was the most common (57.6%). Signet-ring cell carcinoma was diagnosed in 7.1% of patients, undifferentiated tumor — in 2.4%. Pepsinogen-I (PGI) level under 50 mcg/l was found in 43.2% of patients, indicating different degrees of fundic atrophy. Significantly lower PGI scores were detected in SC patients with histologically verified atrophy. No significant differences in biomarker levels according to tumor location, histological type of SC and tumor stage were found.

Conclusions. The «case series» study demonstrated high rate of late SC diagnostics with predominance of corpus location and the most malignant types. *H. pylori* infection was diagnosed in serologically in the most of patients, however attempts for eradication therapy was carried out only in 15% of patients. Fundic atrophy was diagnosed by serological tests in over 40% of patients, however no association with location, stage and morphological type of the tumor was established.

Key words: stomach cancer, atrophic gastritis, noninvasive diagnosis, pepsinogens, *Helicobacter pylori*.

Для цитирования: Белковец А.В., Курилович С.А., Рагино Ю.И., Щербаклова Л.В., Черемисина О.В., Чердынцева Н.В., Андрияшина Н.А., Воевода М.И. Биомаркеры желудочной атрофии у пациентов с раком желудка. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2018; 28(2):24-32 DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-2-24-32

For citation: Belkovets A.V., Kurilovich S.A., Ragino Yu.I., Scherbakova L.V., Cheremisina O.V., Cherdyntseva N.V., Andryushina N.A., Voyevoda M.I. Biomarkers of gastric atrophy at stomach cancer. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol 2018; 28(2): 24-32 DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-2-24-32

Введение

Несмотря на существенное снижение заболеваемости раком желудка (РЖ) и смертности больных с этой патологией в мире за последние 70 лет, РЖ занимает четвертое место по заболеваемости и второе — по смертности среди всех злокачественных новообразований (ЗНО) [1].

В зависимости от локализации аденокарциномы желудка подразделяют на проксимальные (карди-

альные) и дистальные, различающиеся по частоте развития в разных популяциях в зависимости от географического региона, расовой принадлежности больных и социально-экономических условий их жизни [2]. В последние десятилетия наблюдается снижение заболеваемости дистальным РЖ и увеличение заболеваемости кардиальным РЖ, особенно мужчин, проживающих в западных странах [3, 4], что связано прежде всего со снижением распространенности инфекции, вызываемой

Helicobacter pylori (*H. pylori*), в этих странах и увеличением заболеваемости гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и частоты возникновения её последствий [5].

Что касается РЖ, то самая высокая заболеваемость наблюдается в странах Восточной Азии, Восточной Европы и Южной Америки, в то время как в западных странах она намного ниже [6]. Миграция из регионов, где высок риск развития РЖ, в регионы, в которых риск низкий, например из Японии в США, демонстрирует значимое снижение риска развития РЖ у японских мигрантов, что свидетельствует о важном влиянии факторов окружающей среды, уклада жизни и особенностей питания на риск развития РЖ [7]. В структуре заболеваемости ЗНО в России РЖ устойчиво занимает лидирующие позиции. В 2012 г. заболеваемость РЖ мужчин и женщин составила 26,1 случая на 100 000 (32,0 для мужчин и 21,0 для женщин) при среднем возрасте больных 67,2 года [8]. Соотношение минимальных и максимальных показателей заболеваемости РЖ в разных регионах нашей страны широко варьирует и достигает 6-кратных значений у мужчин и 3-кратных у женщин [8]. Несмотря на существенное снижение смертности при РЖ в большинстве регионах мира, включая Россию, РЖ остаётся заболеванием с плохим прогнозом и высокой смертностью [8].

В западных странах широко используют классификацию, предложенную P. Lauren [9] в 60-х годах прошлого столетия, в которой выделены два основных гистологических типа РЖ — интестинальный (кишечный) и недифференцированный, или диффузный. Интестинальные опухоли характеризуются экзофитным ростом и предшествующим *атрофическим гастритом* (АГ) с кишечной метаплазией, чаще возникает у мужчин, представителей негроидной расы и в старших возрастных группах (с пиком заболеваемости между 50 и 70 годами). РЖ диффузного типа обычно развивается при пангастрите без атрофии, с одинаковой частотой наблюдается у мужчин и женщин, чаще в молодом возрасте.

Поскольку в начальных стадиях заболевания симптомы часто отсутствуют или имеют неспецифический характер, РЖ обычно диагностируют поздно. В поздних стадиях лечебные мероприятия, как правило, ограничены и многим пациентам проводят только паллиативную терапию. В связи с этим чрезвычайно важна своевременная диагностика предраковых изменений слизистой оболочки желудка и раннего РЖ, а разработка скрининговых программ является важным шагом на пути решения этой проблемы. Так, в Японии благодаря принятым национальным программам по борьбе с раком и проведению массового скрининга, включающего и серологические методы, достигнута самая высокая выживаемость при РЖ

в мире, составляющая 53%, в других странах этот показатель не превышает 20% [10].

Хронический АГ является основным предраковым заболеванием желудка и ассоциирован с образованием двух типов опухолей: интестинального РЖ и карцинома желудка I типа, в основе развития которых лежат разные патофизиологические механизмы [6]. Доказано, что хроническое воспаление слизистой оболочки желудка, вызванное инфекцией *H. pylori*, прогрессирует в АГ, кишечную метаплазию, дисплазию и интестинальный РЖ [6]. Этот многостадийный процесс продолжается в течение десятилетий с уменьшением временных промежутков с каждым последующим этапом. В диагностике и скрининге АГ широко используют неинвазивные биомаркеры. В случае локализации АГ в теле и дне желудка плазменный уровень *пепсиногена I* (ПГИ) и/или соотношение пепсиногенов (ПГИ/ПГII) всегда снижаются. Уровень гастрин-17 повышен, если АГ ограничен телом и дном желудка, и понижен, если атрофия развивается в антральном отделе и теле желудка [11].

Риск заболеть РЖ у лиц, инфицированных *H. pylori*, в 2–6 раз выше, чем у неинфицированных [12, 13], поэтому в 1994 г. Международное агентство по изучению рака (International Agency for Research on Cancer) классифицировало *H. pylori* как канцероген 1-го класса, таким образом отведя этой инфекции роль важного пускового триггера в процессе канцерогенеза дистального РЖ [14]. В странах с высоким уровнем заболеваемости РЖ, как правило, широко распространена инфекция *H. pylori* [15]. При оценке риска развития РЖ на основании показателей биомаркеров в 10-летнем проспективном исследовании, в которое были включены 5209 «асимптомных» японцев среднего возраста, высокий уровень антител к *H. pylori* и низкий уровень ПГИ и/или соотношения ПГИ/ПГII явились значимыми предиктивными факторами РЖ [16]. При уровне ПГИ 30 мкг/л и ниже отношение шансов составило 3,5 (95% CI: 2,0–6,4), а при соотношении ПГИ/ПГII 3 и ниже — 3 (95% CI: 2,5–7,3) [16].

РЖ — мультифакториальное заболевание. Факторы окружающей среды, образ жизни и режим питания также влияют на риск канцерогенеза. Получены доказательства того факта, что при увеличении употребления солёной пищи и нитратов и уменьшении количества свежих фруктов и овощей в пищевом рационе повышается риск развития РЖ [17]. К другим факторам риска развития РЖ относят курение, предшествующее оперативное вмешательство на желудке [18], вирус Эпштейна–Барр [19].

Цель настоящего исследования — в «серии случаев» оценить показатели биомаркёров атрофии и некоторые факторы риска разви-

тия РЖ (включая курение, употребление алкоголя и наследственность) у жителей Западной Сибири.

Материал и методы исследования

В исследование включены 85 больных РЖ в возрасте от 27 до 92 лет (средний возраст $61,2 \pm 13,6$ года): 48 мужчин (средний возраст $60,2 \pm 14,1$ года) и 37 женщин (средний возраст $62,5 \pm 12,9$ года). Это были пациенты, последовательно обращавшиеся в два лечебных учреждения Западной Сибири, преимущественно европеоиды, только 9 человек оказались монголоидами (якуты, тувинцы, буряты). Кроме стандартных исследований, необходимых для установления диагноза, проведено анкетирование всех пациентов с включением вопросов о курении, потреблении алкоголя и наличии гастроинтестинальных симптомов. Составлена родословная больных и получены образцы венозной крови. После центрифугирования сыворотку и сгусток замораживали и хранили при температуре -20°C .

Образцы сыворотки тестировали с помощью набора диагностикумов для иммуноферментного анализа «ГастроПанель» («Biohit Plc», Финляндия). Фундальную атрофию оценивали как выраженную, если уровень ПП1 был ниже 30 мкг/л , и как умеренную при уровне ПП1 $31\text{--}50\text{ мкг/л}$. Концентрацию ПП1 ниже 3 мкг/л считали низкой. Учитывали также соотношение ПП1/ПП2 (критерий атрофии менее 3). Антральную атрофию оценивали как выраженную при уровне гастрин-17 ниже 1 пмоль/л . Тест на наличие IgG-антител к *H. pylori* считали положительным при уровне выше 42 EIU.

Статистическая обработка проведена с применением программы SPSS (версия 11.0). Описательный анализ числовых характеристик при нормальном распределении признаков включал *средние значения* (M) и *стандартное отклонение* (σ), а при ненормальном распределении показателя полученные результаты представлены в виде *медианы* (Me) и *межквартильного размаха* (25%; 75%). Достоверность различий для средних величин оценивали по критериям Фишера (F) и Стьюдента (t). Критерием статистической достоверности был уровень $p < 0,05$.

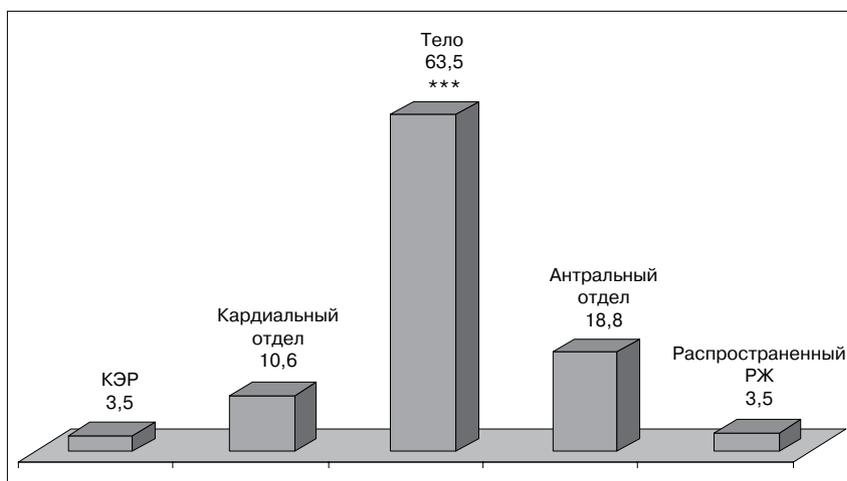
Программа исследования рассмотрена и одобрена комитетом по этике НИИ терапии и профилактической медицины СО РАМН (протокол № 41 от

30.10.2012 г.), каждый пациент подписал бланк информированного согласия на участие в исследовании.

Результаты исследования и их обсуждение

С 70-х годов прошлого столетия снизилась заболеваемость дистальным РЖ и повысилась заболеваемость кардиальным РЖ, особенно среди мужчин в западных странах, в частности в Великобритании и США проксимальный РЖ выявляют у половины больных РЖ [3, 4]. В настоящем исследовании кардиальный РЖ диагностирован только у 10,6% больных. У пациентов с РЖ опухолевый процесс чаще локализовался в теле желудка (63,5% больных), чем в антральном (18,8%, $p < 0,001$) и кардиальном (10,6%, $p < 0,001$) отделах. У 3 (3,5%) больных опухоль распространялась на несколько отделов. *Кардиоэзофагеальный рак* (КЭР) диагностирован у 3 (3,5%) больных (см. рисунок).

Это соответствует мнению, согласно которому в регионах, где отмечается высокая распространённость инфекции *H. pylori*, преобладает дистальный тип РЖ. Согласно официальной статистике, в Российской Федерации в 2016 г. зарегистрировано 37135 новых случаев развития РЖ, при этом умерло 29549 больных РЖ, что свидетельствует о низкой выживаемости в связи с поздней диагностикой РЖ и отсутствием скрининга предраковых состояний [20]. В настоящее время сохраняются тенденции, отмеченные 5 лет назад: у 66% больных РЖ диагностируют на III и IV стадиях и лишь 6,8% пациентов с впервые диагностированным РЖ выявляют во время профилактических осмотров [8]. По данным регистра



Локализация опухоли в желудке у больных, включенных в исследование, %
*** $p < 0,001$

Application of the neoplasm in the stomach in patients enrolled to the study. *** $p < 0,001$

рака в Новосибирске, РЖ диагностируют на III и IV стадиях у 70% больных [21].

В настоящем исследовании «серия случаев» (при последовательном обращении пациентов в два лечебных учреждения) диагноз РЖ был впервые установлен на III и IV стадиях у 64,2% больных без гендерных различий, у 47,1% выявлены метастазы в лимфатических узлах, у 26,4% — отдалённые метастазы, причём у мужчин их обнаруживали чаще (у 71,4%), чем у женщин (у 28,6%, $p=0,03$).

В отсутствие активного выявления раннего РЖ и предраковых состояний поздняя диагностика РЖ может быть связана со стертой клинической картиной заболевания, особенно на начальных стадиях. Так, только у 24,6% пациентов отмечалась боль в эпигастральной области, обуславливавшая необходимость вмешательства и влияющая на повседневную жизнь. У пациентов с эпигастральной болью и без неё опухоль чаще была локализована в теле желудка, чем в кардиальном ($p=0,001$) и антральном ($p=0,03$) отделах. Средние показатели биомаркеров «ГастроПанели» не различались у пациентов с болью и без неё. При РЖ III и IV стадий больше пациентов с болью в эпигастральной области, чем без неё (85,7% vs 14,3%, $p=0,02$ и 78,9% vs 21,1%, $p<0,001$).

Жалобы на частую и длительную изжогу предъявляли 15 (24,6%) больных независимо от локализации опухолевого процесса. Кислая отрыжка отмечена также у 24,6% больных при более частой локализации опухоли в теле желудка (66,7%), чем в антральном отделе (26,7%, $p=0,04$) и при КЭР (6,7%, $p=0,002$). Средние показатели биомаркеров «ГастроПанели» не различались у пациентов с регургитацией и без неё. У 13 (21,3%) больных наблюдалась частая и длительная тошнота без рвоты. При кардиальном РЖ тошнота возникала чаще (у 87,5%). Кровь в кале или чёрный кал отметили 7 (11,7%) больных.

У 41,2% пациентов установлена отягощённая наследственность по ЗНО: у 18 (21,2%) пациентов по РЖ (родственники первой и второй линии родства) и у 17 (20,0%) — по раку других локализаций. О наличии онкологических заболеваний в семье и у родственников не знали 27,1% пациентов. Таким образом, у 1/3 части пациентов выявлена отягощённая наследственность по РЖ, в связи с чем необходимо проводить скрининг предраковых состояний при любом обращении пациента в поликлинику. Однако, к сожалению, РЖ на III и IV стадиях выявлен у 65,2% пациентов с отягощённой наследственностью по ЗНО и у 88,9% пациентов с отягощённым семейным анамнезом по РЖ.

Согласно имеющимся данным, около 90% опухолей желудка составляют аденокарциномы, что подтверждают также результаты проведенного нами исследования: аденокарциномы составили

90,6%, из них доля аденокарцином с низкой степенью дифференцировки — 57,6%, включая 18,8% аденокарцином с наличием перстневидных клеток. У 6 (7,1%) больных диагностирована аденокарцинома без указания степени дифференцировки, у 16 (18,8%) — умеренно дифференцированная и у 6 (7,1%) — высокодифференцированная аденокарцинома. Диффузный тип рака обычно представлен недифференцированной карциномой и перстневидно-клеточным раком, реже — низкодифференцированной карциномой. Перстневидно-клеточный рак выявлен у 7,1% больных, недифференцированная опухоль — у 2,4%.

Высокая заболеваемость РЖ, как правило, коррелирует с высоким распространением инфекции *H. pylori* [15]. В ряде исследований «случай—контроль» продемонстрирована значимая связь между наличием инфекции *H. pylori*, выявленной серологически, и риском развития РЖ. У серопозитивных субъектов риск был в 2,1–16,7 раза выше, чем у серонегативных индивидуумов [22, 23]. Результаты проспективных исследований также свидетельствуют о связи между наличием инфекции *H. pylori* и риском развития РЖ [15, 24]. Так, при наблюдении за 1526 субъектами в Японии РЖ развился у 2,9% и только у инфицированных [24].

В ранее проведённом нами проспективном популяционном исследовании не выявлено связи между наличием антител к *H. pylori* и риском развития РЖ как при однофакторном, так и при многофакторном анализе [25]. Возможно, это связано с высокой распространённостью инфекции *H. pylori* и в группе больных РЖ, и в контрольной группе. В настоящем исследовании 74,1% пациентов с РЖ также были серопозитивными по IgG *H. pylori*, но эрадикационная терапия была проведена только 15,1%, из них лишь у 2 (18,2%) больных антитела к *H. pylori* не выявлены, в то время как у остальных установлен диагностический титр антител (81,8%, $p=0,07$). Однако необходимо отметить, что серологический метод не пригоден для контроля за эрадикацией, так как антитела могут сохраняться длительное время после лечения.

При любой локализации РЖ выявлено больше *H. pylori*-позитивных пациентов, чем *H. pylori*-негативных, при этом у большинства инфицированных пациентов опухоль локализовалась в теле желудка (69,8%, $p<0,001$). Необходимо отметить, что многие пациенты не были осведомлены о том, что такое инфекция *H. pylori*, эрадикационная терапия и для чего ее проводят, чем можно объяснить низкую приверженность к лечению и неудовлетворительные результаты терапии. Доказано, что ранняя эрадикация *H. pylori* достаточна для предотвращения развития дистального РЖ в случае исключения перед лечением наличия неопластических изменений или таких предраковых

состояний, как АГ, кишечная метаплазия и дисплазия [26].

Перспективные исследования продемонстрировали выраженное дозозависимое влияние курения на риск развития РЖ [27]. В настоящем исследовании большинство (72,5%) пациентов отрицали курение в прошлом или в настоящее время и лишь 27,5% пациентов (19: 18 мужчин и 1 женщина) указали на то, что курили ранее или курят в настоящее время. Как у курящих, так и у некурящих пациентов опухоль наиболее часто локализовалась в теле желудка.

Значительно меньше данных о связи между потреблением алкоголя и риском развития РЖ [28]. В настоящем исследовании основная часть пациентов с РЖ употребляли алкоголь эпизодически (1–2 раз в месяц или несколько раз в году) (45,5%) или не употребляли совсем (36,4%) в течение последнего года перед обследованием в сравнении с больными, регулярно употреблявшими алкоголь (один раз в неделю и ежедневно) (18,1%, $p=0,001$ и $p=0,02$ соответственно). Возможно, в группу абстинентов вошли лица, ранее употреблявшие алкоголь и прекратившие его приём в связи с болезнью. Различий в частоте употребления алкоголя при разных локализациях опухолевого процесса не выявлено, кроме группы больных раком тела желудка, в которой было достоверно больше лиц, эпизодически употреблявших алкоголь, в сравнении с теми, кто принимал его регулярно (47,6% vs 21,4%, $p=0,01$).

Результаты оценки уровня биомаркеров атрофии у пациентов с РЖ достаточно противоречивы. Так, в одном индийском исследовании с включением 30 пациентов с РЖ без выделения интестинальной и диффузной форм рака средний уровень ПГИ и соотношение ПГИ/ПГII в группе больных с РЖ оказались статистически ниже ($87,2 \pm 42,4$ мкг/л и 4,3), чем в контрольной группе ($158,1 \pm 78,9$ мкг/л и 7,2, $p < 0,001$), но в пределах нормальных значений, рекомендованных производителем («Biohit», Финляндия). Более того, отрезные точки (cut off value) биомаркеров

в диагностике РЖ были очень высокими: для ПГИ 115,3 мкг/л (Se 83,3%, Sp 66,7%) и для соотношения ПГИ/ПГII 6,25 (Se 87,7%, Sp 73,3%) [29]. В этой работе средние показатели биомаркеров у здоровых, как и отрезные точки для прогноза РЖ, значительно выше показателей, полученных в ранее проведенных нами эпидемиологических исследованиях [25]. Индийские авторы объясняют это возможными различиями в массе париетальных клеток в разных популяционных группах. В настоящем исследовании мы анализировали показатели биомаркеров атрофии только в группе пациентов с РЖ (без группы сравнения). Средние показатели биомаркеров «ГастроПанели»: ПГИ, ПГII, гастрин-17 и соотношение ПГИ/ПГII, у пациентов с РЖ были в пределах референсных значений, но при большом индивидуальном разбросе (см. таблицу) и отсутствии гендерных различий.

При этом более чем у 43,2% обследованных уровень ПГИ соответствовал наличию у них фундальной атрофии, преимущественно выраженной (32,1% с уровнем ПГИ менее 30 мкг/л и 11,1% с ПГИ 31–50 мкг/л). У 2 больных серологически выявлена мультифокальная атрофия, еще у 2 низкие показатели ПГИ и гастрин-17 были зафиксированы после гастрэктомии. Не очень понятным и вызвавшим удивление стало выявление у нескольких больных РЖ (у 2 мужчин с РЖ в теле и кардиальном отделе) крайне высоких значений ПГИ (выше 400 мкг/л). Поскольку раньше, при тестировании более чем тысячи сывороток, ни в эпидемиологических исследованиях, ни в клинической практике [30] мы не наблюдали такого феномена, был проведен повторный анализ и исключены ошибки и возможные технические погрешности (при заборе крови, хранении сывороток и др.). В таких случаях требуется экспертная оценка морфологического материала.

Нормальные уровни пепсиногенов при РЖ обнаруживали и другие авторы. Так, в исследовании, проведенном J.V. So и соавт. [31], 46 пациентов с РЖ и 70 человек из контрольной группы

Средние показатели биомаркеров «ГастроПанели» в общей группе пациентов с раком желудка
Mean values of «GastroPanel» biomarkers in the total group of stomach cancer patients

Показатели «ГастроПанели» «GastroPanel» scores	Среднее значение (M±δ) Me (25%; 75%) Mean (M±δ) Me (25%; 75%)
ПГИ, мкг/л PGI, mcg/l	93,8±97,8 70,4 (20,2; 133,2)
ПГII, мкг/л PGII, mcg/l	20,1±26,9 12,0 (6,5; 22,5)
ПГИ/ ПГII PGI/PGII	6,4±5,3 5,4 (2,2; 9,2)
Гастрин-17, пмоль/л Gastrin-17, pmol/l	19,2±19,4 11,6 (3,9; 28,2)

в течение одного года находились под наблюдением, в процессе которого у них измеряли уровни сывороточных пепсиногенов. Средний уровень ПГИ у пациентов с РЖ и в контрольной группе оказался достаточно высоким: 83,5 и 60,9 мкг/л соответственно. В одном российском исследовании при анализе сывороток крови больных с аденокарциномой желудка и условно здоровых лиц без ЗНО установлено, что уровни ПГИ и ПГII, а также соотношение ПГИ/ПГII у них не различались [32].

Исследовательской группой под руководством проф. P. Malfertheiner [33] была проведена оценка уровней серологически выявленных маркеров атрофии при РЖ. В анализ были включены 59 пациентов с интестинальным РЖ и 59 — с диффузным типом согласно классификации Laugen, а также выделены субгруппы по локализации опухолей: дистальные и проксимальные. Забор биоптатов осуществляли также из слизистой оболочки, окружающей опухоль. У пациентов с интестинальным РЖ в сочетании с признаками атрофии слизистой оболочки и наличием кишечной метаплазии показатели ПГИ и соотношения ПГИ/ПГII были статистически ниже, чем у пациентов без атрофии [33]. У пациентов с диффузным РЖ значение соотношения ПГИ/ПГII оказалось значимо выше, чем у больных интестинальным РЖ (10,4 vs 6,8, $p=0,003$) [33].

В проведенном нами исследовании не выявлено статистически значимых различий при сравнении двух групп больных: с аденокарциномой разной степени дифференцировки и с низкодифференцированной аденокарциномой, включающей перстневидные клетки, перстневидно-клеточным раком и недифференцированной опухолью. Также не выявлено различий в уровнях ПГИ в зависимости от локализации опухоли (проксимальная или дистальная) и при разных стадиях заболевания.

Таким образом, определяющим фактором для низких показателей пепсиногенов у пациентов с РЖ в немецком исследовании были атрофия слизистой оболочки желудка и CagA-позитивность *H. pylori*. Это подтверждают и результаты настоящего исследования, в котором выявлены достоверно низкие средние показатели ПГИ у пациентов с РЖ и морфологически подтвержденной атрофией (в тех случаях, когда получали биоптаты из слизистой оболочки, окружающей опухоль). Так, самый высокий средний показатель ПГИ был установлен у пациентов с кардинальным РЖ — $124,0 \pm 141,8$ мкг/л, а самый низкий — у пациентов с морфологически подтвержденной фундальной атрофией — $36,2 \pm 63,5$ мкг/л ($p=0,04$). Достоверные различия были выявлены также между средними показателями ПГИ у пациентов с РЖ и морфологически подтвержденной атрофией и пациентов с раком в теле ($p=0,04$) и в антральном отделе ($p=0,04$) желудка. У паци-

ентов с опухолью в теле желудка уровень ПГИ до 50 мкг/л (признак умеренной и выраженной фундальной атрофии) выявляли достоверно чаще, чем выше 160 мкг/л (47,2% против 13,2%, $p<0,001$), а при локализации опухоли в антруме достоверно чаще фиксировали уровень ПГИ в пределах от 51 до 160 мкг/л (56,3%), чем выше 160 мкг/л (18,8%, $p=0,04$).

При проведении корреляционного анализа по Спирману установлены связи, схожие с полученными нами в эпидемиологическом исследовании [34]: уровня ПГИ с возрастом — отрицательная ($r=-0,233^*$, $p=0,037$), уровня гастрин-17 с возрастом — положительная ($r=0,221^*$, $p=0,047$), между уровнями ПГИ и ПГII — положительная ($r=0,589^{**}$, $p<0,001$). У лиц моложе 40 лет соотношение ПГИ/ПГII было в 2 раза выше ($11,5 \pm 6,3$), чем у пациентов старше 40 лет ($5,9 \pm 4,9$, $p=0,007$), что также характерно для популяции.

На основании результатов мета-анализа с оценкой более 40 исследований, включавших 300000 человек, K. Miki и соавт. [35] сделали заключение, что тесты на определение сывороточных пепсиногенов менее ценны для скрининга РЖ, чем для идентификации пациентов с предраковыми изменениями, т.е. с высоким риском развития РЖ.

Выводы

Исследование «серия случаев» рака желудка показало преобладание корпусной локализации рака желудка при высокой частоте наиболее злокачественных форм; высокий уровень инфицированности пациентов *H. pylori*, но редкие попытки проведения эрадикационной терапии при общей низкой информированности больных об инфекции и необходимости её эрадикации; недоучет в амбулаторной практике отягощенной наследственности по раку желудка как независимого фактора риска развития этого заболевания; диагностирования рака желудка преимущественно в запущенных стадиях.

Не выявлено связи уровня пепсиногенов с локализацией, стадией и морфологическим типом опухоли. Средние значения биомаркеров функционального состояния желудка были в пределах референсных значений, но более чем в 40% случаев они соответствовали фундальной атрофии разной степени выраженности. Эти изменения, как и при отягощенной по раку наследственности, могли быть выявлены на стадии предрака или раннего рака желудка, поэтому эти случаи нужно рассматривать как упущенную возможность.

Работа выполнена в рамках ГЗ № 0324-2018-0002.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Список литературы/References

- Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 7-14 June 1994. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 1994;61:1-241.
- Crew K.D., Neugut A.I. Epidemiology of gastric cancer. World J Gastroenterol 2006 Jan 21; 12(3):354-62.
- Blot W.J., Devesa S.S., Kneller R.W., Fraumeni J.F. Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. JAMA 1991; 265:1287-9.
- Brown L.M., Devesa S.S. Epidemiologic trends in esophageal and gastric cancer in the United States. Surg Oncol Clin N Am 2002; 11:235-56.
- Raghunath A., Hungin A.P., Wooff D., Childs S. Prevalence of *Helicobacter pylori* in patients with gastro-oesophageal reflux disease: systematic review. Br Med J 2003; 326:737.
- Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process. First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. Cancer Res 1992 Dec 15; 52(24):6735-40.
- McMichael A.J., McCall M.G., Hartshorne J.M., Woodings T.L. Patterns of gastro-intestinal cancer in European migrants to Australia: the role of dietary change. Int J Cancer 1980; 25:431-7.
- Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 году. М.; 2014. 226 с. [Davydov M.I., Aksel Ye.M. Statistical data on malignant neoplasms in Russia and CIS countries in 2012. M.; 2014. 226 p.]
- 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.
- Zheng H., Takahashi H. Pathobiological characteristics of intestinal and diffuse-type gastric carcinoma in Japan: an immunostaining study on the tissue microarray. J Clin Pathol 2007; 60:273-7.
- Agréus L., Kuipers E. J., Kupcinskas L., Malfertheiner P. et al. Rationale in diagnosis and screening of atrophic gastritis with stomach-specific plasma biomarkers. Scand J Gastroenterol 2012; 47(2):136-47.
- Пасечников В.Д., Чуков С.З. Предраковые изменения желудка и возможности эрадикационной терапии в профилактике *H. pylori*-ассоциированного рака желудка. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2006; 3:52-7 [Pasechnikov V.D., Chukov S.Z. Stomach premalignant conditions and potential of eradication therapy to prevent *H.pylori*-associated stomach cancer. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol 2006; 3:52-7].
- An international association between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. The Eurogastt Study Group. Lancet 1993; 341:1359-62.
- Schlemper R.J., Riddell R.H., Kato Y., Borchard F., Cooper H.S. et al. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. Gut 2000 Aug; 47(2):251-5.
- Parsonnet J. The incidence of *Helicobacter pylori* infection. Aliment Pharmacol Ther 1995; 9 (Suppl 2):45-51.
- 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; 123:917-26.
- Sanduleanu S., Jonkers D., De Bruine A., Hameeteman W., Stockbrugger R.W. Non-*Helicobacter pylori* bacterial flora during acid-suppressive therapy: differential findings in gastric juice and gastric mucosa. Aliment Pharmacol Ther 2001; 15:379-88.
- Stalnikowicz R., Benbassat J. Risk of gastric cancer after gastric surgery for benign disorders. Arch Intern Med 1990; 150:2022-6.
- Levine P.H., Stemmermann G., Lennette E.T., Hildesheim A., Shibata D., Nomura A. Elevated antibody titers to Epstein-Barr virus prior to the diagnosis of Epstein-Barr-virus-associated gastric adenocarcinoma. Int J Cancer 1995; 60:642-4.
- Злокачественные новообразования в России в 2016 г. (заболеваемость, смертность). Под ред. А.Д. Каприн, В.В. Стрaчунского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБНУ МИЦ радиологии МЗ России; 2018. 250 с. [Malignant neoplasms in Russia in 2016 (morbidity and mortality). ed.: A.D. Kaprin, V.V. Strachunsky, G.V. Petrova. M.: Gertsen Moscow oncological research institute, branch of National Medical Research Radiological Centre, Ministry of healthcare of the Russian Federation; 2018. 250 p.]
- Опенко Т.Г., Решетников О.В., Курилович С.А., Симонова Г.И. Рак желудка в Новосибирске на рубеже тысячелетий (тренды заболеваемости и смертности, возможности профилактики). Вopr onkol 2013; 59(6):708-13 [Openko T.G., Reshetnikov O.V., Kurilovich S.A., Simonova G.I. Stomach cancer in Novosibirsk at the millennium (trends of morbidity and mortality, options for prevention). Vopr onkol 2013; 59(6):708-13].
- Hu P.J., Mitchell H.M., Li Y.Y., Zhou M.H., Hazell S.L. Association of *Helicobacter pylori* with gastric cancer and observations on the detection of this bacterium in gastric cancer cases. Am J Gastroenterol 1994; 89:1806-10.
- Barreto-Zuniga R., Maruyama M., Kato Y., Aizu K., Ohta H., Takekoshi T., Bernal S.F. Significance of *Helicobacter pylori* infection as a risk factor in gastric cancer: serological and histological studies. J Gastroenterol 1997; 32:289-94.
- Uemura N., Okamoto S., Yamamoto S., Matsumura N., Yamaguchi S., Yamakido M. et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. N Engl J Med 2001; 345:784-9.
- Kurilovich S., Belkovets A., Reshetnikov O., Openko T., Malyutina S., Ragino Y. et al. Stomach-specific Biomarkers (GastroPanel) Can Predict the Development of Gastric Cancer in a Caucasian Population: A Longitudinal Nested Case-Control Study in Siberia. Anticancer Res 2016 Jan; 36(1):247-53.
- Kosunen T.U., Pukkala E., Sarna S., Seppälä K., Aromaa A., Knept P. et al. Gastric cancer in Finnish patients after cure of *Helicobacter pylori* infection: a cohort study. Int J Cancer 2011; 128:433-9.
- Koizumi Y., Tsubono Y., Nakaya N., Kuriyama S., Shibuya D., Matsuoka H., Tsuji I. Cigarette smoking and the risk of gastric cancer: a pooled analysis of two prospective studies in Japan. Int J Cancer 2004; 112:1049-55.
- Franceschi S., La Vecchia C. Alcohol and the risk of cancers of the stomach and colon-rectum. Dig Dis 1994; 12:276-89.
- Parthasarathy G., Maraju N.K., Kate V., Ananthakrishnan N., Sridhar M.G. Serum pepsinogen I and II levels in various gastric disorders with special reference to their use as a screening test for carcinoma stomach. Trop Gastroenterol 2007 Oct-Dec; 28(4):166-70.
- Белковец А.В., Курилович С.А., Решетников О.В., Рагино Ю.И., Щербакова Л.В. Неинвазивная диагно-

- стика фенотипа гастрита в клинической практике: анализ первой тысячи исследований. Экспер и клин гастроэнтерол 2015; 3:26-30 [Belkovets A.V., Kurilovich S.A., Reshetnikov O.V., Ragino Yu.I., Scherbakova L.V. Noninvasive diagnostics of gastritis phenotype in clinical practice: analysis of the first 1000 cases. Ekspert i klin gastroenterol 2015; 3:26-30].
31. So J.B., Yeoh K.G., Mochala S., Chachlani N., Ho J., Wong W.K., Mack P., Goh P.M. Serum pepsinogen levels in gastric cancer patients and their relationship with *Helicobacter pylori* infection: a prospective study. Gastric Cancer 2002;5(4):228-32.
32. Соснина А.В., Сорокина Н.Н., Аутеншлюс А.И., Морозов Д.В. и др. Взаимосвязь уровней пепсиногенов в сыворотке крови с патогистологическими параметрами аденом и аденокарцином желудка. Клинический журнал гастроэнтерологии и гепатологии 2013;2:21-3 [Sosnina A.V., Sorokina N.N., Autenshlus A.I., Morozov D.V. et al. Association of serum pepsinogen level with histological properties of stomach adenomas and adenocarcinomas. Klin labor diagn 2013; 2:21-3].
33. Bornschein J., Selgrad M., Wex T., Kuester D., Malfertheiner P. Serological assessment of gastric mucosal atrophy in gastric cancer. BMC Gastroenterol 2012; 12:10.
34. Белковец А.В., Курилович С.А., Решетников О.В., Рагино Ю.И., Щербаклова Л.В. Распространённость и особенности фундального атрофического гастрита в популяции с высоким уровнем *Helicobacter pylori* инфекции. Экспер и клин гастроэнтерол 2016; 133(9):8-13 [Belkovets A.V., Kurilovich S.A., Reshetnikov O.V., Ragino Yu.I., Scherbakova L.V. Prevalence and features of fundic atrophic gastritis in population with high rate of *Helicobacter pylori* infection. Ekspert i klin gastroenterol 2016; 133(9):8-13].
35. Miki K. Gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method. Gastric Cancer 2006; 9:245-53.